

---

## CHAPITRE 4

---

### Notes sur le cours :

- Mécanismes de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  dans les tissus biologiques : théorie de Bloembergen-Purcell et Pound.
  - Corrélation entre les temps de relaxation magnétique et les états physio-pathologiques des tissus
- 

Master 2 Professionnel - Physique  
Option : Biophysique et imagerie

SAMIR KENOUCHE, DÉPARTEMENT DE PHYSIQUE  
UNIVERSITÉ A.MIRA DE BÉJAIA

Lors de l'élaboration de ce cours, je me suis fortement appuyé sur les références :

- Bresson Y., La résonance magnétique nucléaire, cours de Biophysique (1984), Amiens, France.

- Morris P.G., Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine and Biology, Clarendon Press : Oxford, 1986.

- Bloembergen, N., Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions, *J. Chem. Phys.* 27, 572-573, 1957.

- Solomon I. and Bloembergen N., Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. Effects of Electron Spin Relaxation, *J. Chem. Phys.*, 34, 853-842, 1961.

## Étude globale

### Densité de protons

Les différences de densité de protons dans les tissus sont liées essentiellement à des différences de concentration en eau et à des différences de concentration en graisses.

### Contenu des tissus en eau

Le tableau ci-dessous donne par ordre décroissant, le contenu en eau des tissus :

Tissus	% en eau	Tissus	% en eau
Substance grise	84.00 %	Intestin	72.70 %
Rate	78.00 %	Moelle épinière	71.00 %
Cerveau	77.00 %	Substance blanche	70.00 %
Foie	75.00 %	Cristallin	67.60 %
Pancréas	74.80 %	Nerf périphérique	66.00 %
Estomac	73.40 %	Dents	09.20 %

Le signal en résonance magnétique nucléaire dépend des densités de protons des régions où l'eau est la plus mobile. Ces différences des tissus sur le plan de leur contenu en eau permettent de distinguer les contours des organes. Ce contenu en eau diminue de 2.5 % par tranche de 10 années.

### Contenu des tissus en graisses

Le tableau ci-dessous donne par ordre décroissant, le contenu en graisse par kilo de tissu :

Tissus	% en graisse	Tissus	% en graisse
Testicule	84.00 %	Ventricule (cœur)	80.00 %
Prostate	82.50 %	Rein	78.00 %
Poumon	81.30 %	Muscle	76.00 %
Oreillettes (cœur)	81.20 %	Peau	71.80 %
Ovaire	80.80 %	Os	44.00 %
Utérus	80.00 %	Cheveux	04.10 %

Le signal en résonance magnétique nucléaire dépend aussi des constituants adipeux des tissus et des graisses structurales. Cependant, comme les tissus maigres ne contiennent que 10 % des lipides structuraux, leur image reflète essentiellement leur contenu en eau. Au contraire, les tissus riches en graisse de réserve, comme le sein, genou, la moelle osseuse et le tissu sous-cutané donnent des signaux intenses. D'une manière générale d'ailleurs, on peut évoquer la possibilité de lipidose du foie,

de la rate ou du cerveau sur la plus grande intensité des signaux reçus.

### Conséquences

Les mesures de densité de protons sur une section transversale au niveau de la première lombaire permettent de distinguer le foie, les reins, la colonne vertébrale, l'aorte, les côtes, les muscles et la peau. Les mêmes mesures au niveau d'une coupe de la tête mettent en évidence la substance grise, la substance blanche, le contenu des ventricules latéraux et les os du crâne.

### Contraste $T_1$

Permet de mieux distinguer le foie, la rate, le rein, la substance grise au niveau du cerveau. Il favorise la mise en évidence des zones tumorales, inflammatoires et oedémateuses.

### Contraste $T_2$

Ce contraste favorise l'observation des liquides trans-cellulaires qui un temps de relaxation spin-spin élevé. On voit mieux aussi, au niveau du cerveau les régions riches en liquide céphalo-rachidien comme la périphérie du cortex cérébral, les scissures et les ventricules.

## 1 Structure dynamique de l'eau pure

Les processus dynamiques dans l'eau pure sont : la diffusion par translation (caractérisé par un temps de corrélation  $\tau_T$ ), la rotation moléculaire (avec son temps de corrélation  $\tau_R$ ) et les échanges d'atomes d'hydrogène entre molécules d'eau avec le temps de corrélation d'échange  $\tau_E$  qui s'écoule entre deux échanges successifs. Il faut noter que les mouvements de translation sont dûs aux interactions intermoléculaires et ceux de rotation sont dûs aux interactions intramoléculaires.

### 1.1 Calcul des temps de corrélations $\tau_T$ et $\tau_R$ dans l'eau pure

Ce calcul se fait à partir des coefficients de diffusion exprimés en  $m^2/sec$

#### 1.1.1 Diffusion translationnelle

Nous avons :

$$D_T = \frac{k_B T}{6 \pi b \eta} \quad (1)$$

$b$  étant la plus petite distance d'approche égale, dans l'eau, à  $1.74 \text{ \AA}$ , il vient à  $37 \text{ C}^\circ$  :

$$D_T = \frac{1.38 \times 10^{-23} \times 310}{6\pi \times 10^{-3} \times 1.74 \times 10^{-10}} = 1.3 \times 10^{-9} \text{ m}^2/sec \quad (2)$$

Comme le temps entre deux chocs successifs séparés d'une distance  $d \simeq 2.5 \times 10^{-10} m$  vaut :

$$\tau_T = \frac{d^2}{D_T} \quad (3)$$

On a alors  $\tau_T = 0.48 \times 10^{-12} sec$

### 1.1.2 Diffusion par rotation

Nous avons :

$$D_T = \frac{k_B T}{8 \pi r^3 \eta} \quad (4)$$

$r$  étant le rayon moléculaire égale à  $1.5 \times 10^{-10} m$  à  $37 C^\circ$  ou bien  $310 K^\circ$ .

$$D_R = \frac{1.38 \times 10^{-23} \times 310}{8\pi \times 10^{-3} \times 3.38 \times 10^{-30}} = 5.05 \times 10^{10} m^2/sec \quad (5)$$

pour une rotation de un radian

$$\tau_R \simeq \frac{1}{6 D_R} = \frac{10^{-10}}{6 \times 5.05} = 3.3 \times 10^{-12} sec \quad (6)$$

Il en ressort que les temps de corrélations  $\tau_T$  et  $\tau_R$  dans l'eau pure sont approximativement égaux et de l'ordre de  $10^{-12} sec$ . On pose donc :

$$\tau_R \simeq \tau_T \simeq 10^{-12} sec = \tau_c \quad (7)$$

Avec  $\tau_c$  temps de corrélation caractérisant un mouvement moléculaire isotrope. Comme  $\tau_R = \frac{1}{6 D_R}$  et  $\tau_T = \frac{d^2}{D_T}$  et que  $D_T$  et  $D_R$  sont proportionnels à la température absolue  $T$ , lorsque  $T$  augmente  $D_T$  et  $D_R$  augmentent donc  $\tau_R$  et  $\tau_T$  diminuent. Comme  $\tau_R$  et  $\tau_T$  sont approximativement égaux pour l'eau à  $\tau_c \implies$  le temps de corrélation du mouvement moléculaire isotrope diminue lorsque la température augmente.

## 2 Temps de relaxation $T_1$ et $T_2$ dans les tissus : modèle de BPP

Il en est de même dans les tissus biologiques, les molécules d'eau sont aussi soumises à des mouvements de rotation (caractérisé par un temps de corrélation  $\tau_R$ ), de translation (caractérisé par un temps de corrélation  $\tau_T$ ) et des échanges de protons ( $\tau_E$ ). Le schéma de la Fig. 2 illustre ces différents mouvements.

Bloembergen-Purcell et Pound (BPP) ont montré que dans un mouvement moléculaire isotrope ( $\tau_R = \tau_T = \tau_c$ ), caractérisé par un temps de corrélation  $\tau_c$ . Les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  sont donnés par :

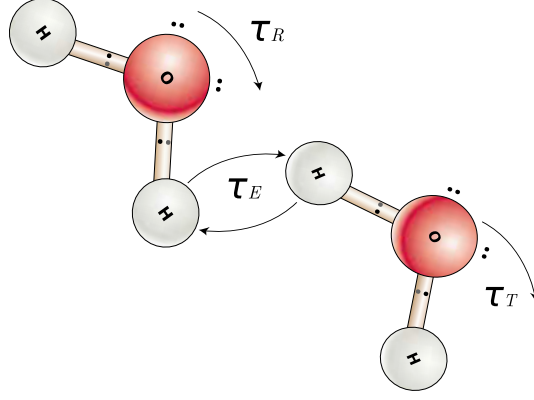


FIGURE 1: Structure dynamique de l'eau dans les tissus biologiques.

$$\frac{1}{T_1} = A \left( \frac{\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{4\tau_c}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right) \quad (8)$$

$$\frac{1}{T_2} = A \left( 3\tau_c + \frac{5\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{2\tau_c}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right) \quad (9)$$

$A$ , mesure l'intensité d'interaction dipolaire, c'est-à-dire le couplage inter et intra-moléculaire. La structure dynamique de l'eau libre dans les tissus s'apparente à celle de l'eau pure ( $\tau_c = 10^{-12}$  sec), il vient alors que  $\omega_0 \tau_c \ll 1$ . Dans ce cas les  $T_1$  et  $T_2$  s'écrivent :

$$T_1 = \frac{1}{5A\tau_c} \quad (10)$$

$$T_2 = \frac{1}{10A\tau_c} \quad (11)$$

Il en ressort des Eqs. (10) et (11) que les temps de relaxation diminuent au fur à mesure que la mobilité des molécules d'eau est réduite. Les temps de corrélation de l'eau liée dans les tissus est de l'ordre :  $\tau_c = 10^{-6}$  à  $10^{-4}$  sec. Il en découle que  $\omega_0 \tau_c \gg 1$ . Dans ce cas les  $T_1$  et  $T_2$  s'écrivent :

$$T_1 = \frac{\omega_0^2 \tau_c}{2A} \quad (12)$$

$$T_2 = \frac{1}{3A\tau_c} \quad (13)$$

Le  $T_1$  augmente donc comme  $\omega_0^2$  dans les tissus. Les variations de  $T_1$  avec la fréquence dépendent des tissus et que leur contraste diminue quand  $\omega_0$  augmente. À partir des Eqs. (12) et (13), on observe qu'à  $\omega_0 \tau_c = 1$  (la période des mouvements moléculaires est de l'ordre de celle de Larmor), le  $T_1$  augmente alors que le  $T_2$  continue de diminuer. Lorsque la structure devient rigide  $\Rightarrow T_1 \gg T_2$ .

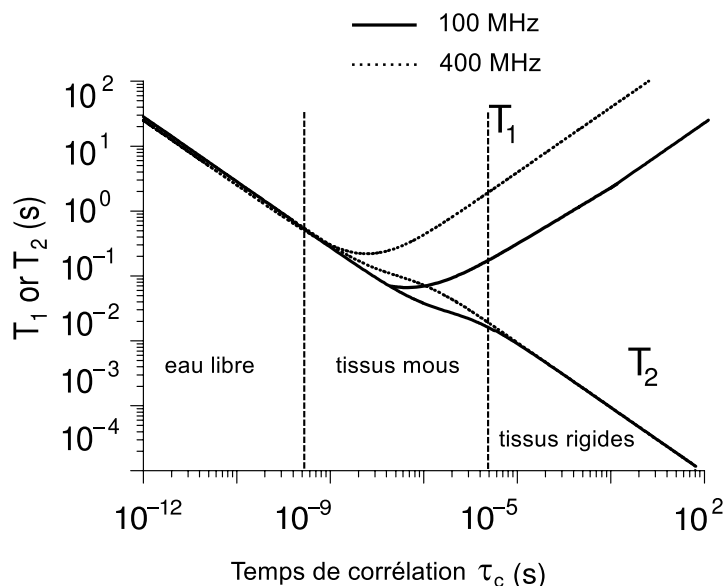


FIGURE 2: Variation des temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  en fonction de temps de corrélation pour deux intensités du champ magnétique externe correspondants aux fréquences de Larmor 100 et 400 MHz.

### 3 Modèles tissulaire

Dans l'eau pure, aux fréquences RMN standards, les molécules d'eau ont des mouvements rapides et le temps de corrélation correspondant est court ( $\omega_0\tau_c \ll 1$ ). Dans ce cas les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  sont égaux, ayant une valeur d'environ 3 s. La situation dans les tissus biologiques est radicalement différente. La relaxation *spin-spin* souvent ne peut être ajustée par une mono-exponentielle et doit être analysée en terme d'un processus multi-exponentiel. La relaxation *spin-réseau* dans les tissus est généralement mono-exponentielle. Un certain nombre de théorie ont été mise en avant au sujet de la nature de l'eau dans les tissus. Dans ce qui suit nous allons mettre en exergue la théorie la plus répandue, la *théorie de l'eau structurée*, afin d'expliquer la réduction des temps de relaxation dans les tissus. Elle présente aussi l'avantage du fait que certaines de ses prédictions les plus importantes peuvent être soumises à des testes expérimentaux. Dans cette théorie, les macromolécules et les ions confèrent à l'eau intracellulaire une sorte de semi-cristalinité, et c'est cette réduction de la liberté de mouvement qui explique les temps de relaxation courts. Cette théorie stipule que la majorité de l'eau des tissus se comporte exactement comme l'eau pure (eau libre), mais il existe une petite mais significative fraction d'eau liée aux macromolécules. À cet effet, il y a une preuve directe dans l'observation d'une certaine fraction d'eau des tissus qui reste non congelée à une température inférieure à 0 °C. Cette fraction caractérisée par une mobilité réduite

est directement associée à la phase liée. Toutefois, il faut reconnaître d'emblée que la nature structurelle complexe de l'environnement cellulaire ne peut pas être correctement décrite par deux phases, deux temps de corrélation, particulièrement quand il s'agit de la relaxation *spin-spin*, pour laquelle l'effet du mouvement anisotrope peut bien être important. Cependant, un tel modèle offre une idée, d'au moins qualitativement, des processus de relaxation possibles dans les tissus biologiques.

### 3.1 Modèles à échanges lents $T_i \ll \tau_{ei}$

Le  $\tau_{ei}$  étant les différents temps d'échange. Dans ces modèles, les courbes de relaxation ont un comportement multi-exponentiel correspondant à des phases qui ne sont pas en échange ou caractérisées par un échange entre phases extrêmement long, tel que :

$$M = M_0 \sum_i P_i e^{-\frac{t}{T_i}} \quad (14)$$

$T_i$ , temps de relaxation de la  $i^{eme}$  phase.  $P_i$  représente, la proportion des protons dans chaque phase, de telle sorte qu'on aura :

$$\sum_i P_i = 1 \quad (15)$$

Dans ce modèle, chaque phase protonique relaxe indépendamment.

### 3.2 Modèles à échanges rapides $T_i \gg \tau_{ei}$

Le  $\tau_e$  vaut environ  $10^{-6}$  sec, valeur négligeable devant les temps de relaxation habituellement mesurés dans les tissus. Ces modèles décrivent bien donc les échanges entre les protons des molécules d'eau libres et liées. Ainsi, les courbes de relaxation ont un comportement mono-exponentielles tel que :

$$M = M_0 e^{-t \sum_i \frac{P_i}{T_i}} \quad (16)$$

Le système de spin relaxe ainsi de façon exponentielle à un taux qui correspond à la moyenne pondérée des taux de relaxation dans les différentes phases, il vient :

$$\frac{1}{T_1} = \sum_{i=1}^n \frac{P_i}{T_i} \quad (17)$$

Dans ce modèle, les temps de relaxation présenteront des valeurs moyennes des différentes phases. Dans le cas intermédiaire (entre les échanges rapides et longs) les courbes de relaxation ne sont plus exponentielles.



### 3.3 Relation entre teneur en eau et les temps de relaxation

Considérant maintenant que les proportions des protons libres ( $P_f$ , l'indice  $f$  pour "free") et liés ( $P_b$ , l'indice  $b$  pour "bound"), caractérisées respectivement, par les temps de relaxation  $T_f$  et  $T_b$ . Notons que la structure dynamique de l'eau libre s'apparente à celle de l'eau pure. L'Eq. (18) régit les échanges rapides entre l'eau libre et l'eau liée dans les tissus biologiques. Nous allons maintenant examiner la corrélation entre la proportion d'eau et le temps de relaxation  $T_1$ . Si on considère le modèle à deux phases avec échange rapide des protons des tissus et tenant compte de l'Eq. (17), nous pouvons réécrire l'expression du taux de relaxation selon :

$$\frac{1}{T_1} = \left(\frac{1}{T_1}\right)_f + P_b \left( \left(\frac{1}{T_1}\right)_b - \left(\frac{1}{T_1}\right)_f \right) \quad (18)$$

Généralement dans les tissus biologiques, nous avons  $(1/T_1)_f \ll (1/T_1)_b$ . Il devient évident, à condition que le  $(1/T_1)_b$  n'est pas fonction de  $P_b$ , le taux de relaxation  $(1/T_1)$  est directement proportionnel à la fraction de l'eau liée. Donc on conclut que l'augmentation de la quantité d'eau modifie spontanément les temps de relaxation des protons tissulaires. De plus, l'accroissement de la fraction d'eau libre ( $P_f$ ) induit une augmentation du temps de relaxation.

## 4 Variation de $T_1$ et $T_2$ avec les états physiologiques des tissus

Les tissus normaux et pathologiques sont identifiables en imagerie du proton par divers facteurs de contraste que sont la densité de proton, les temps de relaxation, la diffusion et le flux. Les variations des temps de relaxation sont de véritables indices fonctionnels.

L'activité cellulaire entraîne des variations des temps de relaxation qui permettent à l'imagerie en résonance magnétique nucléaire d'avoir une dimension fonctionnelle. Ces variations de  $T_1$  et de  $T_2$  sont la conséquence des modifications de structure, de composition et de propriétés physico-chimiques de l'eau libre et de l'eau hydratation. Ces modifications, qui s'observent avec plus ou moins d'importance au niveau de tous les tissus ne sont de ce fait que peu spécifiques puisque la consommation de métabolites comme la production de substance constituent des propriétés essentielles du vivant.

### 4.1 Augmentation de $T_1$ et de $T_2$ du fait de la croissance cellulaire

Dans les tissus immatures les  $T_1$  et  $T_2$  sont deux fois plus grands que dans les tissus ayant terminé leur croissance. On a montré, en effet, que les phénomènes

de croissance et de multiplication cellulaire augmentent les valeurs de  $T_1$  par changement de la conformation des macromolécules et des proportions d'eau libre et liée.

## 4.2 Variation de $T_2$ en fonction de la diffusion et de la résolution spatiale de l'image

Il a été démontré précédemment que les temps de relaxation donnent des informations sur les mouvements moléculaires et comme :

$$\frac{1}{T_2} = \frac{1}{T_2^{rot}} + \frac{1}{T_2^{trans}} \quad (19)$$

Avec

$$\frac{1}{T_2^{trans}} = \frac{1}{3} \times (\gamma G)^2 D_T \tau^2 \quad (20)$$

Une variation de  $D_T$  entraîne une variation de  $T_2^{trans}$  donc une variation de  $T_2$ . Cette variation de  $D_T$  engendre une modification de la résolution spatiale de l'image puisque  $D_T = d^2/\tau_T$  et que le gradient de champ  $G$  permet le codage spatial du signal. Les variations de  $D_T$  sont intéressantes à considérer au niveau des processus d'intoxication alternant les transports à travers les membranes et présentent un intérêt biologique quand elles intéressent une espèce moléculaire donnée.

## 4.3 Variation des temps de relaxation avec le flux

Le flux est une diffusion anisotrope d'où la possibilité de connaître les débits locaux. Le mouvement d'un fluide modifie, en effet, l'amplitude du signal en résonance magnétique nucléaire et le renouvellement total du sang dans un vaisseau suffisamment gros, entraîne l'émission de signaux plus intenses que ceux des tissus voisins. On peut donc en imagerie déterminer des débits moyens, des profils de vitesse et le caractère éventuellement turbulent des écoulements.

## 5 Variation de $T_1$ et de $T_2$ avec les états pathologiques des tissus

Il a été montré (résultats expérimentaux de Damadian) que le  $T_1$  et le  $T_2$  sont augmentés dans les cancers, mais de façon non spécifique et cette augmentation distingue surtout les tissus lésés des tissus sains.

### 5.1 $T_1$ est augmenté par effet systémique

L'effet systémique a été d'abord l'augmentation du  $T_1$  d'organes non tumoraux chez l'animal porteur d'un cancer. La aussi, il n'y a pas de spécificité cancéreuse, car cette augmentation se trouvent non seulement dans les régions péri-tumorales mais encore au niveau des tissu d'un greffon normal. Cet effet systémique s'étend

au sérum non seulement au cours des tumeurs malignes mais encore au cours des tumeurs bénignes. Chez l'homme, l'effet systémique sérique n'apparaît qu'à un stade avancé de la maladie.

## 5.2 Paramètres conditionnant l'augmentation de $T_1$ et de $T_2$

Ils sont au nombre de trois :

a. La transformation maligne : les variations cytochimiques modifiant les  $T_1$  et les  $T_2$  sont

- La teneur en eau dans les tissus cancéreux qui augmente  $T_1$ .
- Les variations ioniques qui augmentent la couche d'hydratation des macromolécules.
- La chute de la teneur en graisse des tumeurs malignes et bénignes entraîne une augmentation de  $T_1$  court des graisses tandis que le  $T_1$  long de l'eau ne varie pas d'où une augmentation du  $T_1$  global.

b. La rapidité de croissance des tissus : on a une augmentation de  $T_1$  et de  $T_2$  lors de la division cellulaire qui est concomitante à une perte de différenciation entraînant des variations de teneurs en eau :

- Les  $T_1$  des tissus à croissance rapide sont plus élevés que ceux des tissus normaux.
- Les  $T_1$  et les  $T_2$  des tissus en mitose sont plus élevés que ceux des cellules de la même population en inter-phase.

c. Les autres variations d'origine anatomo-pathologique : les temps de relaxation sont modifiés par les paramètres suivants non spécifiques des tumeurs malignes :

- L'inflammation qui entraîne une augmentation des temps de relaxation.
- La nécrose.
- L'œdème qui favorise la détection des tumeurs crâniennes .
- La vascularisation.
- La présence de mélanine et de graisse.
- La teneur en collagène.