

Angio-RM morphologique et dynamique sans injection de contraste dans l'exploration des pathologies neurovasculaires à l'étage cervical et encéphalique

Hélène Raoult

▶ **To cite this version:**

Hélène Raoult. Angio-RM morphologique et dynamique sans injection de contraste dans l'exploration des pathologies neurovasculaires à l'étage cervical et encéphalique. Imagerie médicale. Université de Rennes 1, 2014. Français. NNT : . tel-01577420

HAL Id: tel-01577420
https://inria.hal.science/tel-01577420

Submitted on 25 Aug 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNÉE 2014

THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Génie biologique et médical

Ecole doctorale Vie-Agro-Santé

présentée par

Hélène RAOULT

Préparée à l'Unité/Projet VisAGeS U746
Vision, Action et Gestion d'information en Santé
INSERM-INRIA-IRISA

Angio-RM morphologique et dynamique sans injection de contraste dans l'exploration des pathologies neurovasculaires à l'étage cervical et encéphalique

Thèse soutenue à Rennes
le 8 Octobre 2014

devant le jury composé de :

Frank KOBER
CR, CRMBM, Marseille / *rapporteur*

Laurent PIEROT
PU-PH, CHU Reims / *rapporteur*

Christian BARILLOT
DR, INRIA-INSERM-IRISA / *examinateur*

Gilles BRASSIER
PU-PH, CHU Rennes / *examinateur*

Hubert DESAL
PU-PH, CHU Nantes / *examinateur*

Denis TRYSTRAM
PH, CH Saint-Anne Paris/ *examinateur*

Elise BANNIER
Physicienne IRM, CHU Rennes / *co-directrice de thèse*

Jean-Yves GAUVRIT
PU-PH, CHU Rennes / *directeur de thèse*

Table des matières

Valorisation Scientifique 2

Publications dans des revues à comité de lecture 2

Publication pédagogique 2

Communications en congrès 2

Introduction générale 4

Préambule 4

Problématique 6

Objectif général de la thèse 7

1 Enjeux cliniques et radiologiques 9

1.1 Enjeux cliniques 9

1.1.1 Sténoses carotidiennes 9

1.1.2 Malformations artério-veineuses encéphaliques 10

1.2 Enjeux radiologiques 19

1.2.1 Angiographie numérisée (artériographie) de référence 19

1.2.2 Séquences d'ARM de routine clinique à l'étage cervical 20

1.2.3 Séquences d'ARM de routine clinique à l'étage encéphalique 21

1.3 Caractéristiques des nouvelles séquences d'angio-RM sans injection 24

1.3.1 Principe, intérêts et inconvénients du balanced steady-state free precession (bSSFP) 24

1.3.2 Principe, intérêts et inconvénients de l'arterial spin labeling [17, 80, 81] 26

1.3.3 Séquence : NATIVE TrueFISP ARM à l'étage cervical 28

1.3.4 Séquence time-resolved spin-labeled MRA » (4D-SL MRA) ARM à l'étage encéphalique 29

2 Séquence à l'étage cervical : "unenhanced bSSFP carotid MRA" 35

2.1 Intérêts théoriques de la séquence 35

2.2 Optimisation de l'acquisition de la séquence 35

2.2.1 Stratégie de segmentation de l'espace k 35

2.2.2 Autres degrés de liberté de la séquence 37

2.2.3 Optimisation sur fantôme de sténose 37

2.2.4 Optimisation sur volontaires sains 38

2.3 Application clinique : sténose carotidienne 41

2.4 Conclusions 42

2.5 Perspectives 43

2.5.1 Optimisation de l'acquisition de la séquence de la séquence 43

2.5.2 Circuit sur objet-test 43
2.5.3 Analyse conjointe de la sténose artérielle et de la plaque d'athérome ? 44
3 Séquence à l'étage encéphalique : "time-resolved spin-labeled MRA" 45
3.1 Intérêts théoriques de la séquence 45
3.2 Optimisation de l'acquisition de la séquence 46
3.2.1 Degrés de liberté à l'acquisition de la séquence 46
3.2.2 Elargissement de la fenêtre d'acquisition au-delà d'un cycle cardiaque 48
3.2.3 Réduction du temps d'acquisition 49
3.2.4 Elargissement de la boite d'acquisition 50
3.3 Optimisation du post-traitement des données 51
3.3.1 Visualisation des images 51
3.3.2 Quantification hémodynamique 60
3.3.3 Perspectives : mise au point d'un post-traitement robuste et automatisé 61
3.4 Application clinique : malformations artérioveineuses 62
3.4.1 Caractérisation anatomique des MAVs 62
3.4.2 Caractérisation hémodynamique quantitative des MAVs 64
3.5 Conclusions 68
3.6 Perspectives 69
CONCLUSION GENERALE 71
REFERENCES 73
ANNEXES 80

Valorisation Scientifique

Publications dans des revues à comité de lecture

Stroke (impact factor 6.1)

Raoult H, Bannier E, Maurel P, Neyton C, Ferré JC, P Schmitt, C Barillot, Gauvrit JY. Hemodynamic quantification in brain arteriovenous malformations with time-resolved spin-labeled MRA. Stroke 2014. En ligne le 1er juillet 2014

Radiology (impact factor 6.3)

Raoult H, Bannier E, B Robert, C Barillot, P Schmitt, Gauvrit JY. Time-resolved spin-labeled MR angiography for the depiction of cerebral arteriovenous malformations: comparison of techniques. Radiology 2014, 271(2):524-33

European Radiology (impact factor 3.2)

Raoult H, Gauvrit JY, Schmitt P, Le Couls V, Bannier E. Non-ECG-gated unenhanced MRA of the carotids: Optimization and clinical feasibility. Eur Radiol. 2013 Nov;23(11):3020-3028.

Publication pédagogique

Raoult H, Leclerc X, Gautier C, Ferré JC, Gauvrit JY. Quantification des sténoses artérielles cervicales et intracrâniennes. ***Encyclopédie Médico-chirurgicale. Sous Presse***

Communications en congrès

- Raoult H, Bannier E, Maurel P, Neyton C, Ferré JC, P Schmitt, C Barillot, Gauvrit JY. Hemodynamic quantification in brain arteriovenous malformations with time-resolved spin-labeled MRA. ***2nd AVM World Congress.*** *Nancy, France, June 16-18, 2014.*

- Raoult H, Bannier E, Maurel P, Neyton C, Ferré JC, Gauvrit JY. « Approche quantitative de l'hémodynamique des malformations artério-veineuses cérébrales en angio-RM 4D ultrarapide sans injection ». *Communication orale à la* ***Société Française de Neuroradiologie****; Novotel de la Tour Eiffel, Paris, 3 avril 2014.*

- Raoult H, Bannier E, Schmitt P, Robert B, Gauvrit JY. "Non-contrast-enhanced high-temporal-resolution 4D MRA with an acquisition window covering two cardiac cycles: Assessment of arteriovenous malformations in the brain ". *Oral communication, **RSNA** Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA, Tuesday December 3, 2013*

- Raoult H, Gauvrit JY Schmitt P, Le Couls V, Bannier E. " Non-ECG gated unenhanced MRA for carotids stenosis diagnostic ". *Electronical Poster presentation, **ESMRMB** Annual Meeting, Toulouse, France, October 5, 2013*

- Raoult H, Bannier E, Schmitt P, Robert B, Gauvrit JY. "Non-contrast-enhanced high-temporal-resolution 4D MRA with an acquisition window covering two cardiac cycles: Assessment of arteriovenous malformations in the brain ". *Oral communication, session: advanced neurovascular MRA, **ISMRM 21th Annual Meeting**, Salt Lake City, UT, USA, April 25, 2013: **AWARDED THE MAGMA CUM LAUDE MERIT AWARD***

- Raoult H, Gauvrit JY Schmitt P, Le Couls V, Bannier E. "Non-contrast-enhanced MRA of the Carotids: Feasibility of a non-ECG-gated sequence over an extended field of view". *Traditional Poster, session: Neurovascular Disease - Clinical, **ISMRM 21th Annual Meeting**, Salt Lake City, UT, USA, April 25, 2013*

- Raoult H, Bannier E, Schmitt P, Robert B, Gauvrit JY. « Angio-RM 4D sans injection à haute résolution temporelle dans l'évaluation des malformations artério-veineuses cérébrales ». *Communication Orale, Congrès annuel de la **Société Française de Neuroradiologie**, Hôtel Mariotte Rive Gauche, Paris, 4 Avril 2013*

Introduction générale

Préambule

Directeur de Thèse : Pr **Jean-Yves Gauvrit**, MD, PhD, responsable de l'Unité d'imagerie Neuro-faciale du CHU de Rennes et membre permanent de l'Unité de recherche VisAGeS U746.
Co-directrice de Thèse : **Elise Bannier**, PhD, ingénieur de recherche, Plateforme Neurinfo, Unité de recherche VisAGeS U746.

Ce travail est le fruit d'une collaboration transversale liant un laboratoire et une plate-forme de recherche clinique d'imagerie humaine, un industriel, un service de radiologie et des services de soins cliniques.
Il a été réalisé au sein de l'**Unité de recherche VisAGeS U746**, de la **Plateforme Neurinfo** et de l'**Unité d'imagerie neurofaciale du Service d'imagerie médicale du CHU de Rennes**.
L'**Unité/Equipe-projet VisAGeS U746** (Vision, Action et Gestion d'informations en Santé), dirigée par Mr **Christian Barillot**, est une équipe de recherche reconnue conjointement par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) et l'INRIA (Institut de Recherche en Informatique et Automatique) et appartient à l'IRISA (UMR CNRS 6074, Université de Rennes I). Elle a été classée A+ lors de sa dernière évaluation. **Pierre Maurel** (PhD, Maître de Conférence), Clément Neyton et Laetitia Schmitt (ingénieurs stagiaires) ont particulièrement été impliqués dans ce travail.
La **Plateforme Neurinfo de l'Université de Rennes I** est implantée dans le service d'imagerie du CHU de Rennes et offre des ressources d'imagerie pour le développement et la valorisation d'activités de recherche clinique, méthodologique et technologique. Elle concerne l'imagerie humaine in vivo et la neuroinformatique notamment dans le contexte des maladies du système nerveux central. Elle est portée par l'unité VisAGeS U746 et est équipée d'une IRM 3T Siemens. Deux ingénieurs de recherche, en acquisition IRM et en post-traitement, des radiologues, des manipulateurs en électroradiologie et des secrétaires médicales sont présents sur Neurinfo.
Ce travail s'inscrit ainsi dans le cadre d'une **collaboration entre le CHU, l'Université de Rennes I et la société Siemens Healthcare (P Schmitt, B Robert, V Le Couls)**, avec la mise à disposition en particulier de séquences Work-In-Progress (WIP) pour l'imagerie vasculaire sans injection.
Des collaborations cliniques ont été sollicitées, avec les services de Neurochirurgie (Pr Morandi) et de chirurgie vasculaire (Pr Cardon). D'autres collaborations méthodologiques sont nées de ce travail, avec les équipes du Dr **C Cavaro-Menard** (LISA-équipe Signal, Image et sciences du vivant, Université Angers) et du Pr **F Langevin** (Université de Technologie de Compiègne).

Le **Comité Pour la Protection des Personnes** (CPP) a approuvé l'inclusion de patients dans l'étude en soins courants en décembre 2011 (N° ID-RCB 2011-A01258-33).

Un **financement** a été obtenu auprès de la **Fondation Thérèse et René Planiol pour l'étude du cerveau** en décembre 2012, à hauteur de 13500 euros. Ce financement a permis de développer des collaborations avec des équipes géographiquement distantes, de rémunérer un stage de fin d'étude ingénieur à Visages, d'investir dans des objets-tests, de financer du temps machine.



Problématique

L'angio-IRM (ARM) est devenue incontournable dans la prise en charge des pathologies neurovasculaires. Elle permet en effet d'évaluer les pathologies modifiant la dynamique circulatoire, telles les sténoses artérielles, plus fréquentes à l'étage cervical et générant des flux sanguins accélérés voire turbulents en amont et ralentis en aval; ou bien les shunts artério-veineux, telles les malformations artério-veineuses encéphaliques, caractérisés par des flux accélérés et complexes. L'ARM est ainsi réalisée pour la détection et la quantification des sténoses de l'artère carotide, qui sont fréquentes puisque 5 à 10% des sujets de plus de 65 ans ont une sténose >50%, et graves car à risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, 1ère cause de handicap et 3ème cause de décès dans les pays occidentaux [1]. La détection des sténoses carotidienness est donc un enjeu de santé publique et leur prise en charge thérapeutique est déterminée par le résultat de la quantification de la sténose en imagerie. L'ARM est aussi l'imagerie de choix pour l'exploration des malformations artérioveineuses (MAVs), dont l'incidence de découverte augmente avec la disponibilité des techniques d'imagerie [2, 3]. Les MAVs correspondent à un peloton vasculaire anormal avec un ou plusieurs shunts artériolo-veinulaires, et leur principale complication est la rupture, à l'origine d'une hémorragie cérébrale potentiellement grave. Le risque de rupture est imparfaitement évalué selon plusieurs caractéristiques anatomiques mais d'autres facteurs restent à élucider telle par exemple l'influence de l'hémodynamique circulatoire. De même, si le traitement des MAVs s'améliore d'années en années, par exemple avec la mise à disposition de nouveaux agents d'embolisation par voie endovasculaire, la stratégie thérapeutique demeure non consensuelle.

L'ARM est en effet une alternative à l'artériographie numérisée, imagerie de référence mais qui présente les inconvénients d'une irradiation, d'une injection de contraste iodé et surtout d'un cathétérisme endovasculaire associé à un risque de complications neurologiques estimé à environ 2,6% [4]. L'ARM avec injection intraveineuse de gadolinium est actuellement la séquence de référence pour l'exploration vasculaire non invasive mais elle présente de nombreuses limitations inhérentes à l'injection de produit de contraste. Ainsi, les chélates de gadolinium ne peuvent pas être utilisés avec sécurité chez la femme enceinte ou qui allaite, ni chez l'insuffisant rénal en raison de cas de fibrose néphrogénique systémique parfois sévère et associée à 30% de mortalité [5]. Par ailleurs, la résolution temporelle de l'ARM avec injection est limitée, de l'ordre la seconde, car contrainte par la courte durée du passage du bolus de contraste [6, 7]. La résolution spatiale est également souvent supra-millimétrique [8]. L'ARM sans injection est donc avantageuse à de nombreux égards, non invasive, permettant de répéter les acquisitions et s'amendant de la contrainte de la durée du passage de bolus de contraste. Toutefois, les séquences disponibles actuellement en routine clinique (Temps de Vol-TOF, ou Contraste de Phase-PC) sont peu fiables en contexte de flux complexes ou turbulents et fournissent peu d'informations dynamiques directes. Elles s'avèrent donc imparfaites et à l'origine d'erreurs ou d'imprécisions pour l'évaluation des

sténoses vasculaires et des MAVs. ..). L'association d'un champ magnétique élevé (3T), améliorant le rapport signal sur bruit [9], et d'antennes multicanaux, permettant les techniques d'imagerie parallèle [10], offrent l'opportunité d'optimiser de nouvelles séquences d'ARM sans injection avec un très bon rapport signal/bruit, une résolution spatiale isotropique juxta-millimétrique et une résolution temporelle de l'ordre de 100 ms [11-13].

Ces séquences intègrent plusieurs techniques ayant pour objectifs principaux de majorer le signal intra-vasculaire en un temps d'acquisition réduit. Elles peuvent ainsi reposer sur le principe du balanced steady state free precession (bSSFP), imagerie ultra-rapide de type écho de gradient optimisé pour atteindre un état d'équilibre de l'aimantation transversale résiduelle. Le bSSFP bénéficie en effet d'un rapport signal-sur-bruit élevé en particulier dans les vaisseaux avec peu d'artéfacts liés aux flux lents [14], mais en revanche une sensibilité aux inhomogénéités de champ B0 [15, 16]. La technique d'Arterial Spin Labeling (ASL) utilise un marquage magnétique des protons du sang pour augmenter le signal intravasculaire [17] pour mettre en évidence le signal vasculaire de manière entièrement non invasive. Combinée à une synchronisation cardiaque et à une lecture bSSFP, l'ASL peut ainsi permettre de visualiser l'hémodynamique circulatoire au sein des MAVs. Ces séquences pourraient ainsi s'avérer des outils particulièrement performants pour une évaluation morphologique et hémodynamique des lésions vasculaires, sténoses et MAVs en particulier aux étapes diagnostique et de suivi post-thérapeutique.

Objectif général de la thèse

Nous nous sommes intéressés à deux applications de l'ARM neurovasculaire sans injection, choisies de par leur pertinence en termes d'enjeu clinique et radiologique : la sténose carotidienne cervicale et la MAV encéphalique.

Pour la détection et la quantification des sténoses carotidiennes cervicales, l'enjeu est d'obtenir une séquence avec une résolution spatiale élevée inframillimétrique pour fournir une information morphologique précise, avec un minimum d'artéfacts liés aux flux lents ou turbulents pour permettre une quantification fiable du degré des sténoses serrées, avec un large volume couvert pour explorer la totalité de l'axe artériel, et ce en un temps d'acquisition court compatible avec une séquence dépistage en routine clinique. Cette séquence idéale doit donc regrouper les avantages respectifs des séquences actuellement privilégiées dans cette indication, à savoir l'ARM avec injection et l'ARM TOF, en s'affranchissant de leurs inconvénients. Nous avons choisi d'optimiser une séquence basée sur la technique bSSFP associée à une préparation du volume d'intérêt avec impulsion de saturation des tissus environnants. Ce type de séquence a jusqu'alors été appliqué principalement à l'imagerie rénale [18, 19 20], une seule publication [12] s'étant intéressée à l'imagerie des carotides. L'originalité de la séquence

que nous développerons réside dans l'absence de synchronisation cardiaque, facilitant sa mise en œuvre, l'ajustement manuel du shim pour améliorer l'homogénéité locale du champ B0 et réduire les artéfacts de flux, la saturation ciblée du signal veineux, et une acquisition ultrarapide de moins de 3 minutes. Les travaux d'optimisation de séquence ont été menés sur fantôme de sténose et volontaires sains, puis la performance diagnostique évaluée chez des patients présentant une pathologie sténosante des carotides internes cervicales.

Pour la caractérisation angioarchitecturale et hémodynamique des MAVs encéphaliques, l'enjeu est d'obtenir une séquence avec une très haute résolution temporelle, afin d'une part d'analyser précisément de façon séquentielle l'anatomie respective des différents compartiments de la MAV sans superposition vasculaire, et d'autre part d'extraire des paramètres hémodynamiques quantitatifs fiables. Cette séquence idéale doit ainsi permettre d'accéder à une très haute résolution temporelle (<100 ms), inaccessible à l'ARM dynamique avec injection de gadolinium, sans compromettre significativement la résolution spatiale, l'ARM TOF étant la référence en imagerie statique avec une résolution voisine de 0,5 mm, ce en un temps d'acquisition compatible avec la routine clinique. Nous avons choisi d'optimiser une séquence ultrarapide associant la technique ASL au bSSFP, appelée « time-resolved spin-labeled MRA » (4D-SL MRA), synchronisée sur l'électrocardiogramme (ECG) du patient avec acquisition segmentée de l'espace k. Les études portant sur l'ARM 4D-SL MRA pour l'exploration de la vascularisation encéphalique et à fortiori des MAV sont rares [13, 21]. Elles proposent des séquences avec des résolutions temporelles voisines de 100 ms, mais avec une fenêtre d'acquisition réduite à un unique cycle cardiaque d'où un nombre limité de phases dynamiques acquises et donc une analyse incomplète de la MAV (aux dépens du drainage veineux). L'originalité de la séquence développée réside dans l'élargissement de la fenêtre d'acquisition pour accéder à une analyse complète des compartiments de la MAV, à résolution spatiale et temps d'acquisition non significativement compromis. Un post-traitement dédié à l'extraction et la quantification de paramètres hémodynamiques a été élaboré, l'analyse quantitative hémodynamique issue de l'ARM sans injection étant inédite à l'exception de très récentes publications sur l'ARM PC [22, 23]. Les travaux d'optimisation et de post-traitement de séquence puis d'évaluation de sa performance diagnostique ont été menés sur volontaires sains puis patients présentant une MAV, symptomatique ou non, non ou partiellement traité.

1 Enjeux cliniques et radiologiques

1.1 Enjeux cliniques

1.1.1 Sténoses carotidiennes

La sténose carotidienne correspond à un rétrécissement de la lumière circulante de l'artère carotide interne et est due à une plaque d'athérome constituée d'une accumulation sous-endothéliale de cholestérol. Elle se situe au niveau de l'artère carotide interne cervicale dans 90% des cas, alors localisée au niveau du bulbe carotidien. Plus rarement elle se situe au niveau de l'artère carotide intracrânienne. Dans 10% des cas, il existe une sténose en tandem [24, 25], c'est-à-dire bifocale, intéressant le bulbe cervical ainsi que la carotide interne d'aval sous-pétreuse (fig. 1) ou intracrânienne. Les sténoses en tandem seraient plus à risque d'AVC ischémique [26] et pourraient être une indication préférentielle du stenting endovasculaire.

La sténose carotidienne peut provoquer un AVC ischémique soit par mécanisme thromboembolique (migration d'un embol), soit plus rarement et lorsqu'elle est très serrée, par mécanisme hémodynamique (ralentissement circulatoire). Lorsqu'une sténose carotidienne est asymptomatique, le risque de présenter un AVC dans le territoire d'aval est estimé à 2%/an si la sténose est supérieure à 60%. En revanche, lorsqu'une sténose carotidienne se manifeste cliniquement, le risque de récidive d'AVC est alors de 20% environ à 3 mois [27]. La sténose artérielle cervicale ou intracrânienne impose donc un diagnostic rapide en imagerie pour une prise en charge optimale [27]. La détermination du degré de sténose artérielle est un élément primordial dans la décision thérapeutique et le seul reconnu par les études randomisées.

Devant une sténose carotidienne, la stratégie thérapeutique dépend du caractère symptomatique de la sténose (AVC ischémique constitué ou transitoire) et de sa sévérité. La prise en charge initiale repose sur un traitement médicamenteux et le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires. Les bénéfices du traitement chirurgical (endarteriectomie) ont été montrés sur les sténoses symptomatiques supérieures à 50% [28 29], encore plus nets sur les sténoses supérieures à 70 %, et [30] sur les sténoses asymptomatiques supérieures à 60 % [30 31]. Ainsi, en contexte de sténose serrée symptomatique, l'endarteriectomie est recommandée en 1ère intention [32], le stenting carotidien pouvant être envisagé lorsque la chirurgie est contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques ou si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque, après une discussion pluridisciplinaire. En contexte de sténose serrée asymptomatique, l'endarteriectomie peut être proposée en fonction de différents éléments (espérance de vie, paramètres hémodynamiques et anatomiques, évolutivité de la sténose…), permettant de réduire de moitié le risque d'AVC par rapport à l'évolution sou traitement médical seul [30 31]. Il n'existe pas d'indication démontrée au stenting pour les sténoses

asymptomatiques, sauf situation particulière, telle les sténoses radiques ou post-chirurgicales, au terme d'une discussion pluridisciplinaire.

Ainsi l'enjeu clinique de la séquence à l'étage cervical « unenhanced bSSFP MRA » sera de détecter et de quantifier la sténose carotidienne, avec un large volume couvert permettant de dépister les sténoses en tandem.

Figure 1. Sténose en tandem de la carotide interne : *en vue sagittale d'une artériographie (gauche) et en reconstruction volumique d'une angio-RM avec injection de gadolinium (droite). Sténose inférieure à 50% du bulbe carotidien (flèche) et sténose supérieure à 50% de la carotide interne sous-pétreuse (tête de flèche).*



1.1.2 Malformations artério-veineuses encéphaliques

1.1.2.1 Anatomie et épidémiologie

La MAV est une pathologie neurovasculaire congénitale complexe, qui consiste en un peloton vasculaire anormal (le « nidus ») enchassé dans le parenchyme cérébral et caractérisé par d'importantes tortuosités vasculaires ainsi que un ou plusieurs shunts artériolo-veinulaires (fig. 2). L'absence d'interface capillaire au niveau du shunt réduit la résistance vasculaire et génère des conditions hémodynamiques particulières dominées par une augmentation du débit sanguin entrainant une altération de la paroi vasculaire responsable d'une véritable angiopathie. Les MAVs sont supratentorielles dans 90% des cas, et le plus souvent de taille inférieure à 5 cm. Aucun facteur de risque génétique, démographique ou environnemental n'a été mis en évidence. Cependant, des MAVs peuvent parfois être rencontrées en contexte de certaines maladies

héréditaires, telles que le syndrome d'Osler-Weber-Rendu (télangiectasie hémorragique héréditaire), ou plus rarement la maladie de Sturge-Weber, la neurofibromatose et le syndrome de Von Hippel-Lindau. Ainsi environ 5% des patients avec un syndrome de Rendu-Osler ont une MAV cérébrale associée [33, 34].

La prévalence des MAV serait de 10/100000 selon les séries autopsiques, mais leur taux détection en imagerie est dix fois moins fréquent : de 1,1 à 1,4 MAVs /100000 personnes/an [3, 35]. Ainsi en France, 800 à 900 patients porteurs de MAV seraient détectées par an.

Durant les 30 dernières années, avec le développement et l'accessibilité de l'imagerie médicale, la détection des MAVs non rompues a presque doublé [2, 3].

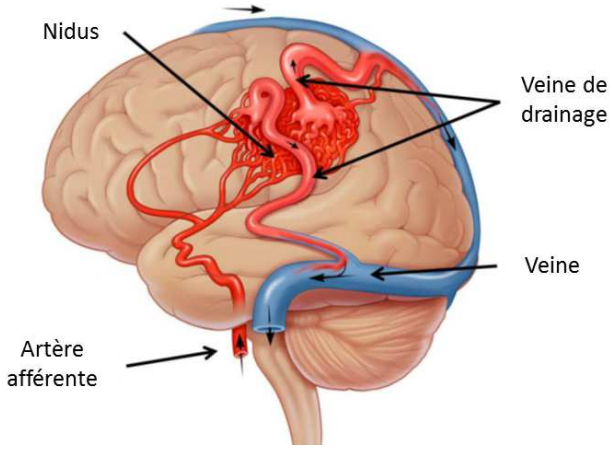


Figure 2. Schéma d'une malformation artérioveineuse.

1.1.2.2 Modes de révélation et risque hémorragique

La MAV peut devenir symptomatique, le plus souvent chez l'adulte jeune entre 30 et 40 ans [36, 37]. Il s'agit de l'hémorragie intracrânienne spontanée (40%), de la crise d'épilepsie focale ou généralisée (30 %), de céphalées épisodiques ou chroniques (20 %) ou de déficit neurologique progressif non lié à une hémorragie (10 %). L'épilepsie et le déficit neurologique peuvent être expliqués par des phénomènes de vol vasculaire liés à l'hyperdébit dans la MAV. Environ 60% des MAV sont donc détectées sans signe d'hémorragie en imagerie.

Le risque principal inhérent à la MAV est **l'hémorragie intracrânienne**, dont l'incidence relativement fréquente est estimée à environ 3 %/an (soit 0,55/100000 personnes/an) [38, 39]. Certains facteurs prédictifs d'un risque hémorragique plus élevé ont été mis en évidence, principalement liés à l'**angioarchitecture** de la MAV en sachant qu'il faut distinguer les facteurs de risque associés à une présentation inaugurale hémorragique de la MAV de ceux, plus pertinents mais moins élucidés, associés à la survenue d'un risque hémorragique au cours de son histoire naturelle.

Ainsi, une localisation infratentorielle ou non jonctionnelle, mais surtout des anévrysmes artériels associés, un nidus de petite taille, un drainage veineux profond exclusif [39], peu de veines de drainage ou une veine de drainage unique [40 41], ont été démontrées associées à la **présentation hémorragique inaugurale** d'une MAV. Toutefois ces facteurs ne sont pas pour autant associés à un risque plus élevé d'hémorragie, comme l'ont démontré des études de suivi de patients porteurs de MAV. Le principal facteur indépendant prédictif de **risque hémorragique d'une MAV au cours de son histoire naturelle** est un antécédent d'événement hémorragique rapporté à la MAV [39, 42]. Des facteurs indépendants angioarchitecturaux ont également été identifiés telle la localisation infratentorielle ou profonde la MAV et un drainage veineux profond exclusif [39, 42], de façon moins prépondérante mais significative des anévrysmes artériels [38]. Sur le versant veineux, le nombre de veines de drainage réduirait le risque hémorragique [40, 41]. Pour certaines études, un âge avancé est aussi un facteur prédictif de risque hémorragique [39]. La superposition des risques est cumulative: selon qu'un patient présente un antécédent hémorragique et/ou une MAV profonde et/ou de drainage veineux profond exclusif, le risque hémorragique annuel peut varier de 1%/an en l'absence de ces critères à 35%/an si les 3 critères sont réunis [39] (tableaux 1 et 2).

	Pas de présentation initiale hémorragique = 1%/an en moyenne	**Présentation initiale hémorragique = 5,5%/an en moyenne**
Pas de drainage veineux profond exclusif NI de localisation profonde	0,9%	4,5%
Drainage veineux profond exclusif	2,4%	11,4%
Localisation profonde	3,1%	14,8%
Drainage veineux profond exclusif ET localisation profonde	**8,0%**	**34,3%**

Tableau 1. Risque annuel de rupture selon un modèle estimé à partir d'une population de 622 MAVs non traitées [39]

Factor	da Costa et al., 2009	Kim et al., 2007	Stapf et al., 2006	Yamada et al., 2007	Overall
prior hemorrhage	2.2 (1.5–3.0)	3.0 (1.9–4.9)	4.3 (2.2–8.4)	—	3.2 (2.1–4.3)
deep AVM location	0.7 (0.6–0.9)	—	3.5 (1.7–7.5)	3.1 (1.3–7.4),† 2.1 (0.6–6.8)‡	2.4 (1.4–3.4)
exclusively deep drainage	—	1.7 (0.7–4.4)	3.1 (1.6–6.1)	—	2.4 (1.1–3.8)
any deep venous drainage	1.6 (1.1–2.3)	—	1.7 (0.9–3.4)	1.1 (0.4–2.7),† 0.9 (0.3–2.6)‡	1.3 (0.9–1.75)
associated aneurysm	1.6 (1.2–2.1)	—	1.8 (0.95–3.5)	—	1.8 (1.6–2.0)
female sex	1.0 (0.7–1.4)	1.1 (0.8–1.7)	0.8 (0.4–1.5)	2.9 (1.2–7.2),† 0.9 (0.3–2.7)‡	1.4 (0.6–2.1)
size <3 cm	—	—	1.0 (1.0–1.04)	1.1 (0.5–2.5),† 0.9 (0.3–3.3)‡	1.0 (0.8–1.2)
older age	1.23	1.01 (0.9–1.2)	1.1 (1.03–1.07)	—	1.0 (0.4–1.6)

* Shaded numbers indicate statistical significance; numbers in parentheses denote the 95% confidence interval.
† If prior hemorrhage.
‡ If no prior hemorrhage.

Tableau 2. Risque relatif des facteurs de risque de rupture selon les principales études de suivi de l'histoire naturelle des MAV. *D'après Gross BA et al [38], l'étude de Kim et al [43] étant la plus large cohorte, avec un suivi de 1464 patients.*

Enfin, certaines études ont plus récemment suggéré l'influence de **facteurs hémodynamiques** sur le risque hémorragique. Par exemple, un ratio élevé des temps de transit moyen entre veines de drainage et artères afférentes correspondrait à une pression intranidale élevée et à risque de rupture [40]. Différents profils hémodynamiques intranidaux ont aussi été identifiés [7] et des temps-au-pic élevés au sein du nidus ont été associés à une présentation inaugurale hémorragique de la MAV [44].

En conclusion, le risque hémorragique à l'échelle individuelle reste toutefois difficile à préciser, or il s'agit d'une question cruciale qui est au cœur de la discussion thérapeutique.

1.1.2.3 Stratégies thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques actuelles des MAVs ne sont pas standardisées et comprennent l'embolisation endovasculaire, l'exérèse neurochirurgicale et la radiothérapie stéréotaxique (seule ou en association) ou bien l'abstention thérapeutique. La décision thérapeutique est complexe et pluridisciplinaire, associant neurochirurgiens, neurologues et neuroradiologues interventionnels, afin de choisir la technique la plus efficace et la moins dangereuse en fonction du cas particulier du patient. Elle prendra en compte la clinique, l'angioarchitecture de la lésion (en évaluant son risque hémorragique), mais aussi l'individualité du patient. **L'objectif unique du traitement est de prévenir ou d'éviter le risque hémorragique**, les symptômes cliniques rapportés à la MAV telle la céphalée ou l'épilepsie ne disparaissant pas toujours suite au traitement [45]. Une certitude thérapeutique est que seule l'éradication complète de la MAV supprime le risque hémorragique. En revanche, plusieurs études ont suggérées que l'éradication partielle d'une MAV non rompue initialement ne

protégeait pas du risque hémorragique et pourrait majorer son risque de rupture ou de déficit neurologique d'un facteur 2 à 3 (52).

L'**exérèse neurochirurgicale** est la stratégie la plus ancienne et obtient un taux d'éradication complète jusqu'a`97 % sans ou avec une embolisation pré-chirurgicale [46], associé à une morbidité de 9% environ [47]. Le risque de complications lié à la chirurgie peut être évalué par la classification de Spetzler-Martin. C'est la technique de choix en cas d'hématome compressif.

L'**embolisation endovasculaire** utilise un agent polymérisant de type Glubran (n-butyl cyanoacrylate) ou plus récemment un agent précipitant, l'Onyx. Elle permet d'obtenir une réduction du volume nidal de 30 % avec le Glubran jusqu'à 60% avec l'onyx [48], avec un taux d'occlusion complète de 23,5% à [49] à 51% avec l'onyx [50] et un taux de complication de 8 à 10% environ [48-50] , correspondant à environ 3% par procédure. Un traitement radiochirurgical complémentaire est proposé dans 80% des cas [49]. L'objectif principal de l'embolisation est de réduire le volume du nidus afin de faciliter le traitement ultérieur par radiochirurgie et moins souvent neurochirurgie. Le rationnel d'embolisation ciblée de zones de faiblesse est appliqué, principalement pour les MAV hémorragiques, avec un traitement sélectif préférentiel d'un anévrysme d'hyperdébit incriminé dans l'hémorragie ou d'un contingent nidal au contact de l'hématome. Une approche de l'hémodynamique intranidale, permise par l'artériographie mais aussi par les séquences d'ARM dynamique sans ou avec injection, pourrait permettre d'avancer dans la détection des contingents nidaux à risque [7 44 22].

La **radiothérapie (ou radiochirurgie) stéréotaxique** consiste en une irradiation focalisée du nidus par Gamma-knife, LINAC ou Cyperknife. Elle déclenche un processus de régression progressive efficace dans 80% des cas [45, 51, 52], mais lent et retardé, observable sur 3 à 4 ans. Elle n'est donc pas la modalité privilégiée dans les situations d'urgence qui présentent un risque élevé d'hémorragie.

L'efficacité dépend de la taille initiale du nidus ; Jokura *et al.* [53] distinguent 4 catégories de tailles du nidus : ≤ 1, 1–4, 4–10, > 10 cm^3. Après une session de Gamma-knife, les résultats obtenus à 5 ans en termes de taux d'oblitération complète sont respectivement de 81, 72, 52 et 25 %. Après une ou deux sessions, les taux d'oblitération complète obtenus à 7 ans sont respectivement de 92, 89, 68 et 43 %

A noter que la radiothérapie, lorsqu'elle permet l'éradication complète de la MAV, a récemment été démontré plus efficace que le traitement neurochirurgical pour le contrôle de l'épilepsie [54].

La radiothérapie est remarquable par son innocuité. La morbidité associée est de 5% [45, 53] à 9 % [52], à type d'aggravation persistante de l'épilepsie, d'œdème symptomatique avec déficit neurologique, ou de kystes. Les complications seraient plus fréquentes pour les MAV traitées chez les enfants, ou de gros volume ou lobaires.

On peut distinguer :

1. les complications précoces de type céphalée, nausée et augmentation modérée du risque de crise d'épilepsie, notamment lorsque le patient a des antécédents d'épilepsie et en cas de malformation lobaire corticale ;

2. les complications tardives, qui sont transitoires pour 50% d'entre elles et sont dominées par les hémorragies cérébrales au cours de la période de latence avant l'obtention de l'oblitération complète, mais il s'agit là plus une question d'efficacité retardée que de complication liée au traitement [41] [55] [51]. Les autres complications tardives sont : l'œdème cérébral persistant et symptomatique (céphalées, nausée, déficit neurologique) souvent sensible à la corticothérapie ; la radionécrose ; la formation de kyste ; les tumeurs radio-induites.

Une série très récente de Ding et al [56] s'est intéressée au traitement par radiochirurgie des MAV non rompues, celles on le verra plus tard pour lesquelles tout particulièrement se pose la question d'une indication ou non d'un traitement interventionnel avec de fait un intérêt tout particulier à privilégier l'innocuité à la rapidité d'efficacité du traitement. Cette série prospective de 444 patients présentant une MAV non rompue (parmi 1204 MAVs consécutives traitées par radiochirurgie) a montré un taux d'occlusion de 62% à un suivi moyen de 5 ans. Le taux annuel d'hémorragie était de 1,2% et les symptômes neurologiques étaient observés dans 13,7% des cas, permanents dans 2% des cas. Les facteurs prédictifs d'occlusion indépendants étaient : l'absence d'embolisation préalable, une veine de drainage unique, des doses d'irradiation élevées, des modifications induites sur l'imagerie de suivi et un grade de Spetzler-Martin faible.

La radiothérapie stéréotaxique est plutôt réservée aux petites malformations de moins de 3 cm à mailles serrées, développées en zone fonctionnelle et/ou profonde, dans des zones difficilement accessibles sans risque majeur de séquelles opératoires et peu accessible aux autres traitements. Le plus souvent, la radiochirurgie est réalisée dans un contexte multimodal associée à la chirurgie et/ou embolisation. Cependant, les stratégies thérapeutiques évoluent au cours du temps, dans le sens d'un traitement de malformations de plus en plus grosses, en planifiant parfois d'emblée des sessions de radiochirurgie répétées 2 ou 3 fois en fonction de la taille du *nidus* et également dans le sens d'un traitement des patients le plus souvent par radiochirurgie en première intention, sans faire précéder d'une embolisation La tendance est aussi à la diminution des doses administrées par session pour certaines équipes.

Afin de guider le clinicien dans la décision thérapeutique, des échelles ont été mises au point permettant d'évaluer le pronostic après traitement neurochirurgical (échelle de Spetzler-Martin, tableau 3) ou radiochirurgical (échelle de Pollock, tableau 4). **Il n'existe pas d'échelle de ce type adaptée au traitement par embolisation.**

Caractéristiques	Nombre de points
Taille de la malformation :	
- Petite (diamètre < 3 cm)	1
- Moyenne (diamètre compris entre 3 et 6 cm)	2
- Grande (diamètre > 6 cm)	3
Localisation :	
- Site non sensible	0
- Site sensible : sensorimoteur, langage, cortex visuel, hypothalamus ou thalamus, capsule interne, tronc cérébral, pédoncules cérébelleux, noyaux cérébelleux	1
Type de drainage	
- Superficiel	0
- Profond	1

Tableau 3. Echelle de Spetzler-Martin pour l'évaluation pronostique des MAV après neurochirurgie *(D'après: Medical Services Advisory Committee. Gamma knife radiosurgery. Canberra: Commonwealth of Australia; 2006). Elle repose sur 3 paramètres : la taille, la localisation et le type de drainage de la malformation. Un score, compris entre 1 et 3, est associé à un faible risque de déficit neurologique (moins de 3 %) persistant après l'intervention chirurgicale, le risque est plus élevé (de l'ordre de 20 %) pour les patients avec un grade de 4 ou 5.*

Caractéristiques	Coefficient
Taille de la malformation en cm^3	0,1
Âge du patient en années	0,02
Type de drainage - Frontal ou temporal = 0 - Pariétal, occipital, intraventriculaire, corps calleux ou cérébelleux = 1 - Ganglions de la base, thalamus ou tronc cérébral = 2 (pondération en cas de sites multiples)	0,3

Tableau 4. Score de Pollock pour l'évaluation du pronostic après radiochirurgie *(D'après: Medical Services Advisory Committee. Gamma knife radiosurgery. Canberra: Commonwealth of Australia; 2006). Le pronostic est moins favorable lorsque le score est élevé, un score inférieur à 1 est associé à un pronostic favorable.*

Une méta-analyse récente [57] s'est intéressée aux complications du traitement des MAVs, totalisant 13 698 patients parmi 137 études observationnelles, et a mis en évidence les taux de complications suivants (médiane (range)) :

1. Pour la microchirurgie : 29% (1,5-54), avec 7,4 % de complications sévères, toutes aigues
2. Pour l'embolisation : 25% (7,6-55), avec 6,6 % de complications sévères
3. Pour la radiothérapie stéréotaxique : 13% (0-63), avec 5,1% de complications sévères, toutes différées.

Les complications sévères étaient celles à l'origine d'un déficit neurologique permanent ou d'un décès.

Considérant la morbi-mortalité élevée liée au traitement interventionnel des MAVs, tel que souligné par cette étude, ainsi que le fait que les hémorragies initiales liées aux MAVs sont la plupart du temps de gravité modérée, avec un saignement localisé à la MAV ou à l'origine du drainage veineux [58, 59], l'indication du traitement interventionnel des MAVs, tout particulièrement non rompues, impose la prudence.

Des essais contrôlés randomisés restent ainsi à conduire pour comparer les différentes modalités de traitement.

1.1.2.4 Perspectives

Si le bénéfice d'un traitement interventionnel avec pour objectif l'éradication complète de la MAV fait consensus pour la prise en charge des MAVs rompues, ce bénéfice pour les patients porteur de MAV non rompue est actuellement très discuté. C'est afin d'évaluer précisément la balance bénéfice-risque d'un traitement invasif que l'étude prospective randomisée contrôlée ARUBA (*A randomized trial of unruptured brain AVMs*) a été mise en place. Elle visait à comparer l'évolution clinique des patients porteurs d'une MAV non rompue traitée par intervention (embolisation, chirurgie, radiochirurgie ou combinaison de ces techniques) par rapport au risque spontané des patients suivis sans intervention dans un protocole prospectif pluridisciplinaire international. Le critère d'évaluation de cette étude conduite en intention de traiter était la survenue d'AVC ou de décès. Les inclusions ont été interrompues en avril 2013 en raison de la supériorité du traitement médical seul en comparaison avec le traitement interventionnel. Les résultats d'ARUBA ont ainsi été publiés en novembre 2013 [60], après inclusion de 226 patients (au lieu des 800 initialement prévus) suivis pendant en moyenne 33 mois. A ce terme, 73 patients (parmi les 114 randomisés dans le groupe interventionnel) étaient encore en cours de traitement. La survenue d'AVC ou de décès était 3 fois plus fréquente dans le groupe des patients traités par une intervention (30,5% versus 10, 1%). Pour ces patients, l'étude observationnelle se poursuit sur les 5 années à venir afin de déterminer si les disparités entre les 2 groupes persistent. ARUBA a ainsi remis en question la prise en charge des MAVs non rompues. Toutefois, on peut souligner plusieurs limitations de cette étude [61]:

- L'hétérogénéité des MAV incluses en termes d'anatomie et de modalité thérapeutique
- l'absence de détail des complications regroupées sous le terme « stroke », tant clinique (regroupant céphalée, crise, déficit neurologique transitoire ou permanent) que radiologique (hémorragie sous-arachnoïdienne, hématome) ; alors qu'on pourrait considérer que quelques épisodes de céphalée ou crise sont admissibles pour être protégé à vie du risque hémorragique.
- Le caractère non consécutif des patients inclus, puisque pour 177 MAV éligibles le clinicien a refusé la randomisation.
- Le suivi est réalisé au terme de 36 mois, et seulement pour 87 MAVs ; or le patient veut connaitre le résultat du traitement en terme de protection du risque hémorragique pour sa vie entière et pas seulement les 36 mois à venir. En considérant un risque hémorragique moyen de 2.2%/an, ce risque atteint plus de 60% à 30 ans a
- ARUBA ne donne pas d'orientation de prise en charge à l'échelle individuelle, pour un patient avec un âge donné, une clinique donnée, une anatomie donnée

Il n'en demeure pas moins qu'ARUBA nous rappelle notre ignorance quant aux facteurs influençant le devenir clinique et la balance bénéfice-risque d'un traitement interventionnel des MAVs non rompues.

1.2 Enjeux radiologiques

L'exploration des pathologies neurovasculaires est actuellement réalisée en routine clinique principalement en utilisant l'artériographie numérisée et l'ARM sans ou avec injection de gadolinium, ces techniques présentant toutes des caractéristiques et des limitations propres.

1.2.1 Angiographie numérisée (artériographie) de référence

L'artériographie est à l'heure actuelle l'imagerie de référence en pathologie neurovasculaire, car elle concilie une résolution temporelle lui permettant d'obtenir plusieurs images par seconde et une résolution spatiale élevée, encore améliorée par les capteurs plans, avec une taille de pixel de l'ordre de 0.5x 0.5 mm^2 et des matrices en 1024. Cette résolution spatiale est encore améliorée avec le développement de l'angiographie rotationnelle 3D, obtenue par la reconstruction de l'angiographie rotative sur un arceau tournant à vitesse constante. Les images obtenues peuvent être reconstruite en Maximum Intensity Projection (MIP) ou en Volume Rendering (VR), dans tous les plans de l'espace y compris le plan axial, inaccessible lors des séries angiographiques dynamiques 2D. En revanche il n'est pas possible d'accéder à la visualisation dynamique de la reconstruction tridimensionnelle, sauf récents logiciels restant confidentiels [62].

Une ponction artérielle fémorale puis un cathétérisme des artères carotides communes, internes, externes et vertébrales est réalisé. L'injection sélective permet une quantification précise du degré de sténose des carotides internes à l'étage cervical et une étude de la vascularisation intracrânienne.

En revanche, l'artériographie ne permet pas d'analyse de la paroi d'analyse de la paroi vasculaire. De plus, le calcul du degré de sténose va être modifié par l'obliquité entre le tube à rayon X et le vaisseau, nécessite une calibration pour corriger l'agrandissement géométrique, et peut être surestimé en cas de vaisseaux tortueux ou d'une sténose excentrique [63].

Par ailleurs, l'artériographie présente les inconvénients d'une irradiation, d'une injection de contraste iodé et surtout d'un cathétérisme endovasculaire. Ce dernier est associé à un risque de complication neurologique estimé à environ 2.6% [4], avec 0,14% de complications permanentes. Les facteurs indépendants associés à la survenue de complications neurologiques sont une indication d'artériographie pour bilan d'athérosclérose cérébrale ou d'hémorragie sous-arachnoïdienne, et un terrain d'accidents ischémiques transitoires fréquents. La complication la plus fréquente est l'hématome au point de ponction (4,2%), et la mortalité associée à cet examen est de 0,06%. Ainsi, l'artériographie a perdu certaines indications tel le bilan de sténose de l'artère carotide cervicale.

Enfin, l'artériographie n'est pas adaptée pour la répétition des examens nécessaires pour le suivi de certaines pathologies neurovasculaires. Ainsi, tout particulièrement pour les MAV encéphaliques, si l'artériographie reste la référence pour la planification du traitement, il a été impératif de développer l'alternative non invasive qu'est l'ARM. On soulignera également que l'information dynamique dans le plan axial n'est pas accessible en artériographie, l'angiographie 3D rotationnelle ne donnant accès qu'à une visualisation statique instantanée des vaisseaux circulant à vitesse élevée [64]. Or l'analyse du plan axial en dynamique pourrait permettre d'améliorer la délimitation du nidus, cible du traitement, et la compréhension du drainage veineux, conditionnant le risque hémorragique. Il s'agit donc là d'un des verrous à lever par le développement des séquences d'ARM.

1.2.2 Séquences d'ARM de routine clinique à l'étage cervical

Le contenu de ce chapitre est détaillé dans l'article publié dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

Raoult H, Leclerc X, Gautier C, Ferré JC, Gauvrit JY. Quantification des sténoses artérielles cervicales et intracrâniennes. ***Encyclopédie Médico-chirurgicale*** *(Sous Presse).*

Parmi les techniques d'imagerie non invasive permettant la détection des sténoses carotidiennes, le doppler présente deux inconvénients : une qualité sensible à la morphologie du patient et un résultat opérateur - dépendant [65]. L'angioscanner permet une évaluation des carotides avec une résolution spatiale élevée mais avec l'inconvénient d'une irradiation, d'une injection de contraste iodé et d'une précision réduite dans les régions de calcifications des parois vasculaires [66]. L'ARM avec injection de gadolinium est ainsi actuellement la technique d'imagerie privilégiée [67, 68] en routine clinique, permettant une analyse robuste des artères carotides avec un contraste artères/tissus stationnaires élevé et non influencé par la présence de calcification [69] ainsi qu'une étude complète des vaisseaux cervico-encéphaliques. Elle est couplée à une IRM encéphalique qui est l'examen de référence pour détecter des infarctus cérébraux et à une IRM de plaque haute résolution pour une étude de la paroi de la carotide cervicale.

Le principe de l'ARM avec injection de gadolinium est basé sur l'utilisation d'une séquence très rapide en écho de gradient souvent associée à de l'imagerie parallèle. Les paramètres sont optimisés de façon à obtenir la meilleure résolution spatiale, millimétrique, avec un temps d'acquisition court, inférieur à 30 secondes. Actuellement, une lecture elliptique et centrale du plan de Fourier est appliquée sur la plupart des séquences d'ARM cervicales. L'injection de gadolinium est réalisée grâce à un injecteur automatique amagnétique, le passage du bolus de produit de contraste dans les artères entrainant un hypersignal vasculaire intense par

raccourcissement très important du temps de relaxation T1 du sang circulant. Pour obtenir un contraste maximal, le pic de concentration du gadolinium dans les artères carotides doit coïncider avec la lecture centrale du plan de Fourier qui va définir le signal de l'image. Les problèmes de synchronisation sont résolus grâce aux techniques de Fluoro IRM qui permettent le déclenchement de la séquence à l'arrivée du bolus de gadolinium dans la crosse aortique. En moyenne 20ml de produit de contraste sont injectés à un débit de 3ml/s à partir d'une veine au pli du coude avec un cathelon de taille supérieure ou égale à 18 G, suivis de 30 ml de sérum physiologique. Après l'acquisition, des reconstructions MIP sont réalisées sur l'ensemble du volume d'acquisition puis sur chaque artère carotide de façon à éviter les images de superposition vasculaire et ainsi de mieux quantifier le degré de sténose. Des reconstructions 3D VR améliorent la spécificité dans la quantification des sténoses supérieures à 70% [70].

Les principales limites de l'ARM avec injection de gadolinium sont encore actuellement la résolution spatiale qui, avec des voxels souvent supra-millimétriques [8], reste inférieure à celle de l'angiographie conventionnelle et de l'angioscanner, et les artéfacts liés à des déphasages des spins et qui sont à l'origine d'une surestimation du degré de sténose [71].

Actuellement, si la plus performante des techniques d'imagerie vasculaire non invasive est très probablement l'ARM avec injection de gadolinium, l'interprétation conjointe des résultats de 2 voire des 3 modalités (ARM, angioscanner et doppler) est nécessaire pour conclure au degré de sténose. Cette quantification est primordiale dans la décision thérapeutique, laquelle sera également influencée par les résultats de l'analyse de la plaque athéromateuse et des lésions vasculaires et parenchymateuses encéphaliques associées. L'ensemble des informations fournies par l'imagerie non invasive permettra de déterminer la stratégie thérapeutique optimale, du traitement médical à l'alternative chirurgicale.

1.2.3 Séquences d'ARM de routine clinique à l'étage encéphalique

L'exploration des axes vasculaires à l'étage encéphalique peut être réalisée soit avec des séquences sans injection de gadolinium fournissant une information morphologique statique, comme le Time-of Flight (TOF) ou le contraste de phase (PC), soit avec des séquences fournissant une information hémodynamique comme l'ARM dynamique avec injection de gadolinium.

1.2.3.1 TOF et Contraste de phase [16, 72, 73]

La séquence TOF est la séquence d'ARM sans injection la plus couramment utilisée. Elle repose sur la différence de signal entre les protons des tissus stationnaires du volume exploré et les protons mobiles pénétrant dans la coupe. De type écho de gradient compensé en flux, elle consiste à saturer le signal des tissus stationnaires avec des TR très courts (ne permettant pas la repousse de l'aimantation longitudinale de ces tissus et réduisant ainsi leur signal) et à favoriser le phénomène d'entrée de coupe (le sang circulant entrant dans la zone explorée n'a pas été saturé, son aimantation longitudinale est maximale). Ainsi le signal provenant du flux sanguin est supérieur à celui des tissus saturés. L'importance du signal vasculaire dépend de la vitesse et du type de flux, de la longueur et de l'orientation du vaisseau exploré (le signal vasculaire sera meilleur si la coupe est perpendiculaire à l'axe du vaisseau) et des paramètres de la séquence : TR, angle de bascule, TE, épaisseur de coupe. L'acquisition TOF 3D volumique permet d'obtenir une bonne résolution spatiale dans les 3 directions de l'espace, avec un meilleur rapport signal / bruit.

Les principales limites du TOF sont la perte de signal liée au déphasage des spins lorsque les flux sont complexes ou turbulents (sténoses), lorsque les flux sont trop lents ou orientés parallèlement au plan de coupe, et la mauvaise suppression du signal des tissus stationnaires à T1 court (graisse, athérome, hématome, thrombus).

Le Contraste de Phase (PC) repose sur le déphasage des spins mobiles soumis à un gradient bipolaire. Pour un gradient bipolaire d'intensité et de durée déterminée, le déphasage des spins mobiles est proportionnel à leur vitesse. Les caractéristiques du gradient d'encodage sont définies pour pouvoir encoder des flux dans une certaine gamme de vitesse déterminée par l'utilisateur. Toute vitesse au-delà de cette gamme sera mal encodée et si la gamme est d'intervalle trop large, la quantification de la vitesse sera moins précise. Pour neutraliser les déphasages des spins immobiles qui proviennent des hétérogénéités de champ magnétique, on réalise une deuxième acquisition en inversant l'ordre des lobes du gradient d'encodage, puis on soustrait les deux acquisitions. Les spins mobiles vont accumuler deux déphasages de sens opposé que la soustraction des images va additionner alors que le déphasage des spins stationnaires dû aux hétérogénéités de champ sera identique dans les deux acquisitions et s'annulera lors de la soustraction. Pour étudier les mouvements dans toutes les directions de l'espace, on répète ceci avec des gradients d'encodage de flux dans chacune des trois directions de l'espace. Une acquisition supplémentaire sans gradient d'encodage de flux sert de référence. Les séquences employées sont de type écho de gradient. Les images acquises avec gradient d'encodage de flux sont regroupées pour extraire la magnitude du flux et on leur soustrait l'image de référence sans gradient d'encodage pour ne conserver que l'imagerie vasculaire. Cette technique permet, grâce à l'information de phase, de mesurer la vitesse et la direction des flux.

Les limites de cette technique concernent les flux complexes ou turbulents à l'origine de déphasages intra-voxels et d'une perte de signal au niveau de boucles vasculaires, de bifurcations ou de sténoses.

Récemment, elle a été appliquée à l'exploration de l'hémodynamique circulatoire des malformations artérioveineuses cérébrales [22, 23], permettant ainsi d'obtenir une quantification absolue de la vélocité du sang et des forces de cisaillement pariétal dans les différents compartiments de la MAV.

1.2.3.2 ARM dynamique avec injection de gadolinium

L'ARM dynamique avec injection de gadolinium a été développée afin de visualiser le passage du gadolinium au sein du système vasculaire intracrânien de façon séquentielle, aux temps artériel, parenchymateux puis veineux, en réalisant des acquisitions T1 en écho de gradient à des phases temporelles successives. Outre l'étude hémodynamique qu'elle permet, l'ARM dynamique a pour avantages sur les séquences d'ARM précédentes [74] un choix d'orientation de coupe indépendant de la direction du flux sanguin (permettant l'identification des flux lents ou turbulents à l'origine d'annulation de signal en TOF) et une réduction des artéfacts de mouvements.

Les séquences les plus récentes offrent une résolution temporelle comprises entre 500 ms et 1s [6, 7, 75, 76] grâce aux techniques d'imagerie parallèle et de sous-échantillonnage de l'espace k, mais qui néanmoins reste contrainte par la durée du passage de bolus de gadolinium.

En effet, les techniques d'imagerie parallèle permettent d'augmenter la résolution temporelle tout en maintenant la résolution spatiale en utilisant la sensibilité d'antennes de surface, disposées en réseau phasé, comme paramètre du codage spatial de l'image [77]. La contrepartie de la diminution du temps d'acquisition est la réduction du rapport signal-sur-bruit (RSB), une répartition inhomogène du bruit dans l'image et d'éventuels artéfacts de repliement.

Les stratégies d'acquisition échantillonnée de l'espace k, par segmentation de ce dernier, permettent également d'améliorer la résolution temporelle. Elles reposent sur le fait que, durant le passage du bolus de gadolinium, l'information de la périphérie de l'espace k change plus lentement que celle de son centre. Ainsi, le principe est d'échantillonner l'espace k en un segment central et un ou plusieurs segments périphériques, puis un rafraichissement variable de l'espace k d'une phase temporelle à l'autre est appliqué, avec un échantillonnage plus fréquent du centre que de la périphérie, puis une recombinaison de données pour reconstruire l'image dynamique temporelle. L'acquisition échantillonnée potentialise ainsi les propriétés de l'espace k en privilégiant le contraste vasculaire pour améliorer la résolution temporelle.

1.3 Caractéristiques des nouvelles séquences d'angio-RM sans injection

L'association d'un champ magnétique élevé (3T), améliorant le rapport signal sur bruit [9], et d'antennes multicanaux, permettant les techniques d'imagerie parallèle [10], offrent l'opportunité d'optimiser de nouvelles séquences d'ARM sans injection avec un très bon rapport signal/bruit, une résolution spatiale isotropique juxta-millimétrique et une résolution temporelle de l'ordre de 100 ms [11-13].

Les nouvelles séquences d'ARM sans injection seraient ainsi une alternative avantageuse :

- d'une part à l'imagerie de référence qu'est l'artériographie numérisée, invasive par le cathétérisme, l'irradiation et l'injection de contraste iodé,

- d'autre part à l'ARM avec injection de gadolinium, qui nécessite l'injection intraveineuse de gadolinium dont la sécurité chez l'insuffisant rénal et la femme enceinte est discutée, et qui est limitée en résolution spatiale ainsi qu'en résolution temporelle, par la courte durée du passage du bolus de contraste.

- et enfin aux séquences d'ARM sans injection de routine, qui sont peu fiables en contexte de flux complexes ou turbulents, ne fournissent pas d'information dynamique et s'avèrent donc imparfaites pour l'évaluation des sténoses vasculaires et des MAVs.

Ces nouvelles séquences d'ARM sans injection intègrent plusieurs techniques ayant pour objectifs principaux de majorer le signal intra-vasculaire en un temps d'acquisition réduit. Elles reposent notamment sur le principe du **balanced steady state free precession** (bSSFP) et utilise la technique d'**Arterial Spin Labeling** (ASL).

1.3.1 Principe, intérêts et inconvénients du balanced steady-state free precession (bSSFP) [14, 72, 73, 78]

La séquence SSFP est basée sur une acquisition écho de gradient (EG) avec des impulsions RF à faible angle de bascule (α) et des temps de répétition (TR) courts. La succession rapide des impulsions RF empêche le retour à l'équilibre M0 de l'aimantation transversale. Il persiste donc une aimantation transversale entre les impulsions RF, qui va être soumise à la bascule à chaque excitation (fig. 3). Les séquences EG à TR très court sont ainsi déclinées en deux familles : celle **avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle**, permettant une pondération T1 si l'angle de bascule est élevé (FLASH chez Siemens, SPGR chez GE, T1-FFE chez Philips) ; et celle **« à l'état d'équilibre » (steady state)** qui conserve l'aimantation transversale résiduelle pour majorer le signal. Cette aimantation transversale résiduelle est à l'origine de 2 nouveaux échos, l'écho de Hahn et l'écho stimulé, en plus de l'écho de gradient, qui lui dépend du signal de précession libre. Dans cette seconde famille de séquences EG « à l'équilibre », on distingue 3 catégories :

- EG à l'équilibre « standard » (FISP chez Siemens, MPGR chez GE, FFE chez Philips), avec annulation du codage de phase à la fin de chaque TR, où seul l'écho correspondant au signal de précession libre est enregistré
- EG à l'équilibre avec renforcement du contraste T2, type SSFP (PSIF chez Siemens, SSFP chez GE, T2-FFE chez Philips), où seul est enregistré l'écho de Hahn, obtenu après 2 impulsions d'excitation de 90°, dont l'amplitude dépend du T2 et est plus faible que celle d'un véritable écho de spin ; ces séquences sont peu employées en raison d'un faible rapport signal sur bruit et d'une altération de l'image par le déplacement des spins liés aux flux rapides qui perturbe l'état d'équilibre et induit des erreurs de codage par la phase.
- EG à l'équilibre avec gradients équilibrés, type balanced-SSFP (TrueFISP chez Siemens, FIESTA chez GE et Balanced FFE chez Philips) où le signal enregistré combine de façon simultanée les signaux de précession libre, d'écho de spin et d'écho stimulé ; ces séquences ont été développées grâce aux TR très courts permis par les systèmes performants de gradients à commutation rapide et temps de montée très court. L'acquisition bSSFP est ainsi une imagerie ultra-rapide de type écho de gradient optimisé avec état d'équilibre de l'aimantation transversale résiduelle et gradients équilibrés pour compensation de flux. La compensation du flux y est appliquée dans les 3 directions de gradients (fig. 4). Ainsi le déphasage des spins entre 2 impulsions successives est exactement égal à 0. Cette application de gradients équilibrés et symétriques dans les 3 directions permet de s'affranchir des déphasages des flux à vitesse constante et donc d'éviter le problème des flux rapides. La pondération s'exprime en T2/T1 (et non pas T2* comme en écho de gradient standard), et le signal vasculaire est ainsi élevé puisque par exemple le rapport T2/T1 des liquides (mais aussi de la graisse) est aux environs de 1 (correspondant à un signal aux environs de 0,5 M0) et celui du parenchyme cérébral autour de 0,1 [14]. L'acquisition est réalisée au cours de la phase de régime « transitoire », précédent le régime d'équilibre et durant laquelle il existe un comportement « oscillatoire » du signal, susceptible de générer des artéfacts : afin de les limiter, des méthodes de préparation sont proposées comme par exemple une impulsion initiale de saturation, avec pour objectif de lisser ces oscillations.

Au total le bSSFP est une imagerie ultrarapide rapide bénéficiant d'un rapport signal-sur-bruit intravasculaire élevé, d'un fort contraste entre les liquides et les tissus environnants, avec peu d'artéfacts liés aux flux lents. Elle est donc une imagerie de choix pour l'exploration vasculaire.

L'inconvénient principal du bSSFP est sa sensibilité aux inhomogénéités du champ B0 [15, 16], qui génèrent des artéfacts sous formes de bandes noires en périphérie de l'image. Nous verrons que ces artéfacts peuvent être réduits en optimisant la qualité du shim, par exemple en ajustant une boite de shim réduite sur la région d'intérêt, ou bien en utilisant un mode shim avancé avec notamment plus d'itérations.

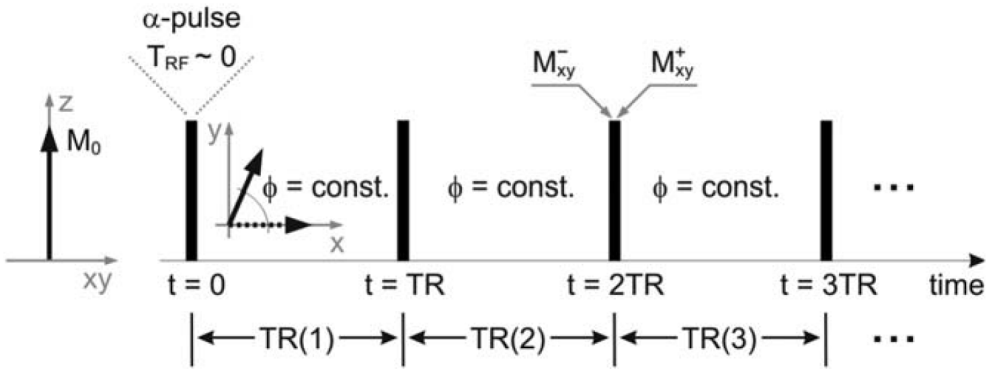


Figure 3. Principe de la précession libre à l'équilibre : *Un train d'impulsions RF (barres noires d'angle α constant, espacées d'un TR constant, séparées de périodes de précession libre. Au temps t<0, la magnétisation est présumée être à l'équilibre thermique M_0. La magnétisation accumule un angle de précession constant durant le TR, du aux variations statiques dans le champ magnétique* [79].

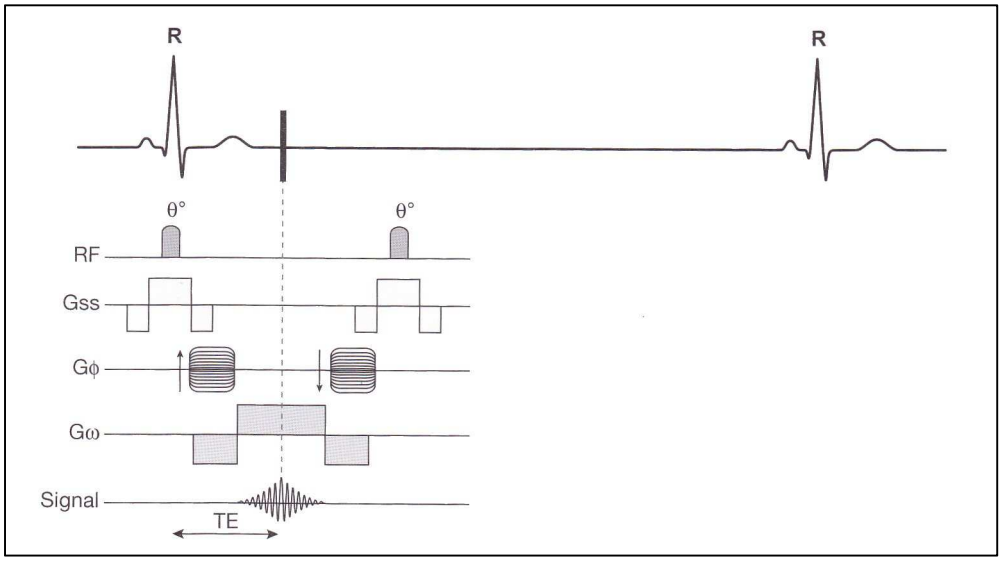


Figure 4. Principe de la séquence de type balanced-SSFP. *Dans cette séquence, l'ensemble des gradients est équilibré : gradient de sélection de coupe (Gss), gradient d'encodage de phase (Gϕ) et gradient de lecture (Gω)*

1.3.2 Principe, intérêts et inconvénients de l'arterial spin labeling [17, 80, 81]

La technique d'Arterial Spin Labeling (ASL) utilise un marquage magnétique des protons du sang avec un impulsion RF [17] pour mettre en évidence le signal intravasculaire de manière entièrement non invasive.

Il s'agit d'une technique d'imagerie différentielle, l'image finale étant obtenue par soustraction d'une image réalisée avec marquage des protons artériels avec une image réalisée sans marquage, ce afin de supprimer le

signal des tissus stationnaires et rehausser le signal uniquement de l'arbre vasculaire (fig. 5). En comparaison avec le TOF, l'ASL permet ainsi une meilleure suppression des tissus stationnaires et une meilleure analyse des régions vasculaires de flux lents qui sont saturés en TOF.

L'ASL a été initialement développé en utilisant l'écho de spin ou l'écho de gradient [82] dans les années 1990, et appliqué à l'imagerie des artères carotides. Plus tard les applications se sont étendues à d'autres arbres vasculaires et surtout à l'imagerie de la perfusion cérébrale, en utilisant des techniques d'imagerie rapide de type bSSFP, écho de spin rapide (avec acquisition d'un demi-plan de Fourier) ou imagerie écho planaire (EPI)[83].

Il existe deux principales stratégies d'ASL : le CASL et le PASL. Le CASL [84] utilise un marquage continu des protons artériels, la dispersion temporelle et les effets de saturation du bolus sont alors comparables à ceux d'un agent exogène. Le PASL [85] utilise un marquage pulsé des protons artériels ce qui permet un marquage spatial mais aussi temporel des protons. Le PASL bénéficie ainsi d'une efficacité de marquage supérieur au CASL et génère moins de SAR (specific absorption rate). Une impulsion RF d'inversion est réalisée sur les protons du sang artériels en amont du volume d'intérêt pour le marquage puis l'acquisition est réalisée après un temps (TI) nécessaire pour que les portons marqués atteignent le volume d'exploration. Deux catégories de séquences PASL ont été développées : l'asymétrique (type STAR) et la symétrique (type FAIR). Ces méthodes diffèrent principalement dans le type d'impulsion appliquée lors du contrôle et qui permet d'annuler les effets de transfert d'aimantation lors de la soustraction. Enfin l'ASL pseudo-continu (pCASL) [84] utilise pour le marquage un train d'ondes RF courtes et sélectives et bénéficie des avantages du PASL avec une moindre sensibilité au temps de transit tout en conservant un bon rapport signal sur bruit. Le pCASL a ainsi par exemple démontré sa supériorité en comparaison avec le PASL pour l'exploration de la perfusion encéphalique [86].

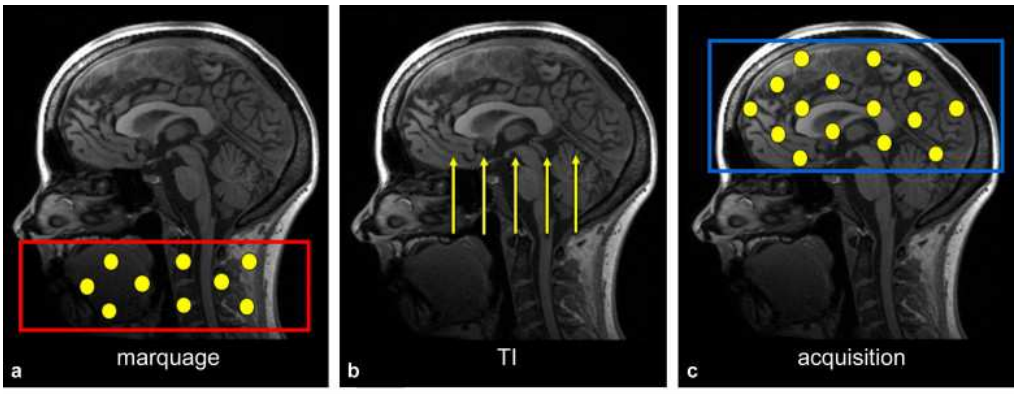


Figure 5. Principe de l'ASL : *a : marquage des spins artériels par une impulsion d'inversion de 180° ; b : délai TI permettant aux spins marqués de rejoindre le volume d'intérêt, un TI court permettra d'obtenir une imagerie vasculaire et un TI long une imagerie de perfusion ; c : acquisition du volume d'intérêt* [81].

1.3.3 Séquence : NATIVE TrueFISP ARM à l'étage cervical

1.3.3.1 Principe

Le principe de la cette séquence (cf plus haut) associe une acquisition bSSFP (et un pulse d'inversion pour préparer le volume d'intérêt (VOI). Elle se nomme **NATIVE TrueFISP** pour le constructeur Siemens. Le volume d'intérêt et les veines hors du volume sont préparés avec une impulsion sélective d'inversion, puis l'acquisition réalisée après un temps TI (fig. 6). Les tissus stationnaires et le signal veineux entrant voient leur aimantation longitudinale retourner vers 0 avec idéalement un signal nul au moment de l'acquisition. En revanche, le signal artériel entrant dans le volume d'intérêt et provenant de l'extérieur du volume « préparé » apparait lui en hypersignal.

A la différence des séquences de ce type déjà publiées, la séquence a été optimisée pour privilégier une saturation veineuse, s'affranchir de synchronisation cardiaque obligatoire, tout en conservant une durée d'acquisition courte et sans compromis sur la résolution spatiale. Elle offre également plusieurs degrés de liberté à l'acquisition, telle une impulsion RF modulable en durée et en bande passante, un angle de bascule d'évolution constante linéaire ou parabolique et un remplissage de l'espace k privilégiant son centre ou sa périphérie.

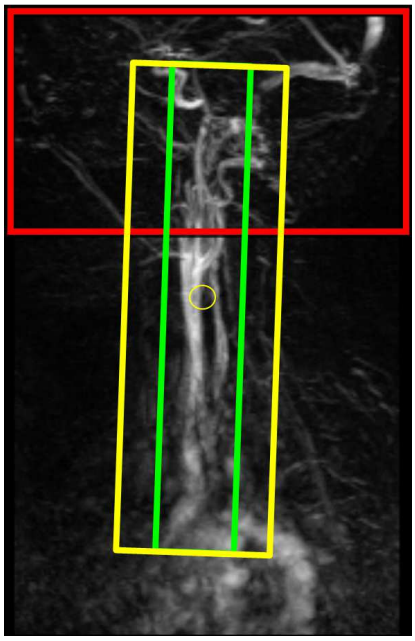


Figure 6 . Acquisition de la séquence NATIVE TrueFISP

Les 3 étapes de la séquences sont : 1) la préparation du VOI avec un pulse d'inversion sélectif appliqué au-dessus du VOI et visant à saturer le signal veineux (boite rouge) ; 2) l'ajustement manuel de la boite de shim, découplée du VOI, réduite dans les directions antéro-postérieure et latérale et centrée sur la bifurcation carotidienne, afin de limiter les inhomogénéité de B_O inhérent au contraste bSSFP (boite verte) ; 3) une acquisition après un temps TI, afin de permettre au flux artériel de pénétrer dans le VOI (boite jaune). Le flux artériel apparaitra alors en hypersignal sur les images.

1.3.3.2 Etat de l'art

L'ARM NATIVE TrueFISP est une alternative aux limitations sus-décrites des autres séquences d'ARM sans injection, caractérisée par un contraste complexe T2/T1 offrant un signal du sang d'intensité élevé et homogène relativement indépendant du flux ainsi que par une résolution spatiale infra-millimétrique et une très courte durée d'acquisition[12, 18].

La séquence NATIVE TrueFISP a initialement été développée pour l'imagerie rénale (artère et transplants) [18, 19 20], avec une synchronisation cardiaque permettant de réduire les artéfacts de flux et une préparation du volume d'intérêt visant à supprimer les tissus stationnaires. Une seule publication [12] a décrit cette séquence appliquée à l'exploration des artères carotides. Les particularités de la en comparaison ces publications sont : le caractère optionnel de la synchronisation cardiaque, facilitant la mise en œuvre de la séquence, une saturation ciblée du signal veineux et non des tissus stationnaires [12, 19, 72, 87], un ajustement manuel du shim pour améliorer l'homogénéité locale du champ B0 et réduire les artéfacts de flux [15, 72], et une durée d'acquisition plus courte, de 2 min 50 (versus 5 min), facilitant la réalisation de cette séquence en routine clinique.

1.3.4 Séquence time-resolved spin-labeled MRA » (4D-SL MRA) ARM à l'étage encéphalique

1.3.4.1 Principe

La séquence « time-resolved spin-labeled MRA » (**4D-SL MRA**) associe au bSSFP la technique Arterial Spin Labeling (ASL) de marquage magnétique des protons du sang [17], pour augmenter le signal intravasculaire, tel que décrit plus haut. Combinée à une synchronisation cardiaque, elle permet de visualiser l'hémodynamique circulatoire en échantillonnant au cours du temps les courbes de signal des protons marqués et non marqués.

Les paramètres de l'acquisition privilégient un angle de bascule variable et non constant. En effet, pendant l'entrée du sang artériel dans le volume d'intérêt, les protons marqués et non marqués tendent progressivement vers l'état d'équilibre, de telle façon que la différence de signal entre les 2 diminue avec le temps et que les vaisseaux se remplissant de sang le plus tardivement (veines) ont un signal faible. Or l'angle de bascule influe sur l'évolution des 2 courbes de signal et utiliser un angle de variable au cours de l'acquisition a démontré favoriser la persistance du marquage des protons artériels et améliorer la visualisation des vaisseaux se remplissant le plus tardivement [88].

L'acquisition est synchronisée sur l'electrocardiogramme (ECG) du patient, ce qui permet d'une part d'extraire l'information dynamique en distinguant plusieurs phases temporelles, d'autre part de réduire le temps d'acquisition de la séquence grâce à une acquisition segmentée de l'espace k.

A partir de la détection de l'onde R systolique, la préparation de l'aimantation est appliquée (avec ou sans marquage) suivie d'un certain nombre de « phases dynamiques temporelles » durant lesquelles l'angle de bascule augmente, puis l'acquisition bSSFP est réalisée. Après acquisition de données avec marquage et sans marquage sur 2 cycles cardiaques successifs, le traitement des donnés consiste à soustraire les phases temporelles correspondantes, c'est-à-dire acquises au même moment du cycle.

En d'autres termes, pour un cycle cardiaque capturé, toutes les phases dynamiques correspondantes à une partie donnée de l'espace k sont acquises. Il faudra donc réaliser l'acquisition sur un certain nombre de cycles cardiaques afin de compléter l'espace k (fig. 7). De plus, l'ASL étant une technique différentielle, il est nécessaire d'acquérir les mêmes images sans (« contrôle ») et avec (« marquées ») marquage des protons, afin de les soustraire et d'obtenir l'image d'intérêt (fig. 8).

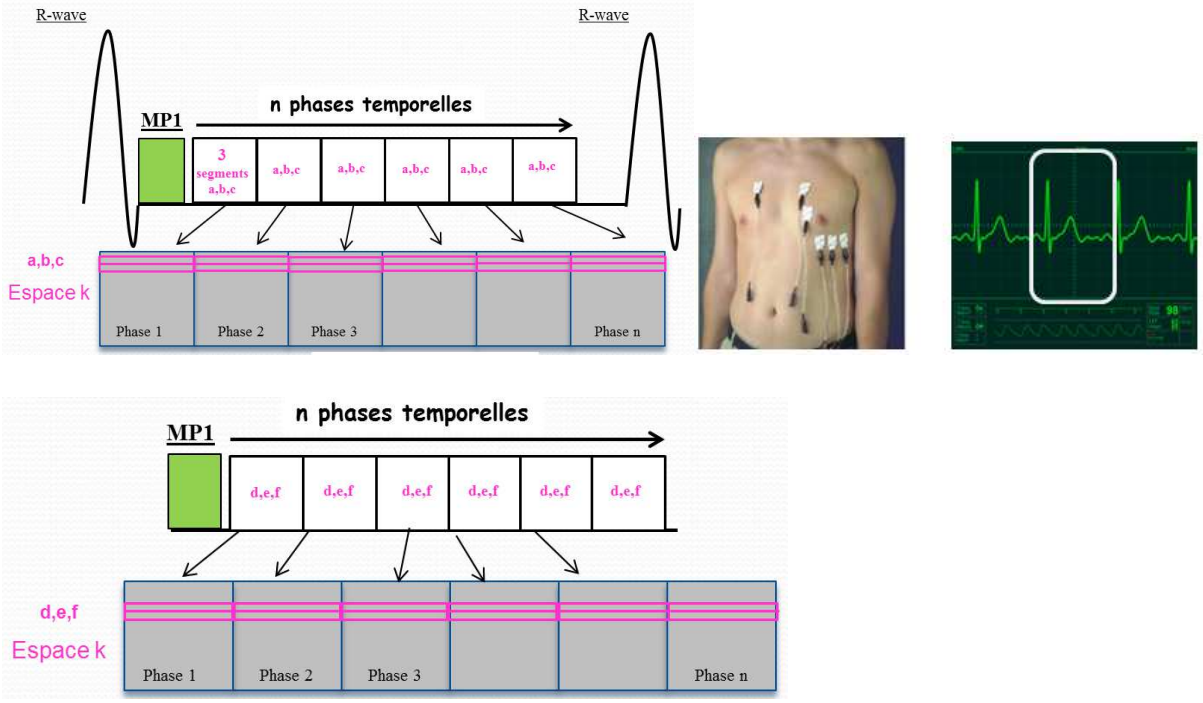


Figure 7. Diagramme de l'acquisition de la séquence 4D-SL MRA avec synchronisation cardiaque. *Pour le 1er cycle cardiaque capturé, toutes les phases dynamiques correspondantes à une partie donnée de l'espace k, ici les lignes a, b, c, sont acquises. Le 2nd cycle cardiaque permet d'acquérir les lignes suivantes de l'espace k, à savoir les lignes d, e et f, pour toutes les phases dynamiques. Il faudra donc réaliser l'acquisition sur un certain nombre de cycles cardiaques pour acquérir l'ensemble de l'espace k, selon une segmentation linéaire*.

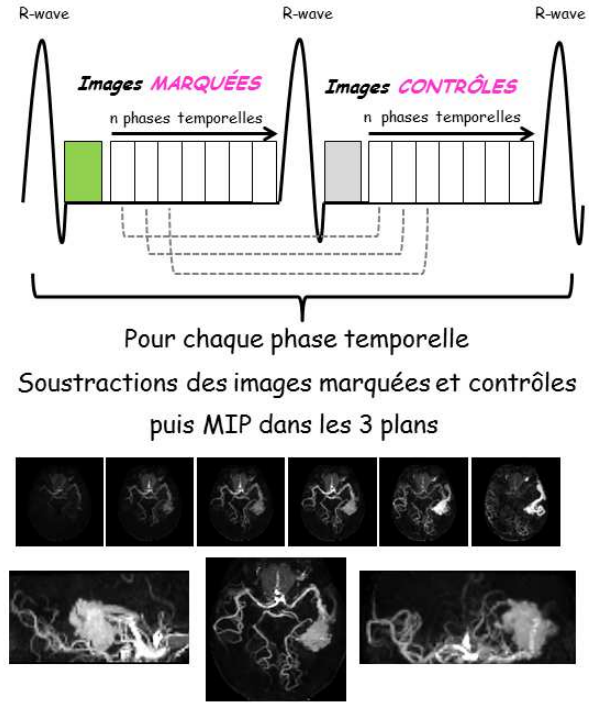


Figure 8. Principe de l'ASL dans la séquence 4D-SL MRA avec synchronisation cardiaque.

L'ASL consiste à acquérir, sur un cycle cardiaque, un jeu d'image avec marquage des protons (par une impulsion RF d'inversion) puis, sur le cycle cardiaque suivant, un jeu d'images sans marquage (dite contrôles). La soustraction des 2 jeux de données phase temporelle à phase temporelle permet d'obtenir l'image du signal intravasculaire. Ainsi, 2cycles cardiaques sont en réalité nécessaires à l'acquisition des lignes a,b,c tel que décrit sur la figure précédente.

- La **résolution temporelle** de la séquence, c'est-à-dire la durée de chaque phase dynamique, est indépendante de la fréquence cardiaque et est calculée comme suit :

Résolution temporelle = n segments (à fixer) x écart écho (imposé)

Où le nombre de **segments** correspond au nombre de lignes de l'espace k acquises à chaque cycle cardiaque, puisque : 1 segment = 1 excitation suivie de l'acquisition d'une ligne ; le nombre de segments est un paramètre de la séquence que l'on peut manuellement modifier.

et où l'**écart écho** (aussi appelé « echo spacing ») correspond au temps minimal nécessaire à acquérir un segment, et est imposé par le hardware, dans notre cas pour cette séquence 4.2 ms. L'écart écho définit ainsi le nombre maximal de lignes (~ segments) que l'on peut acquérir par cycle cardiaque.

On rappelle que chaque ligne de l'espace k est acquise une unique fois pour chaque phase temporelle

Ainsi, pour exemple, pour une matrice de 18 lignes, si l'on acquiert 3 lignes par cycle cardiaque, il faudrait 6 cycles cardiaques pour acquérir la totalité de l'espace k. Mais compte-tenu de l'ASL qui acquiert successivement la même image marquée et non marqué, il faudra en réalité 12 cycles cardiaques pour acquérir la totalité de l'espace k.

- Le **temps d'acquisition** de la séquence est dépendant de la fréquence cardiaque, d'autant plus court que la fréquence cardiaque est rapide. Le temps d'acquisition dépend aussi du nombre de segments fixés. Plus le nombre de segment acquis par cycle est élevé, moins il est nécessaire d'acquérir de cycles et plus le temps d'acquisition est court. En revanche, en augmentant le nombre de segments acquis, chaque phase dynamique devient plus longe à acquérir (résolution temporelle moins élevée) et le nombre de phases dynamique diminue.

- Par ailleurs, le **nombre de phases dynamiques** acquises par cycle cardiaque varie aussi en fonction de la fréquence cardiaque, d'autant moins nombreux que la fréquence cardiaque est rapide, un cycle cardiaque court ne permettant pas d'acquérir autant de phases qu'un cycle long.

1.3.4.2 Etat de l'art

La séquence 4D-SL MRA pour l'exploration de la vascularisation encéphalique a été peu étudiée [11, 13, 21, 89-91] et seulement deux études se sont intéressées à l'évaluation des MAV [13, 21] (tableau 5). Les séquences proposées bénéficient d'une résolution temporelle comprise entre 50 ms [11] et 115 ms [89], et étaient évaluées sur volontaires [11, 90, 91], ou patients présentant une MAV [13, 21] ou une pathologie sténo-occlusive [89]. Il s'agissait toujours de séquences basées sur la capture d'un unique cycle cardiaque, avec pour corollaire un nombre limité de phases dynamiques acquises et surtout une analyse incomplète de la MAV, principalement aux dépens du drainage veineux [13, 21].

Un enjeu essentiel de l'amélioration de cette séquence est donc l'élargissement de la fenêtre d'acquisition sur plusieurs cycles cardiaques afin d'obtenir une analyse complète du drainage veineux de la MAV, lequel influence le risque hémorragique et la stratégie thérapeutique (cf chapitre « enjeux cliniques »).

	Bi et al MRM 2010	*Yan et al. Radiol 2010*	*Lanzman et al. EJR 2011*	***Lanzman et al, ER 2011***	***Xu et al, JMRI 2011***	**Yu et al, MRI 2012**	***Notre Etude***
Pathologie	_	1 MAV	_	Collatéralité (22 patients)	**15 MAVs**	**19 MAVs**	**MAVs**
Champ/antenne	1.5T/12 canaux (IP2)	3T/12 canaux (IP2)	1.5 et 3T/ 12 canaux (IP2)	**1.5 T/ 12 canaux (IP 2)**	**3T/ 8 canaux (IP 2)**	**3T/12 canaux**	**3T/32 canaux (IP 2)**
ASL	FAIR	STAR	FAIR	**FAIR**	**FAIR**	**FAIR**	**IRSTAR**
N phases	14	10-30	9	**15**	**14**	**10-17**	**9- 16**
Résolution temporelle	50.9 ms	52-83 ms	105 ms	**115 ms**	**100 ms**	**83 ms**	**65-79 ms**
Résolution spatiale	1.25 x 1.25 x 1.25 mm	1 – 2 mm	1 x 1 x 1 mm	**1.2 x 1 x 1 mm**	**1.25 x 1.25 x 1.25**	**1 x 1 x 1 mm**	**1x1x1 mm**
Temps d'acquisition	5,86 min (± 0,8)	6-7 min	≅ 5 min	**4-6 min**	**≅ 5.75 +- 0.7 min**	**6 min**	**6 min**
Comparaison	-	-	-	artério	artério	Artério, TOF	**Artério, TOF et ARM 4D gado**

Tableau 5. Paramètres des séquences 4D-SL MRA décrites dans la littérature.

Par ailleurs, au-delà de la présentation clinique et de la caractérisation angioarchitecturale de la MAV, la caractérisation de l'hémodynamique circulatoire n'a été que peu étudiée. Or des **critères composites issus de l'analyse angioarchitecturale et hémodynamique de la MAV** pourraient permettre de préciser son risque hémorragique et d'identifier des zones de faiblesse dans le nidus. Un traitement raisonné pourrait alors être proposé, tant dans son indication que dans sa réalisation, par exemple ciblant les zones de faiblesse afin de réduire le risque hémorragique tout en exposant le patient à un moindre risque thérapeutique que celui d'une exérèse complète.

2 Séquence à l'étage cervical : "unenhanced bSSFP carotid MRA"

2.1 Intérêts théoriques de la séquence

Elle a pour intérêts principaux :

- en comparaison avec l'imagerie sans injection TOF : une durée d'acquisition courte (2 min 50) et une large boite d'acquisition

- en comparaison avec l'unique publication sur ce type de séquence appliquée aux carotides [12]: une synchronisation cardiaque non obligatoire et une durée d'acquisition plus courte (facilité de réalisation), sans compromis sur la résolution spatiale (voxel isotropique de 0.9 mm^3) ; avec pour originalité une saturation veineuse préférentielle.

2.2 Optimisation de l'acquisition de la séquence

2.2.1 Stratégie de segmentation de l'espace k

La séquence propose plusieurs degrés de liberté, dont le type de stratégie d'échantillonnage de l'espace k. Il s'agit d'omettre le remplissage des 1ers ou derniers lignes de l'espace k (représentant 2/8 de ce dernier), afin de réaliser l'acquisition du centre de l'espace k en début (« center early » : kCE) ou en fin de fenêtre d'acquisition (« center late » : kCL), respectivement (fig. 9). En théorie, l'acquisition bSSFP kCE devrait favoriser le signal vasculaire avec toutefois un risque de flou en cas de décroissance rapide du signal vasculaire, et bSSFP kCL devrait favoriser la définition de l'image aux dépens d'un signal mois intense. En effet, au sein de l'espace k, les basses fréquences spatiales situées au centre déterminent le contraste de l'image et représentent environ 20 % de l'espace k. Les hautes fréquences spatiales quant à elles situées en périphérie de l'espace k déterminent la résolution spatiale, c'est dire les détails de l'image (fig. 10).

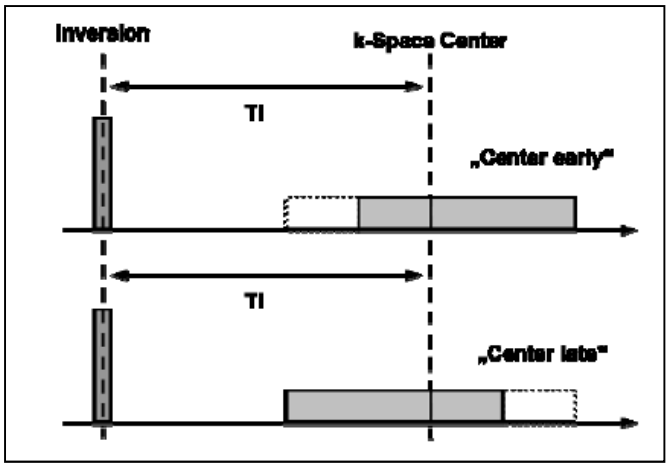


Figure 9. Diagramme de représentation des 2 modes d'acquisition de l'espace k. *« Center early » n'acquiert pas les 1ères lignes de l'espace k, et l'acquisition débute par le centre de l'espace k, permettant d'obtenir un maximum de signal à ce moment. Avec l'option « Center late », l'acquisition débute par la périphérie de l'espace k. On note que pour chaque option, le centre est acquis au même délai post-pulse d'inversion : ne pas acquérir les 1ères lignes pour kCE évite la perte de signal liée aux bascules d'aimantation liées à la lecture.*

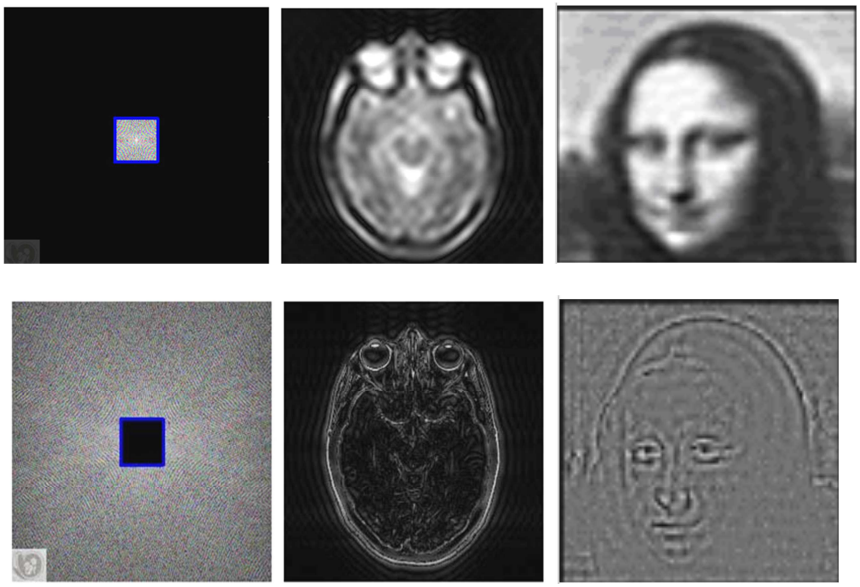


Figure 10. La Joconde vue dans l'espace k : *le centre détermine le contraste de l'image et la périphérie le détail de l'image d'après [www.e-mri.org/.../synthese_fr.html].*

2.2.2 Autres degrés de liberté de la séquence

Les autres degrés de liberté proposés à l'acquisition de la séquence sont :

- une impulsion RF modulable en durée et en bande passante,
- un angle de bascule d'évolution constante, linéaire ou parabolique : en mode «constant », un angle de bascule unique est appliqué avec une valeur constante tout au long de l'acquisition, en mode « linéaire », l'angle bascule varie de façon linéaire d'une valeur initiale minimale à une valeur maximale, en mode « parabolique », la valeur de l'angle varie de façon quadratique ; l'objectif est de réduire les artéfacts de flou des bords vasculaires en guidant le régime transitoire vers moins de d'oscillations. Le mode parabolique est donc particulièrement pertinent lors d'une acquisition en mode kCE.

Les quelques essais réalisés en modulant ces paramètres n'ont pas montré de modification significative de la qualité de l'image mais il s'agit là d'axes de travaux qui seront à développer sur fantôme de sténose.

2.2.3 Optimisation sur fantôme de sténose

Afin d'évaluer et d'optimiser la séquence, un circuit de test IRM sur objet-test a été mis au point (fig. 11). Une pompe à galets non-IRM compatible était prêtée par l'équipe du Dr C Cavaro-Menard (LISA, CHU Angers) et des fantômes de sténoses de degré différents ont été conçus par l'équipe du Pr F Langevin (UTC, Compiègne) et insérés dans un milieu agar-agar. Un système de prototypage rapide était utilisé (InVision®XT 3-D Modeler 3D Systems, SC, USA) pour réaliser des fantômes en plastique acrylique [92]. Un montage via des tuyaux de 7 mm de diamètre et 10 mètres de longueur totale environ, reliant le fantôme placé dans l'IRM et la pompe placée à l'extérieur de la salle a permis de faire circuler un fluide de viscosité similaire au sang (eau 60% + glycérol 40%) afin de travailler sur l'optimisation des paramètres de la séquence et des principaux degré de liberté de liberté originaux : stratégie d'acquisition de l'espace k (kCE/kCL), pulse RF (durée, bande passante) et angle de bascule (constant, linéaire, parabolique). La mise en œuvre du circuit nécessitait environ 2 heures (montage/démontage). Les premiers prototypes de fantômes de sténose n'ont pas permis d'obtenir une imagerie de qualité, des bulles d'air apparaissant lors du passage du fluide dans l'objet-test, créant des artéfacts sur les images de la séquence (fig. 12). Un objet-test Simutec simulant une sténose asymétrique à 70 % a été acheté pour poursuivre le travail d'optimisation de l'acquisition (fig. 11).

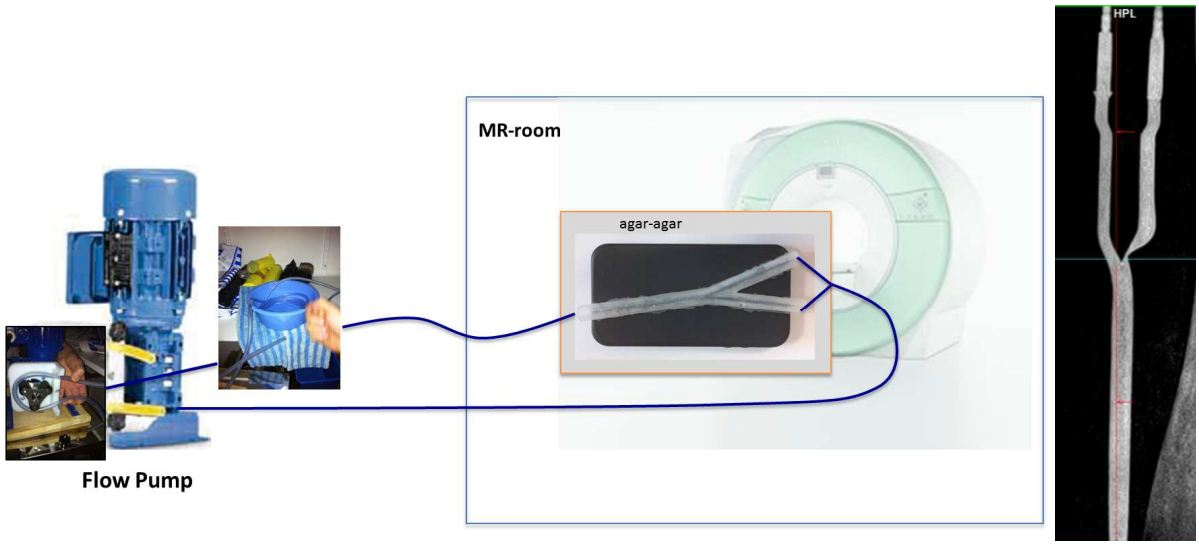


Figure 11. Circuit de test sur fantôme de sténose. *La pompe à galets non-IRM compatible est placée à l'extérieur de l'IRM et reliée au fantôme par un système de tuyaux dans lesquels circulent un liquide de viscosité similaire au sang. A droite : acquisition en T2 du fantôme de sténose asymétrique à 70% de Simutec.*

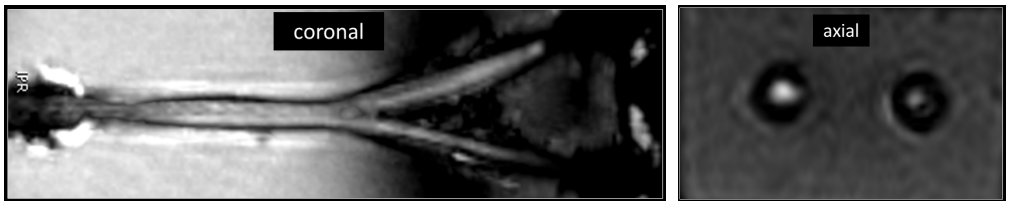


Figure 12. Acquisition sur fantôme de bifurcation carotidienne. *On observe une inhomogénéité du flux en rapport avec un défaut d'étanchéité du système d'écoulement du fluide. Par ailleurs, le contraste avec l'environnement périvasculaire est mauvais en raison de l'absence de milieu agar-agar lors de cet essai.*

2.2.4 Optimisation sur volontaires sains

Raoult H, Gauvrit JY, Schmitt P, Le Couls V, Bannier E. Non-ECG-gated unenhanced MRA of the carotids: Optimization and clinical feasibility. *Eur Radiol. Nov;23(11):3020-8.* *(cf Annexe 1)*

Les principaux résultats de l'étude réalisée sur 16 volontaires sains ont montré que la qualité d'image obtenue était meilleure avec l'acquisition de type **kCE sans synchronisation cardiaque**, en comparaison avec le kCL, le kCE avec synchronisation cardiaque (ECGg) et le TOF (fig. 13), principalement grâce à une amélioration de l'homogénéité du signal intravasculaire et à une diminution des artéfacts de flux (tableau 6). Cet effet était

particulièrement significatif au niveau du bulbe carotidien, site privilégié des sténoses. Cet avantage est probablement largement expliqué par la compensation du flux inhérente à la séquence bSSFP [73] et par l'ajustement manuel de la boite de shim réduisant le déphasage des spins liés à l'inhomogénéité du champ B0 [15, 16].

L'étude quantitative du signal a confirmé une intensité de signal et un contraste artère/tissus supérieur avec la séquence kCE sans synchronisation cardiaque en comparaison avec les autres séquences. En revanche, le contraste artère/veine était supérieure avec le TOF en comparaison avec le kCE, probablement du fait que la technique de saturation veineuse du TOF est plus efficace, avec une saturation appliquée immédiatement au-dessus de la coupe d'intérêt et de position adaptée au fur et à mesure de l'acquisition [73].

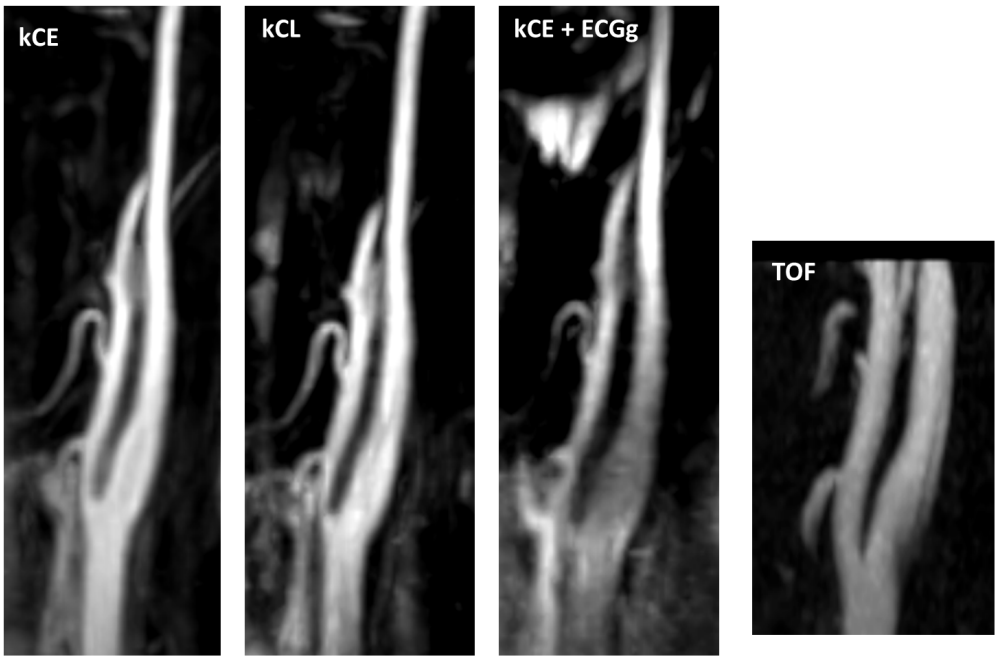


Figure 13. Résultats obtenus chez un volontaire sain avec les différentes séquences d'ARM sans injection.

	kCE	kCL	kCE + ECGg	TOF	Comparaison kCE/TOF
Indice de confiance diagnostique	2.9 * ±0.3	2.6 ** ±0.7	1.2*/** ±1.1	2.3 ** ±0.7	*P* 0.011
Délimitation de la lumière vasculaire	2.4 ±0.6	2.3 ±0.8	1.2 ** ±1.0	2.4 ±0.7	*P* 0.395
Homogénéité du signal vasculaire	2.4 * ±0.6	1.9 ** ±0.7	1.1 */** ±0.9	1.5 ** ±0.8	*P* 0.0023
Contamination par le signal veineux	0.8 * ±0.6	0.8 * ±0.5	1.4 */** ±0.6	0.1 ** ±0.3	*P* 0.002
Artéfacts de flux	0.3 * ±0.4	1.0 */** ±0.5	1.4 ** ±0.6	1.6 ** ±0.7	*P* 0.001

Tableau 6. Qualité des images obtenues chez les volontaires sains (moyennes et écart type pour les 16 sujets).

La qualité des images était gradée de 0: faible à 3: excellente, pour l'indice de confiance diagnostique, la délimitation vasculaire et l'homogénéité de signal; et de 0: aucun à 2: sévère, pour la contamination par le signal veineux et les artéfacts de flux.

**: indique une différence statistiquement significative avec la séquence TOF; **: indique une différence statistiquement significative avec la séquence kCE sans synchronisation cardiaque*

2.3 Application clinique : sténose carotidienne

Raoult H, Gauvrit JY, Schmitt P, Le Couls V, Bannier E. Non-ECG-gated unenhanced MRA of the carotids: Optimization and clinical feasibility. *Eur Radiol. Nov;23(11):3020-8.* *(cf Annexe 1)*

Les principaux résultats de l'étude réalisée chez 10 patients présentant une sténose carotidienne serrée (>50%), objectivée en angioscanner et en TOF, ont montré que la séquence kCE sans synchronisation cardiaque permettait une détection et quantification correcte de toutes les sténoses, à savoir : 5 sténoses > 80%, 3 sténoses entre 70 et 80 % et 2 sténoses entre 60 et 70% (fig. 14). Ceci malgré une tendance à la surestimation de la sténose, également observée et connue en TOF [93].

La séquence a également permis de détecter une dysplasie de la carotide interne sous-pétreuse, non visualisée en TOF du fait de la limitation du champ de vue.

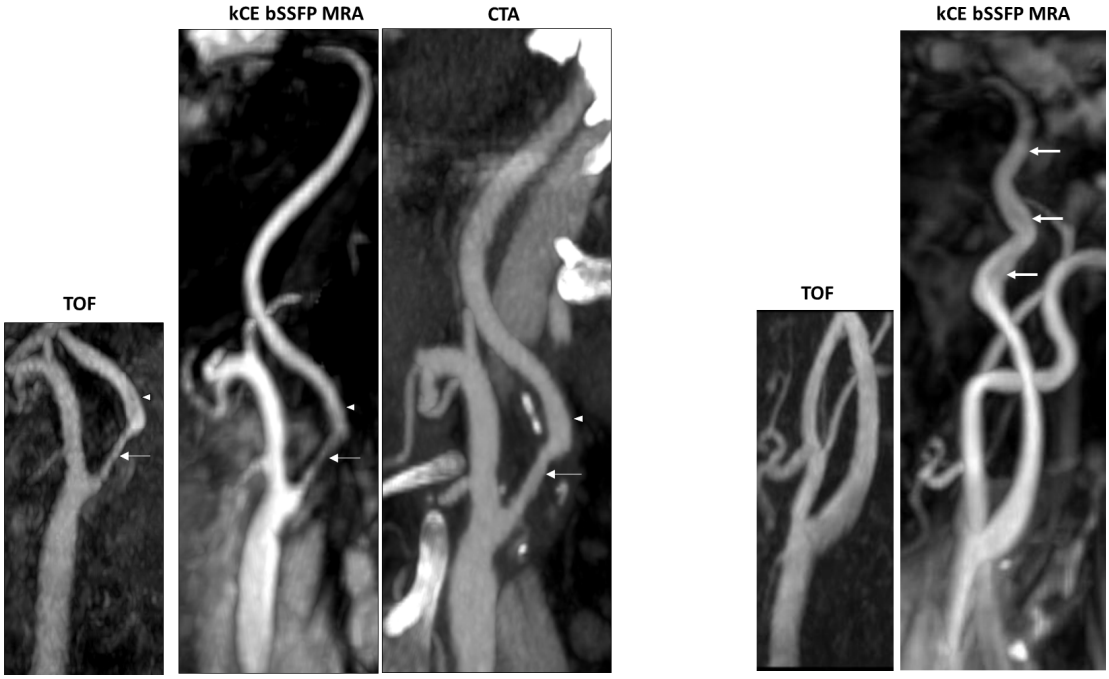


Figure 14. Résultats obtenus avec la séquence kCE bSSFP en comparaison avec le TOF et le CTA *pour un patient présentant un sténose du bulbe carotidien à 60-70% (à gauche) et pour une patiente présentant une dysplasie de la carotide interne sous-pétreuse (à droite).*

2.4 Conclusions

La séquence « Non-ECG gated unenhanced bSSFP MRA »

- permet d'explorer les carotides avec une qualité d'image équivalente au TOF

- mais avec les avantages d'un large champ de vue et d'une durée d'acquisition plus courte

- permet la quantification des sténoses carotidiennes

- permet la détection de lésions sous-pétreuses, intéressant notamment dans le cas de sténoses tandem

2.5 Perspectives

2.5.1 Optimisation de l'acquisition de la séquence de la séquence

Dans le cadre de la collaboration avec Siemens, suite aux publications réalisées et afin de poursuivre les travaux entrepris, le code source de la séquence devrait nous être fourni. En collaboration étroite avec le Dr B Robert (ingénieur d'application recherche) et le Dr Peter Schmitt (MR Application & Workflow Development), cela nous permettra de poursuivre l'optimisation de l'acquisition de la séquence avec pour objectifs principaux :

- l'exploration simultanée des artères intracrâniennes
- une augmentation du signal artériel et une réduction de la contamination veineuse et des tissus stationnaires

Les pistes de travail sont principalement de :

- substituer l'acquisition en bSSFP par une acquisition de type fast SE [94] pour réduire la sensibilité aux inhomogénéités de B0 et élargir le volume couvert sans majorer les artéfacts. On notera que ce type de séquence, décrite à 1.5T, n'a jusqu'à présent pas permis d'explorer conjointement artères cervicales et intracrâniennes, en raison d'artéfacts de vide de flux dans ces dernières, et avait une résolution spatiale supramillimétrique
- ou bien de combiner un marquage des spins artériels de type ASL, et particulièrement ASL pseudo-continu, avec le bSSFP [95, 96]. En effet, le pCASL a montré sa supériorité en comparaison avec le PASL pour l'exploration des carotides cervicales [95].

L'achat à venir d'une pompe IRM-compatible reproduisant le flux systo-diastolique cardiaque (CompuFlow 1000 MR Flow System) et d'un fantôme de sténose commercial (Simutec), permettra d'améliorer le confort et l'efficacité des séances d'optimisation de l'acquisition.

2.5.2 Circuit sur objet-test

Le développement du circuit sur objet-test sera poursuivi afin d'évaluer et d'optimiser les modifications apportées à la séquence.

2.5.3 Analyse conjointe de la sténose artérielle et de la plaque d'athérome ?

Une exploration IRM de la plaque d'athérome afin de déterminer sa vulnérabilité, c'est-à-dire son risque de rupture, lié à la nature de ses composants, sera probablement un argument thérapeutique décisionnel de plus en plus important. En effet, les plaques de composante prédominante lipidique et hémorragique semblent plus à risque d'AVC que celles de composante fibreuse et calcifiée [97]. Il est ainsi probable qu'un patient avec une sténose modérée mais une plaque vulnérable soit un bon candidat à la chirurgie alors qu'un patient avec une sténose sévère mais une plaque stable le soit moins [98]. Or, il est essentiel d'améliorer la sélection des candidats à l'endartériectomie compte-tenu des risques de complication de cette intervention, de 7% pour les sténoses récemment symptomatiques [99].

L'IRM peut permettre de réaliser une caractérisation tissulaire et une étude morphologique de la plaque d'athérome. Actuellement, la technique repose sur une réception du signal avec de petites antennes de surface ; avec une résolution spatiale maximum de 0,25 mm^3 et une hauteur d'exploration de 5 cm. L'objectif est de déterminer si la plaque contient certaines caractéristiques tissulaires témoignant d'un risque élevé d'AVC ischémique [98], soit principalement la présence d'une chape fibreuse mince ou rompue autour de la lumière et la constitution d'un noyau lipidique important au sein de la plaque [100] et l'hémorragie intra-plaque [101].

Il est ainsi possible d'envisager une analyse conjointe de la nature de la plaque et de la quantification de la sténose en utilisant uniquement des séquences sans injection.

3 Séquence à l'étage encéphalique : "time-resolved spin-labeled MRA"

3.1 Intérêts théoriques de la séquence

La séquence « time-resolved spin-labeled MRA » (4D-SL MRA) a pour intérêts principaux :

- une **très haute résolution temporelle inférieure à 100 ms,** versus 500-1500 ms pour l'ARM dynamique avec injection de gadolinium et 300 ms pour l'artériographie de routine clinique

⇒ Intérêt pour la caractérisation du nidus et du drainage veineux sans superposition vasculaire, et pour la quantification de l'hémodynamique circulatoire dans la MAV.

- une **innocuité complète permettant la répétition des examens**

⇒ Intérêt pour le suivi des patients, particulièrement nécessaire et régulier pour les patients porteurs de MAV, d'autant plus qu'in traitement par radiochirurgie a été réalisé.

- une **visualisation de la dynamique circulatoire dans tous les plans de l'espace**, y compris le plan axial, non accessible en artériographie

⇒ Intérêt pour la compréhension de l'anatomie complexe de la MAV et la délimitation précise du nidus.

Son application clinique principale est la caractérisation des MAVs, qui correspondent à un shunt artério-veineux pathologique et sont composées de 3 contingents : les afférences artérielles, le nidus et le drainage veineux. L'angioarchitecture du drainage veineux et du nidus est particulièrement importante car elle détermine le risque hémorragique et conditionne la stratégie thérapeutique.

3.2 Optimisation de l'acquisition de la séquence

3.2.1 Degrés de liberté à l'acquisition de la séquence

- La séquence 4D-SL MRA peut utiliser différents type de marquage ASL : de type FAIR, STAR avec impulsion de saturation pour le marquage (SR-STAR) ou STAR avec impulsion d'inversion pour le marquage (IR-STAR) (fig. 15).

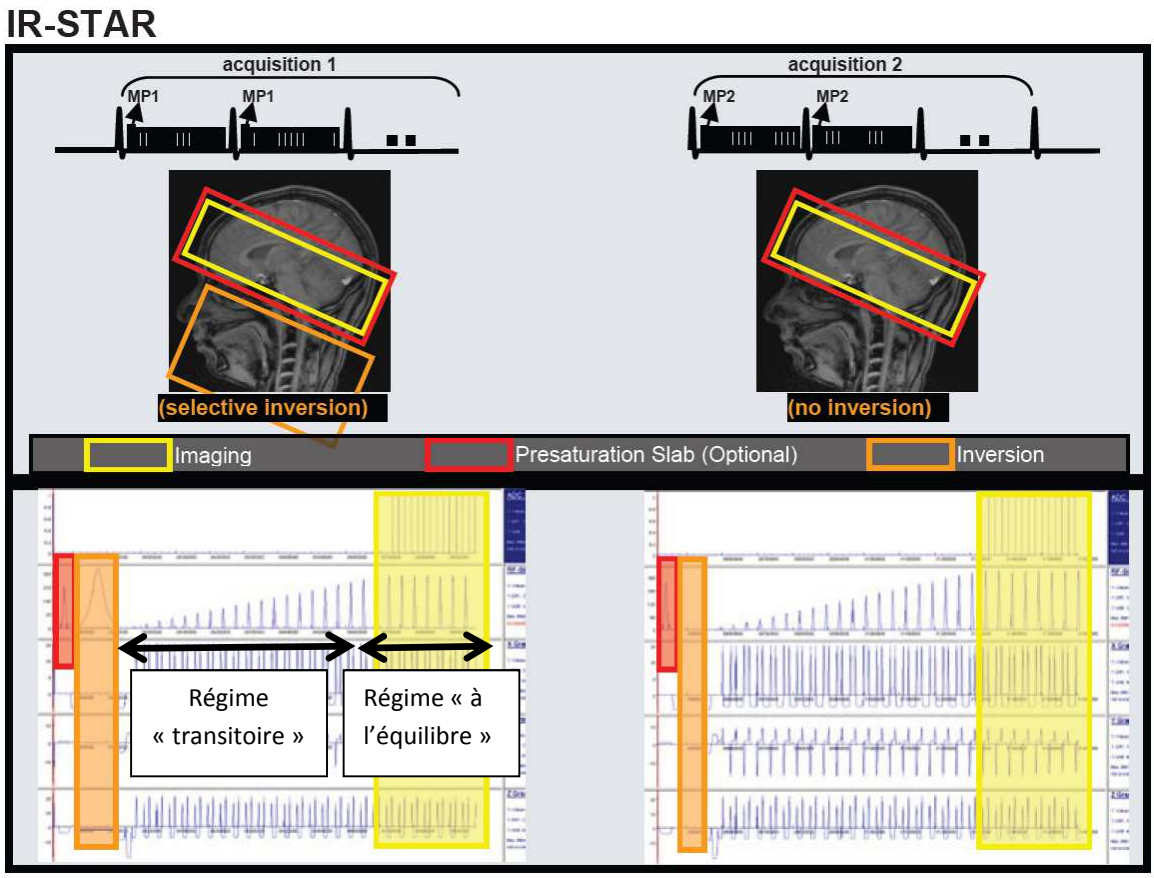


Figure 15. Diagramme de la séquence utilisant un marquage IR-STAR.

- La séquence propose aussi de réaliser les impulsions de préparation pour le STAR (inversion ou saturation) avec un profil de coupe particulier (« novel »), réduisant la contamination du volume d'intérêt par l'impulsion de marquage.
- Enfin l'angle de bascule peut-être constant, linéaire (évolution croissante pendant l'acquisition) ou bien parabolique.

Les essais pilotes réalisés sur volontaires sains ont fait préférer :

- un **marquage IRSTAR**, pour la réduction de la contamination veineuse observée avec le FAIR (fig. 16, flèche, [90]) et une meilleure visualisation de la distalité artérielle

- une **impulsion de type « novel** » : pour un signal vasculaire plus élevé

- et un **angle d'évolution « parabolique »** (de 12 à 45°) : pour une meilleure visualisation de la distalité artérielle.

Le mode dual a été utilisé pour l'imagerie parallèle, consistant à regrouper par 2 les éléments d'antennes pour augmenter la sensibilité en profondeur.

Compte-tenu de la sensibilité du bSSFP aux inhomogénéités de B0, un mode shim avancé a été utilisé permettant plus d'itérations du calcul du shim. La boite de shim était de plus manuellement prédéfinie, de taille discrètement plus petite et centrée sur la boite d'acquisition (fig. 17).

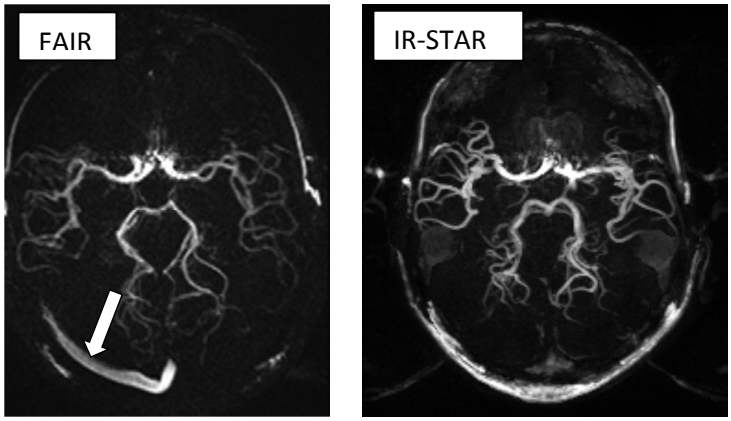


Figure 16. Comparaison des marquages FAIR et IR-STAR.

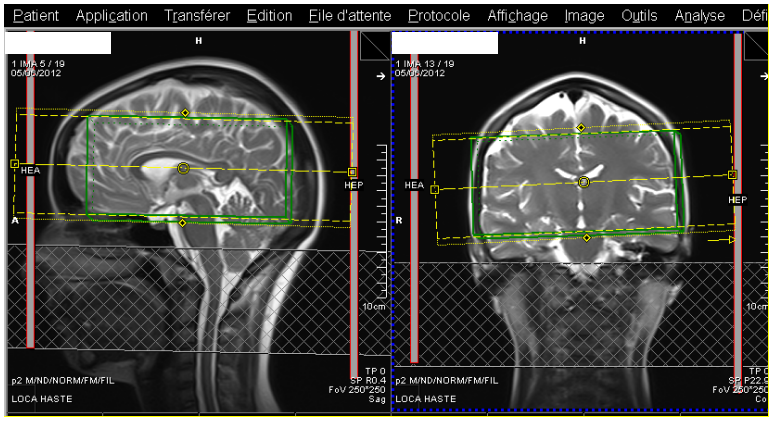


Figure 17. Acquisition IR-STAR avec bande d'inversion sélective (quadrillée), boite d'acquisition (jaune) et boite de shim (verte).

3.2.2 Elargissement de la fenêtre d'acquisition au-delà d'un cycle cardiaque

Rationnel: La fenêtre d'acquisition réduite à un unique cycle cardiaque, seule proposition dans la littérature, limite l'analyse du nidus et surtout du drainage veineux, lequel influence le risque hémorragique des MAVs

Condition: Maintenir une très haute résolution temporelle pour éviter la superposition des structures vasculaires sur le nidus.

Réalisation de l'implémentation : L'élargissement de la fenêtre d'acquisition à deux cycles cardiaques a permis l'acquisition de deux fois plus de phases dynamiques et ainsi la caractérisation complète du drainage veineux (fig. 18).

La résolution temporelle a été maintenue à 60 ms et un compromis a été réalisé sur la résolution spatiale qui reste isotropique avec un voxel de 1,5 mm de côté (versus 1,0 mm pour la séquence couvrant 1 cycle cardiaque). Le corolaire de cette séquence couvrant 2 cycles cardiaques est un temps d'acquisition total de 10-12 min (versus 5-6 min pour la séquence couvrant 1 cycle cardiaque).

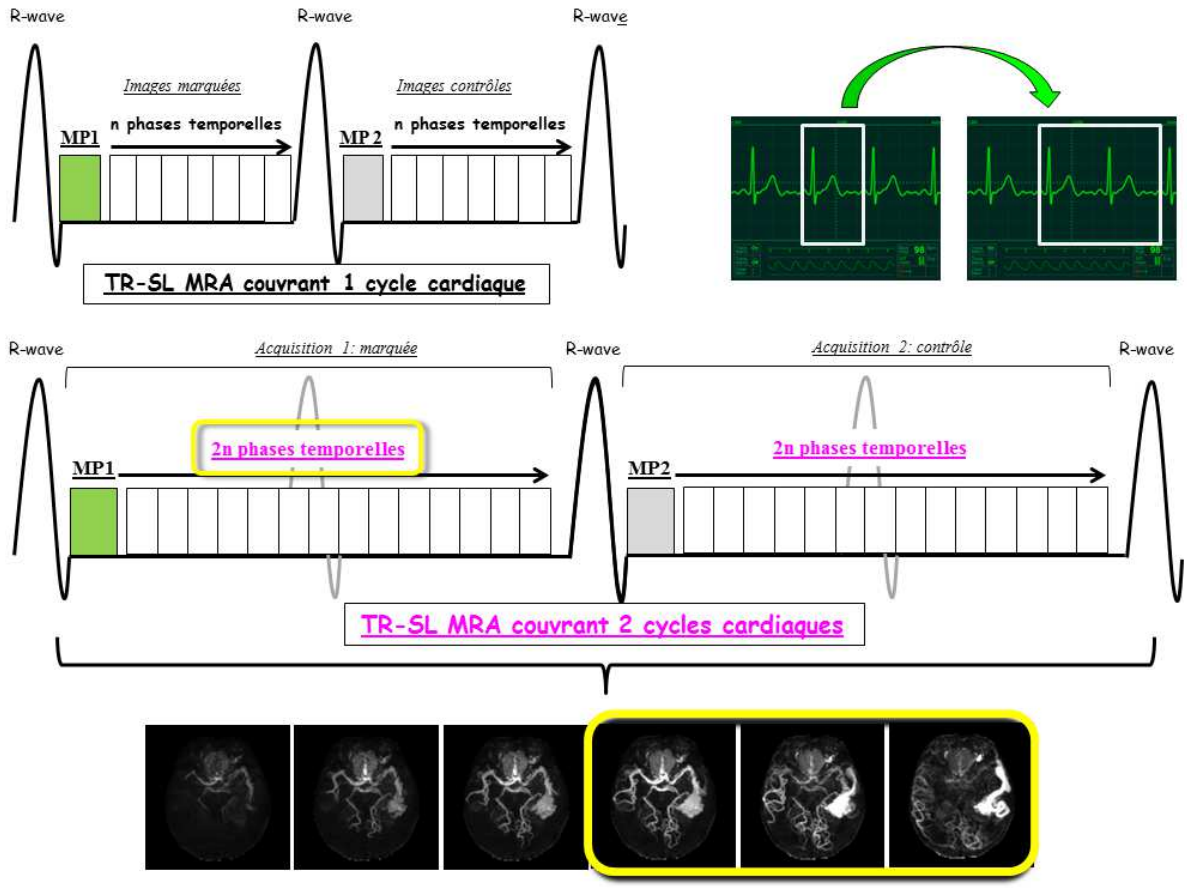


Figure 18. Chronogramme de la séquence couvrant un (en haut) ou deux (en bas) cycles cardiaques : *en élargissant la fenêtre d'acquisition sur 2 cycles cardiaques, il est possible d'acquérir deux fois plus de phases dynamiques (2n) et ainsi d'obtenir une caractérisation complète du drainage veineux (images encadrées en jaune, correspondantes aux dernières phases dynamiques).*

3.2.3 Réduction du temps d'acquisition

L'application en routine clinique de la séquence, dans le cadre d'un protocole IRM intégrant d'autres séquences morphologiques et fonctionnelles, nécessite une réduction du temps d'acquisition à moins de 10 min.

Etant donné que le temps d'acquisition dépend du nombre segments acquis pendant la fenêtre d'acquisition (cf chapitre « 1.3.4 »), une stratégie pour le réduire est d'augmenter ce nombre de segments acquis. Le corolaire est cependant une augmentation du temps nécessaire pour l'acquisition de chaque phase dynamique et donc une réduction du nombre de phases acquise par fenêtre d'acquisition, d'où une moins bonne résolution temporelle. L'optimisation du temps d'acquisition de la séquence avec une fenêtre d'acquisition couvrant 2 cycles cardiaques a montré que **le meilleur compromis était obtenu avec une séquence de 7 min,**

en paramétrant l'acquisition sur 16 segments, avec une résolution temporelle de 67 ms et une résolution spatiale non modifiée isotropique avec voxel de 1,5 mm de côté (tableau 7).

Une dernière méthode pour réduire le temps d'acquisition serait bien entendu l'augmentation de la taille de voxel (à champ de vue égal), ou la réduction du champ de vue, mais il nous semble que la résolution spatiale isotrope de 1,5 mm est un maximum acceptable et que le champ de vue gagnerait au contraire à être élargi afin d'obtenir une plus large couverture de l'encéphale.

3.2.4 Elargissement de la boite d'acquisition

La couverture encéphalique peut être élargie à 10 cm de hauteur, à résolution spatiale et temporelle identiques avec la séquence de 7 min, mais avec un temps d'acquisition allongé de 10 min (tableau 7).

	Séquence originale	**Séquence à Tac court**	**Séquence à couverture large**
TR/TE (ms)	59.5/2.13	68/2.13	67.4/2.11
Champ de vue (mm)	220x193x66	220x193x66	220x192x96
Coupes (n)	44	44	64
Voxel (mm)	1.5x1.5x1.5	1.5x1.5x1.5	1.5x1.5x1.5
Segments acquis par cycle (n)	14	16	16
Imagerie parallèle	GRAPPA 2	GRAPPA 2	GRAPPA 2
Résolution temporelle	**60 ms**	**68 ms**	**68 ms**
Temps d'acquisition (min) *Selon la fréquence cardiaque*	10-12	6-7	10-12

Tableau 7. Paramètres des 3 séquences 4D-SL MRA : *séquence originale couvrant 2 cycles cardiaques et séquences optimisées pour un temps d'acquisition (Tac) court applicable en routine clinique ou une couverture large pour une exploration des MAV volumineuses.*

3.3 Optimisation du post-traitement des données

Une interface graphique a été mise au point, utilisant MATLAB et SPM8 *(Statistical Parametric Mapping)*, intitulée **ViQS** (Visualization and Quantification Software).

3.3.1 Visualisation des images

3.3.1.1 Problématique

Les images obtenues sur la console d'acquisition présentaient des artéfacts, principalement liés aux interfaces os-air et aux tissus graisseux. Ces artéfacts sont principalement situés au niveau de la voute crânienne et des orbites probablement en raison du signal graisseux qui leur est associé ainsi que les interfaces os-air au niveau des rochers et de l'ethmoïde en raison de la susceptibilité magnétique de ces régions. Ils sont particulièrement gênants sur les projections MIPs sagittales et coronales, où ils se superposent sur les structures vasculaires d'intérêt (fig. 19).

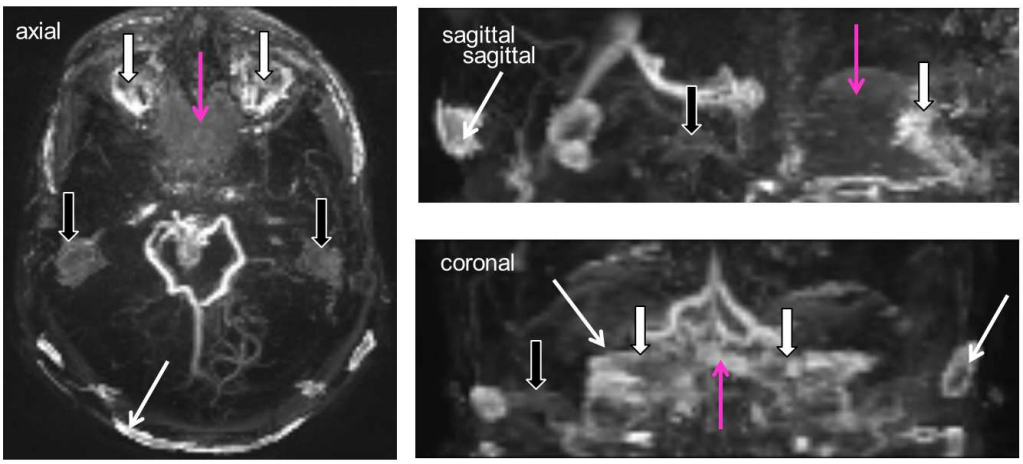


Figure 19 A. Artefacts liés à la voute crânienne (flèches blanches fines), à l'ethmoïde (flèche rose), aux rochers (flèches noires) et aux orbites (flèches blanches larges).

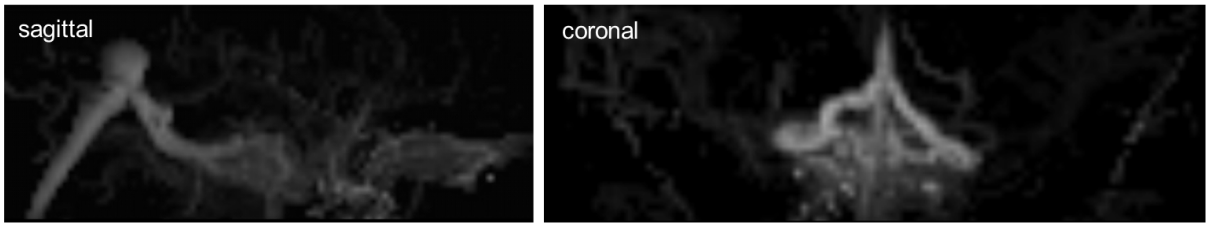


Figure 19 B. Après suppression des artéfacts

3.3.1.2 Post-traitement : approche statique et approche temporelle

Plusieurs types d'approches peuvent être proposés pour un post-traitement dont l'objectif est de supprimer les artéfacts sans perte d'information vasculaire. La segmentation des vaisseaux était obtenue par méthode d'extraction, en appliquant des masques binaires à l'image ARM 4D-SL, en utilisant l'information statique et/ou temporelle contenu dans l'image ARM 4D-SL et celle contenue dans les séquences anatomiques 3DT1 et angiographique TOF.

3.3.1.2.1 Approche statique

- **Segmentation issue de la séquence anatomique 3D T1** (fig. 20) :

Elle est réalisée à partir du 3D T1 d sujet pour obtenir des cartes probabilistes de la substance grise, de la substance blanche et du liquide cérébro-spinal, utilisées pour construire un masque binaire les regroupant. Le masque recalé est alors appliqué sur les images de la séquence 4D-SL. Cette segmentation permet la suppression des artéfacts liés à la graisse sous-cutanée et aux globes oculaires.

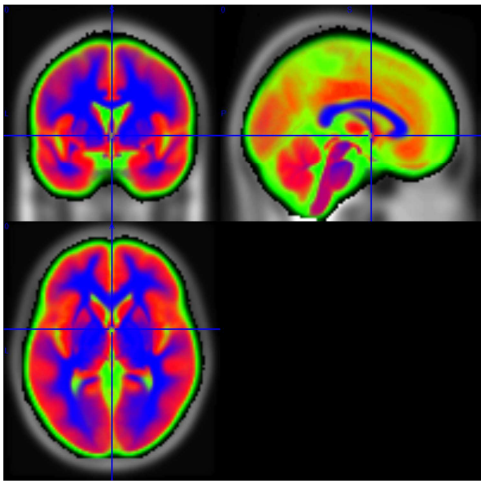


Figure 20. Masque issu des cartes probabilistes de SPM. *En rouge la substance grise, en bleu la substance blanche et en vert le liquide cérébro-spinal.*

- **Segmentation issue du TOF**: basée sur l'information vasculaire contenue dans le TOF, qui présente très peu d'artéfacts liés aux structures environnantes et détecte les axes artériels, mais aussi partiellement le nidus voire les veines selon leur vitesse de pénétration dans le volume exploré.

- **Modèle de Frangi (fig. 21)** [102]: un algorithme de détection des structures tubulaires basée sur l'analyse des valeurs propres de la matrice Hessienne, c'est-à-dire les variations d'intensité au second ordre. . La matrice Hessienne d'une fonction correspond à une matrice carrée de dérivées partielles secondes

(selon les 3 axes x, y, z) où les valeurs propres se situent sur la diagonale. Le modèle se base sur une fonction qui permet d'estimer si les voxels étudiés appartiennent à un vaisseau, en tenant compte des trois valeurs propres du voxel ainsi que de taux géométriques. Certains seuils entrent aussi en jeu permettant de contrôler la sensibilité du filtre lors de la mesure des taux géométriques. De plus, comme les vaisseaux possèdent des tailles différentes, il est important d'introduire une échelle qui varie selon un certain pas. Cette méthode s'applique uniquement sur une phase temporelle à la fois. Ce type de méthode fonctionne très bien sur des images à haute résolution spatiale comme le TOF, mais sur des séquences ARM 4D-SL où la résolution spatiale est faible, les vaisseaux sont mal détectés, avec de fait suppression de régions d l'arbre vasculaire. De plus, les artefacts dus au sinus et aux rochers ont une intensité correspondante à celle des vaisseaux et sont détectés comme tels et la voute crânienne est souvent détectée comme une structure tubulaire, ce qui ne permet pas de supprimer ces artéfacts. Cette méthode est donc insuffisamment efficace pour l'ARM 4D-SL.

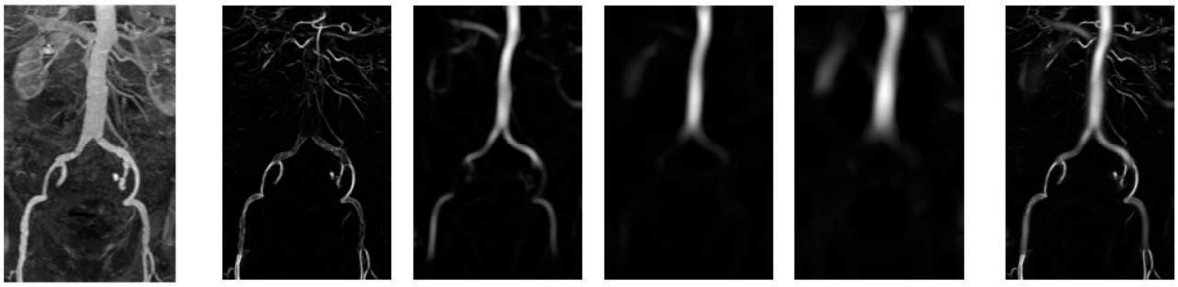


Figure 21. Résultats du filtre Hessien multi-échelle appliqué à une image ARM.

3.3.1.2.2 Approche temporelle

- **Détermination des profils temporels** (fig. 22) : des profils temporels différents sont observés entre les artères, les veines, le nidus et les artéfacts, en remarquant que des structures différentes peuvent parfois avoir de comportements très proches. Cela est notamment le cas pour les artéfacts de la voute crânienne (courbe bleue) et les veines de rehaussement tardif.

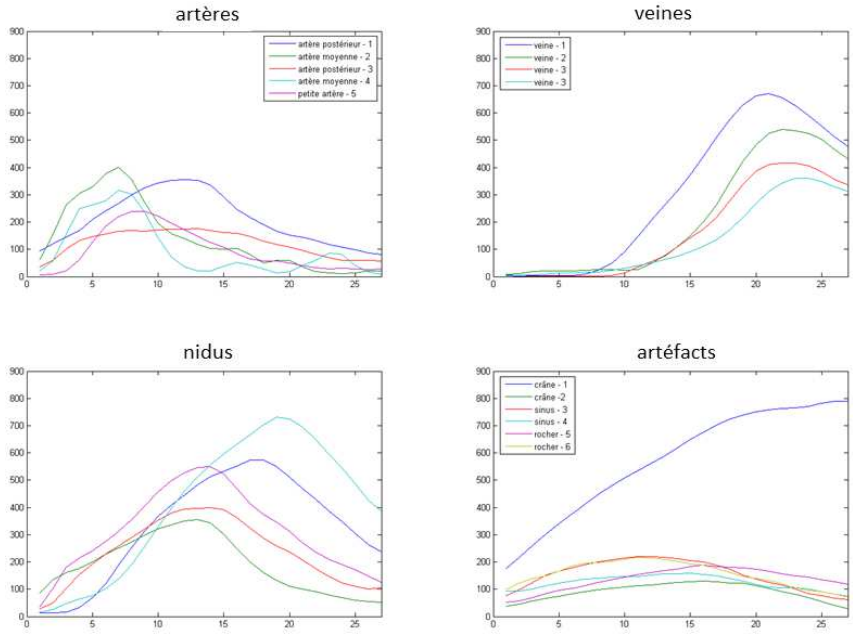


Figure 22. Evolution temporelle du signal des structures d'intérêt.

- **K-means [103]:** un algorithme de classification par seuillage plus automatique et robuste, minimisant la distance entre les points à l'intérieur de chaque classe et le centre de la classe. Dans un 1er temps on sélectionne (par tirage aléatoire sur l'ensemble des voxels ou de façon manuelle) une valeur initiale pour le centroide de chaque classe. Puis on assigne chaque voxel de l'image au centroide le plus proche. Enfin, on met à jour la valeur de chaque centroide en calculant la moyenne des voxels appartenant à la classe. Ces 2 dernières étapes sont itérées jusqu'à atteindre un critère d'arrêt, le critère usuel étant de vérifier qu'aucun voxel n'a changé de classe entre 2 itérations. Cet algorithme peut sectionner la classe en fonction de plusieurs paramètres dont ses caractéristiques d'évolution temporelle. Les critères utilisés pour créer les classes sont la moyenne du voxel sur toute la phase dynamique, son time-to-peak, son amplitude, sa valeur initiale, finale, etc. Or, les artefacts des rochers et du sinus ont des paramètres similaires sur ces critères, ils sont donc positionnés dans les classes possédant les vaisseaux. La différenciation n'est donc pas possible et cette et cette méthode de fait insuffisamment efficace pour l'ARM 4D-SL
- **Utilisation de gabarits** : La classification par k-means n'ayant pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants, une méthode plus basique a été implémentée. Elle consiste à conserver dans l'image les structures dont le profil temporel est compris dans un certains intervalle (dont les limites supérieure et inférieure sont prédéterminées par des "gabarits"). Une classification par seuillage peut être également appliquée (tableau 8), en utilisant différentes valeurs de la courbe dont la pente.

Classification par seuillage

	Artères	Veines	Nidus
Valeur moyenne supérieure à un seuil	> 50	> 50	> 50
Changement de signe de la dérivée	X		X
Amplitude supérieure à un seuil	> 150	> 250	> 250
Position du maximum	< 2/3		
Valeur initiale	< 50	< 25	
Valeur au tiers de l'acquisition		< 25	

Nombreux seuils ➡ Faible robustesse

Tableau 8. Classification par seuillage *: proposition issue des profils temporels de chaque contingent de la MAV.*

3.3.1.3 Deux chaînes de post-traitement

3.3.1.3.1 Chaine de post-traitement n°1

Une première chaine de post-traitement a été développée, basée sur les masques statiques issus du 3D T1 et du TOF mais aussi sur le profil hémodynamique des structures vasculaires à conserver dans l'image.

Grâce à l'interface graphique développée sous MATLAB et SPM 8 (C Neyton), plusieurs catégories de masque pouvaient ainsi être appliquées aux images, avec visualisation immédiate du résultat (figs. 23, 24 et 25). Il s'agissait :

1) d'un **masque « anatomique »** : il utilise la séquence 3DT1 segmentée en cartes de substance blanche, substance grise et liquide cérébro-spinal et permet principalement un effacement efficace du signal de la voute crânienne

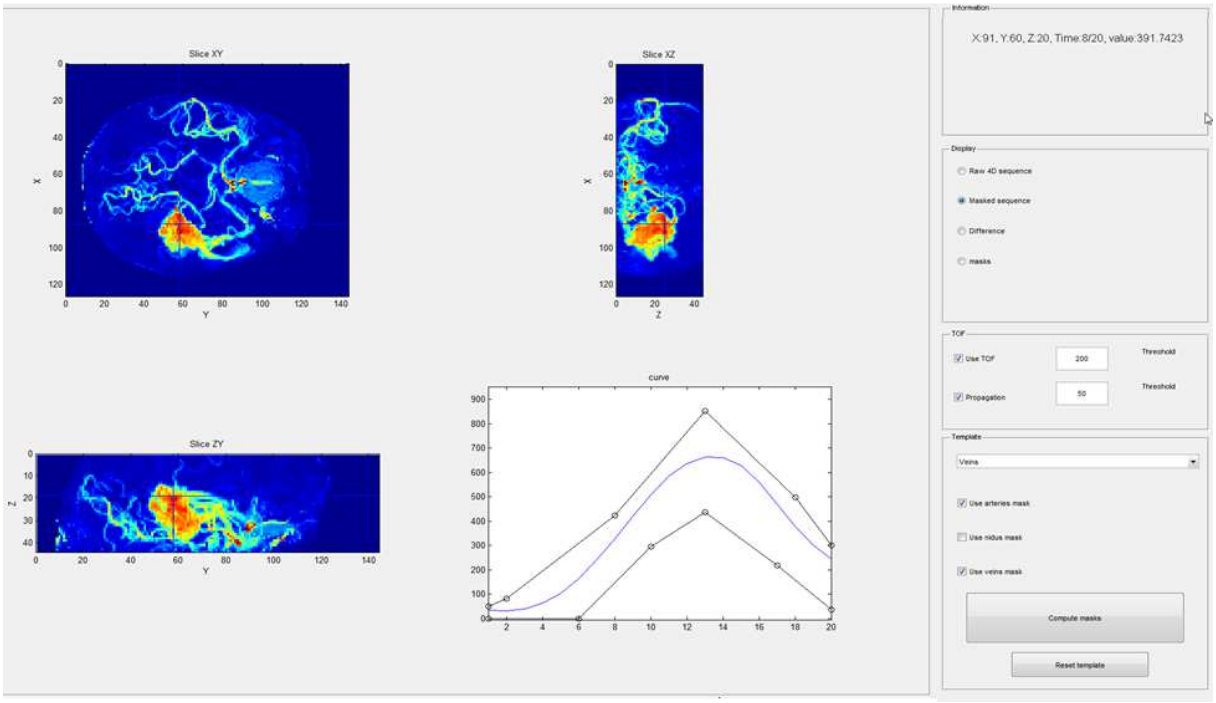
2) d'un **masque « artériel »** : il utilise la séquence TOF pour extraire les axes vasculaires artériels ; un seuillage manuel de l'intensité de signal des voxels à conserver est disponible

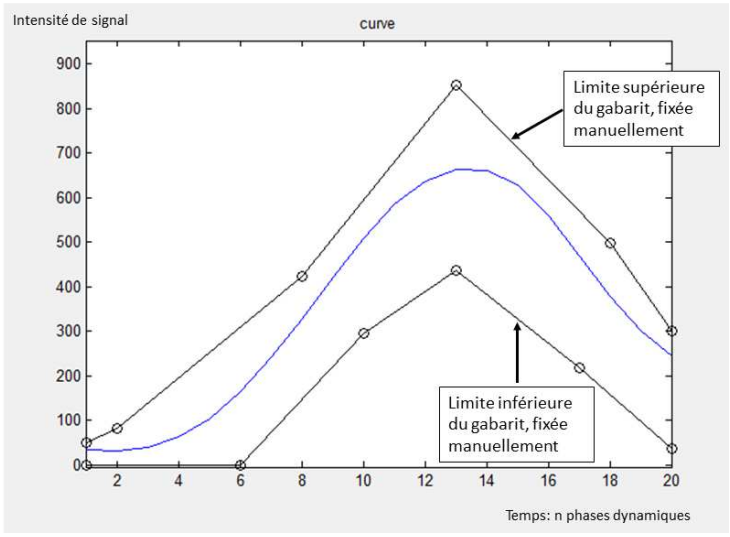
3) d'un **masque « artériel propagé »**: il propage le masque précédent par croissance de région sur la base du masque donné par TOF dans la dimension temporelle en fonction de l'intensité de signal des voxels voisins ; il permet ainsi d'extraire les structures vasculaires de contiguïté et donc le nidus et le drainage veineux des MAV ; un seuillage manuel de cette dernière est là encore disponible

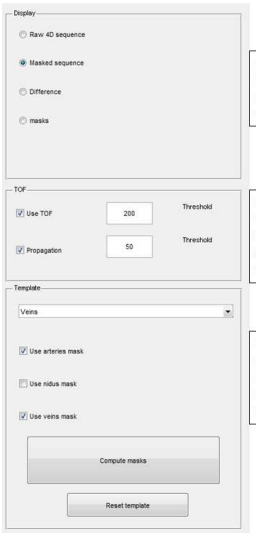
4) d'un **masque « hémodynamique »** : il est basé sur le comportement hémodynamique du signal en fonction du temps, en chaque voxel, et permet d'extraire des structures vasculaires spécifiques (artères, veines, nidus)

en déterminant manuellement leur gabarit, c'est-à-dire les limites supérieure et inférieure de leur profil hémodynamique.

Ces masques pouvaient être appliqués indépendamment ou conjointement aux images de chaque patient. L'image dite « différence » correspond à la soustraction de l'image native et de l'image masquée et permet de mettre en évidence les artéfacts effacés ainsi que les structures vasculaires éventuellement non extraites (masquée par excès).







Choix d'affichage de l'image native, masquée ou différence

Masque artériel TOF et TOF propagé, avec choix de seuillage d'intensité de signal

Mise au point et choix des profils hémodynamiques à retenir dans l'image native

Figure 23. Interface graphique légendée.

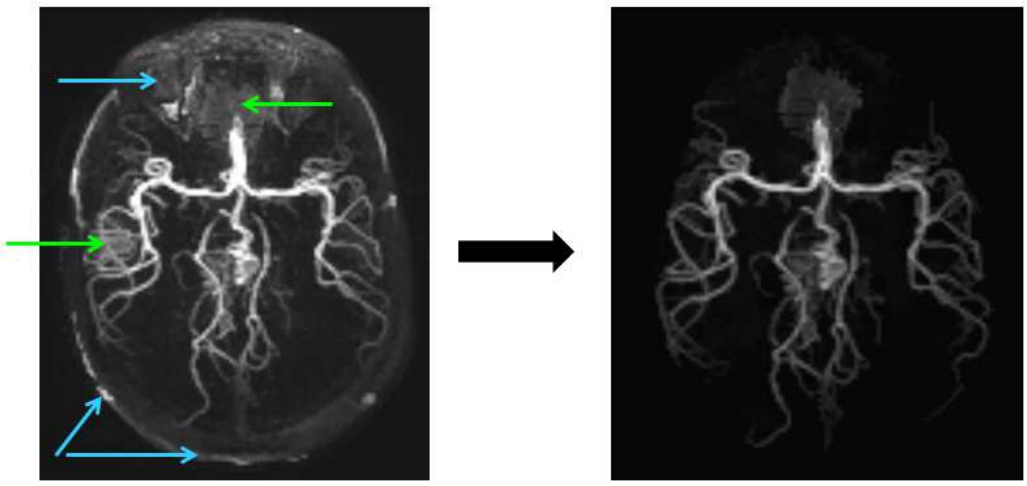


Figure 24. Artefacts des images natives et résultat obtenu après le prétraitement appliquant les masques anatomiques et artériels, chez un patient avec une MAV cérébrale antérieure

A gauche, les images natives présentent des artéfacts liés à la graisse sous-cutanée et aux orbites (flèches bleues) ainsi que des artéfacts de susceptibilité magnétique au-dessus de l'ethmoïde et du rocher (flèches vertes). A droite, l'ensemble des artéfacts est éliminé, à l'exception de ceux au contact de 1'ethmoide.

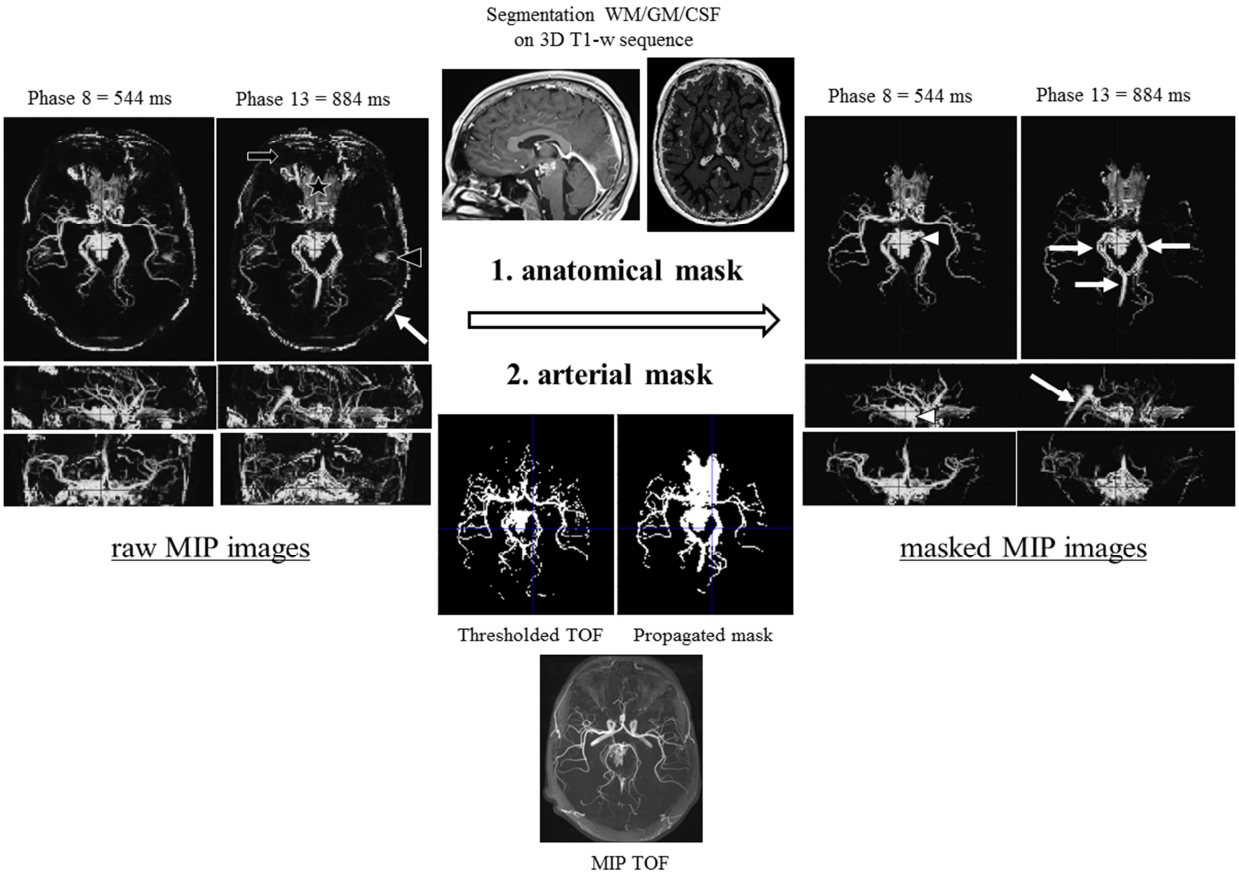


Figure 24. Résultat du pre-processing chez un patient avec une MAV de fosse postérieure, application des masques anatomiques et artériels

Les images natives (raw MIP) présentent des artéfacts liés à la boite crânienne (flèche blanche) et aux orbites (flèche noire) ainsi que des artéfacts de susceptibilité magnétique au-dessus de l'ethmoïde (tête de flèche) et du rocher (*). Le masque composite appliqué combine un masque anatomique, utilisant la segmentation substance grise/substance blanche/LCS issue du 3DT1 et un masque artériel, utilisant le TOF avec seuillage et propagation spatiale. Il permet d'extraire les structures d'intérêt en réduisant les artéfacts et améliore la visualisation du flux sanguin (masked MIP). Les 3 compartiments de la MAV sont analysés : artères afférentes issues de P1 droit (tête de flèche), et un drainage veineux profond dans 2 veines puis le sinus droit (flèches blanches).

3.3.1.3.2 Chaine de post-traitement n°2

Afin de tendre vers une méthode plus automatisée et robuste, et réduisant les artéfacts de l'ethmoïde qui persistaient, un nouvel algorithme de segmentation a été proposé (L Schmitt) pour implémenter le post-traitement.

Cet algorithme utilise le masque du 3D T1 segmentée, puis un masque TOF dilaté puis ré-échantillonné et enfin une méthode de croissance de région appliquée successivement aux phases dynamique de l'ARM 4D-SL (fig. 25).

- L'acquisition du TOF permet de fournir un premier masque contenant uniquement les artères (masque TOF) et qui sera ensuite utilisé comme point de départ pour le masque des veines grâce à la méthode de la croissance de régions (« masque propagation »).
- Dans un premier temps, le TOF est seuillé automatiquement en utilisant un seuil calculé à partir de la moyenne et de l'écart-type des valeurs présentes dans l'image TOF. Ce masque binaire est par la suite dilaté par un élément structurant puis ré-échantillonné à la taille de l'acquisition 4D. On notera que le ré-échantillonnage effectué sans dilatation fait perdre une grande partie de l'information artérielle : la dilatation du TOF seuillé est donc essentielle.
- Dans un second temps, la méthode de la croissance de régions crée un masque contenant les veines. La phase dynamique à laquelle commence à apparaitre les veines est manuellement choisie puis la propagation est effectuée uniquement dans les phases dynamiques suivantes. Le masque du TOF est alors dilaté par un élément structurant et on garde les voxels en commun à ce masque dilaté et à la phase dynamique précédemment choisie et seuillée. Ce masque est ensuite enregistré et utilisé comme point de départ pour la phase dynamique suivante, et l'algorithme est itéré de façon dynamique de phase en phase jusqu'à la fin de la séquence 4D.
- Enfin, les masques Propagation et TOF sont combinés en un masque Total qui sera appliqué à la séquence 4D-SL MRA. L'avantage du TOF est qu'il ne contient pas les artefacts des sinus et des rochers. La propagation dynamique permet de récupérer les voxels qui sont dans la continuité des artères grâce au masque TOF et qui appartiennent aux veines grâce au masque propagation.

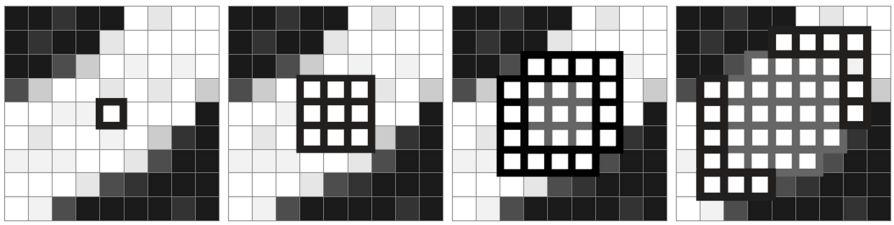


Figure 25. Masque « propagation » = algorithme de croissance de région à partir d'un point de départ [104] *: Le principe est l'itération des masques statiques par la méthode de croissance de régions (propagation). Afin d'affiner le masque il est possible de l'itérer sur chaque phase temporelle plutôt que de l'appliquer sur la moyenne des images. Ce masque est constamment combiné au masque donné par le TOF pour obtenir une segmentation plus précise.*

3.3.2 Quantification hémodynamique

Les objectifs sont, à l'échelle individuelle:

- d'extraire des paramètres quantitatifs traduisant l'hémodynamique dans la MAV (mesures réalisées dans les différents compartiments de la MAV)

- de réaliser des cartographies hémodynamiques selon les différents paramètres analysés

Il est ainsi possible d'obtenir en chaque voxel le profil dynamique du signal et d'extraire plusieurs paramètres hémodynamiques (fig. 26) : le temps au pic de signal maximal (TTP), les pentes ascendantes maximale et moyenne (mesure de dérivée), les pentes descendantes maximale et moyenne, le temps de transit moyen (MTT) et l'intensité maximale du signal. Avec l'interface graphique ces paramètres peuvent être recueillis au niveau des voxels d'intérêts que sont les artères afférentes au nidus, le nidus, les veines de drainage, les artères du côté sain.

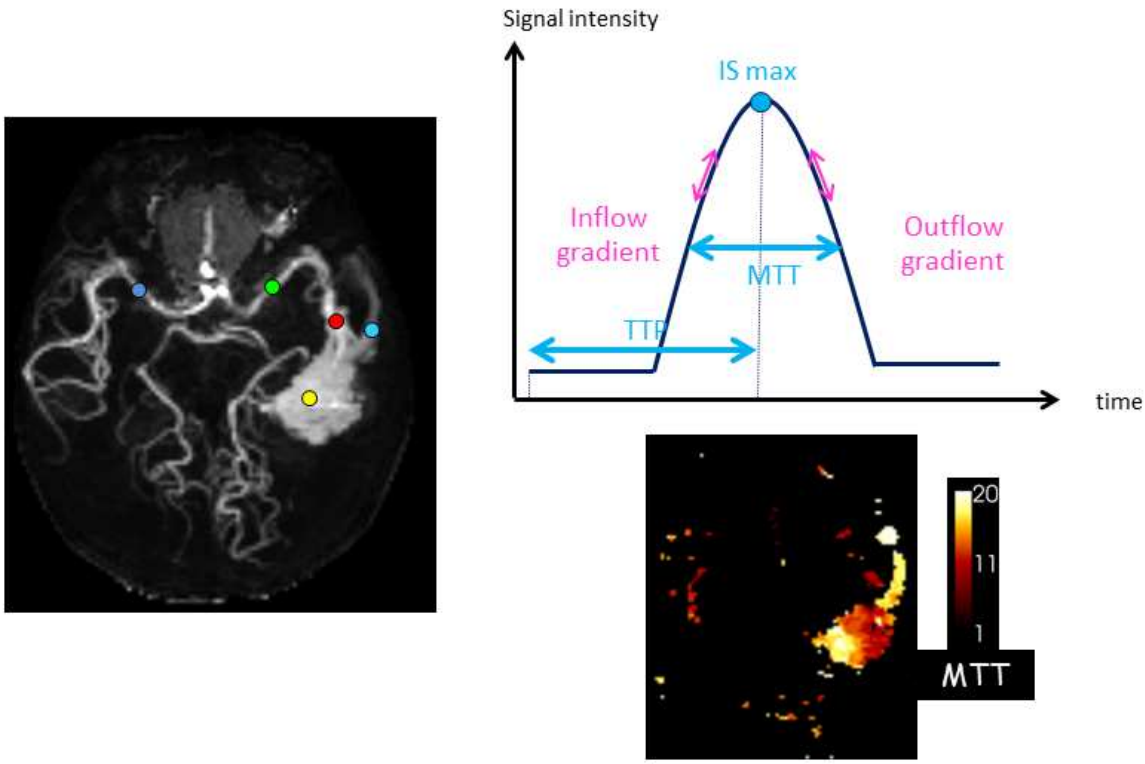


Figure 26. Quantification hémodynamique : *à partir de VOI d'intérêt au niveau des différentes structures vasculaires, calcul automatique de plusieurs paramètres quantitatifs et génération d'une cartographie colorimétrique correspondante (ici pour le MTT, sur une échelle de 0 à 20 phases temporelles (en ms).*

Pour chaque paramètre, des cartographies colorimétriques ont été générées et une visualisation multimodale était réalisée en superposant ces cartographies à l'imagerie morphologique haute résolution et/ou la séquence dynamique 4D-SL MRA (fig. 27).

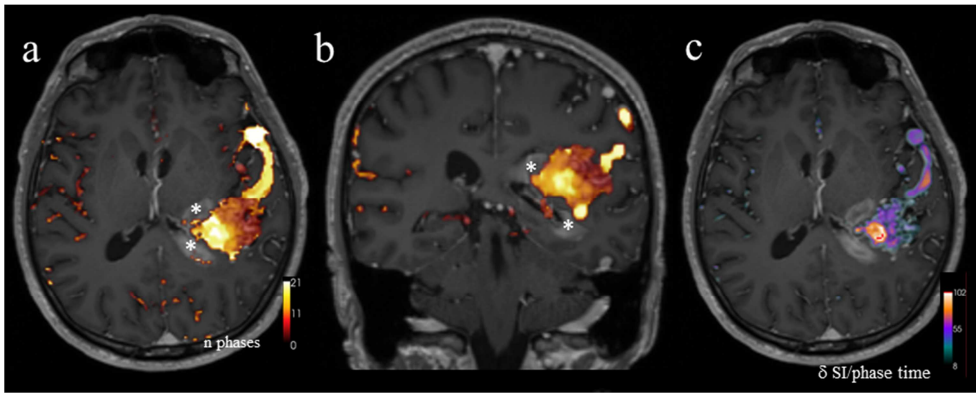


Figure27. Cartographies hémodynamiques en codage couleur superposées au 3D T1 ***:*** *en regard de l'hémorragie (*), on observe un allongement du temps-au-pic (a et b) et du gradient d'entrée de flux (c).*

3.3.3 Perspectives : mise au point d'un post-traitement robuste et automatisé

Le travail sur une stratégie d'apprentissage, permettant de déterminer les masques les plus efficaces, devrait permettre ultérieurement de faciliter cette étape du post-traitement, et de l'automatiser. Il est aussi envisager d'appliquer des méthodes de débruitage spatial et temporel des données de type NL-Means et des méthodes d'extraction des variations de signal correspondant à la dynamique vasculaire.

Par ailleurs, une modélisation des flux par identification des territoires vasculaires (code couleur) correspondants aux 3 artères intracrâniennes principales (cérébrale antérieure, moyenne et postérieure) est en cours de réalisation.

3.4 Application clinique : malformations artérioveineuses

3.4.1 Caractérisation anatomique des MAVs

Raoult H, Bannier E, B Robert, C Barillot, P Schmitt, Gauvrit JY. Time-resolved spin-labeled MR angiography for the depiction of cerebral arteriovenous malformations: comparison of techniques. Radiology 2014, 271(2):524-33. *(cf Annexe 2)*

Seize patients présentant une MAV ont été inclus. La séquence 4D-SL MRA couvrant 2 cycles cardiaques (2 CC) a été réalisée et comparée aux séquences : 4D-SL MRA couvrant un cycle (1 CC), TOF et ARM avec injection de gadolinium (4D-CE MRA). Les images ont été analysées en termes de qualité et de performance diagnostique pour la caractérisation des MAVs, en comparaison avec l'artériographie de référence (fig. 28 et tableau). Les 16 MAVs ont été détectées avec la séquence 4D-SL MRA couvrant 2 cycles cardiaques alors que certaines MAVs ont été manquées avec les autres séquences ARM.

	Artère afférente principale	Nidus (<1cm; 1-3cm; >3 cm)	Drainage veineux (Superficiel, profond, mixte)	Spetzler-Martin (score)
4D-SL MRA 1CC	0.64	0.44	0.13	0.06
4D-SL MRA 2CC	**0.85**	**1.00**	**0.82**	**0.89**
TOF	0.48	0.44	0.13	0.11
4D-CE MRA	0.68	0.39	0.79	0.55

Tableau 9. Concordance avec l'artériographie. *Kappas de concordance entre chaque séquence d'ARM et l'artériographie de référence.*

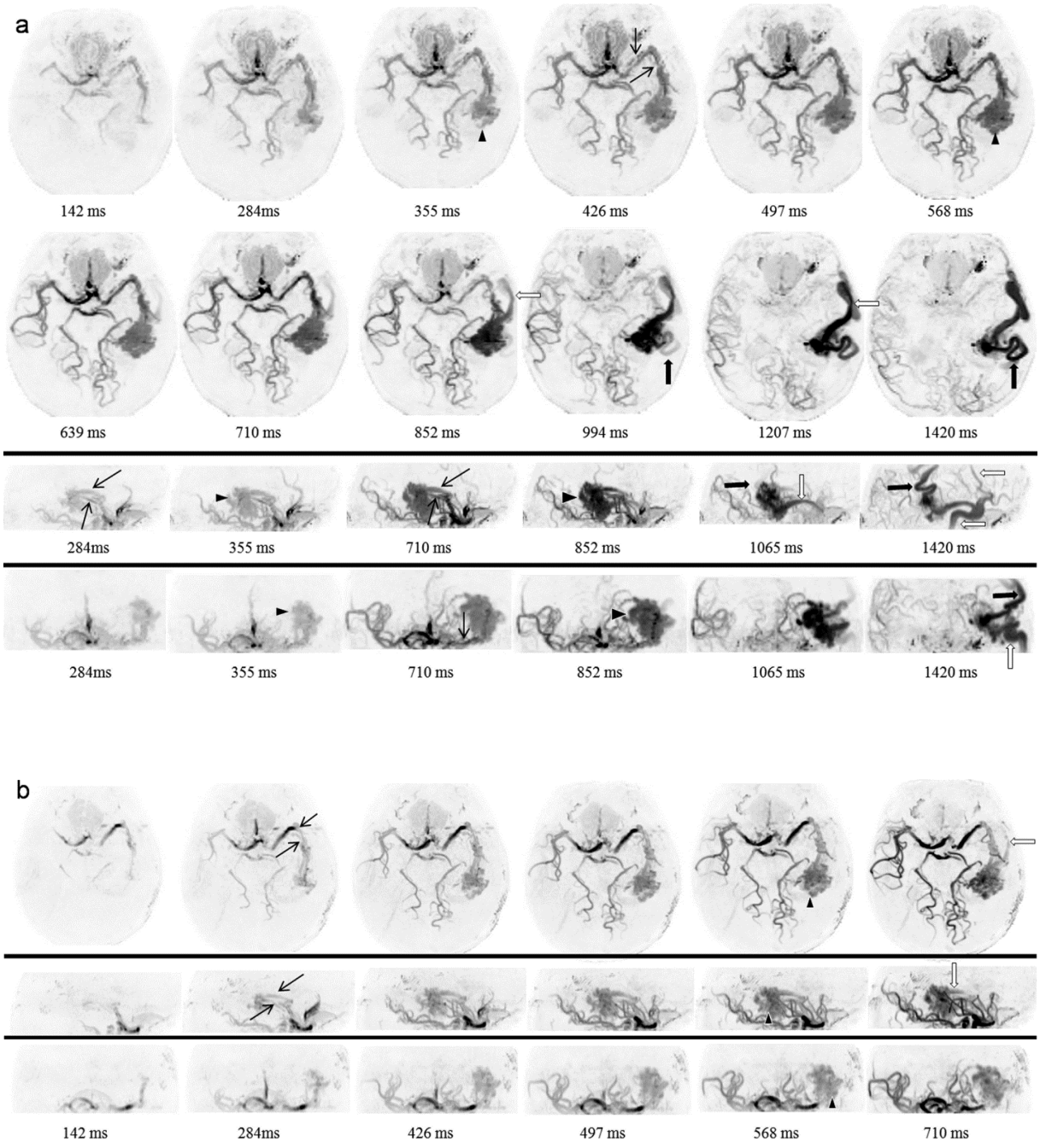


Figure 28. 4D-SL MRA sur deux cycles : MAV temporo-pariétale gauche dont les afférences artérielles sont issues de de l'artère cérebrale moyenne (flèche) avec un nidus supérieur à 3 cm (tête de flèche) et deux veines de drainage superficielles asynchrones (larges flèches).

La séquence 4D-SL MRA avec fenêtre d'acquisition sur deux cycles cardiaques (a) dans les plans axial (haut), sagittal (milieur) et coronal (bas) montre une veine de drainge antérieure pérecice (fleche blanch large) qui se draine ensuite dans le sinus sagittal superieur et le sinus latéral, alors qu'un vene de drainge postérieur plus tardive (large flèche noire) se draine ensuite dans le sinus sagittal superieur. La séquence 4D-SL MRA avec fenêtre d'acquisition sur un cycle cardiaque (b) ne permet pas l'anayse complète du drainage veineux, seule la veine de drainage antérieure précoce étant visualisée.

3.4.2 Caractérisation hémodynamique quantitative des MAVs

Raoult H, Bannier E, Maurel P, Neyton C, Ferré JC, Schmitt P, Barillot C, and Gauvrit JY. Hemodynamic quantification in brain arteriovenous malformations with time-resolved spin-labeled MRA. Stroke, en ligne depuis le 1er juillet 2014. *(cf Annexe 3)*

Seize patients présentant une MAV explorée avec la séquence d'ARM 4D-SL ont été inclus et les données post-traitées avec le software ViQS pour évaluation de plusieurs paramètres quantitatifs dans le MAV. L'objectif était d'identifier des paramètres quantitatifs permettant de discriminer les différents compartiments de la MAV et de relier les profils hémodynamiques des MAV avec le risque de rupture. Une MAV était classée dans le groupe à haut risque de rupture si elle présentait au moins une des 3 caractéristiques suivantes : antécédent hémorragique, localisation profonde, drainage veineux profond exclusif. Sinon elle était classée dans le groupe à faible risque de rupture.

Les résultats ont montrés que :

- Les modèles d'hémodynamique intranidale de TTP étaient variables selon les patients (fig. 29) et les paramètres étudiés (fig. 30).

- Le « time-to-peak » (TTP, P <0.001) et le "maximum outflow gradient" (P=0.01) permettaient de discriminer efficacement différents profils de flux intranidaux avec des valeurs significativement différentes entre artères afférentes et veines de drainage (fig. 31).

- Le ratio de TTP entre veine et artère était significativement plus bas dans le groupe des 9 patients à haut risque de rupture (P=0.003) et chez les 6 patients avec un antécédent hémorragique (P=0.001).

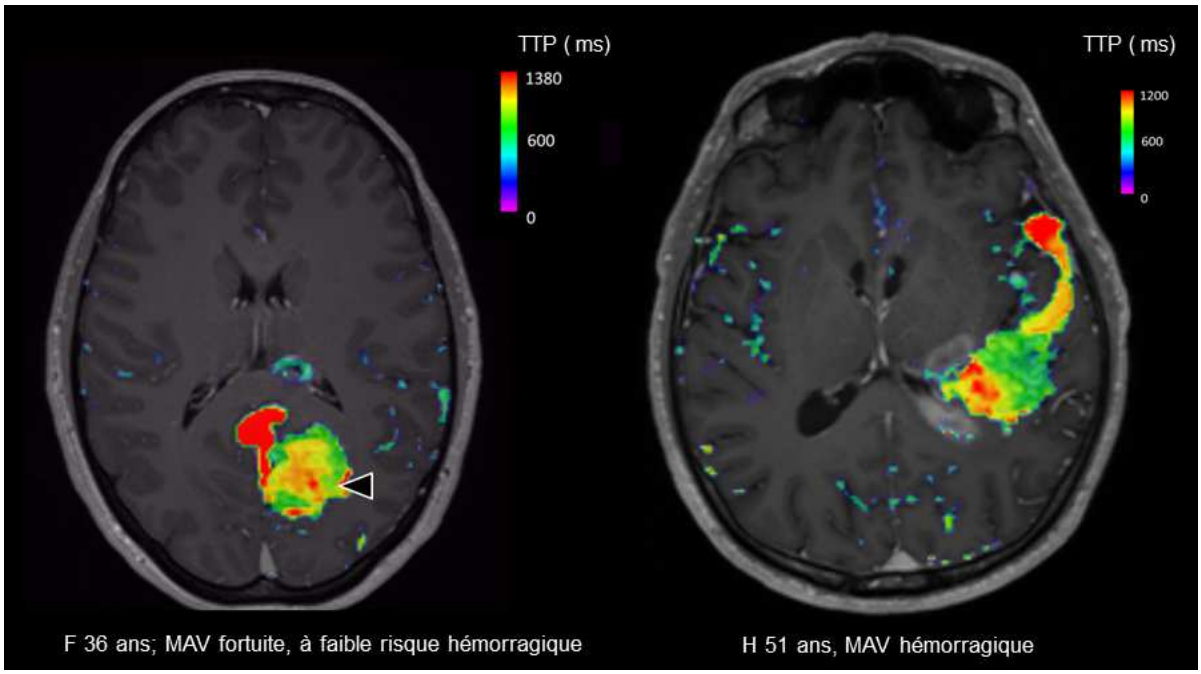


Figure 29. Les modèles d'hémodynamique intranidale de TTP sont variables selon les patients. *Une patiente jeune avec un e MAV non rompue à risque faible de rupture selon ses caractéristiques anatomiques présentent ici un allongement centripète des valeurs de TTP. Un homme plus âgé avec une MAV rompue présente un allongement unidirectionnel des valeurs de TTP, orientés vers le site de rupture.*

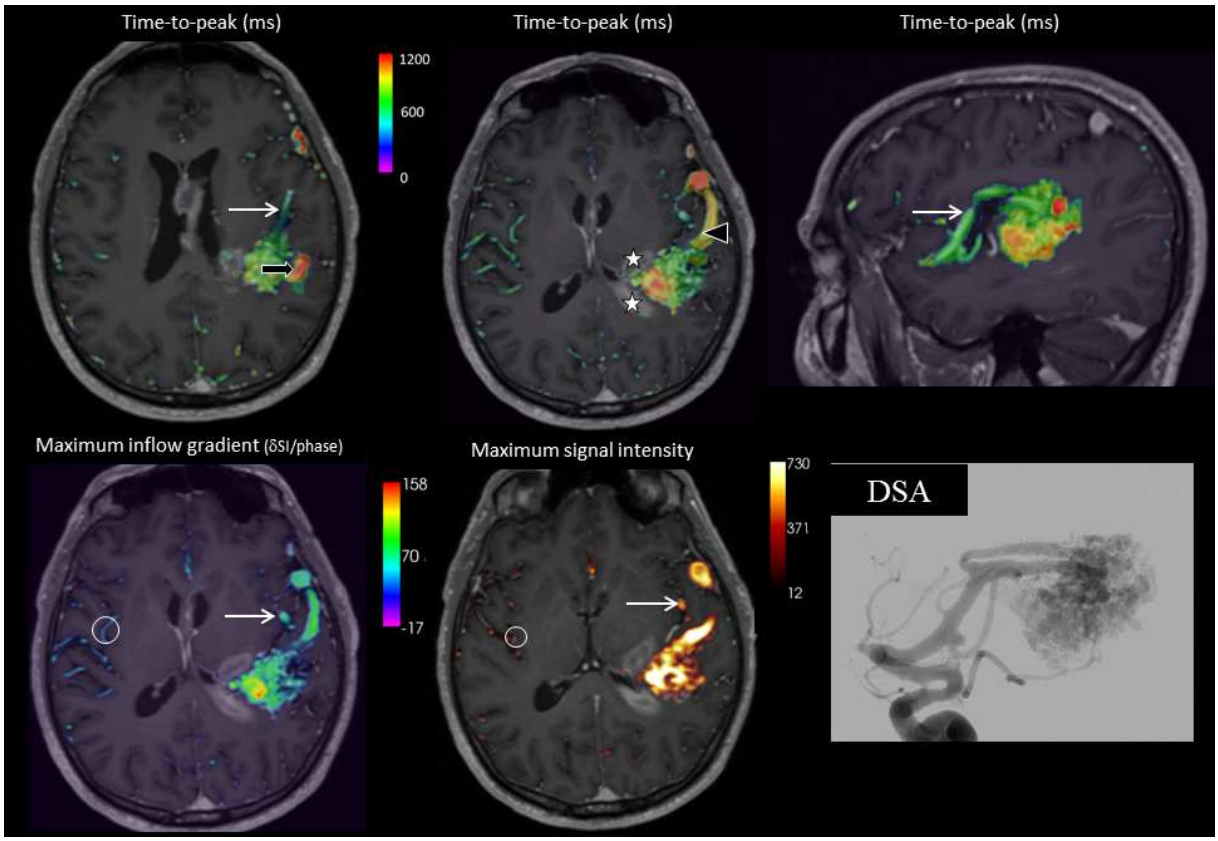


Figure 30. Cartographie de paramètres hémodynamiques superposée au 3D T1 chez un patient avec une MAV profonde rompue

Les cartes de TTP et de pente ascendante de signal (inflow gradient) révèlent des valeurs différentes dans le nidus, avec des TTP allongés et des pentes ascendantes plus marquées à proximité du site hémorragique (*), c'est à dire la dans la partie inférieure et médiale du nidus. Dans l'artère afférente (flèche blanche) l'intensité de signal maximal est plus élevée et la pente ascendante plus marquée en comparaison avec l'artère normale controlatérale. Les valeurs de TTP diffèrent significativement entre l'artère afférente et la veine de drainage. La veine de drainage antérieure (tête de flèche) peut être différentiée de la veine de drainage postérieure, retardée (flèche noire) comme confirmées par les valeurs plus allongées de TTP.

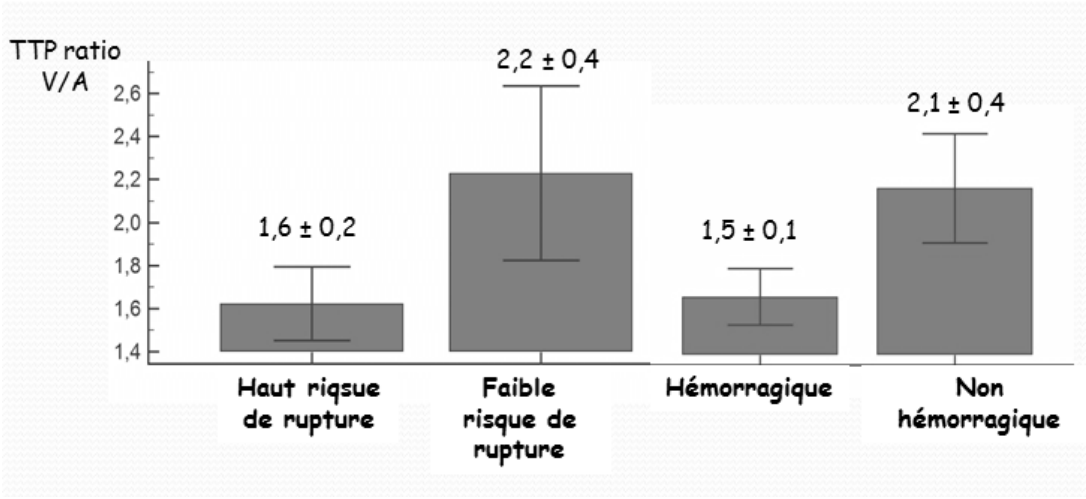


Figure 31. Répartition des ratios de TTP veine/artère en fonction des groupes de patients. *Toutes les MAVs hémorragiques ont un TTP ratio ≤ 1,7 ; toutes les MAVs à haut risque de rupture ont un TTP ratio ≤ 2,0.*

3.5 Conclusions

L'ARM 4D-SL sur 2 cycles cardiaques permet:

- une haute résolution temporelle < 70 ms

- une caractérisation fiable des MAVs :

en excellente concordance avec l'artériographie pour les 3 compartiments de la MAV

- une meilleure analyse du drainage veineux que la séquence sur 1 cycle cardiaque et que le TOF

suggérant son intérêt pour l'évaluation du risque hémorragique et la décision thérapeutique

- une délimitation précise du nidus

suggérant son intérêt pour le planning pré-radiochirurgical

L'ARM 4D-SL permet une analyse combinée anatomique et quantitative de l'hémodynamique des MAV

avec un temps d'acquisition compatible avec la clinique (7 minutes)

Le « time to peak » et le « maximum outflow gradient » permettent de discriminer les différents compartiments de la MAV

Un ratio de « time to peak » bas entre veine de drainage et artère afférente orienterait vers une catégorie de MAV à risque de rupture plus élevé

L'ARM 4D-SL pourrait permettre d'améliorer la classification des MAVs et de proposer une prise en charge individualisée

3.6 Perspectives

Les perspectives à l'issue de ce travail se divisent essentiellement en deux axes :

1. Le premier axe concerne la détermination et l'analyse des biomarqueurs d'imagerie d'une cohorte de patients porteurs de MAV

Cet axe repose sur une recherche fondamentale et clinique, avec l'acquisition, le post-traitement et l'intégration multimodale des données d'imagerie. Un post-traitement dédié et automatisé de la séquence ARM 4D-SL sera mis au point pour une extraction rapide et robuste de paramètres hémodynamiques au sein des différents compartiments de la MAV, pour usage clinique (Dépôt de Brevet envisagé). Ce travail impliquera principalement VisaGeS et Neurinfo.

Il est également envisagé de réaliser une simulation numérique de modèles de MAV couplée à leur environnement, intégrant l'ensemble des biomarqueurs et des paramètres physiologiques de flux analysés à partir des données d'imagerie avancée. Ce travail impliquera l'équipe Inria REO.

La cohorte de patients porteurs de MAV sera constituée grâce à une **inclusion multicentrique** avec un objectif estimé supérieur à 100 patients. La séquence 4D-SL MRA sera ainsi diffusée à d'autres CHU disposant d'une IRM Siemens Verio VB17 (voire Skyra VD13).

De multiples biomarqueurs d'imagerie IRM seront déterminés et analysés afin d'étudier l'hémodynamique de la MAV avec l'ARM 4D-SL, **ainsi que son retentissement sur le parenchyme cérébral périnidal**, sur les plans perfusionnel avec l'ASL de perfusion, et microstructurel [105] avec l'IRM de relaxométrie et de diffusion.

2. Le second axe concerne l'identification de biomarqueurs pronostiques cliniques et thérapeutiques

Cet axe impliquera un suivi longitudinal de la cohorte de patients, afin d'identifier :

- des biomarqueurs **prédictifs de rupture ou de survenue d'une symptomatologie clinique** (épilepsie, déficit neurologique, céphalée..) au cours de l'histoire naturelle des MAVs
- des biomarqueurs **prédictifs d'efficacité ou de survenue de complications pour chacune des 3 modalités de traitement** (chirurgie, embolisation, radiochirurgie) ; en évaluant également la réorganisation cérébrale post-thérapeutique, structurale, hémodynamique et fonctionnelle

Ces travaux seraient réalisés dans le cadre d'un **Projet d'Interface Hospitalier INSERM, liant laboratoires INSERM et INRIA, d'une part Unité/Projet VisaGeS (INSERM/INRIA) et d'autre part l'équipe-Projet INRIA REO Rocquencourt, avec le CHU et la plateforme Neurinfo en collaboration avec Siemens.**

- Unité/Projet Visages, Responsable Christian Barillot: équipe axée sur le post-traitement d'images neuroradiologique pour l'extraction de biomarqueurs et la fusion d'images.
- Equipe-Projet REO INRIA Rocquencourt, Responsable Jean-Frédéric Gerbeau : équipe axée sur le développement et l'analyse de méthodes numériques pour la simulation numérique d'écoulements biologiques ; la MAV étant une application clinique d'écoulement biologique complexe.

Les enjeux seront :

- **de tendre vers une prise en charge personnalisée MAV-spécifique.**
- **d'élaborer une nouvelle classification des MAVs**, au-delà de la présentation clinique (âge et symptomatologie) et de l'anatomie de la MAV (localisation et angioarchitecture)**.**

En corrélant des modèles anatomo-fonctionnels (angioarchitecture et hémodynamique de la MAV/perfusion et microstructure du parenchyme périnidal) avec la présentation clinique, le risque de rupture, et avec l'efficacité/ les complications post-thérapeutiques.

Ainsi les applications cliniques potentielles seraient :

- d'utiliser les biomarqueurs identifiés pour le ciblage du traitement par embolisation ou radiochirurgie, en identifiant des zones nidales de profil hémodynamique présumé à risque (fistule directe ou au contraire ralentissement circulatoire à rapprocher d'un stress pariétal).

- d'identifier et valider des biomarqueurs précoces prédictifs de l'efficacité de la radiochirurgie, en évaluant à intervalle régulier l'évolution de l'hémodynamique de la MAV après traitement (biomarqueurs qui seraient plus précoces que les modifications anatomiques). Il pourrait s'agir de biomarqueurs hémodynamiques type ralentissement circulatoire dans la MAV et de biomarqueurs perfusionnels (hypoperfusion) et structurels (œdème) dans le parenchyme adjacent.

- de mettre au point la **première classification pronostique des MAV traitées par embolisation**, de façon comparable à la classification de Spetzler-Martin pour les MAV traitées par neurochirurgie. Il s'agira de confronter le modèle anatomo-fonctionel de la MAV en pré-embolisation au devenir clinico-radiologique du patient en post-embolisation.

CONCLUSION GENERALE

Notre travail d'optimisation et d'évaluation clinique des séquences d'ARM sans injection pour l'exploration neurovasculaire a montré la capacité de ces séquences à fournir des informations de hautes précisions spatiale et temporelle jusque-là non égalées en angio-RM avec injection de gadolinium.

La séquence optimisée explorant la vascularisation cervicale permet d'explorer les carotides cervicales avec une séquence d'acquisition rapide (<3 min), facile à réaliser (pas de synchronisation cardiaque) et de large volume couvert avec une résolution spatiale isotropique inframillimétrique. Elle permet une quantification précise des sténoses artérielles et la détection de sténoses infra-pétreuses. Nous disposons à présent d'un circuit optimal pour évaluer cette séquence sur fantôme de sténose, avec la disponibilité d'une pompe IRM-compatible. Par ailleurs, le recrutement de patients porteurs de sténoses carotidiennes chirurgicales est estimé à plus de 100 patients par an au CHU de Rennes. Notre perspective est de développer une **séquence de dépistage rapide, non invasif et précis des sténoses cervicales et intracrâniennes** chez les patients aux facteurs de risque cardiovasculaires (prévention primaire) ou pris en charge pour un AVC ou un AIT (prévention secondaire). Notre premier axe de travail serait de modifier le code source de la séquence pour remplacer la technique bSSFP par du TSE combiné à des pulses de saturation tel que décrit par Takei et al [94] à 1.5T chez le sujet sain. Un deuxième axe serait de combiner la technique bSSFP au pCASL afin de majorer le signal vasculaire et d'étendre l'exploration jusqu'en intracrânien. Cette évolution s'appuie sur les travaux de Koktzuglu et al [95] réalisés à 1.5T (Avanto VB17) sur 2 patients avec une séquence de 6 minutes.

La séquence optimisée explorant la vascularisation encéphalique à très haute résolution temporelle (<70 ms) est réalisable en routine clinque (7 min) et permet une caractérisation fiable des MAVs, meilleure qu'avec l'ARM TOF ou l'ARM 4D avec injection. Elle offre également une visualisation de la dynamique circulatoire dans le plan axial, non disponible en artériographie et utile pour la compréhension de la MAV notamment pour la délimitation précise du nidus, cible du traitement. Un post-traitement dédié (ViQS) permet d'améliorer la visualisation de la dynamique circulatoire et de quantifier plusieurs paramètres hémodynamiques dont certains (time-to-peak, maximum outflow gradient) apparaissent pertinents pour identifier différents modèles de MAVs et pourraient être associés au risque de rupture. L'enjeu est de mettre au point un outil de post-traitement robuste utilisable en routine clinique pour le suivi longitudinal des patients, et d'utiliser cette nouvelle technique d'analyse hémodynamique pour améliorer la prise en charge à l'échelle individuelle des patients porteurs de MAV. La classification actuelle des MAVs, reposant sur des critères cliniques et anatomiques dont on connait les limites pour prédire le devenir spontané ou post-thérapeutique du patient, pourra donc être implémentée de ces critères hémodynamiques. Cette classification avancée pourrait permettre d'évaluer le risque hémorragique ou de survenue d'une symptomatologie neurologique, et ainsi de réaliser une prise en

charge personnalisée « MAV-spécifique ». La perspective est d'analyser de multiples biomarqueurs d'imagerie (paramètres hémodynamiques de la MAV couplés aux caractéristiques du parenchyme cérébral péri-nidal) d'une large cohorte de patients, afin d'**identifier des modèles hémodynamiques qui seraient corrélés au statut neurologique de la MAV** (rompue ou non, symptomatique ou non). Un second objectif est de débuter en septembre 2014 une étude prospective locale (accord du CPP, demande de financement CORECT) consistant à réaliser le suivi régulier rapproché des MAV traités par radiochirurgie (cyberknife mis en place au CAC de rennes en février 2014) à la recherche de **modifications hémodynamiques qui seraient des biomarqueurs précoces d'efficacité de la radiochirurgie**, plus précoces que les modifications anatomiques. Enfin, la confrontation du modèle hémodynamique pré-embolisation au devenir clinico-radiologique du patient en post-embolisation pourrait permettre de mettre au point la **première classification pronostique des MAV traitées par embolisation**, de façon comparable à la classification de Spetzler-Martin pour les MAV traitées par neurochirurgie.

Les perspectives de travail sus-citées sur l'imagerie avancée des MAVs s'intègrent dans le cadre d'un projet de Contrat d'Interface Hospitalier INSERM pour lequel je serai auditionnée en novembre 2014.

REFERENCES

1. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). Lancet 2005;366:1773-1783

2. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, et al. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. Stroke 2003;34:e29-33

3. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, et al. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). Stroke 2003;34:1163-1169

4. Kaufmann TJ, Huston J, 3rd, Mandrekar JN, et al. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. Radiology 2007;243:812-819

5. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. Radiology 2007;243:148-157

6. Hadizadeh DR, Kukuk GM, Steck DT, et al. Noninvasive evaluation of cerebral arteriovenous malformations by 4D-MRA for preoperative planning and postoperative follow-up in 56 patients: comparison with DSA and intraoperative findings. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33:1095-1101

7. Illies T, Forkert ND, Ries T, et al. Classification of cerebral arteriovenous malformations and intranidal flow patterns by color-encoded 4D-hybrid-MRA. AJNR Am J Neuroradiol 2013;34:46-53

8. Ferre JC, Raoult H, Breil S, et al. Supra-aortic arteries: Three-dimensional time-resolved k-t BLAST contrast-enhanced MRA using a nondedicated body coil at 3 tesla in acute ischemic stroke. J Magn Reson Imaging 2013

9. Willinek WA, Born M, Simon B, et al. Time-of-flight MR angiography: comparison of 3.0-T imaging and 1.5-T imaging--initial experience. Radiology 2003;229:913-920

10. Gauvrit JY, Law M, Xu J, et al. Time-resolved MR angiography: optimal parallel imaging method. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28:835-838

11. Bi X, Weale P, Schmitt P, et al. Non-contrast-enhanced four-dimensional (4D) intracranial MR angiography: a feasibility study. Magn Reson Med 2010;63:835-841

12. Kramer H, Runge VM, Morelli JN, et al. Magnetic resonance angiography of the carotid arteries: comparison of unenhanced and contrast enhanced techniques. Eur Radiol 2011;21:1667-1676

13. Xu J, Shi D, Chen C, et al. Noncontrast-enhanced four-dimensional MR angiography for the evaluation of cerebral arteriovenous malformation: A preliminary trial. J Magn Reson Imaging 2011

14. Bieri O, Scheffler K. Fundamentals of balanced steady state free precession MRI. J Magn Reson Imaging 2013

15. Li W, Storey P, Chen Q, et al. Dark flow artifacts with steady-state free precession cine MR technique: causes and implications for cardiac MR imaging. Radiology 2004;230:569-575

16. Miyazaki M, Lee VS. Nonenhanced MR angiography. Radiology 2008;248:20-43

17. Ferre JC, Bannier E, Raoult H, et al. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: techniques and clinical use. Diagn Interv Imaging 2013;94:1211-1223

18. Herborn CU, Watkins DM, Runge VM, et al. Renal arteries: comparison of steady-state free precession MR angiography and contrast-enhanced MR angiography. Radiology 2006;239:263-268

19. Katoh M, Buecker A, Stuber M, et al. Free-breathing renal MR angiography with steady-state free-precession (SSFP) and slab-selective spin inversion: initial results. Kidney Int 2004;66:1272-1278

20. Lanzman RS, Voiculescu A, Walther C, et al. ECG-gated nonenhanced 3D steady-state free precession MR angiography in assessment of transplant renal arteries: comparison with DSA. Radiology 2009;252:914-921

21. Yu S, Yan L, Yao Y, et al. Noncontrast dynamic MRA in intracranial arteriovenous malformation (AVM), comparison with time of flight (TOF) and digital subtraction angiography (DSA). Magn Reson Imaging 2012;30:869-877

22. Ansari SA, Schnell S, Carroll T, et al. Intracranial 4D Flow MRI: Toward Individualized Assessment of Arteriovenous Malformation Hemodynamics and Treatment-Induced Changes. AJNR Am J Neuroradiol 2013

23. Chang W, Loecher MW, Wu Y, et al. Hemodynamic changes in patients with arteriovenous malformations assessed using high-resolution 3D radial phase-contrast MR angiography. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33:1565-1572

24. Siddiqui FM, Hassan AE, Tariq N, et al. Endovascular management of symptomatic extracranial stenosis associated with secondary intracranial tandem stenosis. A multicenter review. J Neuroimaging 2012;22:243-248

25. Rouleau PA, Huston J, 3rd, Gilbertson J, et al. Carotid artery tandem lesions: frequency of angiographic detection and consequences for endarterectomy. AJNR Am J Neuroradiol 1999;20:621-625

26. Marzewski DJ, Furlan AJ, St Louis P, et al. Intracranial internal carotid artery stenosis: longterm prognosis. Stroke 1982;13:821-824

27. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. BMJ 2004;328:326

28. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) investigators. Stroke 1991;22:816-817

29. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998;351:1379-1387

30. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004;363:1491-1502

31. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA 1995;273:1421-1428

32. Bonati LH, Dobson J, Algra A, et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. Lancet 2010;376:1062-1073

33. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD, Jr., et al. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Stroke 2001;32:877-882

34. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:477-484

35. Gabriel RA, Kim H, Sidney S, et al. Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. Stroke 2010;41:21-26

36. Laakso A, Hernesniemi J. Arteriovenous malformations: epidemiology and clinical presentation. Neurosurg Clin N Am 2012;23:1-6

37. Stapf C. [Unruptured brain arteriovenous malformations]. Rev Neurol (Paris) 2008;164:787-792

38. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. J Neurosurg 2013;118:437-443

39. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. Neurology 2006;66:1350-1355

40. Todaka T, Hamada J, Kai Y, et al. Analysis of mean transit time of contrast medium in ruptured and unruptured arteriovenous malformations: a digital subtraction angiographic study. Stroke 2003;34:2410-2414

41. Parkhutik V, Lago A, Tembl JI, et al. Postradiosurgery hemorrhage rates of arteriovenous malformations of the brain: influencing factors and evolution with time. Stroke 2012;43:1247-1252

42. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. Neurosurgery 2008;63:823-829; discussion 829-831

43. Kim H, Sidney S, McCulloch CE, et al. Racial/Ethnic differences in longitudinal risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformation patients. Stroke 2007;38:2430-2437

44. Illies T, Forkert ND, Saering D, et al. Persistent hemodynamic changes in ruptured brain arteriovenous malformations. Stroke 2012;43:2910-2915

45. Lunsford LD, Niranjan A, Kondziolka D, et al. Arteriovenous malformation radiosurgery: a twenty year perspective. Clin Neurosurg 2008;55:108-119

46. Stapf C, Connolly ES, Schumacher HC, et al. Dysplastic vessels after surgery for brain arteriovenous malformations. Stroke 2002;33:1053-1056

47. Castel JP, Kantor G. [Postoperative morbidity and mortality after microsurgical exclusion of cerebral arteriovenous malformations. Current data and analysis of recent literature]. Neurochirurgie 2001;47:369-383

48. Lv X, Wu Z, Jiang C, et al. Complication risk of endovascular embolization for cerebral arteriovenous malformation. Eur J Radiol 2011;80:776-779

49. Pierot L, Cognard C, Herbreteau D, et al. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations using a liquid embolic agent: results of a prospective, multicentre study (BRAVO). Eur Radiol 2013;23:2838-2845

50. Saatci I, Geyik S, Yavuz K, et al. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. J Neurosurg 2011;115:78-88

51. Maruyama K, Shin M, Tago M, et al. Radiosurgery to reduce the risk of first hemorrhage from brain arteriovenous malformations. Neurosurgery 2007;60:453-458

52. Liscak R, Vladyka V, Simonova G, et al. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliteration and complications. Neurosurgery 2007;60:1005-1014; discussion 1015-1006

53. Jokura H, Kawagishi J, Sugai K, et al. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: the Furukawa experience. Prog Neurol Surg 2009;22:20-30

54. Baranoski JF, Grant RA, Hirsch LJ, et al. Seizure control for intracranial arteriovenous malformations is directly related to treatment modality: a meta-analysis. J Neurointerv Surg 2013

55. Yen CP, Schlesinger D, Sheehan JP. Natural history of cerebral arteriovenous malformations and the risk of hemorrhage after radiosurgery. Prog Neurol Surg 2013;27:5-21

56. Ding D, Yen CP, Xu Z, et al. Radiosurgery for patients with unruptured intracranial arteriovenous malformations. J Neurosurg 2013;118:958-966

57. van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;306:2011-2019

58. Choi JH, Mast H, Sciacca RR, et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. Stroke 2006;37:1243-1247

59. van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, et al. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. Brain 2009;132:537-543

60. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. Lancet 2013

61. Pierot L, Fiehler J, Cognard C, et al. Will a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations change our clinical practice? AJNR Am J Neuroradiol 2014;35:416-417

62. Davis B, Royalty K, Kowarschik M, et al. 4D digital subtraction angiography: implementation and demonstration of feasibility. AJNR Am J Neuroradiol 2013;34:1914-1921

63. Ota H, Takase K, Rikimaru H, et al. Quantitative vascular measurements in arterial occlusive disease. Radiographics 2005;25:1141-1158

64. Conti A, Pontoriero A, Farago G, et al. Integration of three-dimensional rotational angiography in radiosurgical treatment planning of cerebral arteriovenous malformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:e29-37

65. Clevert DA, Johnson T, Michaely H, et al. High-grade stenoses of the internal carotid artery: comparison of high-resolution contrast enhanced 3D MRA, duplex sonography and power Doppler imaging. Eur J Radiol 2006;60:379-386

66. Schernthaner R, Stadler A, Lomoschitz F, et al. Multidetector CT angiography in the assessment of peripheral arterial occlusive disease: accuracy in detecting the severity, number, and length of stenoses. Eur Radiol 2008;18:665-671

67. Nael K, Villablanca JP, Pope WB, et al. Supraaortic arteries: contrast-enhanced MR angiography at 3.0 T--highly accelerated parallel acquisition for improved spatial resolution over an extended field of view. Radiology 2007;242:600-609

68. Gough MJ. Preprocedural imaging strategies in symptomatic carotid artery stenosis. J Vasc Surg 2011;54:1215-1218

69. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y. MRA for carotid artery stenosis. Stroke 2009;40:e77; author reply e78

70. Menke J. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography in severe carotid stenosis: meta-analysis with metaregression of different techniques. Eur Radiol 2009;19:2204-2216

71. Lee VS, Martin DJ, Krinsky GA, et al. Gadolinium-enhanced MR angiography: artifacts and pitfalls. AJR Am J Roentgenol 2000;175:197-205

72. Miyazaki M, Akahane M. Non-contrast enhanced MR angiography: established techniques. J Magn Reson Imaging 2012;35:1-19

73. Wheaton AJ, Miyazaki M. Non-contrast enhanced MR angiography: physical principles. J Magn Reson Imaging 2012;36:286-304

74. Coley SC, Wild JM, Wilkinson ID, et al. Neurovascular MRI with dynamic contrast-enhanced subtraction angiography. Neuroradiology 2003;45:843-850

75. Forkert ND, Fiehler J, Illies T, et al. 4D blood flow visualization fusing 3D and 4D MRA image sequences. J Magn Reson Imaging 2012;36:443-453

76. Wu Y, Johnson K, Kecskemeti SR, et al. Time resolved contrast enhanced intracranial MRA using a single dose delivered as sequential injections and highly constrained projection reconstruction (HYPR CE). Magn Reson Med 2011;65:956-963

77. Deshmane A, Gulani V, Griswold MA, et al. Parallel MR imaging. J Magn Reson Imaging 2012;36:55-72

78. Zavodni AE, Emery DJ, Wilman AH. Performance of steady-state free precession for imaging carotid artery disease. J Magn Reson Imaging 2005;21:86-90

79. Bieri O, Scheffler K. Flow compensation in balanced SSFP sequences. Magn Reson Med 2005;54:901-907

80. Koktzoglou I, Edelman RR. STAR and STARFIRE for flow-dependent and flow-independent noncontrast carotid angiography. Magn Reson Med 2009;61:117-124

81. Raoult H, Gauvrit JY, Petr J, et al. [Innovations in functional MR imaging of the brain: arterial spin labeling and diffusion]. J Radiol 2011;92:878-888

82. Edelman RR, Siewert B, Adamis M, et al. Signal targeting with alternating radiofrequency (STAR) sequences: application to MR angiography. Magn Reson Med 1994;31:233-238

83. Stuber M, Bornert P, Spuentrup E, et al. Selective three-dimensional visualization of the coronary arterial lumen using arterial spin tagging. Magn Reson Med 2002;47:322-329

84. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, et al. Perfusion imaging. Magn Reson Med 1992;23:37-45

85. Edelman RR, Siewert B, Darby DG, et al. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. Radiology 1994;192:513-520

86. Alsop DC, Detre JA, Golay X, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. Magn Reson Med 2014

87. Lummel N, Boeckh-Behrens T, Lutz J, et al. Evaluation of the supraaortic arteries using non-contrast-enhanced Velocity MR Angiography "Inhance". Neuroradiology 2012

88. Schmitt P, Bi X, Weale P, et al. Non-contrast-enhanced 4D intracranial MR angiography: Optimizations using a variable flip angle approach. Proceedings of the 18th Annual Meeting of the ISMRM, Stockholm, Sweden. 2010

89. Lanzman RS, Kropil P, Schmitt P, et al. Nonenhanced ECG-gated time-resolved 4D steady-state free precession (SSFP) MR angiography (MRA) for assessment of cerebral collateral flow: comparison with digital subtraction angiography (DSA). Eur Radiol 2011;21:1329-1338

90. Lanzman RS, Kropil P, Schmitt P, et al. Nonenhanced ECG-gated time-resolved 4D steady-state free precession (SSFP) MR angiography (MRA) of cerebral arteries: comparison at 1.5T and 3T. Eur J Radiol 2012;81:e531-535

91. Yan L, Wang S, Zhuo Y, et al. Unenhanced dynamic MR angiography: high spatial and temporal resolution by using true FISP-based spin tagging with alternating radiofrequency. Radiology 2010;256:270-279

92. Cao P, Olympe G, Ramond B et al. A New Production Method of Elastic Silicone Carotid Phantom Based on MRI Acquisition Using Rapid Prototyping Technique. 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS Osaka, Japan, 3 - 7 July, 2013

93. Nederkoorn PJ, Elgersma OE, Mali WP, et al. Overestimation of carotid artery stenosis with magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography. J Vasc Surg 2002;36:806-813

94. Takei N, Miyoshi M, Kabasawa H. Noncontrast MR angiography for supraaortic arteries using inflow enhanced inversion recovery fast spin echo imaging. J Magn Reson Imaging 2012;35:957-962

95. Koktzoglou I, Gupta N, Edelman RR. Nonenhanced extracranial carotid MR angiography using arterial spin labeling: improved performance with pseudocontinuous tagging. J Magn Reson Imaging 2011;34:384-394

96. Robson PM, Dai W, Shankaranarayanan A, et al. Time-resolved vessel-selective digital subtraction MR angiography of the cerebral vasculature with arterial spin labeling. Radiology 2010;257:507-515

97. Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, et al. Carotid artery calcification on CT may independently predict stroke risk. AJR Am J Roentgenol 2006;186:547-552

98. Yoshida K, Sadamasa N, Narumi O, et al. Symptomatic low-grade carotid stenosis with intraplaque hemorrhage and expansive arterial remodeling is associated with a high relapse rate refractory to medical treatment. Neurosurgery 2012;70:1143-1150; discussion 1150-1141

99. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. Stroke 2003;34:2290-2301

100. Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. Stroke 2000;31:774-781

101. Gury-Paquet L, Millon A, Salami F, et al. Carotid plaque high-resolution MRI at 3 T: evaluation of a new imaging score for symptomatic plaque assessment. Magn Reson Imaging 2012;30:1424-1431

102. Frangi AF, Niessen W, Vincken K, et al. Vessel enhancement filtering, Proc. of the First Int. Conf. on MICCAI. Vol. 1496. pp. 130–137, 1998

103. Tsaftaris SA, Offerman E, Edelman RR, et al. Fully automated reconstruction of ungated ghost magnetic resonance angiograms. J Magn Reson Imaging 2010;31:655-662

104. Lesage D, Angelini ED, Bloch I, et al. A review of 3D vessel lumen segmentation techniques: models, features and extraction schemes. Med Image Anal 2009;13:819-845

105. Deoni SC. Quantitative relaxometry of the brain. Top Magn Reson Imaging 2010;21:101-113

ANNEXES

Annexe 1.

Raoult H, Gauvrit JY, Schmitt P, Le Couls V, Bannier E. Non-ECG-gated unenhanced MRA of the carotids: Optimization and clinical feasibility. Eur Radiol. 2013 Nov;23(11):3020-3028.

Annexe 2.

Raoult H, Bannier E, B Robert, C Barillot, P Schmitt, Gauvrit JY. Time-resolved spin-labeled MR angiography for the depiction of cerebral arteriovenous malformations: comparison of techniques. Radiology 2014, 271(2):524-33

Annexe 3.

Raoult H, Bannier E, Maurel P, Neyton C, Ferré JC, P Schmitt, C Barillot, Gauvrit JY. Hemodynamic quantification in brain arteriovenous malformations with time-resolved spin-labeled MRA. Stroke 2014. Online le 1er juillet 2014

Eur Radiol (2013) 23:3020–3028
DOI 10.1007/s00330-013-2931-x

HEAD AND NECK

Non-ECG-gated unenhanced MRA of the carotids: Optimization and clinical feasibility

H. Raoult · J. Y. Gauvrit · P. Schmitt · V. Le Couls · E. Bannier

Received: 9 March 2013 / Revised: 6 May 2013 / Accepted: 20 May 2013 / Published online: 20 June 2013
© European Society of Radiology 2013

Abstract
Objectives To optimise and assess the clinical feasibility of a carotid non-ECG-gated unenhanced MRA sequence.
Methods Sixteen healthy volunteers and 11 patients presenting with internal carotid artery (ICA) disease underwent large field-of-view balanced steady-state free precession (bSSFP) unenhanced MRA at 3T. Sampling schemes acquiring the k-space centre either early (kCE) or late (kCL) in the acquisition window were evaluated. Signal and image quality was scored in comparison to ECG-gated kCE unenhanced MRA and TOF. For patients, computed tomography angiography was used as the reference.
Results In volunteers, kCE sampling yielded higher image quality than kCL and TOF, with fewer flow artefacts and improved signal homogeneity. kCE unenhanced MRA image quality was higher without ECG-gating. Arterial signal and artery/vein contrast were higher with both bSSFP sampling schemes than with TOF. The kCE sequence allowed correct quantification of ten significant stenoses, and it facilitated the identification of an infrapetrous dysplasia, which was outside of the TOF imaging coverage.
Conclusions Non-ECG-gated bSSFP carotid imaging offers high-quality images and is a promising sequence for carotid disease diagnosis in a short acquisition time with high spatial resolution and a large field of view.
Key Points
- *Non-ECG-gated unenhanced bSSFP MRA offers high-quality imaging of the carotid arteries.*
- *Sequences using early acquisition of the k-space centre achieve higher image quality.*
- *Non-ECG-gated unenhanced bSSFP MRA allows quantification of significant carotid stenosis.*
- *Short MR acquisition times and ungated sequences are helpful in clinical practice.*
- *High 3D spatial resolution and a large field of view improve diagnostic performance.*

Keywords Angio MR · Carotid arteries · Unenhanced MRA · Non-ECG-gated · bSSFP

Abbreviations

BMI	body mass index
bSSFP	balanced steady-state free precession
CE MRA	contrast-enhanced magnetic resonance angiography with intravenous contrast medium enhancement
CTA	computed tomography angiography
DSA	digital subtraction angiography
ECGg	ECG gating
FOV	field of view
ICA	internal carotid artery
kCE	partial Fourier sampling scheme acquiring the k-space centre early in the acquisition window
kCL	partial Fourier sampling scheme acquiring the k-space centre late in the acquisition window
MIP	maximum intensity projection
MRA	magnetic resonance angiography
ROI	region of interest
TOF	time of flight

H. Raoult (✉) · J. Y. Gauvrit
CHU Rennes, Department of Neuroradiology,
2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, France
e-mail: helene.raoult@chu-rennes.fr

H. Raoult · J. Y. Gauvrit · E. Bannier
INRIA, VisAGeS Project-Team, University of Rennes I,
Rennes, France

V. Le Couls
MR Application & Workflow Development, Siemens AG,
Healthcare Sector, Erlangen, Germany

P. Schmitt
Siemens Medical Solutions, Paris, France

Introduction

Detecting internal carotid artery (ICA) stenosis is a main challenge for the prevention of stroke, the third leading cause of death in the developed world [1]. This relies on the development of reliable imaging techniques for the cervical arteries such as digital subtraction angiography (DSA) or MR angiography (MRA). DSA is considered the gold standard, but its invasiveness, with an associated risk of transient ischaemic attack of 2.6 % [2], is progressively precluding its use for indications in which other non-invasive exams are inconclusive. Among less invasive alternative imaging techniques, vascular ultrasound is constrained by the patient's body habitus as well as operator dependency [3]. Computed tomographic angiography (CTA) allows carotid artery assessment with high spatial resolution, but relies on ionising radiation and has limited accuracy in regions of vascular calcifications [4]. Thus, contrast-enhanced MRA with intravenous contrast medium enhancement (CE MRA) currently represents the preferred approach for non-invasive imaging of cervical carotid arteries [5, 6], allowing robust carotid artery analysis with high artery-to-tissue contrast and no impairment in the presence of calcifications [7]. However, since 2005, a few but severe cases of nephrogenic systemic fibrosis following gadolinium administration have been described in renally insufficient patients, associated with a 30 % mortality rate [8].

Among MRA techniques without intravenous contrast medium enhancement, the time-of-flight (TOF) and phase contrast methods are limited because of the lengthy MR data acquisition time, lower spatial or temporal resolution than CE MRA, sensitivity to motion artefacts, a limited field of view and a trend to stenosis overestimation [9–11]. Recently, inversion-prepared unenhanced balanced steady-state free precession (bSSFP) MRA has emerged as an alternative sequence to overcome these limitations. This sequence is characterised by a complex T2 and T1 contrast offering an homogeneous high blood signal intensity relatively independent of flow along with very short acquisition times [12, 13]. This approach was initially applied to imaging of renal arteries [12, 14] and kidney transplants [15], and few studies have focused on applications in the internal carotid arteries using ECG-gated inversion-prepared unenhanced balanced steady-state free precession (bSSFP) MRA [13].

The purpose of this study was to assess the image quality and clinical feasibility of an improved non-ECG-gated carotid bSSFP unenhanced MRA sequence providing an extended field of view in a short acquisition time as compared to TOF imaging. First, the sequence was optimised and assessed on volunteers. Second, the sequence was evaluated on patients presenting carotid diseases, especially significant ICA stenosis, in comparison to TOF and CTA.

Materials and methods

Study population

The study was approved by the institutional review board and written informed consent was obtained from all subjects before inclusion. A pilot study was performed in 16 healthy volunteers [11 women and 5 men, mean age 40 years, range 26–61, mean weight 64 kg, range 50–81, mean body mass index (BMI) 23, range 18–30] without neurological illness. It aimed at evaluating the carotid bSSFP unenhanced MRA sequence with two alternative k-space sampling schemes and acquisitions with and without ECG gating. To evaluate the clinical feasibility of the sequence, MR imaging was performed on ten patients presenting significant ICA stenosis with >50 % stenosis documented on CTA (1 woman and 9 men, mean age 73.5 years, range 67–86, mean weight 78 kg, range 66–97, mean BMI 27, range 21.5-32) and on one patient with carotid dysplasia (woman, 48 years, weight 53 kg, BMI 20).

MR imaging

Imaging was performed on a 3.0-T system (MAGNETOM Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using the 12-channel head and 4-channel neck matrix coils. The used bSSFP unenhanced MR imaging technique relies on venous saturation above the volume of interest with a spatially slice-selective inversion and image readout after an inversion time TI. This differs from previous applications allowing suppression of signal from stationary tissue yet relying on ECG-gating to grant high artery/tissue contrast in vessels reached by the inflow during TI [9, 13, 14, 16]. The following parameters were used: $340\times243\times79.2$ mm^3 field of view (FOV) in coronal orientation, $0.9\times0.9\times0.9$ mm^3 voxel size, TR/TI/TE=3,500/1,600/1.71 ms, 90° flip angle, GRAPPA 2 with dual mode, and 2 min 50 s acquisition time. In the phase-encoding direction, a partial Fourier factor of 6/8 was used. Shimming and FOV were decoupled in that the shimming target volume was reduced in the right-left and anterior-posterior directions and centred on the carotid bifurcation to improve the local field homogeneity [16, 17].

In the pilot study, a sampling scheme acquiring the k-space centre early in the acquisition window ("k-space centre early"/kCE) was compared to a scheme sampling the k-space centre late in the acquisition ("k-space centre late"/kCL). These schemes were simply realised via the partial Fourier pattern, i.e. by omitting either the first or the last 2/8 of k-space lines, respectively. KCE acquisitions performed with and without ECG gating were also compared. Consequently, the imaging protocol included three bSSFP unenhanced MRA sequences: kCE without gating, kCL without gating and kCE with ECG gating (ECGg). For the latter protocol, the cardiac cycle was captured so that TR was reduced to fit

into the RR interval, which corresponded to shortened TI values of 806 ms (on average, range 609–1284 ms) and allowed shorter data acquisition than non-ECG-gated unenhanced MRA. TOF MRA was also performed with the following parameters: 200×181 mm^2 in-plane FOV in axial orientation, 0.7×0.6×0.6 mm^3 voxel size, 36 slices, TR/TE=20/3.19 ms, GRAPPA 2 and 4 min 45 s MR data acquisition time.

In patients, the imaging protocol included the bSSFP unenhanced MRA sequence offering the highest image quality, TOF MRA and CTA used as the standard of reference (except one patient investigated with Doppler ultrasound because of an iodine allergy). CTA was performed using 64-slice multidetector CT (GE Healthcare, Waukesha, WI). Helical CT data were acquired with a 1.25-mm section (0.8-mm increment).

MRA image analysis

Qualitative evaluation

Carotid unenhanced MRA images were reviewed with respect to image quality and compared with TOF images. MRA data sets were reformatted as 10-mm-thick maximum intensity projection (MIP) images. For each subject, either the right or left carotid artery was chosen for analysis in a randomised fashion [13]. Images of the different MRA sequences were separately presented in a randomised order and assessed in consensus by two radiologists with more than 5 years of experience. Image quality was assessed according to five visual parameters [5, 13]:

(1) Diagnostic confidence index grading as follows: 0, poor with no definite diagnosis possible; 1, fair with judgment of major changes possible without exact grading; 2, good with definite diagnosis possible; 3, excellent with exact grading of degree of vessel changes possible.
(2) Delineation of the vessel lumen with respect to the surrounding tissue, grading as follows: 0, poor, barely visible; 1, fair, ill-defined vessel borders; 2, good, sufficient arterial demarcation, and 3, excellent, sharply defined arterial borders.
(3) Homogeneity of the intravascular signal: 0, poor, completely heterogeneous with no continuous signal throughout the vessel; 1, fair, major heterogeneities with ill-defined arterial borders; 2, good with some minor heterogeneities not influencing vessel delineation; 3, homogeneous signal throughout the entire vessel.
(4) Contaminating venous signal and (5) flow artefacts, both graded as follows: 0, none; 1, moderate and did not interfere with the diagnosis; 2, severe and did interfere with the diagnosis.

Quantitative evaluation

A quantitative analysis was performed with measurements of signal intensities on native images in 5-mm^2 regions of interest (ROIs) placed at four different levels of the carotid artery: (1) common carotid artery 10 mm under the bifurcation; (2) carotid bulb; (3) proximal ICA 10 mm above the bulb; (4) distal infrapetrous ICA) in the jugular vein and in adjacent soft tissues (muscular tissue). One observer placed the ROIs with identical anatomical positions along different healthy subjects. Distal infrapetrous ICA was never analysed with TOF because of its limited coverage. The mean signal intensity, artery/vein contrast and artery/tissue contrast were computed at each carotid artery level. Because of the heterogeneous distribution of noise throughout the image due to parallel imaging [18], measurements were based on mean signal measurements only.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using commercially available software (Microsoft Excel 2010 SP1 MSO; Microsoft, Seattle, WA). A Wilcoxon test was performed to compare image quality scores for the following six pairs of sequences: TOF (used as the reference in terms of unenhanced MRA) and each of the three bSSFP sequences (kCE, kCL, ECGg); the bSSFP sequence offering the highest DCI and each of the two others bSSFP like for TOF. A two-tailed paired *t*-test was used to compare quantitative measurements. Statistical significant difference was assumed for $P<0.05$.

Results

Image evaluation in healthy volunteers

Unenhanced bSSFP MRA was successfully performed in all volunteers as shown on a representative subject in Figs. 1 and 2. The results of the qualitative analysis are shown in Table 1. Image quality was higher with the kCE sampling scheme than it was with kCL. The difference was statistically significant except for vessel lumen delineation and contaminating venous signal. For all parameters except contaminating venous signal, image quality was higher with kCE than with TOF. The difference was statistically significant except for vessel lumen delineation. Regarding the diagnostic confidence index, kCE was rated as good in 2 cases and as excellent in 14 cases. Vessel delineation was rated as fair in one case, as good in seven cases and as excellent in eight cases; signal homogeneity was rated as fair in one case, good in seven cases and excellent in eight cases; contaminating venous artefacts were considered as severe in one case, moderate in ten cases and absent in five cases. Flow artefacts

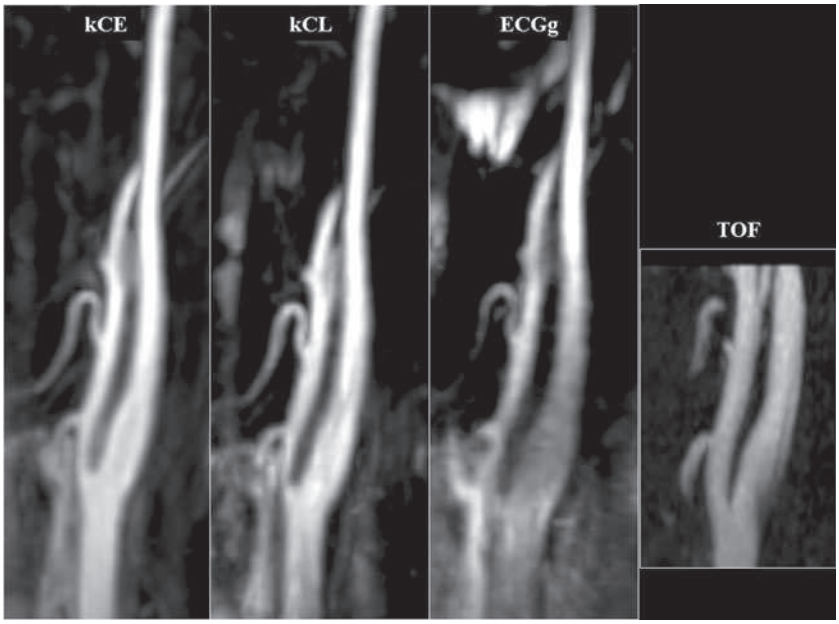


Fig. 1 Image quality obtained with the three bSSFP unenhanced MRA sequences and TOF in a representative volunteer. MIP (20 mm) sagittal views for "k-space centre early" (kCE), "k-space centre late" (kCL), ECG-gating (ECGg) bSSFP unenhanced MRA and TOF

were considered as moderate in 4 cases and absent in 12 cases. Flow artefacts were significantly more frequent with TOF than with kCE in the carotid bulb, thereby being likely to interfere with the diagnosis, yet more frequent with kCE than with TOF in the common carotid artery. kCE and kCL image quality without ECG gating and TOF image quality were all higher than kCE with ECG gating.

Results of the quantitative analysis are summarised in Fig. 3. The arterial signal was higher with kCE than with kCL and was higher for both bSSFP unenhanced MRA sequences than for TOF for all carotid levels. Artery/tissue contrast was comparable with kCE and kCL and was higher for both bSSFP unenhanced MRA sequences than it was for TOF for all carotid levels. Lastly, artery/vein contrast was higher with kCL than kCE and was higher with TOF than with kCE for all carotid levels.

Clinical application in patients

Unenhanced bSSFP MRA was successfully performed in all patients. Image quality results in patients with carotid stenosis were as follows: diagnostic confidence index 2.4/3±0.5

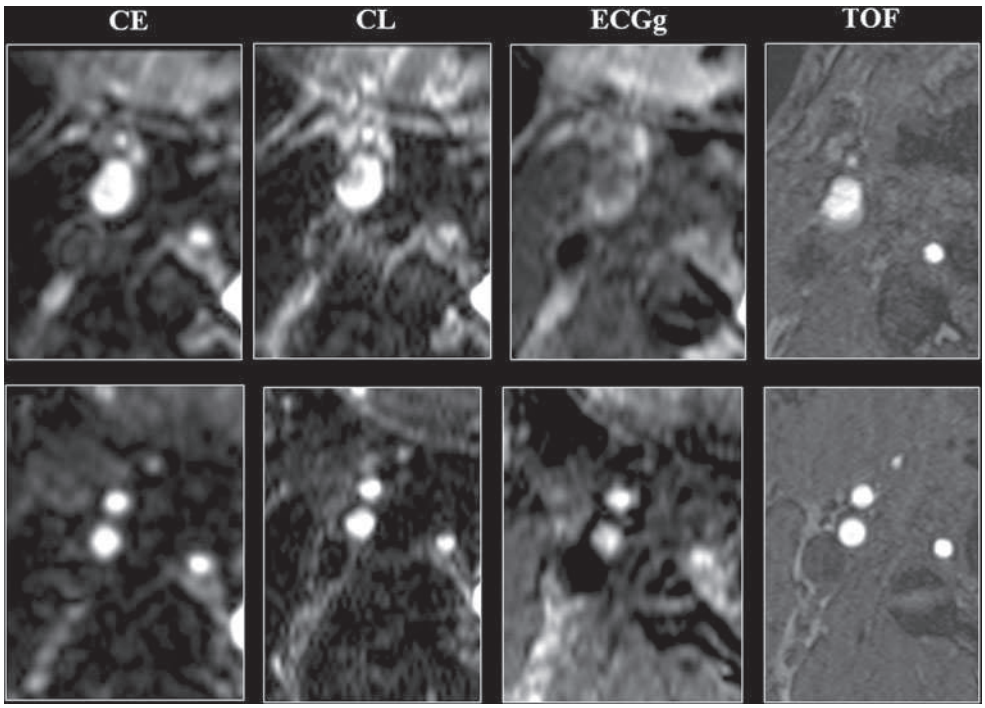


Fig. 2 Image quality obtained with the three bSSFP unenhanced MRA sequences and TOF in a representative volunteer. MIP (20 mm) native axial views for "k-space centre early" (kCE), "k-space centre late" (kCL), ECG-gating (ECGg) bSSFP unenhanced MRA and TOF

Table 1 Image quality results in healthy volunteers

	kCE	kCL	ECGg	TOF	Comparison kCE/TOF
Diagnostic confidence index	2.9*±0.3	2.6**±0.7	1.2*·**±1.1	2.3**±0.7	*P*=0.011
Vessel lumen delineation	2.4±0.6	2.3±0.8	1.2**±1.0	2.4±0.7	*P*=0.395
Vascular signal homogeneity	2.4*±0.6	1.9**±0.7	1.1*·**±0.9	1.5**±0.8	*P*=0.0023
Contaminating venous signal	0.8*±0.6	0.8*±0.5	1.4*·**±0.6	0.1**±0.3	*P*=0.002
Flow artefacts	0.3*±0.4	1.0*·**±0.5	1.4**±0.6	1.6**±0.7	*P*=0.001

Image quality was graded from 0: poor to 3: excellent, for diagnostic confidence index, vascular lumen delineation and signal homogeneity; from 0: none to 2: severe, for contaminating venous signal and flow artefacts

*Significant difference with TOF results; **significant difference with kCE results

(on a point scale from 0: poor to 3: excellent; versus 2.4±0.7 for TOF), vessel delineation 1.9/3±0.6 (versus 2.4±0.5 for TOF), signal homogeneity 2.2/3±0.6 (versus 1.7±0.5 for TOF), contaminating venous artefacts 0.8/2±0.5 (on a point scale from 0: none to 2: severe; versus 0.0 for TOF) and flow artefacts 0.8/2±0.6 (versus 1.4±0.7 for TOF).

Among ten of the stenoses documented on CTA, eight were severe >70 % (of which 5 were >80 %) and two were moderate between 60 and 70 %. They all were correctly quantified according to these categories with bSSFP and TOF sequences (Table 2), although a trend towards overestimation (Figs. 4 and 5) was observed in comparison with CTA. A trend towards an underestimation of the post-stenotic carotid diameters was also observed. The infrapetrous ICA dysplasia was identified with bSSFP but not with TOF because it is located beyond the upper limit of the coverage volume (Fig. 6).

Discussion

Our findings indicate that non-ECG-gated unenhanced bSSFP MRA can be used to outline the cervical ICA with an image quality equivalent to TOF along with a larger coverage and shorter acquisition times. A partial Fourier scheme with an early acquisition of k-space centre yielded higher image quality and signal intensity compared to a late k-space centre acquisition. In patients, our results suggest a good diagnostic performance of the sequence to characterise carotid stenosis as documented on CTA. Moreover, lesions located on distal ICA, and thus not detectable with TOF, could be identified using unenhanced bSSFP MRA.

The inversion-prepared bSSFP sequence was initially proposed for the kidneys [14] and was first applied to the carotid arteries in 2009 [19] and more recently by Kramer et al. [13].

The main advantages of the improved version of this sequence evaluated in this study are its practical feasibility—ECG gating is not necessary—and its shorter acquisition time (2 min 50 s versus 5 min [13]), without compromising the spatial resolution ($0.9\times0.9\times0.9$ mm^3 voxels). Regarding image quality evaluation, the visual scores observed were very close to the results of Kramer et al., the slight difference probably being linked to readers' subjectivity. The present study noted significantly fewer flow artefacts in the carotid bulb with kCE than with TOF, in correlation with improved signal homogeneity. This is a major advantage, given that most carotid stenoses are located in the carotid bulb or proximal ICA, i.e. flow artefacts at this location may impair stenosis analysis. This observation can probably largely be explained by the inherent flow compensation provided by the moment-balancing principle of bSSFP [20]. The used localised shimming procedure helped to avoid flow artefacts like those that can be observed with bSSFP because of off-resonance spins in a heterogeneous magnetic field [10, 17]. kCE sampling, theoretically favouring the signal-to-noise ratio (SNR), allowed higher image quality compared with kCL owing to improvements in both the signal homogeneity and flow artefacts. However, kCL sampling did not improve vessel delineation, although theoretically favouring spatial resolution. Quantitative analysis also showed higher ICA signal intensity and artery/tissue contrast on kCE than on kCL and on TOF images for all ICA levels, including infrapetrous ICA, which reflects the ability of the sequence to analyse the ICA up to distal locations. However, contaminating venous artefacts were qualitatively more prominent on kCE images than on TOF images, which is reflected quantitatively by the observation of a lower artery/vein contrast. This may be due to the difference between the bSSFP and TOF techniques in terms of the respective mechanisms used to reduce venous contamination. For TOF, the venous pre-saturation region is applied to the venous upstream region relative to the imaging section and shifted along with the imaging section [20]. For bSSFP MRA, a unique slab selective inversion preparation precedes the acquisition and is carefully positioned to provide venous signal suppression in the target volume [15]. However, contaminating venous artefacts were absent or moderate in 15/16 cases in our study. Moreover, it has been shown that at 3T the greater sensitivity to oxygenation differences allows for better venous suppression with longer repetition times for bSSFP MRA [10].

A main result of our study is that improved image quality was achieved without ECG gating, as used in previous

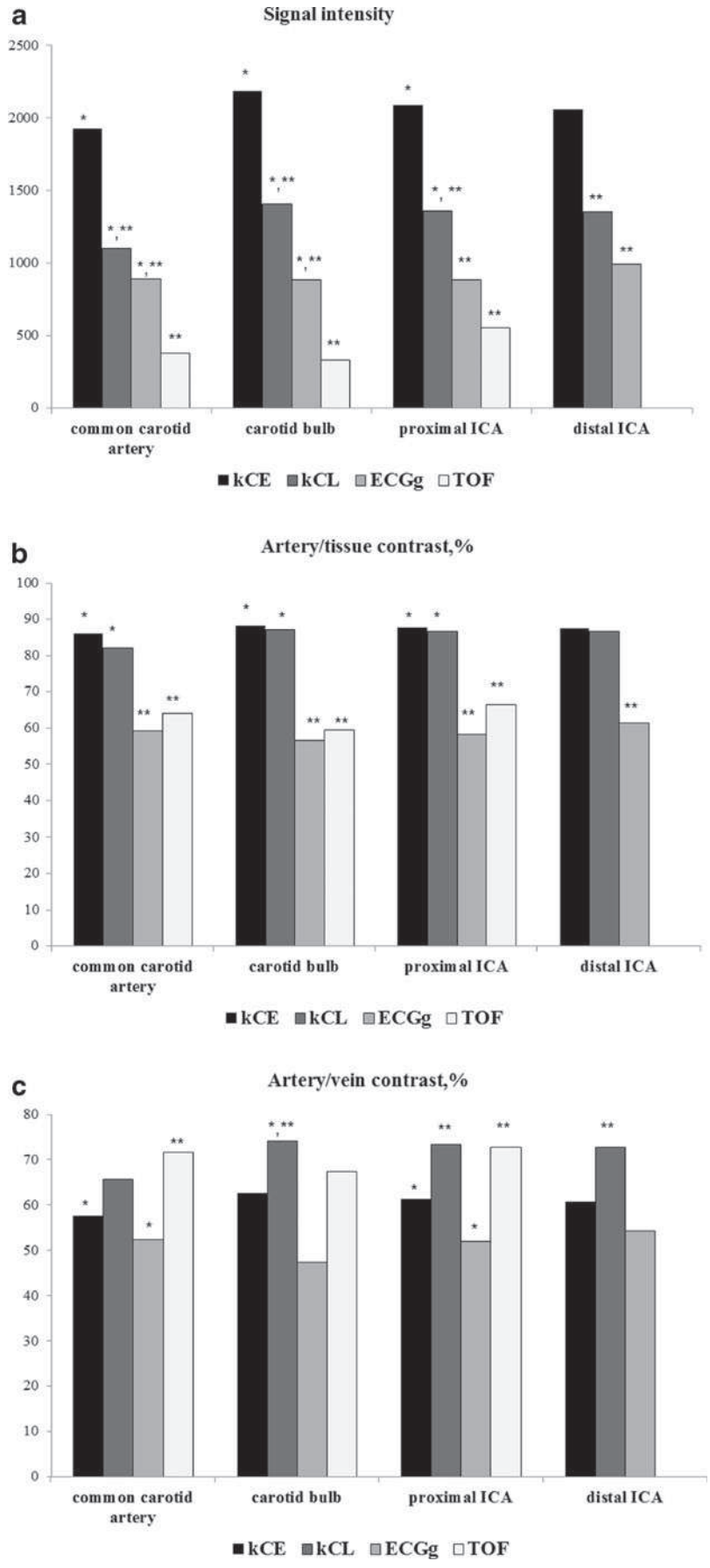


Fig. 3 Quantitative results obtained with the three bSSFP unenhanced MRA sequences and TOF in healthy volunteers. Signal intensity (**a**), artery/tissue contrast (**b**) and artery/vein contrast (**c**) measurements on four internal carotid artery levels. *Significant difference with TOF results; ** significant difference with kCE results

Table 2 Carotid stenosis percentage as evaluated on bSSFP sequence, TOF sequence and CTA (used as the standard of reference)

Patient no.	bSSFP rater 1	bSSFP rater 2	bSSFP consensus	TOF	CTA
1	>80 %	>80 %	>80 %	70-80 %	>80 %
2	60-70 %	60-70 %	60-70 %	60-70 %	60-70 %
3	70-80 %	70-80 %	70-80 %	70-80 %	70-80 %
4	70-80 %	>80 %	>80 %	>80 %	70-80 %
5	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
6	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
7	60-70 %	60-70 %	60-70 %	70-80 %	60-70 %
8	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
9	>80 %	70-80 %	70-80 %	70-80 %	70-80 %
10	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %

studies presenting novel unenhanced carotid MRA sequences [13, 21, 22]. Other distinct differences from previous reported sequences are: a 3-T magnetic field (versus 1.5T [21, 22]) and a short 2 min 50 s acquisition time (versus 5–6 min [13, 21]) with an isotropic infra-millimetre spatial resolution (versus up to $1.5 \times 1.2 \times 2$ mm^3 [22]). Placing the venous saturation above the volume of interest did not allow performing background suppression. However, background suppression is likely to cause signal loss and its efficiency is very dependent on the inversion time chosen. Good artery/tissue contrast was so obtained without using background suppression or ECG-gating. The main reason advocated for using ECG gating was to ensure proper synchronisation between arterial inflow and data sampling [15] and to reduce flow artefacts [13]. However, severe flow artefacts were not observed with the non-ECG-gated sequence evaluated in this study.

Image quality was poorer with ECG gating than without. This may be due to the reduced TR implied by ECG gating to every cardiac cycle. Indeed, less inflow is captured by reducing the TR and thus the TI, and reducing the TI-TR ratio leads to poor background suppression. On an other hand, an acquisition with ECG gating over more than a single cardiac cycle interval (i.e. without "capturing" the cardiac cycle) was considered less relevant because it neither helped to reduce the MR data acquisition time nor to improve image quality as compared to a non-ECG-gated acquisition. Thus, circumventing the need

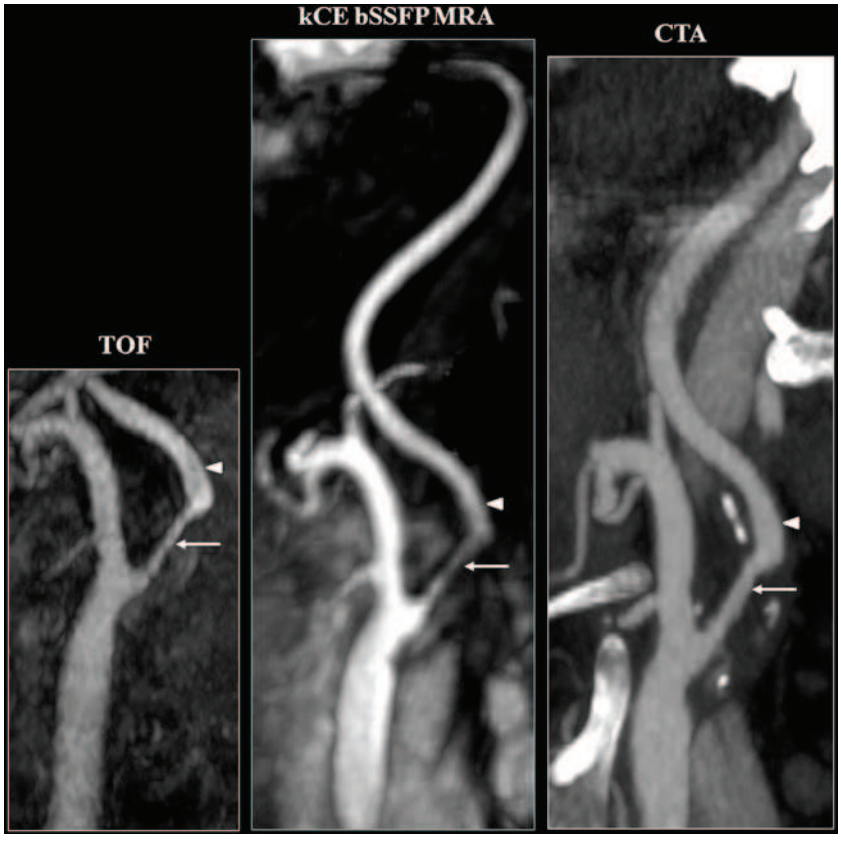


Fig. 4 Moderate 60-70 % ICA stenosis (*arrows*) of the internal carotid artery (*ICA*) demonstrated by unenhanced kCE bSSFP MRA and TOF sequences and with CT angiography (*CTA*), 10-mm MIP sagittal views. Note the underestimation of the ICA diameter beyond the stenosis with unenhanced bSSFP MRA (*arrowheads*)

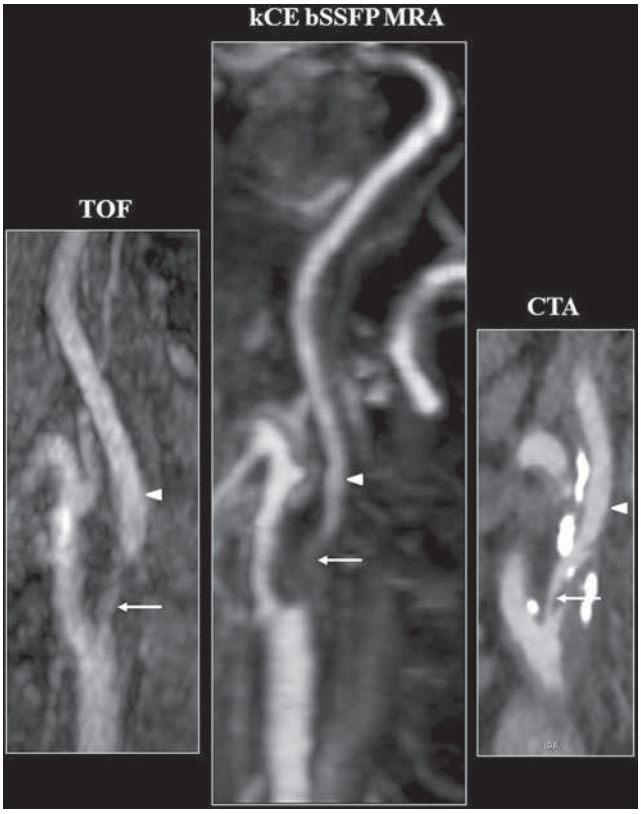


Fig. 5 Severe >70 % stenosis of the internal carotid artery (*ICA*) demonstrated by unenhanced kCE bSSFP MRA and TOF sequences and with CT angiography (*CTA*), 10-mm MIP sagittal views. Note the trend towards stenosis overestimation with unenhanced bSSFP MRA like the underestimation of the ICA diameter beyond the stenosis with unenhanced bSSFP MRA (*arrowheads*)

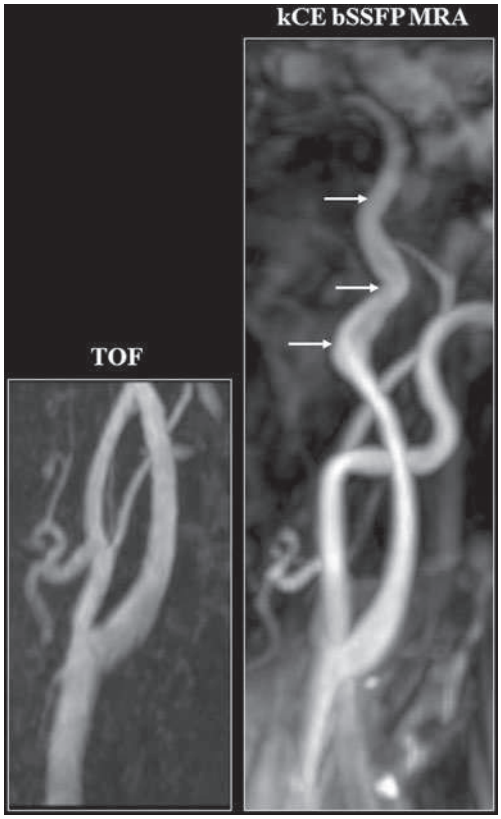


Fig. 6 Distal infrapetrous ICA dysplasia demonstrated by unenhanced kCE bSSFP MRA (*arrows*) beyond the upper limit of the TOF coverage volume (also investigated with Doppler ultrasonography but not CTA)

for ECG gating and reducing the acquisition time drastically improves the practical feasibility of unenhanced ICA MRA in clinical routine in comparison with other novel unenhanced MRA sequences. These advantages are combined with a high 3D isotropic spatial resolution allowing accurate depiction of abnormalities, in particular stenosis quantification. Alternate novel unenhanced MRA sequences, based on a TSE readout with high SNR but lower spatial resolution, have also been proposed [22] and the ability of both sequences to perform reliable stenosis quantification should be compared.

To the best of our knowledge, this is the first study assessing the clinical feasibility of a carotid unenhanced bSSFP sequences at 3T on patients presenting significant stenosis. In these patients, the achieved bSSFP image quality was slightly poorer than the one obtained in volunteers, which may be due to differences in corpulence with significantly higher BMI in patients and potential flow alterations implied by the nature of the lesion. In patients, bSSFP images showed a diagnostic confidence index similar to TOF, but with a trend towards higher signal homogeneity and fewer flow artefacts. The evaluated bSSFP sequence shows good diagnostic performance for identifying carotid disease. The seven significant stenoses were correctly identified with unenhanced bSSFP as well as with unenhanced TOF MRA. This is in agreement with the documented ability of TOF to detect stenosis, especially severe, as sensitively as CE MRA [23, 24]. However, a trend towards overestimation is a known limit of unenhanced MRA sequences. This was reported for both bSSFP and TOF sequences [11] but did not lead to misclassification according to the 70 % threshold. In TOF data, the tendency to overestimate stenosis might be related to intravoxel dephasing over the echo time, but for SSFP, additional mechanisms might play a role, which arise from its refocused nature [10, 25]. However, bSSFP may perform better than TOF under very slow or no flow because it does not suffer from the significant saturation effects likely to occur with TOF [25]. Finally, infrapetrous dysplasia was identified on unenhanced bSSFP MRA but not on TOF images. This illustrates the advantage of the larger field of view of unenhanced bSSFP MRA in comparison with TOF but also in comparison with previously reported carotid unenhanced bSSFP MRA [13] (for example 280 mm in the study by Kramer et al. but 340 mm in the present study).

This study has several limitations: first, the small volunteer and patient sample sizes, the results should be considered with caution. Second, the different parameter sets for unenhanced

bSSFP MRA sequences were evaluated in comparison with TOF but not with gold standard techniques such as CE MRA or digital subtraction angiography, which are not feasible in healthy subjects. For patients, however, a comparison was performed with CTA, a technique proven to be able to diagnose carotid stenosis [6]. Third, unenhanced bSSFP MRA with ECG gating was not strictly comparable with non-gated sequences because ECG-gated images were acquired with a reduced TR to fit into the RR interval, leading to comparatively poor quality images. Last, limited volume coverage but also flow artefacts at volume boundaries precluded visualisation of the circle of Willis, which is a common limitation shared with all other novel unenhanced carotid MRA techniques. However, the short MR data acquisition times of unenhanced bSSFP carotid MRA should allow a complementary intracranial TOF to be performed.

Future work will focus on improving the sequence to image intracranial arteries, reduce venous contamination and improve background suppression. ASL techniques, alternate readouts or other suppression methods such as T2 preparation pulses [10, 26] could be evaluated. Moreover, an evaluation of sequence accuracy will be performed on a phantom to quantify stenosis with a known ground truth in order to assess this sequence as a preliminary screening or a final diagnostic tool.

In conclusion, this preliminary study revealed that unenhanced non-ECG-gated inversion-prepared balanced steady-state free precession carotid MR imaging offers high-quality images and is a promising sequence for efficient depiction of carotid disease. A partial Fourier scheme with an early acquisition of the k-space centre yielded higher image quality compared to a late acquisition. This novel sequence combines the advantages of practical feasibility in the clinical routine, alleviating the need for ECG gating and allowing short MR data acquisitions, and diagnostic performance because of the high 3D spatial resolution and large field of view.

Conflict of interest P. Schmitt and V. Le Couls are Siemens employees.

References

1. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE et al (2005) Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). Lancet 366:1773–1783
2. Kaufmann TJ, Huston J 3rd, Mandrekar JN et al (2007) Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. Radiology 243:812–819
3. Clevert DA, Johnson T, Michaely H et al (2006) High-grade stenoses of the internal carotid artery: comparison of high-resolution contrast enhanced 3D MRA, duplex sonography and power Doppler imaging. Eur J Radiol 60:379–386
4. Schernthaner R, Stadler A, Lomoschitz F et al (2008) Multidetector CT angiography in the assessment of peripheral arterial occlusive disease: accuracy in detecting the severity, number, and length of stenoses. Eur Radiol 18:665–671
5. Nael K, Villablanca JP, Pope WB et al (2007) Supraaortic arteries: contrast-enhanced MR angiography at 3.0 T–highly accelerated parallel acquisition for improved spatial resolution over an extended field of view. Radiology 242:600–609
6. Gough MJ (2011) Preprocedural imaging strategies in symptomatic carotid artery stenosis. J Vasc Surg 54:1215–1218
7. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y (2009) MRA for carotid artery stenosis. Stroke 40:e77, author reply e8
8. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR et al (2007) Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. Radiology 243:148–157
9. Lummel N, Boeckh-Behrens T, Lutz J et al (2012) Evaluation of the supraaortic arteries using unenhanced velocity MR angiography "Inhance". Neuroradiology 54:1215–1219
10. Miyazaki M, Lee VS (2008) Nonenhanced MR angiography. Radiology 248:20–43
11. Nederkoorn PJ, Elgersma OE, Mali WP et al (2002) Overestimation of carotid artery stenosis with magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography. J Vasc Surg 36:806–813
12. Herborn CU, Watkins DM, Runge VM et al (2006) Renal arteries: comparison of steady-state free precession MR angiography and contrast-enhanced MR angiography. Radiology 239:263–268
13. Kramer H, Runge VM, Morelli JN et al (2011) Magnetic resonance angiography of the carotid arteries: comparison of unenhanced and contrast enhanced techniques. Eur Radiol 21:1667–1676
14. Katoh M, Buecker A, Stuber M et al (2004) Free-breathing renal MR angiography with steady-state free-precession (SSFP) and slab-selective spin inversion: initial results. Kidney Int 66:1272–1278
15. Lanzman RS, Voiculescu A, Walther C et al (2009) ECG-gated nonenhanced 3D steady-state free precession MR angiography in assessment of transplant renal arteries: comparison with DSA. Radiology 252:914–921
16. Li W, Storey P, Chen Q et al (2004) Dark flow artefacts with steady-state free precession cine MR technique: causes and implications for cardiac MR imaging. Radiology 230:569–575
17. Miyazaki M, Akahane M (2012) Non-contrast enhanced MR angiography: established techniques. J Magn Reson Imaging 35:1–19
18. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P (1999) SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. Magn Reson Med 42:952–962
19. Satogami N, Okada T, Koyama T et al (2009) Visualization of external carotid artery and its branches: unenhanced MR angiography using balanced steady-state free-precession sequence and a time-spatial labeling inversion pulse. J Magn Reson Imaging 30:678–683
20. Wheaton AJ, Miyazaki M (2012) Non-contrast enhanced MR angiography: physical principles. J Magn Reson Imaging 36:286–304
21. Koktzoglou I, Gupta N, Edelman RR (2011) Nonenhanced extracranial carotid MR angiography using arterial spin labeling: improved performance with pseudocontinuous tagging. J Magn Reson Imaging 34:384–394
22. Takei N, Miyoshi M, Kabasawa H (2012) Noncontrast MR angiography for supraaortic arteries using inflow enhanced inversion recovery fast spin echo imaging. J Magn Reson Imaging 35:957–962
23. Babiarz LS, Romero JM, Murphy EK et al (2009) Contrast-enhanced MR angiography is not more accurate than unenhanced 2D time-of-flight MR angiography for determining ≥70% internal carotid artery stenosis. AJNR Am J Neuroradiol 30:761–768
24. Debrey SM, Yu H, Lynch JK et al (2008) Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis. Stroke 39:2237–2248
25. Zavodni AE, Emery DJ, Wilman AH (2005) Performance of steady-state free precession for imaging carotid artery disease. J Magn Reson Imaging 21:86–90
26. Koktzoglou I, Edelman RR (2009) STAR and STARFIRE for flow-dependent and flow-independent noncontrast carotid angiography. Magn Reson Med 61:117–124

Note: This copy is for your personal non-commercial use only. To order presentation-ready copies for distribution to your colleagues or clients, contact us at www.rsna.org/rsnarights.

Time-resolved Spin-labeled MR Angiography for the Depiction of Cerebral Arteriovenous Malformations: A Comparison of Techniques[1]

Hélène Raoult, MD
Elise Bannier, PhD
Benjamin Robert, PhD
Christian Barillot, PhD
Peter Schmitt, PhD
Jean-Yves Gauvrit, MD, PhD

Purpose: To assess time-resolved spin-labeled (SL) magnetic resonance (MR) angiographic imaging with a large acquisition time window over two cardiac cycles for characterization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs).

Materials and Methods: This study was institutional review board–approved. Sixteen patients presented with an AVM, provided informed consent, and were prospectively included. Time-resolved SL MR angiographic images with acquisition window that covered two cardiac cycles (acquisition time, 10–12 min; temporal resolution, 60 msec) or one cardiac cycle and time-of-flight (TOF) MR angiographic images were acquired with a 3-T MR imager. A diagnostic confidence index was used for image quality evaluation; scores were 0, no diagnosis, to 3, high image quality. AVM characterization consisted of arterial feeder, nidus size, and venous drainage type identification compared with those at digital subtraction angiography (DSA). κ coefficients were computed to determine interobserver and intermodality agreement.

Results: Time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles provided a median diagnostic confidence index of 2.5 for arterial feeders, 3.0 for nidus, and 3.0 for venous drainage. Venous drainage depiction quality was higher with time-resolved SL MR angiography over two cardiac cycles than with time-resolved SL MR angiography over one cardiac cycle ($P < .001$) and TOF MR angiography ($P < .001$). For AVM characterization, interobserver agreement was very good to excellent, and agreement with DSA showed κ of 0.85 for arterial feeders, κ of 1.00 for nidus size, and κ of 0.82 for venous drainage.

Conclusion: Time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles is a reliable clinical tool for cerebral AVM characterization, which showed very good to excellent agreement with DSA.

©RSNA, 2013

[1] From the Department of Neuroradiology, CHU Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux, Rennes 35000, France (H.R., J.Y.G.); Unité VISAGES U746 INSERM-INRIA, IRISA UMR CNRS 6074, University of Rennes, Rennes, France (H.R., E.B., C.B., J.Y.G.); Siemens S.A.S. SWE RC-FR H IM CS AMC, Saint-Denis, France (B.R.); and MR Application & Workflow Development, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Germany (P.S.). Received June 1, 2013; revision requested July 15; revision received September 13; accepted October 4; final version accepted October 8. **Address correspondence to** H.R. (e-mail: *helene.raoult@chu-rennes.fr*).

© RSNA, 2013

Time-resolved three-dimensional magnetic resonance (MR) angiographic imaging with or without contrast media has been proposed as an alternative to digital subtraction angiography (DSA) for evaluation of arteriovenous malformations (AVMs). Time-resolved contrast material–enhanced (CE) MR angiography provides reliable cerebral AVM depiction (1,2). More recently, time-resolved MR angiographic imaging techniques were used to investigate morphologic and hemodynamic patterns of AVMs. In particular, time-resolved spin-labeled (SL) MR angiography (ie, electrocardiogram-triggered sequences that combine arterial SL and balanced steady-state free precession readout) showed promising results (3–5). Electrocardiogram gating used with time-resolved SL MR angiographic imaging minimizes image distortion because of arterial pulsation and flow-related signal voids and also provides millimetric isotropic spatial resolution (5). Unlike time-resolved CE MR angiographic imaging, time-resolved SL MR angiographic imaging does not rely on synchronization with a short bolus and offers an electrocardiogram-triggered segmented cine readout. As a result, time-resolved SL MR angiographic imaging can achieve high temporal resolution of approximately 50–100 msec (3–5), while the temporal resolution of time-resolved CE MR angiographic imaging remains at approximately 500 msec (1,6,7). Moreover, time-resolved SL MR angiographic imaging overcomes the limitations related to the use of gadolinium chelate, whether associated with nephrogenic systemic fibrosis (8) or during pregnancy and lactation. Being entirely noninvasive, time-resolved SL MR angiographic imaging is well suited to the repeat investigations that are often necessary for AVMs.

Until now, the acquisition window of proposed time-resolved SL MR angiographic imaging sequences was limited to a single cardiac cycle (3–5,9–11), which allowed only a few temporal phases to be acquired (5) and precluded a complete analysis of AVM components, particularly venous drainage (3,4). However, venous drainage visualization is necessary for evaluation of the risk of AVM hemorrhage (12,13), and accurate nidus delineation is required for treatment targeting. Since it leads to a longer inflow time after it is labeled, an extended acquisition window can improve the visualization of venous drainage. Additionally, the high temporal resolution should provide a clear nidus differentiation without any vessel overlay. By extending the acquisition time window without compromising temporal resolution, a complete AVM architecture analysis should become possible.

The aim of this study was to assess time-resolved SL MR angiographic imaging with a large acquisition time window over two cardiac cycles for characterization of cerebral AVMs.

Advances in Knowledge

- Time-resolved spin-labeled (SL) MR angiographic imaging over two cardiac cycles provides higher overall image quality and venous drainage depiction quality than do time-resolved SL MR angiographic imaging over one cardiac cycle ($P = .01$ and $P < .001$, respectively) and time-of-flight MR angiographic imaging ($P = .01$ and $P < .001$, respectively).
- Time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles provides higher nidus depiction quality than do spin-labeled time-of-flight ($P = .01$) and time-resolved contrast-enhanced MR angiographic imaging ($P = .005$).
- Agreement between time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles and digital subtraction angiography is very good for arterial feeder and venous drainage characterization ($\kappa = 0.85$ and $\kappa = 0.82$, respectively) and excellent for nidus size characterization ($\kappa = 1.00$).

Implications for Patient Care

- Time-resolved SL MR angiography with an acquisition window covering two cardiac cycles could be an alternative imaging tool for the diagnosis and follow-up of arteriovenous malformations (AVMs).
- This sequence provides reliable venous drainage and nidus characterization, which suggests that it is a promising tool for assessment of the risk of AVM hemorrhage and for AVM treatment planning.

Materials and Methods

Two authors (B.R. and P.S.) are employees of Siemens Healthcare (Erlangen, Germany), but the other authors who have no affiliation with Siemens had control of the data.

Patients

The study was approved by the institutional review board, and informed consent was obtained from all patients. Sixteen patients who presented with an AVM and were referred for DSA and MR imaging (nine women and seven men; age range, 19–68 years; mean age, 42.0

Published online before print
10.1148/radiol.13131252 **Content code:** NR

Radiology 2014; 271:524–533

Abbreviations:
AVM = arteriovenous malformation
CE = contrast material enhanced
DSA = digital subtraction angiography
SL = spin labeled
TOF = time of flight

Author contributions:
Guarantors of integrity of entire study, H.R., E.B., J.Y.G.; study concepts/study design or data acquisition or data analysis/interpretation, all authors; manuscript drafting or manuscript revision for important intellectual content, all authors; approval of final version of submitted manuscript, all authors; literature research, H.R., E.B.; clinical studies, H.R., E.B., C.B., J.Y.G.; experimental studies, H.R., B.R., P.S.; statistical analysis, H.R., C.B.; and manuscript editing, all authors

Conflicts of interest are listed at the end of this article.

years ± 15.6 [standard deviation]) were prospectively included between September 2012 and March 2013.

According to the DSA findings, 14 AVMs were located supratentorially and two infratentorially. Eleven patients were untreated. Three patients presented with seizure, two patients presented with headache, and two patients presented with hemorrhage. AVM was discovered incidentally in four patients. Five patients were followed up for a residual AVM after radiosurgery. The time interval between DSA and time-resolved SL MR angiography was 1–39 days.

DSA Technique

DSA was performed according to a standard protocol on a biplane angiography system (Allura; Philips Medical Systems, Best, the Netherlands), with a 1024 × 1024 matrix and a 17 × 17 cm field of view. DSA included selective injection in the internal carotid and vertebral arteries with a 4-F catheter via the femoral artery. We obtained frontal and lateral views at three images per second and injected an 8- or 9-mL bolus of iodinated contrast medium (iodixanol, Visipaque; GE Healthcare, Waukesha, Wis) at 4–6 mL/sec. We performed a three-dimensional rotational acquisition after injection of an 18–24-mL bolus at 3–4 mL/sec.

MR Imaging

Patients were examined with a 3-T system (Magnetom Verio; Siemens Healthcare) by using a 32-channel head array coil. The time-resolved SL MR angiographic imaging technique, a commercially unavailable sequence prototype, involved arterial SL combined with an electrocardiogram-triggered three-dimensional cine segmented multiphase balanced steady-state free precession readout (5,10). We used a signal targeting with alternating radiofrequency labeling scheme (14), and data acquired with the proximal selective inversion band were subtracted from the control data. Compared with previous time-resolved arterial SL MR angiographic techniques, a data acquisition window, extended to the subsequent heartbeat, was used before application of the next magnetization preparation pulse. This was achieved by manually setting the acquisition window to twice the mean cardiac cycle duration. The magnetization preparation was played out on detection of the electrocardiogram trigger pulse and was followed by preparation cycles with linear increasing flip angles and subsequent segmented balanced steady-state free precession three-dimensional data acquisition. Two time-resolved SL MR angiographic sequences were performed, with a respective acquisition window that covered one or two cardiac cycles (Fig 1). For both sequences, a variable flip-angle evolution approach (continuous increase from 12° to 45° according to a parabolic function throughout the acquisition) was used to increase the label persistence (15). A three-dimensional T1-weighted gradient-echo sequence with an isotropic resolution of 1 mm was also performed after injection of gadolinium chelate (T1-weighted post–gadolinium chelate). The detailed imaging parameters for the four compared MR angiographic techniques (time-resolved SL MR angiographic imaging sequences, time of flight [TOF], and time-resolved CE MR angiographic imaging) are provided in Table 1.

Images were preprocessed by using software (Matlab; Mathworks, Natick, Mass) and statistical parametric mapping software (SPM8; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Oxford, England) and consisted of gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid segmentation of the three-dimensional T1 acquisition, mask computation, registration to the time-resolved SL MR angiographic series, masking of time-resolved SL MR angiographic imaging series, and maximum intensity projections in the sagittal, axial, and coronal planes.

Image Analysis

Two neuroradiologists (J.Y.G. and H.R, with 15 and 4 years of experience, respectively) were blinded to DSA and clinical findings and independently evaluated the time-resolved SL MR angiographic sequences by using maximum intensity projection views. Disagreements were reviewed to achieve consensus. On different days, the two observers were blinded to the other findings and consensually evaluated reference DSA, TOF, and time-resolved CE MR angiographic images by using maximum intensity projection views. Patients were presented in random order.

Image quality was evaluated by assigning a diagnostic confidence index and artifact score (3,16) for time-resolved SL MR angiographic imaging, TOF, and time-resolved CE MR angiographic imaging. The diagnostic confidence index was scored for overall image quality and each AVM component (arterial feeders, nidus and venous drainage) as follows: 0, not helpful for the diagnosis; 1, poor imaging quality with bad depiction of the vascular architecture and hemodynamic information, but can be helpful for the diagnosis; 2, adequate image quality with detailed vascular architecture and hemodynamic information that allows for diagnosis; and 3, high imaging quality with clearly detailed vascular architecture and hemodynamic information that allows for definite diagnosis. Artifacts were scored as follows: 0, no artifacts; 1, moderate artifacts that do not affect image interpretation; and 2: major artifacts that affect image interpretation.

The characterization performance of time-resolved SL MR angiography, TOF, and time-resolved CE MR angiography was evaluated for each AVM component (2). DSA was used as the reference standard for arterial feeders and venous drainage and DSA associated with T1-weighted post-gadolinium chelate for nidus size (17), given the limitations of DSA alone for accurate delineation (18). The main arterial feeders were defined as branches that derived from the anterior, middle, posterior, superior cerebellar, or posteroinferior cerebellar artery. Nidus size was measured as small (<1 cm), medium (1–3 cm), or large (>3 cm).

Figure 1

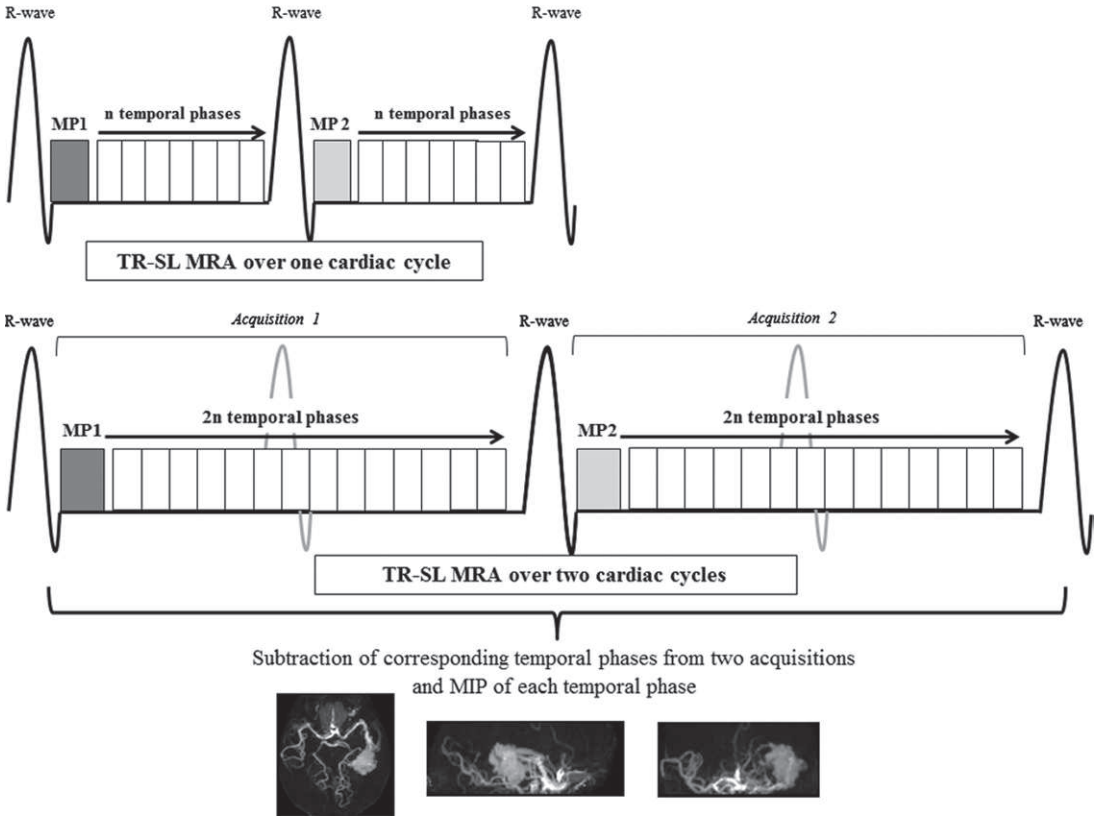


Figure 1: Schematic pulse sequence diagram and imaging processing of time-resolved (*TR*) SL MR angiography with signal targeting, with alternating radiofrequency for SL. Electrocardiogram gating is required to obtain time-resolved information as a function of trigger time. With an acquisition window over two cardiac cycles, temporal sampling allows acquisition of more phases, theoretically covering the arterial and the venous drainage phases. Time-resolved SL MR angiography is achieved by performing two electrocardiogram-triggered cine acquisitions that use different magnetization preparation (*MP*) schemes (eg, overall preparation, *MP1*, and regional preparation, *MP2*). Upon completion of two acquisitions, corresponding temporal phases of two acquisitions with identical trigger times are subtracted. A maximum intensity projection (*MIP*) operation is performed for each temporal phase of subtracted data sets to visualize vessels in three orthogonal directions.

Venous drainage type was defined as superficial, deep, or both (2). Lastly, Spetzler-Martin grading was performed for all four MR angiography techniques and DSA.

Statistical Analyses

All statistical analyses were performed by using statistical software (MedCalc; MediSoftware, Mariakerke, Belgium). Interobserver agreement for time-resolved SL MR angiography and intermodality agreement between consensus readings of MR angiographic and DSA images was determined by calculating Cohen κ coefficient (2,3). A rank-sum Wilcoxon test was performed to test for significant differences in image quality scores between time-resolved SL MR angiography over two cardiac cycles and the other MR angiographic sequences (time-resolved SL MR angiography over one cardiac cycle, TOF, and time-resolved CE MR angiography). *P* values less than .05 indicated a statistically significant difference.

Results

Temporal Coverage

Time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles achieved a high temporal resolution of 60 msec with 20–32 dynamic phases (mean, 25.1 dynamic phases ± 3.6), which covered an extended acquisition window of 1364–2182 msec (mean, 1707 msec ± 258). Time-resolved SL MR angiographic imaging over one cardiac cycle achieved an identical high temporal resolution of 60 msec with 9–16 dynamic phases (mean, 12.7 dynamic phases ± 2.2), but covered a restricted acquisition window of 682–1250 msec (mean, 863 msec ± 153).

Image Quality

Three illustrative patients are shown in Figures 2–4, and the results for image

Table 1

Imaging Parameters for the Four Compared MR Angiographic Imaging Sequences

Parameter	Time-resolved SL MR Angiography		TOF MR Angiography	Time-resolved CE MR Angiography (TWIST)
	Over Two Cardiac Cycles	Over One Cardiac Cycle		
Repetition time msec/echo time msec	59.5/2.13	59.5/2.13	20/3.19	3/1.14
Field of view (mm)	220 × 192	220 × 192	200 × 181	280 × 228
No. of sections	44	64	36	128
Voxel size (mm)	1.5 × 1.5 × 1.5	1.0 × 1.0 × 1.0	0.7 × 0.6 × 0.6	1.4 × 1.1 × 1.5
No. of segments acquired per cycle	14	14	…	…
Parallel imaging	GRAPPA 2	GRAPPA 2	GRAPPA 2	GRAPPA 3
Frame time	60 msec	60 msec	…	1.5 sec
Acquisition time (min)	10–12*	5–6*	4.75	0.77

Note.—GRAPPA = generalized autocalibrating partially parallel acquisitions, TWIST = time-resolved imaging with stochastic trajectories.

* Depends on heart rate.

quality are summarized in Table 2. Compared with time-resolved SL MR angiographic imaging over one cardiac cycle, image quality for time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles was higher for overall diagnostic confidence index ($P = .01$) and venous drainage depiction ($P < .001$) and was comparable for arterial feeders ($P > .99$), nidus size ($P = .08$), and artifacts ($P = .06$) (Fig 2, *A* and *B*). Compared with TOF, image quality for time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles was higher for overall diagnostic confidence index ($P = .01$), nidus size ($P = .01$), and venous drainage ($P < .001$), comparable for arterial feeders ($P = .23$), and worse for artifacts ($P = .049$). Compared with time-resolved CE MR angiographic imaging, image quality for time-resolved SL MR angiography over two cardiac cycles was higher for nidus size depiction ($P = .005$) (Fig 3), comparable for overall diagnostic confidence index ($P = .62$), arterial feeders ($P = .20$), and venous drainage ($P = .81$), and worse for artifacts ($P = .042$).

Interobserver agreement for the image quality rating of both time-resolved SL MR angiographic sequences was good to excellent for all AVM components and artifacts.

AVM Characterization

All 16 AVMs detected with DSA were identified at time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles. Fourteen of 16 AVMs were detected at time-resolved SL MR angiographic imaging over one cardiac cycle (missed AVMs were a small nidus fed by the anterior artery and one fed by the posteroinferior artery), 15 of 16 AVMs were detected with the TOF sequence (the missed AVM was the same small nidus fed by the anterior artery and was missed at time-resolved SL MR angiographic imaging over one cardiac cycle), and 15 of 16 AVMs were detected at time-resolved CE MR angiographic imaging (the missed AVM was a small nidus fed by the posterior artery). Interobserver agreement for AVM characterization was very good to excellent for both time-resolved SL MR angiographic sequences. For time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles, $\kappa = 0.84$ (0.66, 1.00) for arterial feeders, $\kappa = 1.00$ (1.00, 1.00) for nidus size, and $\kappa = 0.91$ (0.748, 1.00) for venous drainage. For time-resolved SL MR angiographic imaging over one cardiac cycle, $\kappa = 0.92$ (0.77, 1.00) for arterial feeders, $\kappa = 0.82$ (0.56, 1.00) for nidus size, and $\kappa = 0.86$ (0.58, 1.00) for venous drainage.

Agreement between time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles and DSA (which was considered the reference standard) was very good to excellent for the three AVM components and Spetzler-Martin grading (Table 3). Time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles failed to depict a main arterial feeder in two AVMs: one posterior artery of a medium AVM fed by the anterior artery, middle artery, and posterior artery, and one middle artery of a large AVM fed by the posterior artery and middle artery. Nidus size was always correctly rated. Time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles failed to depict venous drainage type in two AVMs: one superficial drainage of a medium AVM with both superficial and deep drainage and one superficial drainage of a large AVM. The sequence allowed correct characterization of all three components of both infratentorial AVMs, although there were susceptibility artifacts at the skull base (Fig 4).

Spetzler-Martin grading was achieved in 15 AVMs with time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles, in five AVMs with time-resolved SL MR angiographic imaging over one cardiac cycle, in seven AVMs with TOF MR angiographic imaging, and in eleven AVMs with time-resolved CE MR angiographic imaging. Unfeasibility of grading was mainly due to the lack of venous drainage detection.

Discussion

Our results showed that extension of the time-resolved SL MR angiography acquisition window to the subsequent

Figure 2

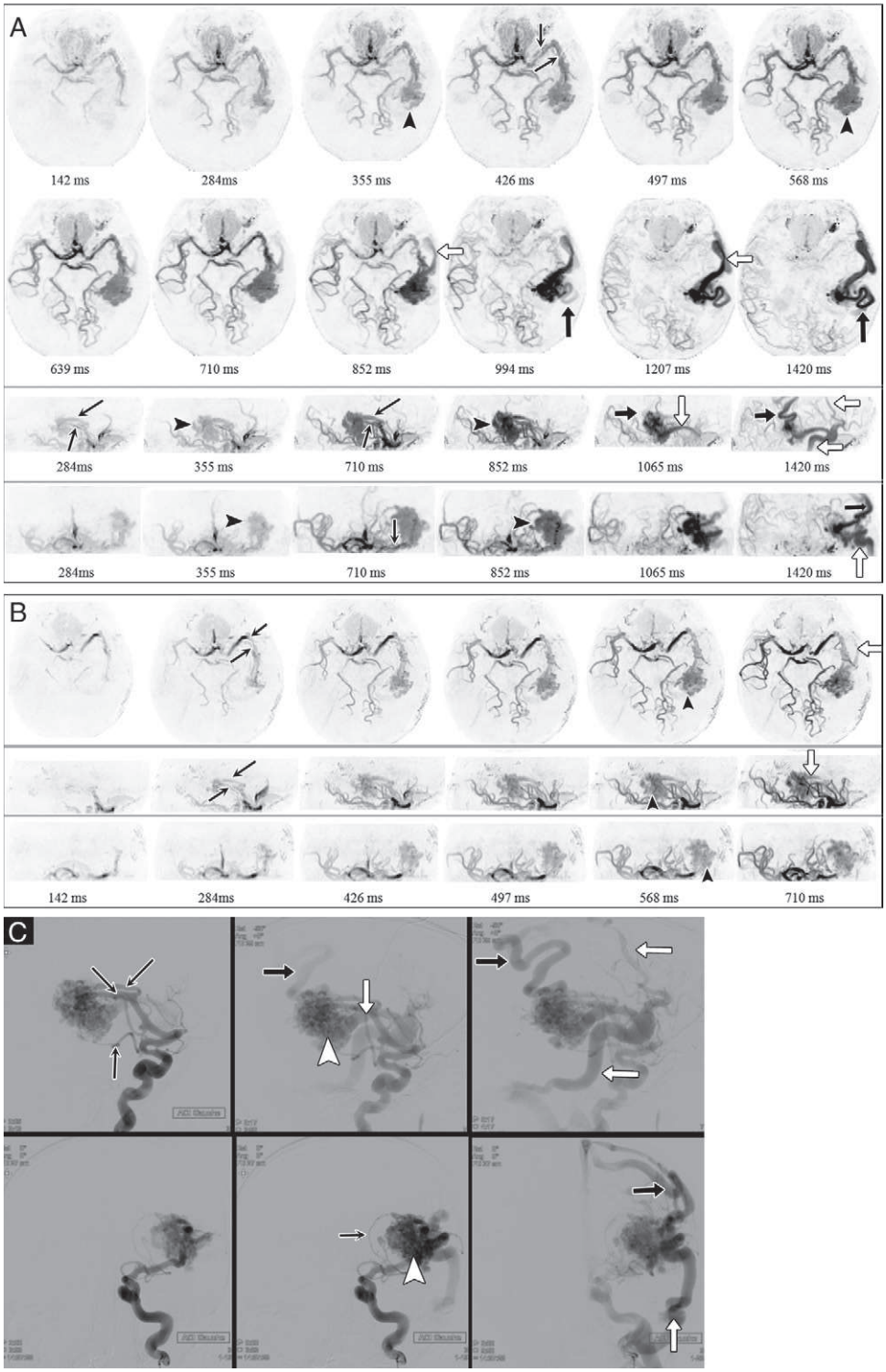


Figure 2: Images of left temporoparietal AVM in a 51-year-old man, with main arterial feeder from middle cerebral artery (white arrows), large nidus (arrowheads), and two asynchronous main draining veins (thin and thick black arrows) toward superior sagittal and lateral sinus, which correspond to superficial drainage. *A,* Time-resolved SL MR angiography over two cardiac cycles in axial (top), sagittal (middle), and coronal (bottom) planes. Note several nidal phases without venous contamination and the sequence of venous drainage with an earlier anterior draining vein (white arrows), which further drains toward the superior sagittal and lateral sinus like a later posterior draining vein (top, black arrows), which further drains toward the superior sagittal sinus. *B,* Time-resolved SL MR angiography over one cardiac cycle in axial (top section), sagittal (middle) and coronal (bottom) planes: the acquisition window includes only 10 phases and did not allow venous drainage analysis because only the earlier anterior draining vein (lwhite arrows) was distinguishable. *C,* Reference DSA in sagittal (top) and coronal (bottom) planes depicts a third arterial feeder that was an anterior choroidal artery, which was also missed at time-resolved SL MR angiography over two cardiac cycles.

Figure 3

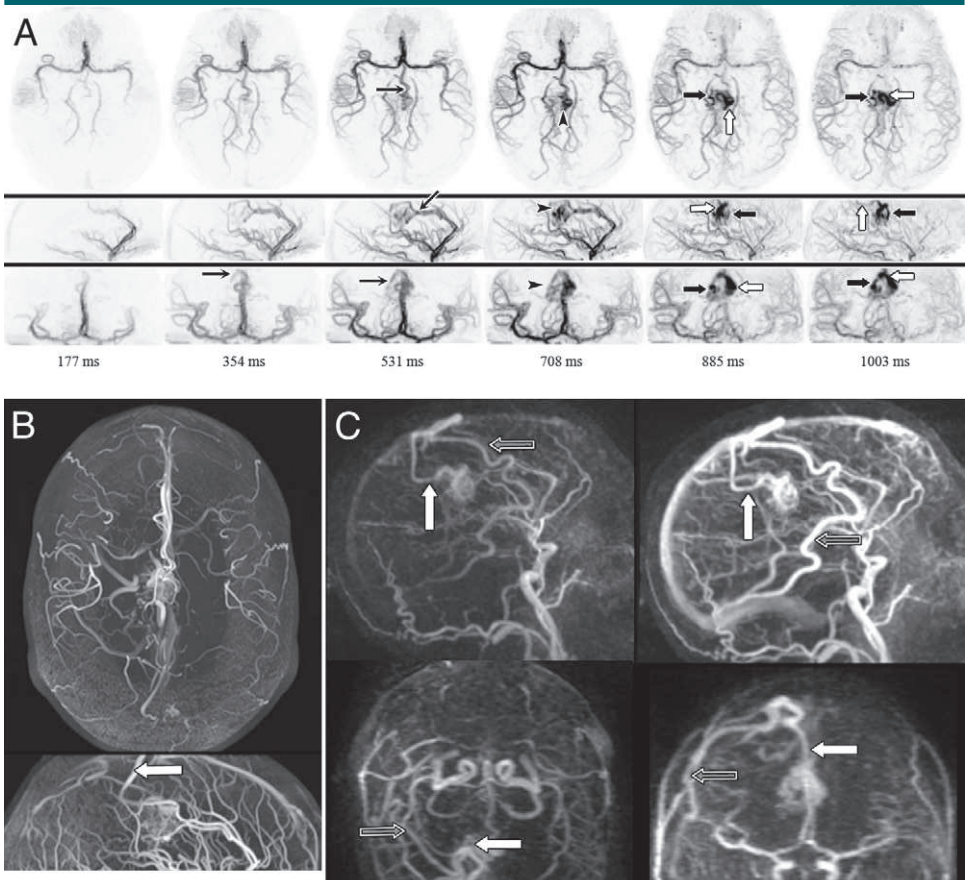


Figure 3: Right frontal AVM in a 22-year-old man. Main arterial feeder is from anterior cerebral artery (arrows), medium nidus (arrowheads), and superficial drainage. *A,* Time-resolved SL MR angiographic images over two cardiac cycles in axial (top), sagittal (middle), and coronal (bottom) planes: two short early-draining veins are located on the superior portion of the nidus, posteromedial (white arrows) and anterolateral (black arrows), and then converge into a single vein toward the superior sagittal sinus; there was no artifact, although the anterior cerebral artery is close to the nasal fossa and ethmoid sinus. *B*, TOF MR angiography in axial (top) and sagittal (bottom) planes does not allow venous drainage analysis. *C*, Time-resolved CE MR angiography in axial (top) and sagittal (bottom) planes. Nidus delineation is less accurate than at time-resolved SL MR angiography over two cardiac cycles; complete venous drainage is better detected, with an anastomotic vein toward the right lateral sinus (gray arrows), but the two short early-filling draining veins are not distinguished. *D*, Reference DSA in sagittal (top) planes and in comparison with time-resolved SL MR angiography over two cardiac cycle (bottom) planes. The two short early-filling draining veins are distinguishable with DSA.

Figure 4

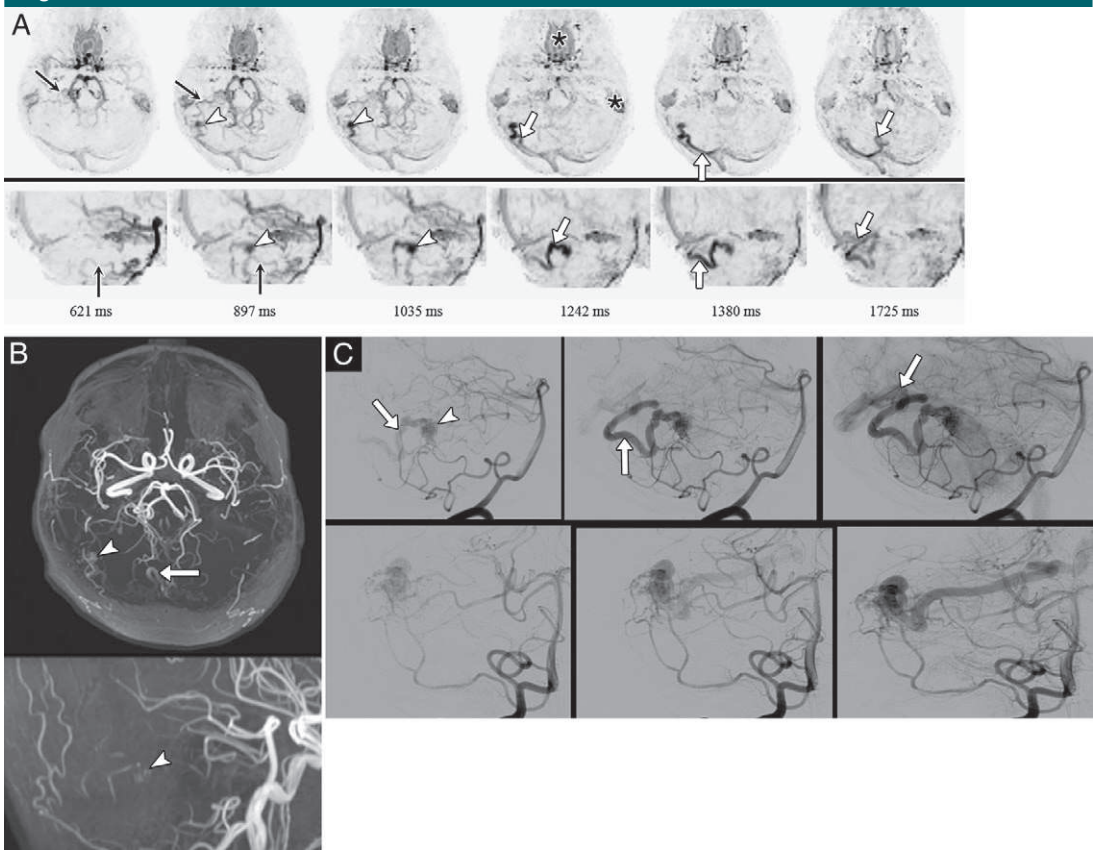


Figure 4: Right cerebellar AVM in a 51-year-old woman with main arterial feeder from posteroinferior cerebellar artery (black arrows), small nidus (arrowheads), and a single draining vein (white arrows) toward straight sinus, which corresponds to deep drainage. *A,* Time-resolved SL MR angiographic imaging for two cardiac cycles in axial (top) and sagittal (bottom) planes. ∗ = major off-resonance susceptibility artifacts at the skull base and nasal fossa, which impaired image quality. AVM characterization remained feasible and in good agreement with DSA. *B,* TOF angiography in axial (top) and sagittal (bottom) planes. AVM is only detected because of venous drainage. This AVM was not detected at time-resolved SL MR angiographic imaging over one cardiac cycle. *C*, Reference DSA in sagittal (top) and coronal (bottom) planes.

heartbeat before application of the subsequent magnetization preparation pulse improved complete AVM characterization. Time-resolved SL MR angiography over two cardiac cycles provided consistently higher overall image quality and venous drainage depiction quality than did time-resolved SL MR angiography over one cardiac cycle and TOF MR angiography. Nidus depiction quality was also higher than that at TOF and time-resolved CE MR angiography. Interobserver agreement was good to excellent for image quality evaluation and AVM characterization. Agreement with DSA was very good to excellent for the three AVM components characterization. A significant advantage of time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles was an improvement in nidus size characterization compared with all the other MR angiography sequences.

Few studies (3–5,9–11) have reported on time-resolved MR angiography that combined arterial SL and balanced steady-state free precession in intracranial vessels, and only two (3,4) focused on AVM evaluation. All authors suggested the use of a single cardiac cycle, and they achieved a temporal resolution of between 50 (10) and 115 msec (9) on either volunteers (5,10,11) or patients with AVMs (3,4) or steno-occlusive disease (9). Time-resolved SL MR angiography that covers two cardiac cycles offers the advantage of a large acquisition window without compromising temporal resolution. Thus, it improves nidus delineation (without venous contamination) and allows for venous drainage characterization, as observed in our study. However, venous drainage characterization is essential for assessment of the risk of AVM hemorrhage, which increases with deep drainage (12,13), and with only a single draining vein (19,20). Also, accurate nidus delineation is a major consideration in therapeutic

Table 2

Consensus Readings and Interobserver Agreement of Image Quality

Parameter	Overall DCI Median	Arterial feeder DCI Median	Nidus DCI Median	Venous drainage DCI Median	Artifacts Median
Time-resolved SL MR angiography over two cardiac cycles	2.5 (1–3) [0.79]	2.5 (1–3) [0.67]	3.0 (2–3) [0.73]	3.0 (1–3) [0.92]	1.0 (0–2) [κ = 0.83]
Time-resolved SL MR angiography over one cardiac cycle	2.0 (1–3)* [0.67]	2.5 (2–3) [0.73]	2.0 (1–3) [0.69]	0.0 (0–2)* [0.81]	0.0 (0–1) [κ = 0.91]
TOF MR angiography	2.0 (1–2)*	2.0 (1–3)	2.0 (1–3)*	1.0 (0–2)*	0.0 (0–1)*
Time-resolved CE MR angiography	3.0 (1–3)	2.0 (0–3)	2.0 (0–3)*	3.0 (0–3)	0.0 (0–1)*

Note—Numbers in parentheses are range. Numbers in brackets are κ values. DCI = diagnostic confidence index.

* Significant difference with time-resolved SL MR angiography over two cardiac cycles ($P < .05$).

Table 3

Agreement between Each MR Angiographic Imaging Sequence and DSA (Reference Standard) for AVM Characterization in 16 AVMs

Parameter	Arterial Feeders	Nidus Size	Venous Drainage	Spetzler-Martin Grade
Time-resolved SL MR angiography over two cardiac cycles	0.85 (0.65, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)	0.82 (0.59, 1.00)	0.89 (0.71, 1.00)
Time-resolved SL MR angiography over one cardiac cycle	0.64 (0.367, 0.926)	0.44 (0.06, 0.81)	0.13 (0.02, 0.29)	0.06 (−0.04, 0.16)
TOF MR angiography	0.48 (0.20, 0.77)	0.44 (0.10, 0.79)	0.01 (−0.16, 0.14)	0.11 (0.10, 0.32)
Time-resolved CE MR angiography	0.68 (0.42, 0.93)	0.39 (−0.01, −0.79)	0.79 (0.54, 1.00)	0.55 (0.27, 0.82)

Note.—Data are κ values, which indicate coefficients for intermodality agreement (MR angiography and DSA). Data in parentheses are 95% confidence intervals. For each MR angiography sequence, only detected AVMs were considered to calculate agreement with DSA. The main arterial feeders were defined as branches deriving from the anterior, middle, posterior, superior cerebellar, or posteroinferior artery. Nidus size was measured as small (<1 cm), medium (1–3 cm), or large (>3 cm). Venous drainage was defined as superficial, deep, or both.

planning, especially in radiosurgery (18,21). Moreover, although flow-sensitive alternating inversion recovery was the most commonly used labeling technique associated with balanced steady-state free precession in previous reports (3,4,9–11), we used signal targeting with alternating radiofrequency to reduce venous signal contamination (which was from venous inflow from the upper border of the acquisition window), as proposed in a recent study (5). We also used a small shim box to reduce residual susceptibility artifacts at the skull base and nasal fossa, which are particularly prominent at high magnetic fields (22). Lastly, a preprocessing mask based on three-dimensional T1 segmentation was applied before image evaluation to remove residual artifacts, which prevented their projection on maximum intensity projections. Therefore, despite reports (11) that these artifacts lead to potential misdiagnosis of up to 90% of anterior cerebral artery AVM feeders, all three AVMs fed by the anterior artery were correctly identified in our study (Fig 3).

Given the improvements in AVM detection and characterization that are achieved with time-resolved SL MR angiography over two cardiac cycles, this sequence shows promise as a clinical tool for diagnostic evaluation, therapeutic planning, and follow-up. It offers two advantages over DSA: first, it achieves visualization of the entire nidus thanks to simultaneous inflow from all the arterial feeders, and second, it allows for dynamic visualization of the nidus filling process in the axial plane.

This study had some limitations. Although various AVMs were represented in terms of location and architectural features, the small sample size warrants caution, especially regarding the statistical significance of MR angiographic sequence comparisons. Moreover, technical limitations include the limited availability of this works-in-progress sequence of 3-T high field strength and 32-channel head coil and dedicated postprocessing requirements. In addition, the acquisition time of time-resolved arterial SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles should ideally be reduced in routine practice. Finally, the spatial resolution of the approach remains limited compared with DSA. Further work should therefore focus on reduction of acquisition time and improvement of spatial resolution.

In conclusion, time-resolved SL MR angiographic imaging over two cardiac cycles is a reliable clinical tool for AVM characterization, and it shows very good to excellent agreement with DSA.

Disclosures of Conflicts of Interest: H.R. No relevant conflicts of interest to disclose. **E.B.** No relevant conflicts of interest to disclose. **B.R.** Financial activities related to the present article: author is an employee of Siemens

Healthcare. Financial activities not related to the present article: none to disclose. Other relationships: none to disclose. **C.B.** No relevant conflicts of interest to disclose. **P.S.** Financial activities related to the present article: author is an employee of Siemens Healthcare. Financial activities not related to the present article: none to disclose. Other relationships: none to disclose. **J.Y.G.** No relevant conflicts of interest to disclose.

References

1. Hadizadeh DR, Kukuk GM, Steck DT, et al. Noninvasive evaluation of cerebral arteriovenous malformations by 4D-MRA for preoperative planning and postoperative follow-up in 56 patients: comparison with DSA and intraoperative findings. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33(6):1095–1101.
2. Taschner CA, Gieseke J, Le Thuc V, et al. Intracranial arteriovenous malformation: time-resolved contrast-enhanced MR angiography with combination of parallel imaging, keyhole acquisition, and k-space sampling techniques at 1.5 T. Radiology 2008;246(3):871–879.
3. Xu J, Shi D, Chen C, et al. Noncontrast-enhanced four-dimensional MR angiography for the evaluation of cerebral arteriovenous malformation: a preliminary trial. J Magn Reson Imaging 2011;34(5):1199–1205.
4. Yu S, Yan L, Yao Y, et al. Noncontrast dynamic MRA in intracranial arteriovenous malformation (AVM), comparison with time of flight (TOF) and digital subtraction angiography (DSA). Magn Reson Imaging 2012;30(6):869–877.
5. Yan L, Wang S, Zhuo Y, et al. Unenhanced dynamic MR angiography: high spatial and temporal resolution by using true FISP-based spin tagging with alternating radiofrequency. Radiology 2010;256(1):270–279.
6. Forkert ND, Fiehler J, Illies T, Möller DP, Handels H, Säring D. 4D blood flow visualization fusing 3D and 4D MRA image sequences. J Magn Reson Imaging 2012;36(2):443–453.
7. Illies T, Forkert ND, Ries T, Regelsberger J, Fiehler J. Classification of cerebral arteriovenous malformations and intranidal flow patterns by color-encoded 4D-hybrid-MRA. AJNR Am J Neuroradiol 2013;34(1):46–53.
8. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. Radiology 2007;243(1):148–157.
9. Lanzman RS, Kröpil P, Schmitt P, et al. Nonenhanced ECG-gated time-resolved 4D steady-state free precession (SSFP) MR angiography (MRA) for assessment of cerebral collateral flow: comparison with digital subtraction angiography (DSA). Eur Radiol 2011;21(6):1329–1338.
10. Bi X, Weale P, Schmitt P, Zuehlsdorff S, Jerecic R. Non-contrast-enhanced four-dimensional (4D) intracranial MR angiography: a feasibility study. Magn Reson Med 2010;63(3):835–841.
11. Lanzman RS, Kröpil P, Schmitt P, et al. Nonenhanced ECG-gated time-resolved 4D steady-state free precession (SSFP) MR angiography (MRA) of cerebral arteries: comparison at 1.5T and 3T. Eur J Radiol 2012;81(4):e531–e535.
12. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. J Neurosurg 2013;118(2):437–443.
13. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. Neurology 2006;66(9):1350–1355.
14. Edelman RR, Siewert B, Adamis M, Gaa J, Laub G, Wielopolski P. Signal targeting with alternating radiofrequency (STAR) sequences: application to MR angiography. Magn Reson Med 1994;31(2):233–238.
15. Schmitt P, Speier P, Bi X, et al. Non-contrast-enhanced 4D intracranial MR angiography: optimizations using a variable flip angle approach [abstr]. In: Proceedings of the Eighteenth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2010; 402.
16. Raoult H, Ferré JC, Morandi X, et al. Quality-evaluation scheme for cerebral time-resolved 3D contrast-enhanced MR angiography techniques. AJNR Am J Neuroradiol 2010;31(8):1480–1487.
17. Amponsah K, Ellis TL, Chan MD, et al. Retrospective analysis of imaging techniques for treatment planning and monitoring of obliteration for gamma knife treatment of cerebral arteriovenous malformation. Neurosurgery 2012;71(4):893–899.
18. Buis DR, Lagerwaard FJ, Barkhof F, et al. Stereotactic radiosurgery for brain AVMs: role of interobserver variation in target definition on digital subtraction angiography. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62(1):246–252.
19. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. Stroke 2002;33(5):1220–1224.
20. Lv X, Wu Z, Jiang C, et al. Angioarchitectural characteristics of brain arteriovenous malformations with and without hemorrhage. World Neurosurg 2011;76(1-2):95–99.
21. Kwon Y, Jeon SR, Kim JH, et al. Analysis of the causes of treatment failure in gamma knife radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. 2000.
22. Miyazaki M, Lee VS. Nonenhanced MR angiography. Radiology 2008;248(1):20–43.

Stroke
Journal of the American Heart Association

American Heart Association | American Stroke Association

Hemodynamic Quantification in Brain Arteriovenous Malformations With Time-Resolved Spin-Labeled Magnetic Resonance Angiography

Hélène Raoult, Elise Bannier, Pierre Maurel, Clément Neyton, Jean-Christophe Ferré, Peter Schmitt, Christian Barillot and Jean-Yves Gauvrit

Stroke. 2014;45:2461-2464; originally published online July 1, 2014;
doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006080
Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2014 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:
http://stroke.ahajournals.org/content/45/8/2461

Data Supplement (unedited) at:
http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2014/07/01/STROKEAHA.114.006080.DC1.html

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the Permissions and Rights Question and Answer document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
http://www.lww.com/reprints

Subscriptions: Information about subscribing to *Stroke* is online at:
http://stroke.ahajournals.org//subscriptions/

Downloaded from http://stroke.ahajournals.org/ by guest on July 28, 2014

Hemodynamic Quantification in Brain Arteriovenous Malformations With Time-Resolved Spin-Labeled Magnetic Resonance Angiography

Hélène Raoult, MD; Elise Bannier, PhD; Pierre Maurel, PhD; Clément Neyton, MS; Jean-Christophe Ferré, MD, PhD; Peter Schmitt, PhD; Christian Barillot, PhD; Jean-Yves Gauvrit, MD, PhD

Background and Purpose—Unenhanced time-resolved spin-labeled magnetic resonance angiography enables hemodynamic quantification in arteriovenous malformations (AVMs). Our purpose was to identify quantitative parameters that discriminate among different AVM components and to relate hemodynamic patterns with rupture risk.

Methods—Sixteen patients presenting with AVMs (7 women, 9 men; mean age 37.1±15.9 years) were assigned to the high rupture risk or low rupture risk group according to anatomic AVM characteristics and rupture history. High temporal resolution (<70 ms) unenhanced time-resolved spin-labeled magnetic resonance angiography was performed on a 3-T MR system. After dedicated image processing, hemodynamic quantitative parameters were computed. *T* tests were used to compare quantitative parameters among AVM components, between the high rupture risk and low rupture risk groups, and between the hemorrhagic and nonhemorrhagic groups.

Results—Among the quantitative parameters, time-to-peak ($P<0.001$) and maximum outflow gradient ($P=0.01$) allowed discriminating various intranidal flow patterns with significantly different values between feeding arteries and draining veins. With 9 AVMs classified into the high rupture risk group (whose 6 were hemorrhagic) and 7 into the low rupture risk group, the observed venous-to-arterial time-to-peak ratio was significantly lower in the high rupture risk ($P=0.003$) and hemorrhagic ($P=0.001$) groups.

Conclusions—Unenhanced time-resolved spin-labeled magnetic resonance angiography allows AVM-specific combined anatomic and quantitative analysis of AVM hemodynamics. **(*Stroke*. 2014;45:2461-2464.)**

Key Words: arteriovenous malformations ■ hemodynamics ■ magnetic resonance angiography

To better understand the clinical presentation and the bleeding risk of arteriovenous malformations (AVMs), and thus optimize individual patient management, AVM characterization needs to be further refined beyond usual anatomic features and rupture history.[1] Characterization of the AVM flow hemodynamics could be a promising tool for improved AVM classification.

Several noninvasive imaging methods for hemodynamic quantification exist, such as time-resolved contrast-enhanced magnetic resonance angiography (MRA), yet with temporal resolution limited to ≈1 seconds,[2,3] or unenhanced time-resolved phase-contrast MRA, yet with a long acquisition time and no hemodynamic visual analysis.[4,5] Recently, unenhanced time-resolved spin-labeled MRA (4D-SL-MRA) has been reported to allow anatomic AVM characterization reliably[3] and to overcome previous limitations by achieving high temporal resolutions of 50 to 100 ms,[6–8] thus reducing vessel superposition[9] and increasing the accuracy of further quantitative analysis.

Our study aimed at using 4D-SL-MRA to identify quantitative parameters that allow discrimination among different AVM components and to relate hemodynamic patterns with rupture risk.

Methods

Patients

Sixteen patients presenting AVM were included into the study after approval from the institutional review board. Anatomic AVM characterization was performed using digital subtraction angiography as the reference standard (associated with T1-weighted postgadolinium chelate for nidus size and localization). According to the Columbian Database,[1] patients were assigned to the high rupture risk group if ≥1 of the following anatomic factors were present: history of ruptures (including asymptomatic bleeding signs on MRI), or exclusively deep venous drainage on digital subtraction angiography, or deep location.

Received May 8, 2014; final revision received May 8, 2014; accepted May 30, 2014.

From the CHU Rennes, Department of Neuroradiology, Rennes, France (H.R., J.-C.F., J.-Y.G.); Unité VISAGES U746 INSERM-INRIA, IRISA UMR CNRS 6074, University of Rennes, Rennes, France (H.R., E.B., P.M., C.N., J.-C.F., C.B., J.-Y.G); and MR Application & Workflow Development, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Germany (P.S.).

The online-only Data Supplement is available with this article at http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.114.006080/-/DC1.

Correspondence to Hélène Raoult, MD, Department of Neuroradiology, 2 rue Henri Le Guilloux, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes, France. E-mail helene.raoult@chu-rennes.fr

© 2014 American Heart Association, Inc.

Stroke **is available at http://stroke.ahajournals.org** **DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006080**

Downloaded from http://stroke.ahajournals.org/ by guest on July 28, 2014

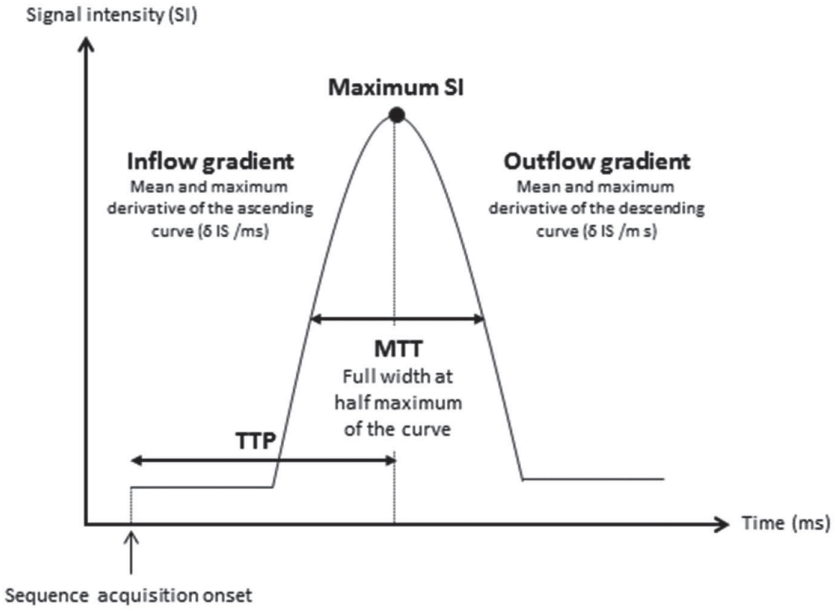


Figure 1. Hemodynamic parameters derived from the signal intensity curves. TTP indicates time-to-peak.

Other patients were assigned to the low rupture risk group. Another grouping distinguished hemorrhagic and nonhemorrhagic patients.[10]

Imaging

Imaging was performed on a 3-T system (MAGNETOM Verio, Siemens Healthcare) with a 32-channel head array coil. The 4D-SL-MRA sequence used an optimized acquisition window for 2 cardiac cycles.[3] The acquisition time was 7 minute, with a temporal resolution of 68 ms and an 1.5-mm isotropic spatial resolution (repetition time/echo time: 68.2/2.13 ms; field of view: 220×193×66 mm^3).

Hemodynamic parameters were derived from the signal intensity curves in each voxel to generate color-coded maps (Figure 1), with a dedicated image processing software developed using Matlab (Mathworks Inc).

The following regions of interest were defined: the main arterial feeder and draining vein as close to the nidus as possible, the nidus center, and the contralateral artery corresponding to the main arterial feeder. Ratios of values were computed for time-to-peak ratio (TTP) and mean transit time.[2]

Statistical Analysis

A 2-tailed paired *t* test was performed to compare, for each quantitative parameter, the values measured in the arterial feeder, the nidus and the draining vein, and in the contralateral artery. A 2-sided *t* test

Table. Patients and AVM Characteristics

Age/Sex	Revelation	Main Arterial Feeders	Nidus Size, cm	Arterial Feeder Aneurysm	Intranidal Aneurysm	Draining Vein Stenosis	Venous Ectasia	Venous Drainage Type	N Veins	Deep Location (Y/N)	Spetzler–Martin Grade	HRR	TTP ratio
47/w	Hemorrhage	PCA, MCA	24	N	N	N	N	B	2	Y	2	Y	1.7
24/m	Hemorrhage	PCA	18	N	N	N	N	B	2	Y	3	Y	1.5
51/m	Hemorrhage	MCA	31	Y	Y	N	N	S	2	Y	2	Y	1.6
19/w	Hemorrhage	PCA, MCA	44	N	N	N	N	B	3	Y	4	Y	1.4
19/m	Hemorrhage	PCA	24	N	Y	Y	N	D	2	Y	4	Y	1.5
35/w	Hemorrhage	MCA	15	N	N	N	N	D	1	Y	2	Y	1.3
68/w	Seizure	PCA, MCA, ACA	36	N	N	N	Y	S	3	Y	3	Y	1.9
19/m	Seizure	PCA, MCA	40	N	Y	N	N	D	1	Y	5	Y	2.0
51/w	Fortuitous	PICA	8	N	N	N	N	D	1	N	2	Y	1.6
24/m	Seizure	MCA	24	N	N	N	N	S	1	N	1	N	2.2
43/w	Headache	PCA	28	N	Y	N	N	B	3	N	3	N	2.4
58/m	Fortuitous	MCA	34	Y	Y	N	N	S	3	N	2	N	2.1
22/m	Fortuitous	ACA	18	N	N	N	N	S	2	N	1	N	2.3
36/w	Headache	PCA, MCA	32	N	N	N	N	B	3	N	4	N	1.6
51/m	Seizure	PCA, MCA, ACA	36	N	Y	N	N	B	3	N	5	N	3.0
26/m	Fortuitous	PCA, MCA	11	N	N	N	N	B	2	N	2	N	1.9

ACA indicates anterior cerebral artery; AVM, arteriovenous malformation; HRR, high rupture risk: yes (Y)/ no (N); main arterial feeders: MCA, middle cerebral artery; PCA, posterior cerebral artery; PICA, posterio-inferior cerebellar artery; TTP ratio, time-to-peak ratio between draining vein and arterial feeder; and venous drainage type: deep (D), superficial (S), or both (B).

Downloaded from http://stroke.ahajournals.org/ by guest on July 28, 2014

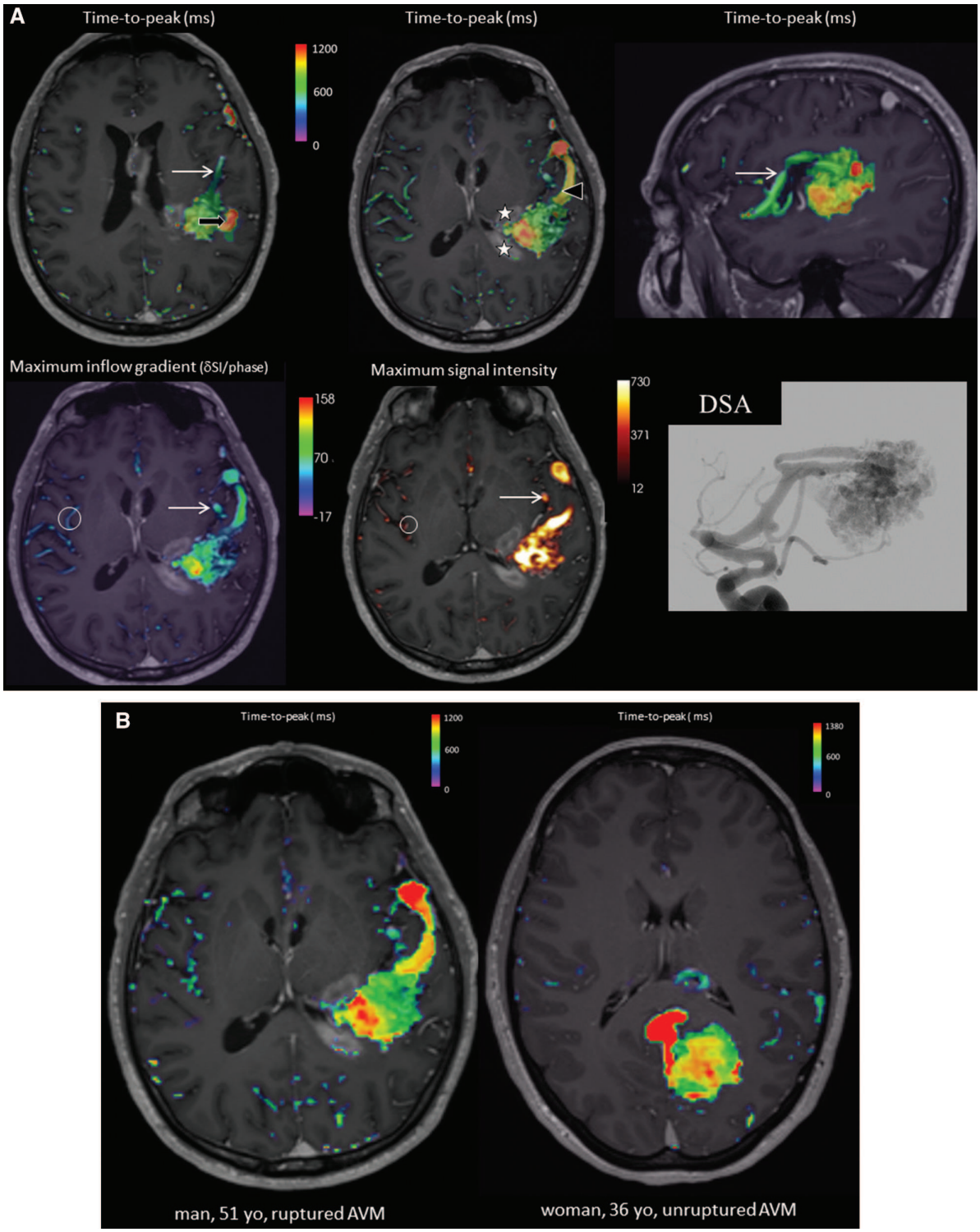


Figure 2. Hemodynamic parameters overlayed with anatomic three-dimensional T1-weighted images in a patient with a hemorrhagic deep arteriovenous malformation (AVM). **A**, Time-to-peak (TTP) and inflow gradient map revealed varying values within the nidus, with prolonged TTP and steeper inflow near the hemorrhagic areas (*), namely the medial and inferior parts of the nidus. In the arterial feeder (white arrow), the maximum signal intensity was higher and the maximum inflow gradient steeper compared with the normal contralateral artery (circle). TTP values differed significantly between arterial feeder and draining veins. The anterior draining vein (arrowhead) was distinguished from the delayed posterior draining vein (black arrow), this asynchronism being confirmed by lengthened TTP values. **B**, For comparison of intranidal flow patterns, the ruptured AVM in this 51-year-old man showed an increasing gradient of TTP values toward the rupture area, whereas an unruptured AVM in a 36-year-old woman with a fortuitous parieto-occipital AVM showed centripetal increasing TTP values.

Downloaded from http://stroke.ahajournals.org/ by guest on July 28, 2014

was used to compare patient groups for each quantitative parameter. $P<0.05$ was considered significant.

Results

Clinical presentation and anatomic AVM characterization are presented in the Table.

Hemodynamic Discrimination Among AVM Components

Quantitative parameter color maps revealed various quantitative values among AVM components (Table I in the online-only Data Supplement). The difference was significant between feeding arteries and draining veins for TTP ($P<0.0001$) and maximum outflow gradient ($P=0.010$), and between feeding arteries and nidus for TTP ($P<0.0001$), as well as maximum outflow gradient ($P=0.004$) and mean outflow gradient ($P=0.021$). In addition, the values significantly differed between feeding arteries and normal contralateral arteries for all parameters except TTP, with the lowest P values noted for maximum outflow gradient ($P=0.003$) and maximum signal intensity ($P=0.001$; Figure 2A). Various intranidal flow patterns were revealed in large nidus, particularly when using TTP and maximum inflow and outflow gradient parameters (Figure 2A and 2B).

Hemodynamic Patterns and Rupture Risk

The comparison of hemodynamic patterns according patients grouping (Table II in the online-only Data Supplement) demonstrated that the computed draining-vein-to-arterial-feeder TTP ratio displayed significantly lower values in the high rupture risk group than in the low rupture risk group (1.6±0.2 versus 2.2±0.4; $P=0.003$), as well as in the hemorrhagic compared with the nonhemorrhagic group (1.5±0.1 versus 2.1±0.4; $P=0.001$). TTP ratio ≤1.7 was recorded in all patients with previous hemorrhage and TTP ratio ≤2.0 in all high rupture risk patients (Table). No significant difference between groups was observed for the other quantitative parameters.

Discussion

4D-SL-MRA enables the combination of AVM-specific anatomic and quantitative analysis of AVM hemodynamics. TTP and maximum outflow gradients computation permit discrimination among different AVM components. This is allowed by the high temporal resolution, <70 ms, of 4D-SL-MRA sequence. Moreover, as suggested in previous reports,[2,11] hemodynamic quantification could be related to the clinical presentation because a low draining-vein-to-feeder-artery TTP ratio was associated with the high rupture risk and hemorrhagic groups. This lower TTP ratio, <2.0 in all cases, may reflect higher velocities and exposure to higher vascular pressure[12] within the nidus in patients with previous hemorrhage or known angioarchitectural bleeding risk factor. It may be hypothesized that outliers like the 2 patients classified in the low rupture risk group but exhibiting a low TTP ratio may present higher rupture risk than presumed based on anatomic characteristics. This illustrates the added value of hemodynamic criteria for assessing rupture risk.

The limitations of the study are the small sample size and the fact that the observed patterns in ruptured AVM may be related to the bleeding event rather than being predictive of bleeding risk.[2] Large-scale prospective studies are required to confirm the relevance of the hemodynamic classification.

In conclusion, hemodynamic analysis with 4D-SL-MRA may be instrumental in improving AVM classification and enable individualized management.

Disclosures

None.

References

1. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2006;66:1350–1355.
2. Illies T, Forkert ND, Saering D, Wenzel K, Ries T, Regelsberger J, et al. Persistent hemodynamic changes in ruptured brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2012;43:2910–2915.
3. Raoult H, Bannier E, Robert B, Barillot C, Schmitt P, Gauvrit JY. Time-resolved spin-labeled MR angiography for the depiction of cerebral arteriovenous malformations: a comparison of techniques. *Radiology*. 2014:271:524–533.
4. Ansari SA, Schnell S, Carroll T, Vakil P, Hurley MC, Wu C, et al. Intracranial 4D flow MRI: toward individualized assessment of arteriovenous malformation hemodynamics and treatment-induced changes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:1922–1928.
5. Chang W, Loecher MW, Wu Y, Niemann DB, Ciske B, Aagaard-Kienitz B, et al. Hemodynamic changes in patients with arteriovenous malformations assessed using high-resolution 3D radial phase-contrast MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:1565–1572.
6. Xu J, Shi D, Chen C, Li Y, Wang M, Han X, et al. Noncontrast-enhanced four-dimensional MR angiography for the evaluation of cerebral arteriovenous malformation: a preliminary trial. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:1199–1205.
7. Yu S, Yan L, Yao Y, Wang S, Yang M, Wang B, et al. Noncontrast dynamic MRA in intracranial arteriovenous malformation (AVM), comparison with time of flight (TOF) and digital subtraction angiography (DSA). *Magn Reson Imaging*. 2012;30:869–877.
8. Yan L, Wang S, Zhuo Y, Wolf RL, Stiefel MF, An J, et al. Unenhanced dynamic MR angiography: high spatial and temporal resolution by using true FISP-based spin tagging with alternating radiofrequency. *Radiology*. 2010;256:270–279.
9. Machet A, Portefaix C, Kadziolka K, Robin G, Lanoix O, Pierot L. Brain arteriovenous malformation diagnosis: value of time-resolved contrast-enhanced MR angiography at 3.0T compared to DSA. *Neuroradiology*. 2012;54:1099–1108.
10. Forkert ND, Fiehler J, Schönfeld M, Sedlacik J, Regelsberger J, Handels H, et al. Intranidal signal distribution in post-contrast time-of-flight MRA is associated with rupture risk factors in arteriovenous malformations. *Clin Neuroradiol*. 2013;23:97–101.
11. Todaka T, Hamada J, Kai Y, Morioka M, Ushio Y. Analysis of mean transit time of contrast medium in ruptured and unruptured arteriovenous malformations: a digital subtraction angiographic study. *Stroke*. 2003;34:2410–2414.
12. Matsumoto K, Urano M, Hirai M, Masaki H, Tenjin H, Mineura K. Haemodynamic evaluation of cerebral arteriovenous malformations by quantification of transit time using high speed digital subtraction angiography: basic considerations. *J Clin Neurosci*. 2000;7(suppl 1):39–41.

Downloaded from http://stroke.ahajournals.org/ by guest on July 28, 2014

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental Table I. Quantitative parameters for the hemodynamic discrimination among AVM components

	Time to peak (ms)	Mean transit time (ms)	Maximum inflow gradient	Mean inflow gradient	Maximum outflow gradient	Mean outflow gradient	Maximum signal intensity
Main arterial feeder	568.0 ± 156.4	578.8 ± 97.5	88.8 ± 29.1	65.0 ± 20.7	95.3± 45.2	69.2 ± 40.8	519.9± 177.9
Nidus	743.3± 169.4 **	719.5 ± 151.6	86.0 ± 15.8	69.3 ± 15.0	65.2 ± 22.6*	48.4 ± 20.1*	523.1 ± 153.1
Main draining vein	1023.0 ± 210.5**	715.1 ± 59.3	82.0 ± 25.6	63.3 ± 23.2	56.8± 31.5*	47.0 ± 25.2	555.1± 174.7
Contralateral artery	563.6 ± 122.6	650.9 ± 100.1	62.1 ± 15.7*	49.6 ± 13.3*	47.5 ± 12.7*	34.5± 10.1*	317.0± 79.4**

*: indicates a statistical difference with main arterial feeder $P < 0.05$

**: indicates a statistical difference with main arterial feeder $P < 0.001$

Regions of interest were placed in the main arterial feeder and draining vein as close to the nidus as possible, in the nidus center and in the contralateral artery corresponding to the main arterial feeder.

Supplemental table II. Hemodynamic patterns for high (HRR) and low (LRR) rupture risk groups and for hemorrhagic (N) and non hemorraghic (NH) groups.

Values are mean (minimum-maximum)

		HRR	LRR	*P*	H	NH	*P*
TTP	artery	633 (408-780)	484 (272-660)	0.054	662 (540-780)	512(272-780)	0.059
	nidus	777 (544-1020)	700 (420-840)	0.386	805 (660-1020)	706 (420-1020)	0.276
	vein	1016 (780-1320)	1031 (720-1380)	0.893	1009 (780-1320)	1032 (720-1380)	0.841
	V/A ratio	1.6 (1.3-2.0)	2.2 (1.6-3.0)	0.003	1.5 (1.3-1.7)	2.1 (1.6-3.0)	0.001
MTT	artery	580 (420-780)	570 (476-680)	0.851	580 (420-660)	573 (476-780)	0.898
	nidus	733 (540-1140)	702 (540-884)	0.694	750 (540-1140)	701 (540-884)	0.631
	vein	735 (660-780)	699 (600-748)	0.404	750 (720-780)	705 (600-780)	0.381
	V/A ratio	1.2 (1.0-1.4)	1.2 (1.1-1.4)	0.879	1.2 (1.2-1.3)	1.2 (1.0-1.4)	0.804
mean inflow gradient	artery	60 (41-88)	72 (43-104)	0.258	64 (41-88)	66 (43-104)	0.885
	nidus	67 (38-95)	71 (59-89)	0.586	44 (38-95)	73 (59-89)	0.210
	vein	63 (30-111)	64 (36-93)	0.914	69 (40-111)	60 (30-93)	0.500
maximum inflow gradient	artery	87 (47-124)	91 (56-125)	0.790	92 (47-115)	87 (53-125)	0.744
	nidus	85 (53-105)	88 (67-111)	0.703	81 (53-105)	89 (67-111)	0.302
	vein	80 (48-137)	84 (71 -107)	0.743	85 (48-137)	80 (56-116)	0.759
mean outflow gradient	artery	74 (27-143)	63 (10-147)	0.59	84 (48-143)	60 (10-115)	0.287
	nidus	47 (23-85)	50 (18_80)	0.751	45 (23-85)	50 (18-80)	0.614
	vein	47 (3-88)	47 (26-94)	0.959	54 (21-88)	42 (3-94)	0.366
maximum outflow gradient	artery	105 (59-194)	83 (24-170)	0.360	118 (88-194)	82 (24-170)	0.131
	nidus	63 (34-102)	68 (35-110)	0.637	62 (34-102)	67 (35-110)	0.673
	vein	57 (4-111)	57 (26-107)	0.999	66 (22-111)	61 (4-107)	0.378
maximum signal intensity	artery	549 (293-783)	482 (287-851)	0.472	606 (373-783)	468 (287-651)	0.136
	nidus	534 (278-856)	509 (329-698)	0.749	663 (278-856)	506 (329-698)	0.579
	vein	575 (259-826)	530 (402-728)	0.623	648 (259-826)	500 (312-728)	0.102

RÉSUMÉ/ABSTRACT

RÉSUMÉ

L'angio-RM (ARM) est l'imagerie de choix pour l'exploration non invasive des pathologies neurovasculaires. Le développement de nouvelles séquences d'ARM sans injection, combinant des techniques d'acquisition innovantes tel l'arterial spin labeling au haut champ magnétique et à l'imagerie parallèle, laisse présager la perspective de résolutions spatiales et temporelles extrêmement intéressantes en des temps d'acquisition courts. Ces nouvelles séquences seraient ainsi une alternative avantageuse aux séquences habituelles et à l'imagerie de référence invasive qu'est l'artériographie. Nous nous sommes intéressés à l'optimisation de l'acquisition et du post-traitement de nouvelles séquences d'ARM sans injection dans deux contextes pathologiques particuliers, choisis de par leur pertinence en termes d'enjeu clinique et radiologique : la sténose carotidienne cervicale et la malformation artério-veineuse (MAV) encéphalique.

La séquence « unenhanced carotid MRA » à l'étage cervical a été optimisée avec une lecture préférentielle du centre de l'espace k, une résolution spatiale isotropique et inframillimétrique, un temps d'acquisition de moins de 3 minutes, et un large volume couvert, sans la contrainte d'une synchronisation cardiaque. Elle a montré une qualité d'image supérieure au TOF grâce à une amélioration de l'homogénéité du signal intravasculaire et à une diminution des artéfacts de flux, avec une intensité de signal et un contraste artère/tissus supérieurs. Elle permettait une détection et une quantification précise des sténoses carotidiennes bulbaires chez les patients en comparaison avec l'angioscanner et permettait également de détecter les lésions infrapétreuses. Les perspectives sont d'améliorer le signal et le volume couvert pour proposer une séquence de dépistage rapide et synchrone des sténoses cervicales et encéphaliques.

La séquence « 4D-SL MRA » à l'étage encéphalique a été optimisée avec un marquage de type IR-STAR et une série parabolique d'angles de bascule, une résolution temporelle inférieure à 70 ms et une fenêtre d'acquisition permettant d'analyser le drainage veineux en un temps d'acquisition de 7 minutes. Elle a permis une analyse fiable de l'angioarchitecture des MAV en comparaison avec l'artériographie et offre une délimitation précise du nidus, suggérant son intérêt pour l'évaluation du risque hémorragique et la décision thérapeutique. Un post-traitement dédié développé sous Matlab et SPM8 a permis d'améliorer la visualisation de l'arbre vasculaire et d'accéder à une quantification des paramètres hémodynamiques au sein de la MAV. Ainsi un ratio de « temps-au-pic-de signal » artériel/veineux bas apparaissait corrélé avec le risque de rupture des MAV. L'ARM 4D-SL pourrait permettre de tendre vers une nouvelle classification des MAVs, intégrant des paramètres hémodynamiques intra-MAV et des paramètres perfusionnels et microstructurels du parenchyme environnant, afin de proposer une prise en charge individualisée des patients.

ABSTRACT

MR angiography (MRA) is well adapted for noninvasive exploration of neurovascular pathologies. The development of innovative unenhanced MRA sequences, combining recent acquisition techniques like arterial spin labeling with high magnetic field and multichannel coils, allows to achieve high spatial and temporal resolution in short acquisition times. These innovative sequences may be proposed as alternatives to common MRA sequences and digital subtraction angiography (DSA) of reference. We focused on optimizing acquisition and post-processing of these sequences in two specific pathological contexts, because of their relevancy in terms of clinical and radiological challenges: cervical carotid stenosis and brain arteriovenous malformations (AVM).

Cervical « unenhanced carotid MRA » imaging was improved with a preferential acquisition of the k-space center, an isotropic and submillimetric spatial resolution, an acquisition time below 3 min and a large coverage, not requiring any cardiac synchronization. This sequence showed an improved image quality with regards to TOF providing improved signal homogeneity and less flow artifacts, with higher signal intensity and arterial/tissue contrast. This sequence allowed an accurate detection and quantification of carotid stenosis in comparison with computed tomography angiography as well as the detection of infrapetrous lesions. Perspectives are improving signal and volume coverage in order to propose a fast and simultaneous screening of cervical and intracranial stenosis.

Brain « 4D-SL MRA » imaging was improved with IR-STAR labeling and a parabolic flip angle pattern, a temporal resolution below 70 ms and an acquisition window allowing analysis of venous drainage, within 7 minutes. This sequence allowed a reliable analysis of AVM angioarchitecture in comparison with DSA and offered an accurate delineation of the nidus, thus suggesting its value for hemorrhagic risk assessment and therapeutic management. A dedicated post-processing using Matlab and SPM8 was developed to improve vascular network visualization and offer an access to hemodynamic quantification within the AVM. A low arterial to venous “time-to-peak” ratio seemed to be correlated with the rupture risk. 4D-SL MRA may pave the way for a novel AVM classification, integrating hemodynamic parameters within the AVM as well as perfusion and microstructural parameters in the surrounding tissue, in order to propose an individualized patient management.