

4-6 avril 2013

Paris Centre de conférence **Marriott Rive Gauche**

40^{ème} CONGRÈS ANNUEL
de la **Société Française**
de **NeuroRadiologie**

Président du congrès
Pr Vincent Dousset

Comité d'organisation
Pr Alain Bonafé



Intérêt des Méta-analyses en IRMf étude de la réorganisation cérébrale après un AVC

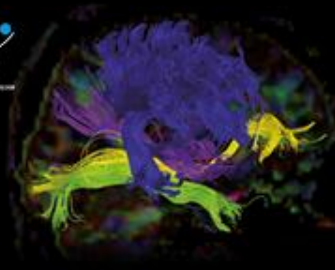
Dr Assia JAILLARD

Pole Recherche du CHU de Grenoble.

Unité de Service "IRMaGe"(UJF:CHU/INSERM:CNRS) Grenoble

Neural System Group. Department of Psychiatry. Massachussetts General Hospital. Charlestown. MA. USA

40^{ème} CONGRÈS ANNUEL
de la Société Française
de NeuroRadiologie



4-6 avril 2013
Paris Centre de conférence Marriott Rive Gauche
www.sfnrcongres.net

FACULTY DISCLOSURE

Je déclare les informations suivantes :
je n'ai **aucune relation financière** à déclarer.

Etude de thérapie cellulaire dans l'AVC

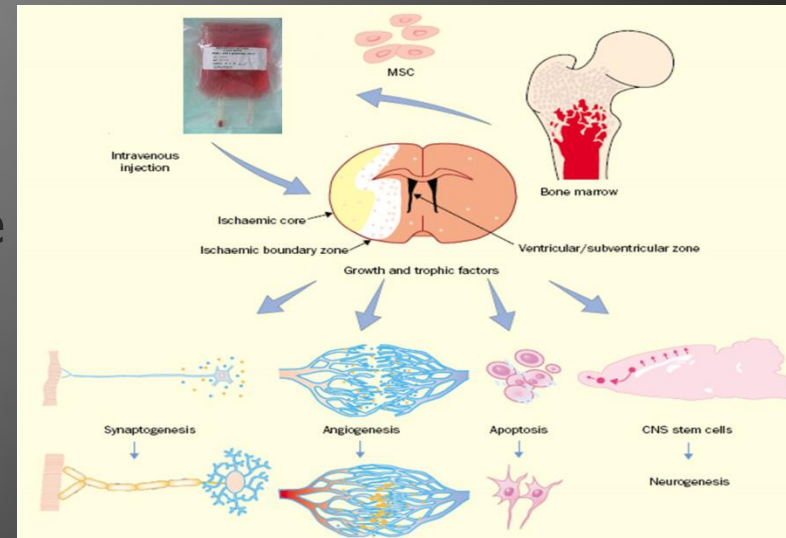
3 groupes parallèles, contrôlé, randomisé, ouvert

1. 10x Traités par faible dose : 100 millions de CSM IV
 2. 10x Traités par forte dose de CSM : 300 millions de CSM IV
 3. 10 AVC Contrôles
- ▣ CSM autologues (*moelle osseuse*)
 - ▣ Faisabilité et Tolérance de l'injection IV de CSM après infarctus carotidien

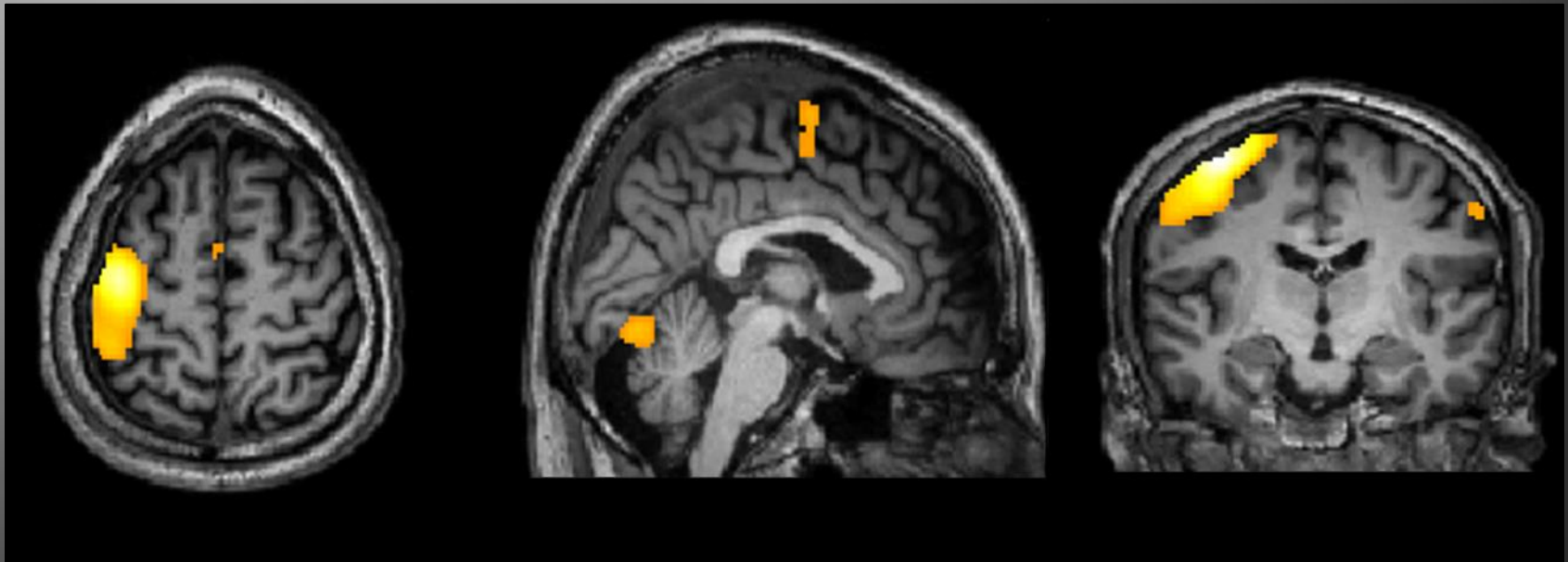
30 patients

- ▣ Efficacité de la thérapie cellulaire
- ▣ Définir la dose de CSM efficace
- ▣ Définir la meilleure population cible = patients répondeurs

Biomarqueurs de récupération influencés par le traitement ?

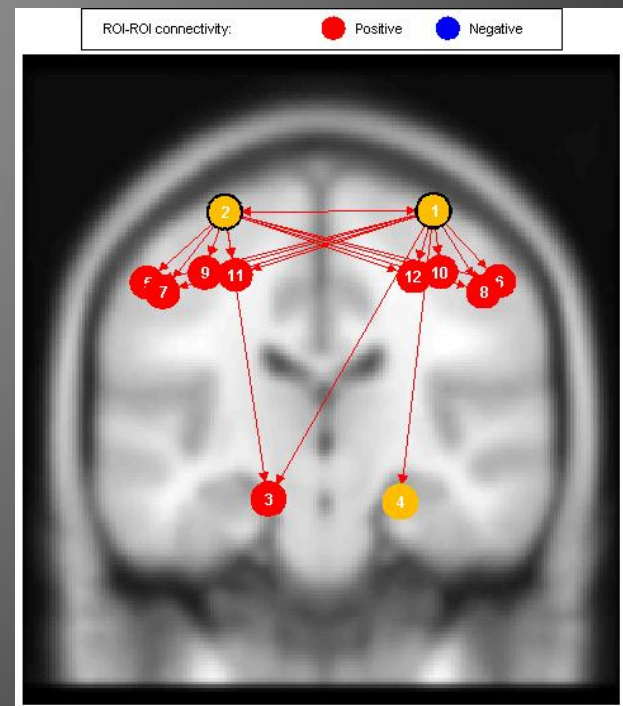


Activation des aires canoniques de la motricité dans un groupe de 25 sujets sains



IRM fonctionnelle

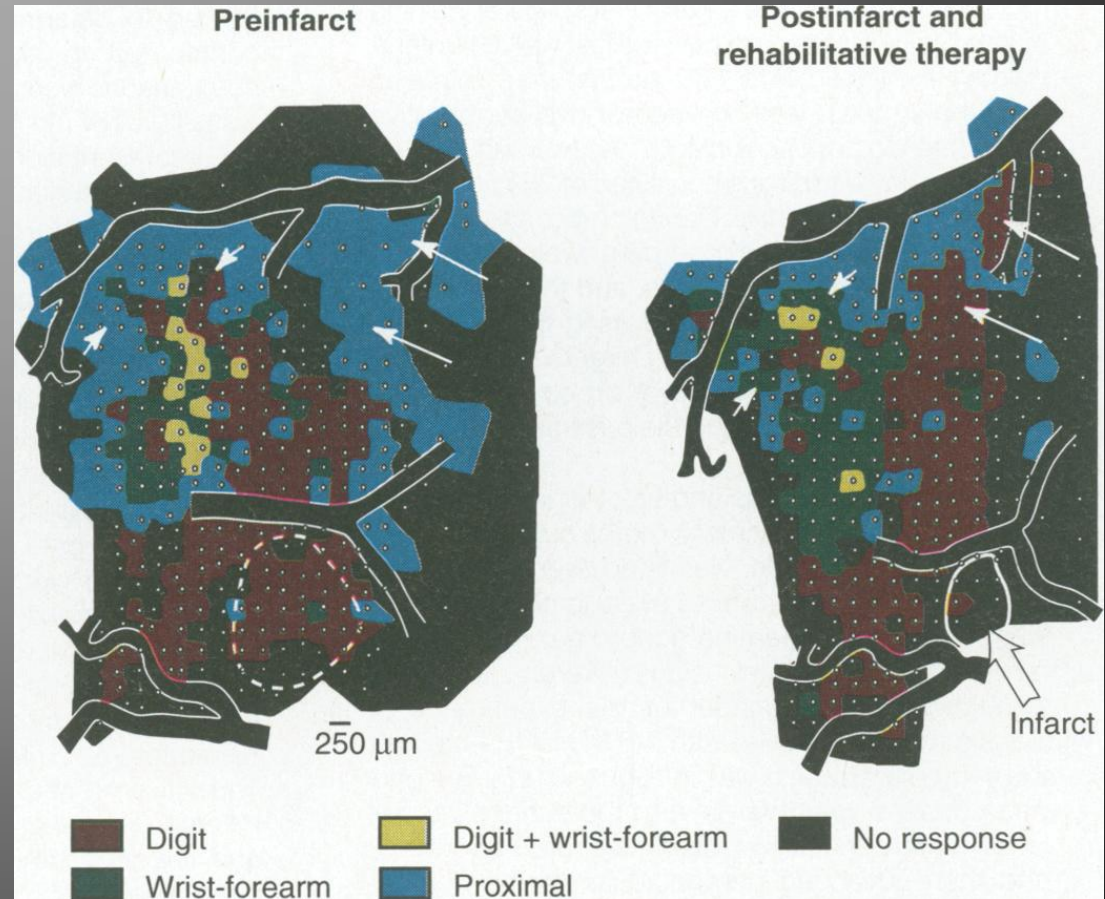
- ▣ tâche motrice passive de Flexion extension du poignet
- ▣ IRMf de repos



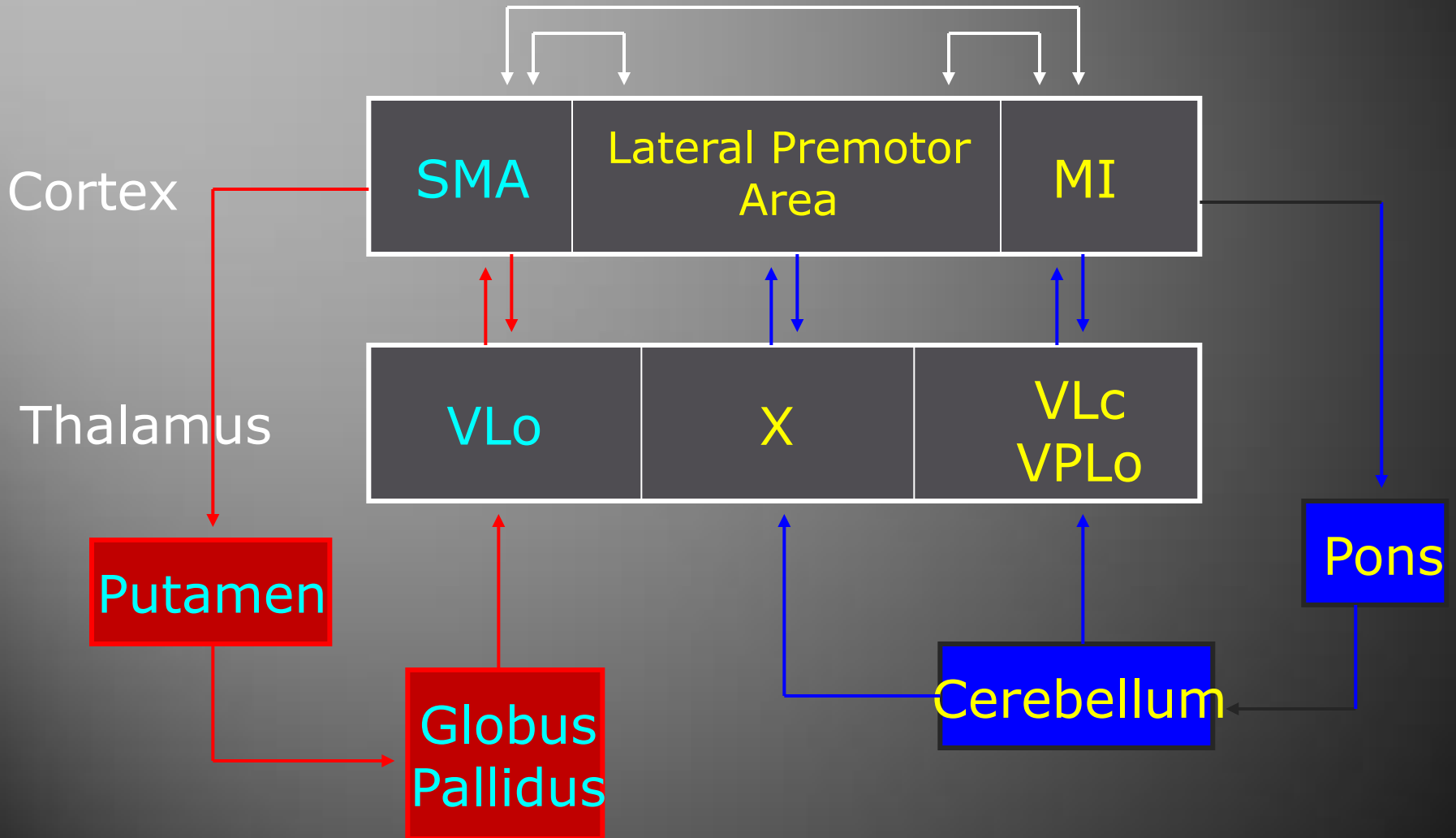
Modification de la somatotopie fonctionnelle après l'AVC



Modification de la carte somatotopique motrice du membre supérieur chez le singe écureuil



Systeme moteur



Exploration de la récupération fonctionnelle après l'AVC

- ▣ Meilleure récupération fonctionnelle lorsque le pattern physiologique d'activation motrice est rétabli
- ▣ Rôle spécifique de régions motrices
 - M1 corrélé à la récupération ?
 - Implication des aires prémotrices et de la SMA ?
 - Le cervelet ?
 - Le cortex moteur sain contralésionnel ?
- ▣ Pattern de récupération?
- ▣ Délai post AVC ?

Hétérogénéité des études

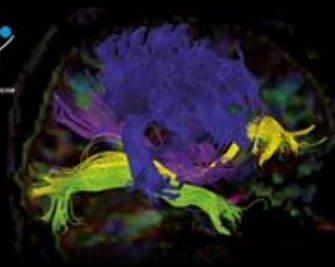
- ▣ Petits effectifs et manque de puissance
- ▣ Hétérogénéité des lésions
 - localisation, sévérité
 - tâche motrice effectuée,
 - technique (PET, IRMf 1.5/3T)
 - séquence
 - tâche
 - post traitement...
- ▣ Résultats contradictoires

Méta-analyse

Les objectifs principaux d'une méta-analyse :

- Mettre en évidence un effet quand les études individuelles échouent, faute de puissance suffisante
- Résoudre des résultats contradictoires entre différentes études
- Réaliser une synthèse objective de l'ensemble des études disponibles

Une méta-analyse = synthèse quantitative de plusieurs études individuelles à l'aide de méthodes statistiques adaptées



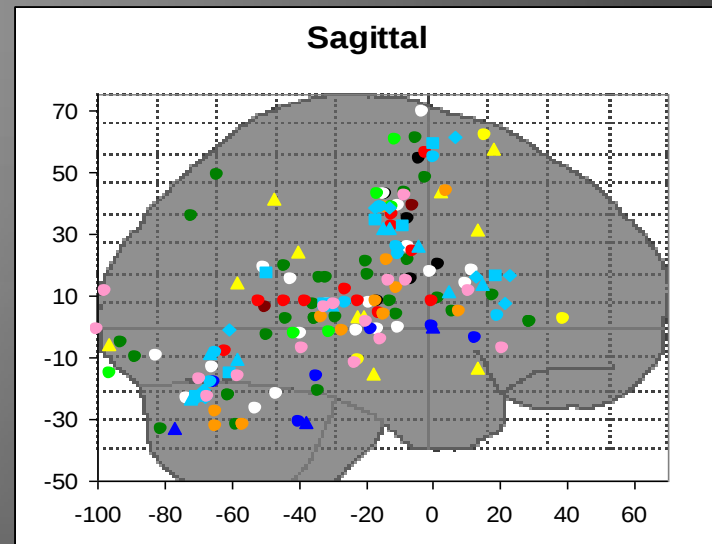
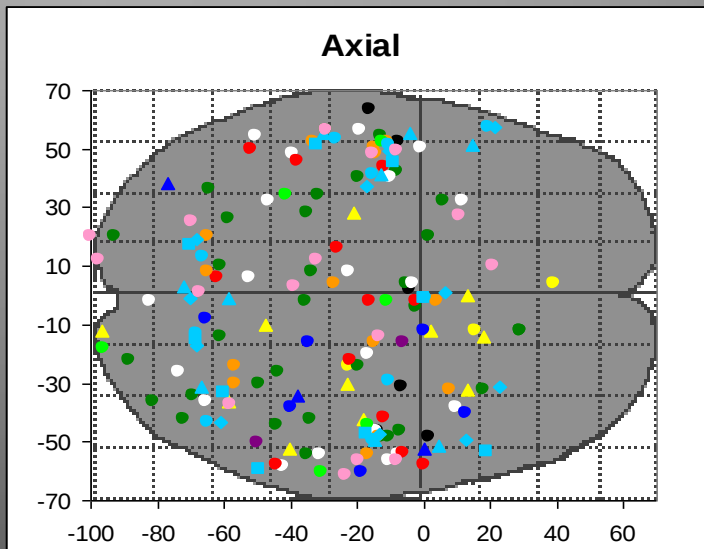
Hétérogénéité des études => méta-analyse

Méta-analyse

des études de réorganisation des aires motrices
en imagerie fonctionnelle (PET & IRMf)
après la survenue d'un infarctus cérébral

méta-analyse qualitative

Foci d'Activation



172 Foci $\leq$ 11 Studies

Meta-analyse quantitative

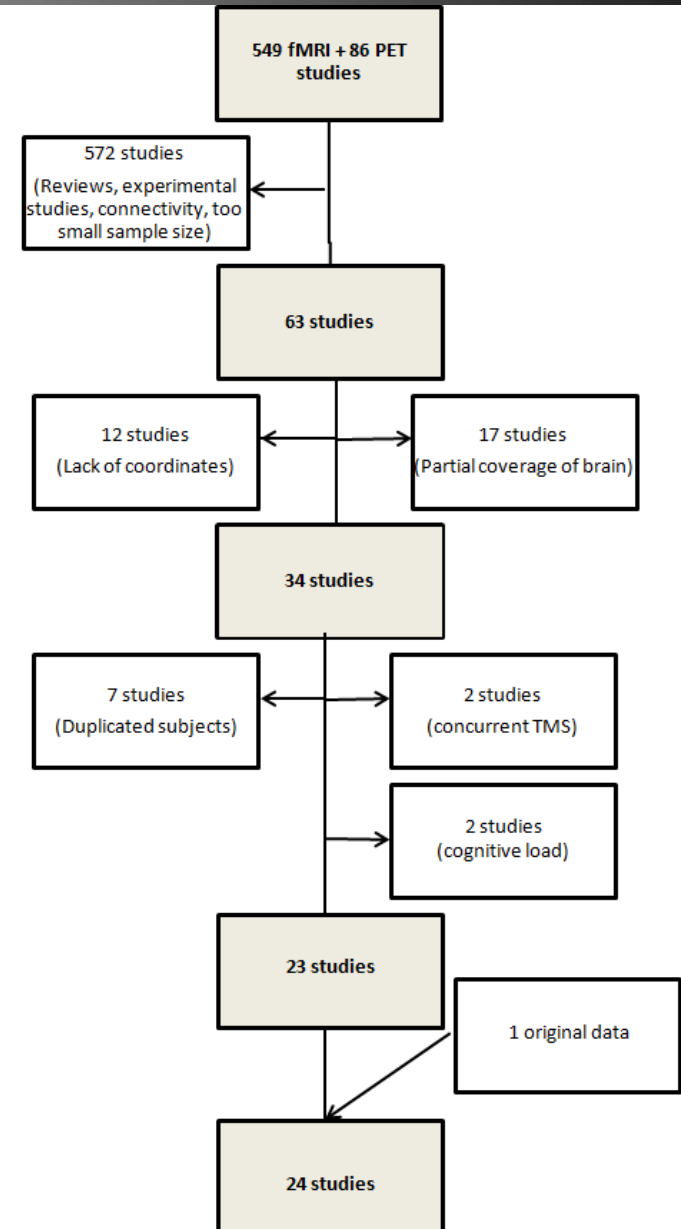
- ▣ Re-Analyse d'études anciennes
- ▣ Réponse à deux questions:
 - Régions activées de façon fiable pour une même tâche?
 - Difference d'activation pour deux tâches différentes?

Récupération Motrice

- ▣ Quelles sont les régions cérébrales activées de façon reproductible dans les études de neuroimagerie sur la récupération motrice ?
- ▣ **H0**: l'activation dans les études de neuroimagerie est aléatoire
- ▣ **H1**: l'activation implique des régions pertinentes pour le système moteur.

Sélection des études

- Identification des études **entre 1995 et avril 2012** (*Pubmed*)
- **Mots-clés:** « stroke », « fMRI », « PET », « motor », « recovery »
- **Critères d'inclusion:**
 - Patients au stade aigu ou chronique après AVC ischémique avec déficit moteur initial du membre supérieur (MS)
 - minimum 5 sujets
 - tâche d'activation motrice active ou passive impliquant le MS
 - Investigation par IRMf ou PET
 - Analyse voxel-based (pas d'IL ni de ROI)



Groupes étudiés

- ▣ 24 études incluses
 - ▣ 251 patients, 145 sujets sains
 - ▣ Sous-groupes
 - Délai post AVC: aigu (<35 jours), chronique (>3 mois)
 - Récupération clinique au stade chronique
- NIHSS <3, FM-UL > 60, Barthel Index > 90, ESS >85, MI UL >80, Ashworth scale <3, UL-MAS >13 et mRS<2
- Paradigme moteur(passive ou active)
 - Topographie lésionnelle (sous-cortical / mixte)

Caractéristiques cliniques des patients inclus

Study (24)	Stroke patients	Lesion side	Lesion location	Mean age $\pm$ SD (y)	Sex
Askim et al., 2009	12	5R, 7L	cortical (2)/subcortical(10)	67,2 $\pm$ 4,9	9M, 3W
Butefish et al., 2005	5	3R, 2L	cortical (2)/subcortical(2)/combined (1)	54,2 $\pm$ 11,4	1M, 4W
Calautti et al., 2001	5	0R, 5L	subcortical(5)	59,2 $\pm$ 13	4M, 1 W
Calautti et al., 2007	19	14R, 5L	cortical(2)/subcortical (17)	61 $\pm$ 10	14M, 5W
Carey et al., 2006	9	4R, 5L	cortical(3)/subcortical(6)	72 $\pm$ 9,8	7M, 2W
Dechaumont et al., 2008	6	4R, 2L	subcortical(6)	58,8 $\pm$ 8	4M, 2W
"	7	4R, 3L	subcortical(7)	64 $\pm$ 12	4M, 3W
Jaillard et al.. (in prep)	19	7R, 12L	subcortical(19)	47,79 $\pm$ 16,34	15M, 4W
Lindberg et al., 2007	7	2R, 5L	subcortical (6) / cortical (1)	59,4 $\pm$ 7,37	7M, 0W
Lotze et al., 2011	14	7R, 7L	subcortical(14)	58 $\pm$ 14,4	10M, 4W
Loubinoux et al., 2003	9	5R, 4L	subcortical(9)	59 $\pm$ 7	5M, 4W
Luft et al., 2004	20	11R, 9L	subcortical (11) / cortical (9)	62 $\pm$ 9	11M, 9W
Marshall et al., 2009	23	12 R, 11 L	subcortical (16)/cortical (3) / combined (4)	59 $\pm$ 10,5	16M, 7W
Nelles et al., 2001	5	4R, 1L	subcortical(5)	68 $\pm$ 3,6	3M, 2W
"	5	3R, 2L	"	63 $\pm$ 3	3M, 1W
Nelles et al., 1999a	6	2R, 4L	subcortical(6)	62 $\pm$ 9,4	4M, 2W
Nelles et al., 2011	5	2R, 3L	subcortical(5)	54-85	4M, 1W
Nelles et al., 2011	5	4R, 1L	subcortical(5)	48-78	2M, 3W
Pariente et al., 2001	8	3R, 5L	subcortical(8)	61,7 $\pm$ 11,1	5M, 3W
Rheme et al., 2011	11	7R, 4L	cortical (3) / subcortical (8)	65 $\pm$ 10	7M, 4W
Riecker et al., 2010	8	0R, 8L	subcortical(8)	58,9 $\pm$,8	4M, 4W
Seitz et al., 1998	7	5R, 2L	cortical(7)	53,9 $\pm$ 8	6M, 1W
Sharma et al., 2009b	12	4R, 8L	subcortical(12)	66 $\pm$ 8,8	6M, 6W
Struppler et al., 2007	8	4R, aL	subcortical(8)	55 $\pm$ 8	6M, 2W
Tardy et al., 2006	8	4R, 4L	subcortical(8)	60,5 $\pm$ 9,4	8M, 0W
Tombari et al., 2004	8	3R, 5L	subcortical(8)	62 $\pm$ 11	5M, 3W

Ginger ALE interface

<http://www.brainmap.org>

- ▣ ALE= Activation Likelihood Estimation
- ▣ Version 2.1.1
- ▣ Méthode quantitative
- ▣ Utilisation aisée
- ▣ 3 étapes
- ▣ Comparaisons

GingerALE: Oddball

GingerALE

Input Data

☒ Single Study ☐ Contrast Studies

Coordinate System: MNI

Foci: Oddball

2221 Foci, 155 Experiments

Settings

FDR pN: 0.05

Min. Volume (mm³): 250

Output Files

Output Name Prefix: Oddball

Ready... **Compute**

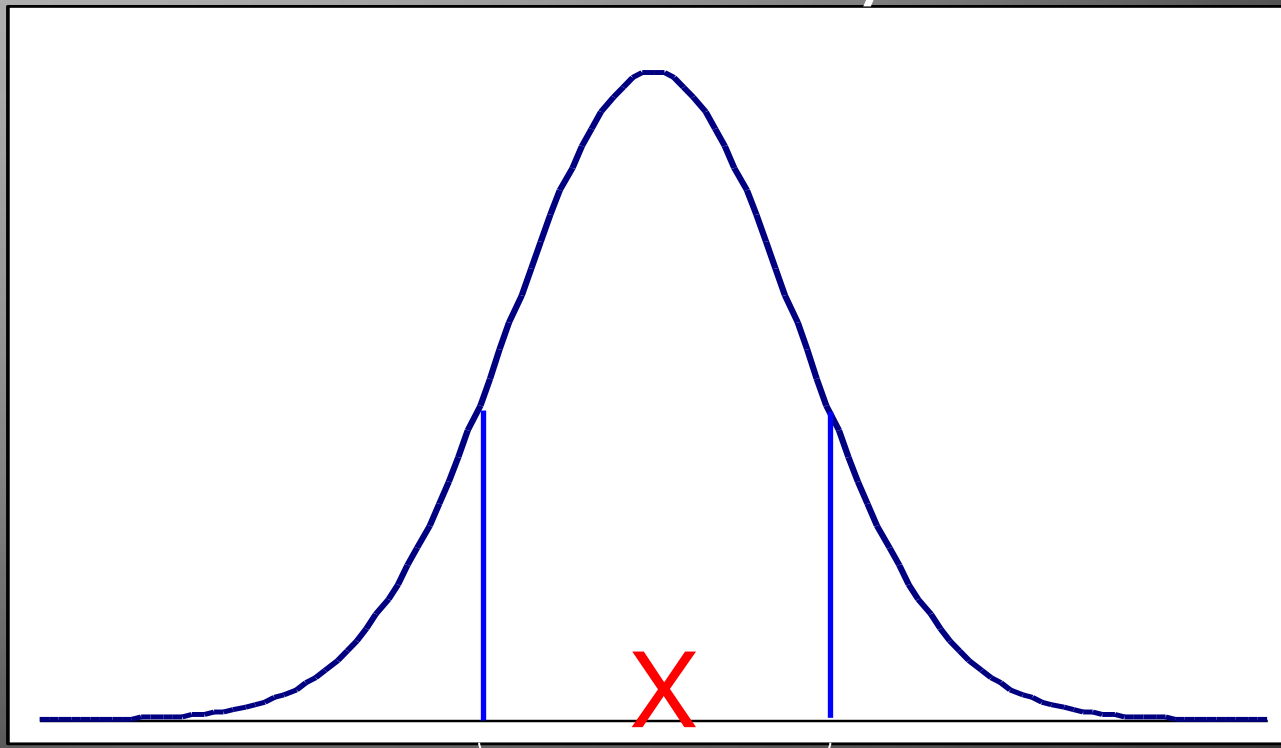
Eickhoff SB, Laird AR, Grefkes C, Wang LE, Zilles K, Fox PT. Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: A random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. Hum Brain Mapp 30, 2907-2926, 2009.

Methods

- ▣ Move all foci into the same coordinate space (MNI-space)
- ▣ Divide the space into 2mm cubic voxels
- ▣ Model the localization probability distribution for each focus using a 3-D Gaussian (FWHM = 14.2mm)
- ▣ For each voxel, find the union of the probability of localization for all foci

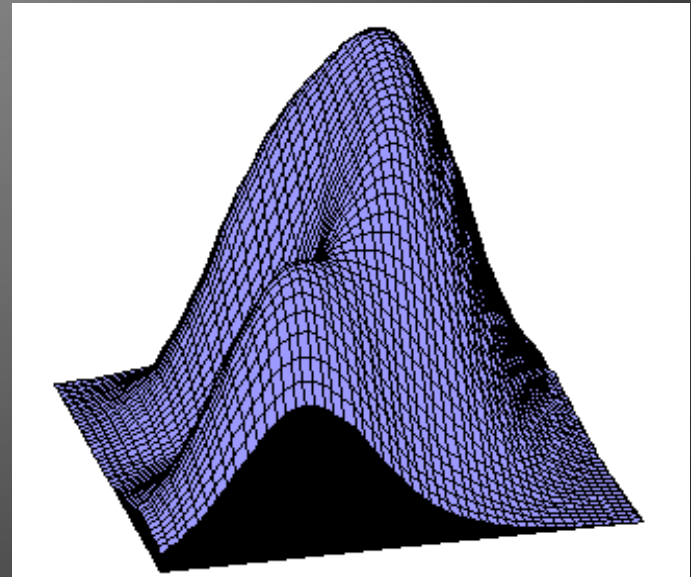
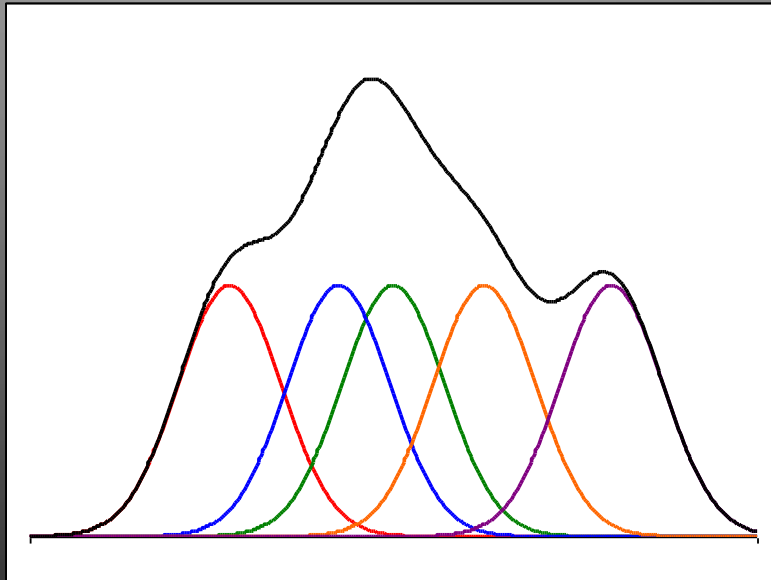
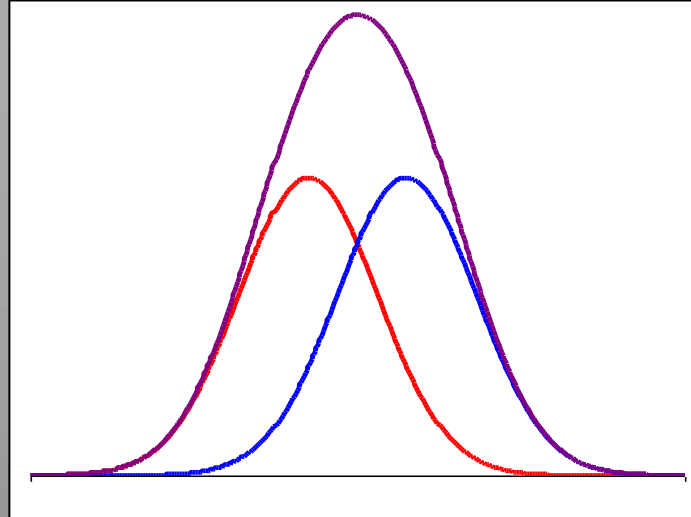
Modeling Localization Variance

Gaussian Probability Distribution

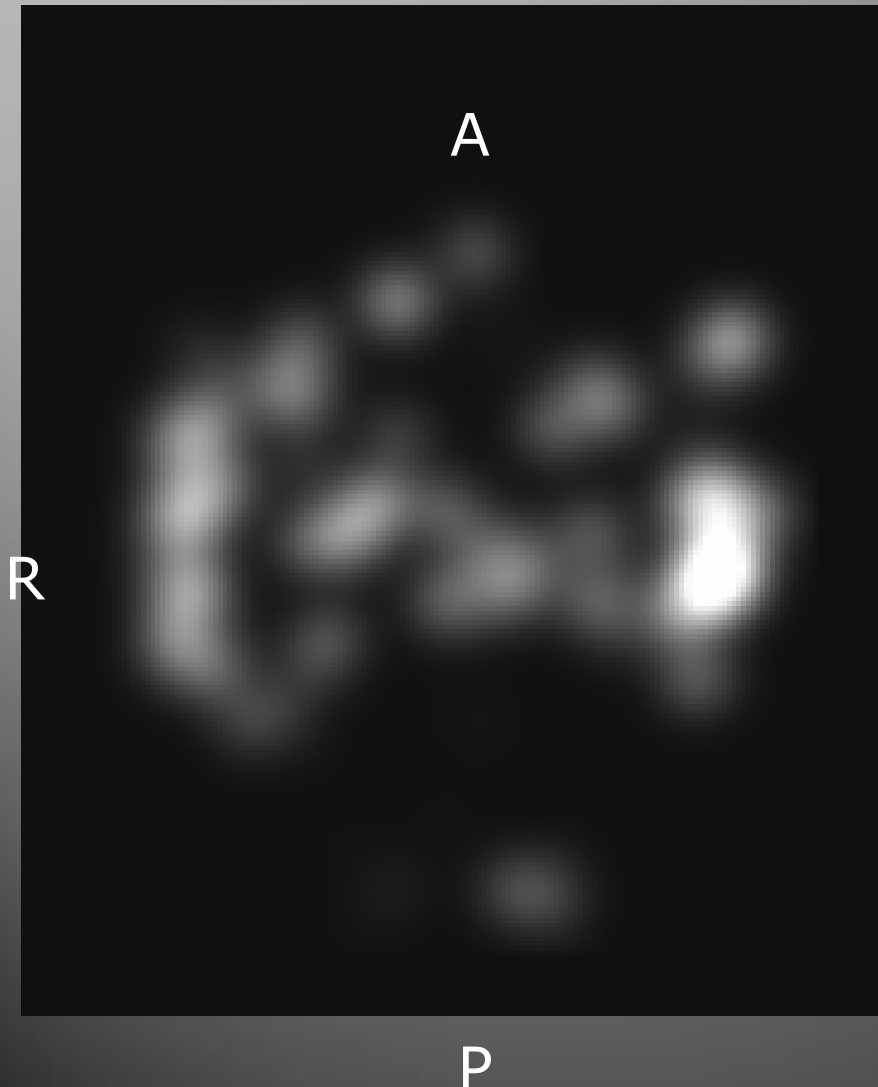


FWHM=14.2mm

Distributions can be summed



3-D Probability Density Map



La valeur ALE de chaque voxel est la probabilité qu'un focus activé soit présent dans ce voxel

Max = 1.5%



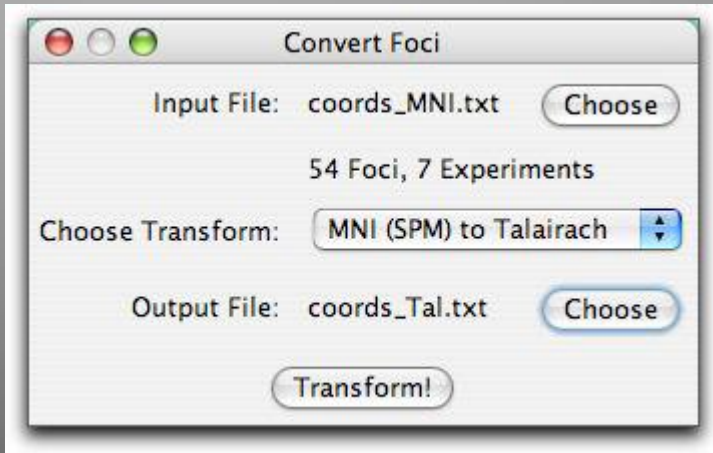
GingerALE® 2.1.1

- Recueil des coordonnées tridimensionnelles des aires activées de chaque étude = « foci »
- Par convention, les lésions ont été latéralisées à gauche



Turkeltaub et al., 2002, 2011; Eickhoff et al., 2009, 2012

Préparation des données



```
// Reference=MNI
//Rehme, 2011: active right hand FDR p= 0.05
//Subjects=15
-36 -22 51
-36 -12 59
-6 -8 47
-46 2 9
-44 -22 17
-16 -18 -1
-48 2 43
-28 0 1
-34 -88 -11
-38 42 13
28 -94 -7
18 -50 -21
26 2 -1
// Reference=Talairach
//Carey, 2006: affected fingers E1 (J12 à J50)
p<0.05 Talairach
//Subjects=4
-30 -36 52
-42 -22 48
-6 -20 52
-6 -32 60
```

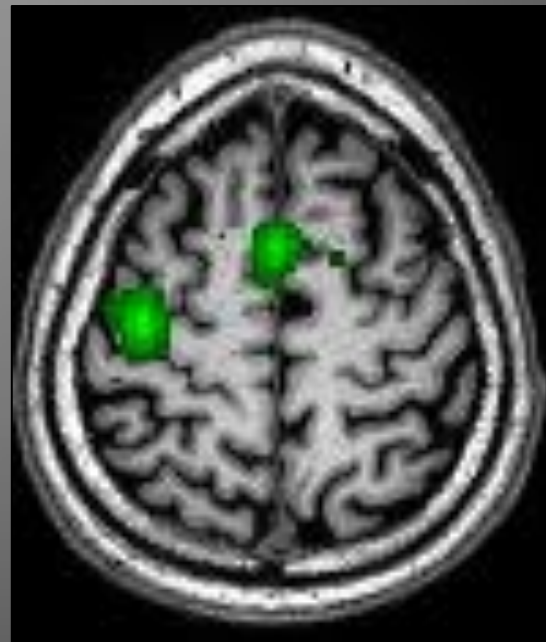
Balance inter hémisphérique du complexe moteur

Patients



Z=58

Sujets sains



Z=58

Etudes de groupes

10 analyses ont été réalisées

1. Patients (251 sujets, 205 foci)

1. Patients au stade aigu (<35 j) (151 patients, 120 foci)
2. Patients au stade chronique (> 3 mois) (139 patients, 114 foci)
3. Patients réalisant une tâche motrice active (190 patients, 157 foci)
 1. Au stade aigu (103 patients, 84 foci)
 2. Au stade chronique (132 patients, 105 foci)
4. Patients réalisant une tâche motrice passive (63 patients, 59 foci)
5. Patients présentant une bonne récupération motrice au stade chronique (90 patients, 51 foci)
6. Patients présentant une mauvaise récupération motrice au stade chronique (42 patients, 54 foci)

2. Sujets sains (145 sujets, 118 foci)

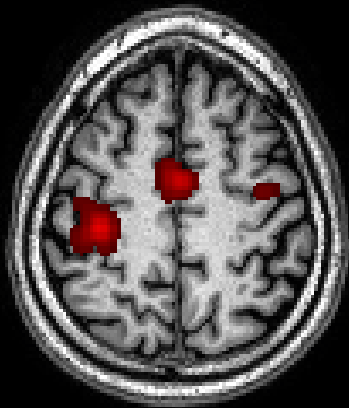
Comparaisons de groupes

Analyse des « contrastes » entre les différentes cartes d'activation obtenues

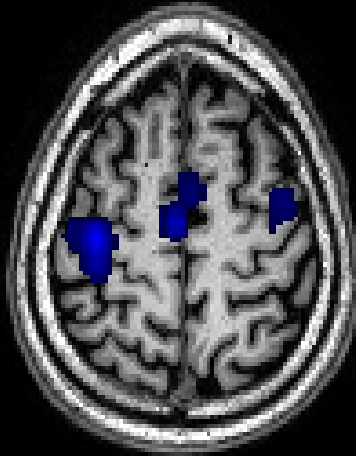
1. Patients au stade aigu vs chronique
2. Patients au stade aigu vs sujets sains
3. Patients au stade chronique vs sujets sains
4. Patients présentant une bonne vs mauvaise récupération
5. Patients réalisant une tâche active vs tâche passive

Balance inter-hémisphérique: évolution temporelle

aigus

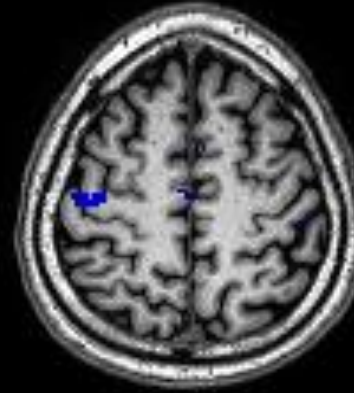


chroniques



chroniques - aigus

aigus - chroniques



Z=58

FDR $p_N < 0.05$

Z=58

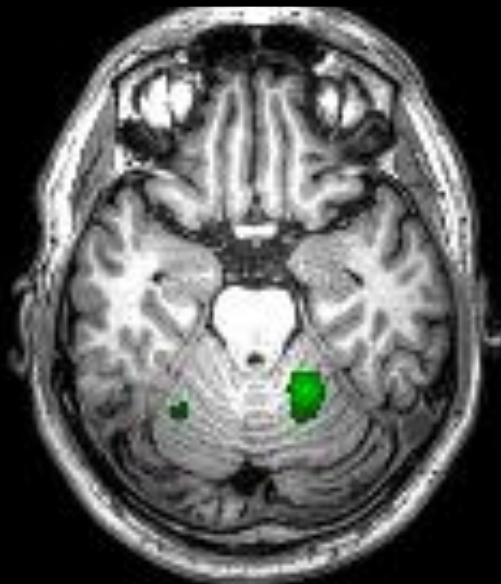
FDR $p_{ID} < 0.05$

Z=42

Sujets sains

Patients

Z= -26



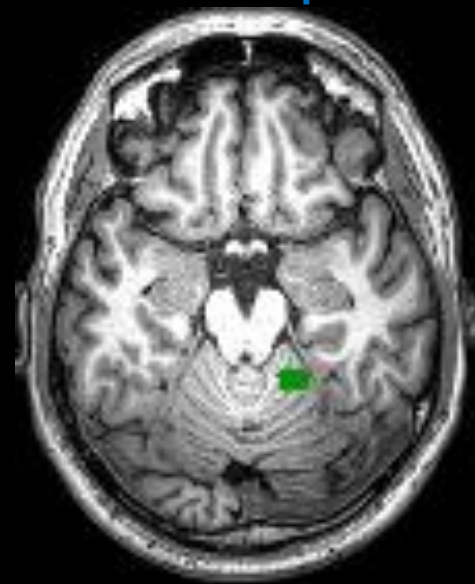
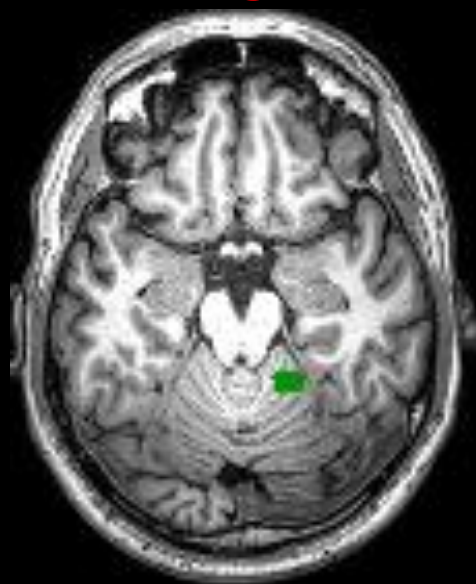
Cervelet

aigu

chronique

sains - patients

Z= -18



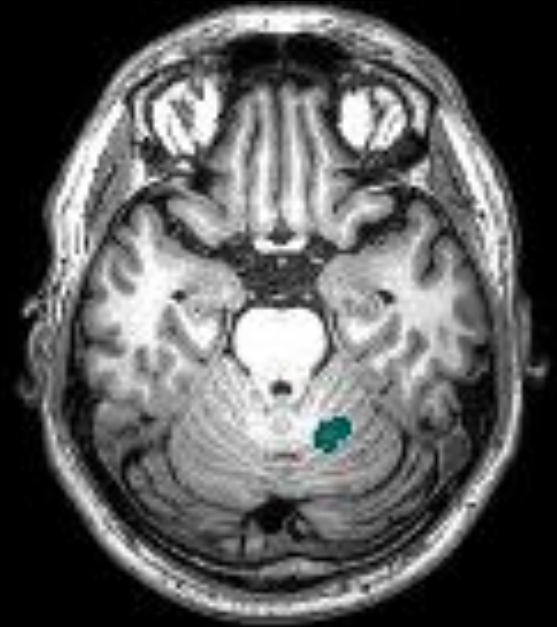
Bonne récupération



Z = 58



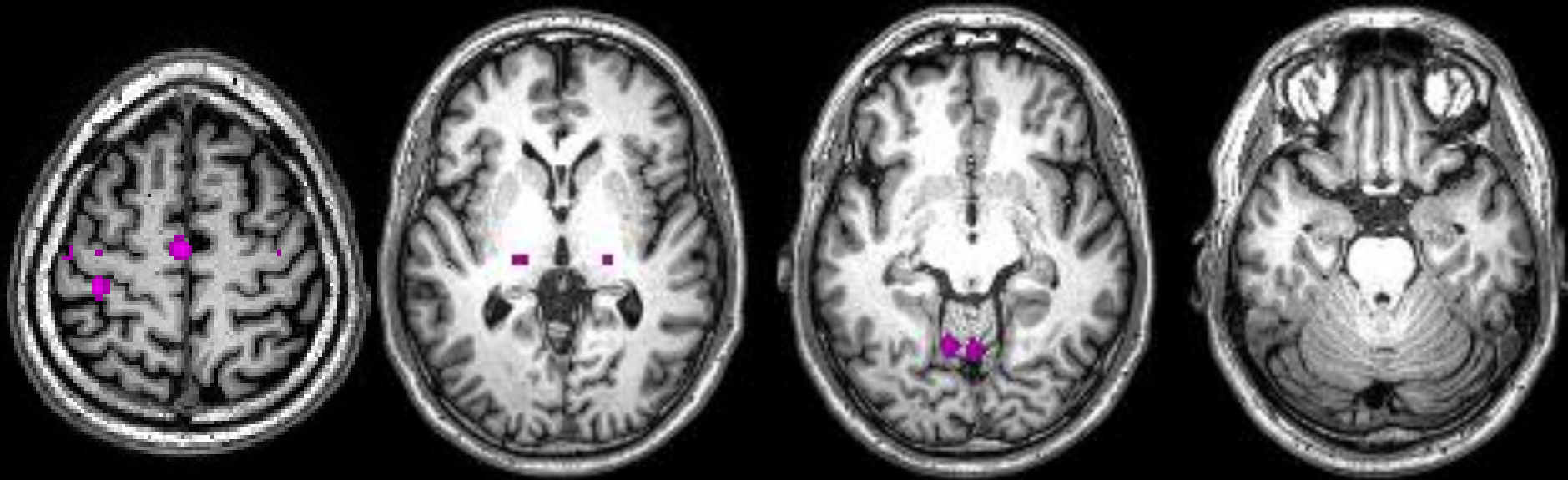
Z = 42



Z = -26

FDR $p_N < 0.05$

Mauvaise récupération



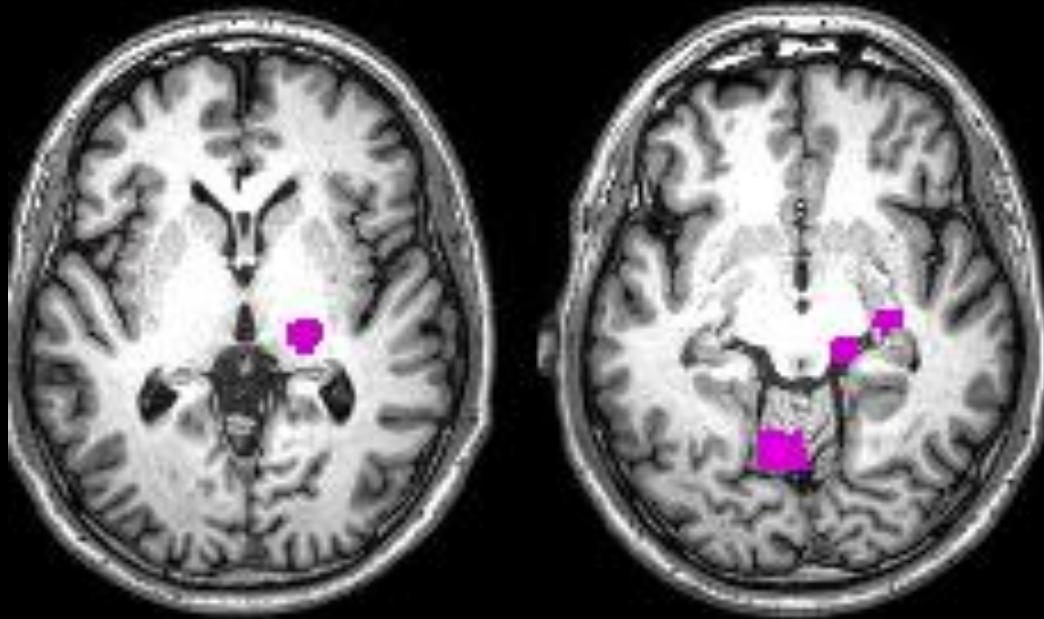
Z = 58

Z = 0

Z = -10

Z = -26

FDR $p_N < 0.05$



Mauvaise - Bonne
récupération



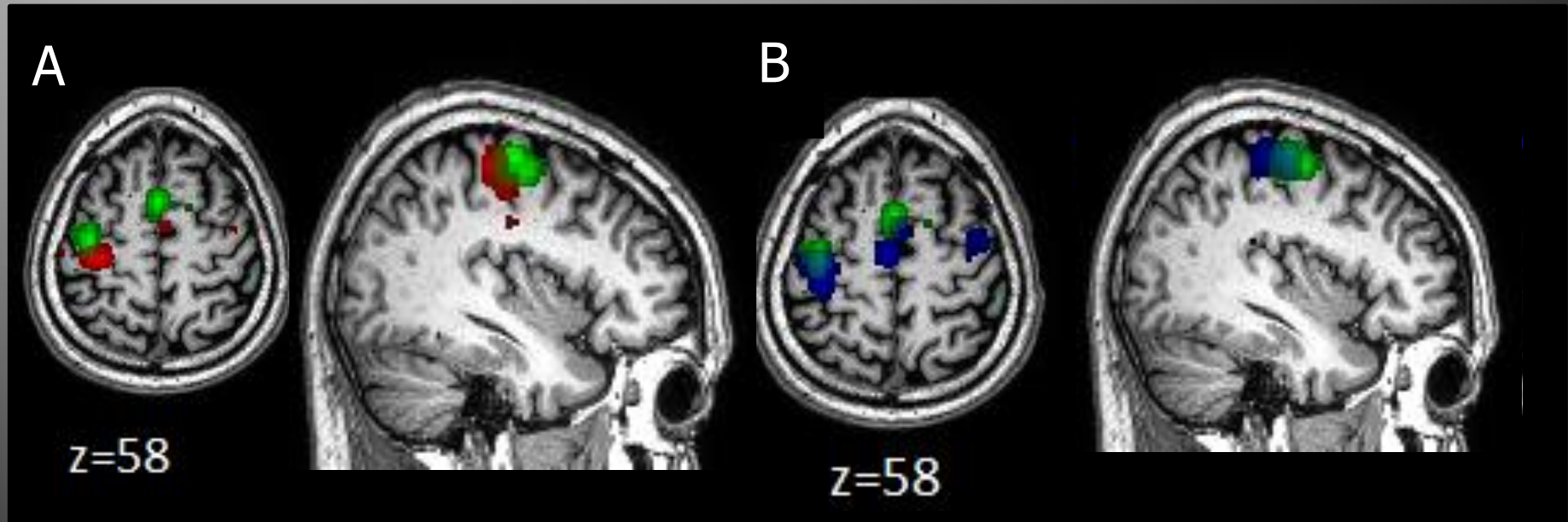
Bonne - Mauvaise
récupération

FDR $p_{ID} < 0.05$

Réorganisation de l'AMS et de S1M1 ipsilésionnelles

Aigus
Contrôles

Chroniques
Contrôles



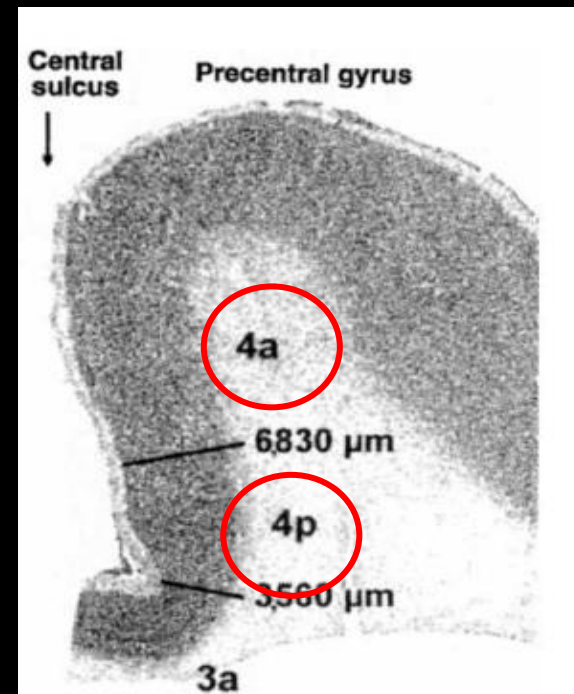
Z=58

X =36

Z=58

X =36

réorganisation des aires motrices



Shift « ventro-caudal »
de l'activation de M1

Réorganisation des aires motrices après un AVC

1. Réorganisation de l'activation motrice au sein de l'AMS et de S1M1 ipsilésionnelles (shift postérieur)
2. Hypoactivation du cervelet dès le stade aigu, persistant au stade chronique
3. Activation du cortex moteur et prémoteur contra lésionnel dès le stade aigu, diminuant avec le temps traduisant la restauration progressive de la balance interhémisphérique

Réorganisation des aires motrices après un AVC

L'activation du VPL contra lésionnel et du culmen
du cervelet associé à une mauvaise
récupération

Recrutement d'une voie cortico -thalamo
cerebelleuse alternatives

= faisceau fastigio-thalamo-cortical, traduisant la
mise en jeu de phénomènes de compensation
motrice?

Anasuma *et al.*, 1983



Isabelle Favre
Thomas Zeffiro
Marc Hommel
Olivier Detante
Alexandre Krainik

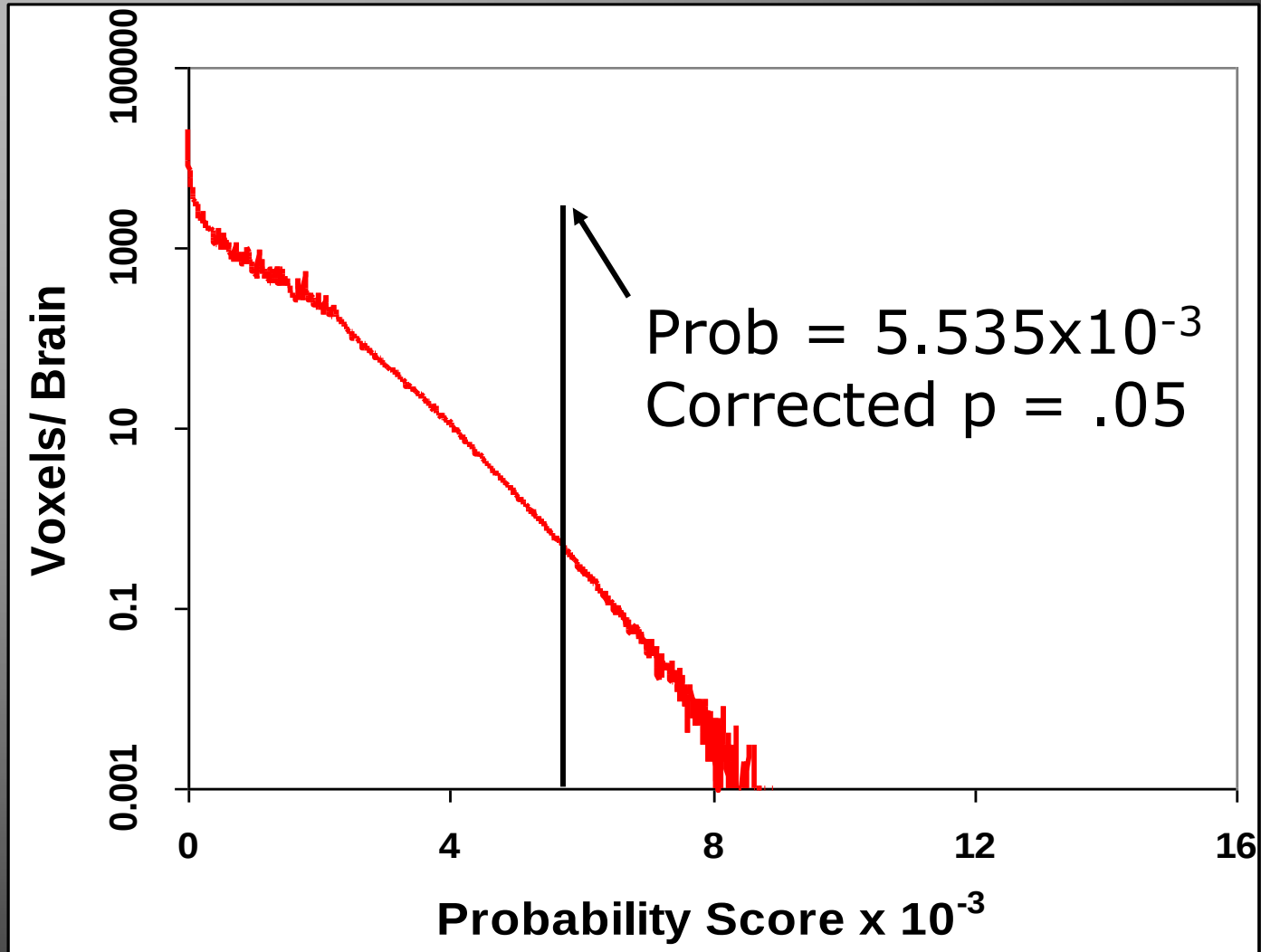
Dr Assia JAILLARD

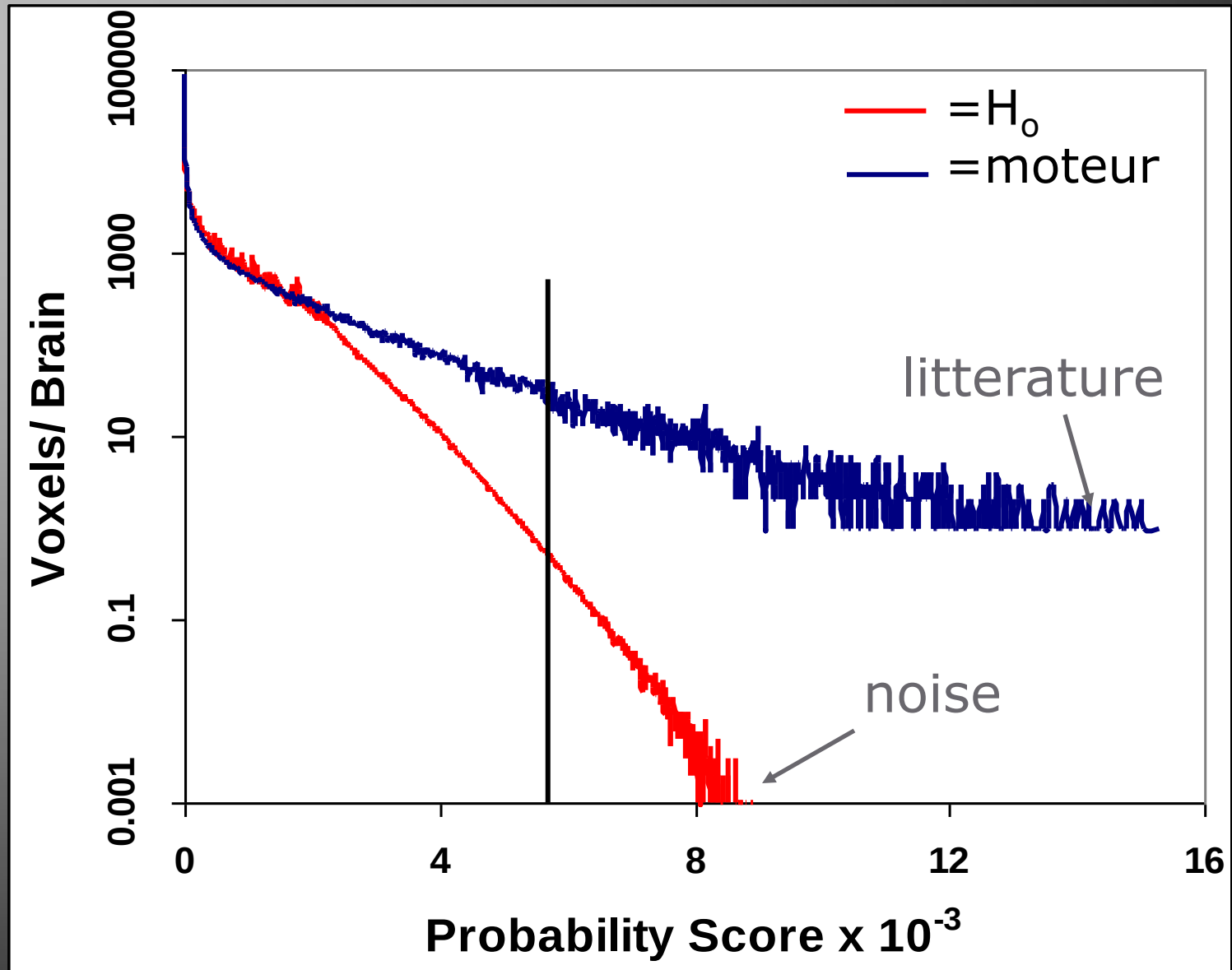
- Pole Recherche du CHU de Grenoble.
- Unité de Service "iRMaGe"(UJF:CHU/INSERM:CNRS) Grenoble
- Neural System Group, Department of Psychiatry, Massachussetts General Hospital, Charlestown, MA, USA

The ALE meta-analysis procedure follows 3 steps:

- ❑ ALE and Testing Significance: GingerALE computes the ALE values for each voxel in the brain and performs a test to determine the null distribution of the ALE statistic at each voxel.
- ❑ Thresholding: GingerALE takes the P values from the previous step and computes the threshold for the ALE map using the Tom Nichol's FDR algorithm. Choose a False Discovery Rate (q) for the desired level of significance (e.g., 0.05 or 0.01). Also choose a minimum cluster size in mm³. This step creates the thresholded ALE map that is output in .nii format and can be read by a number of functional neuroimaging software packages.
- ❑ Cluster Analysis: GingerALE performs cluster analysis on the thresholded map, based on the minimum volume that is specified in the previous step. Anatomical labels of final cluster locations are provided by the [Talairach Daemon](#).

Probability Values for H_0

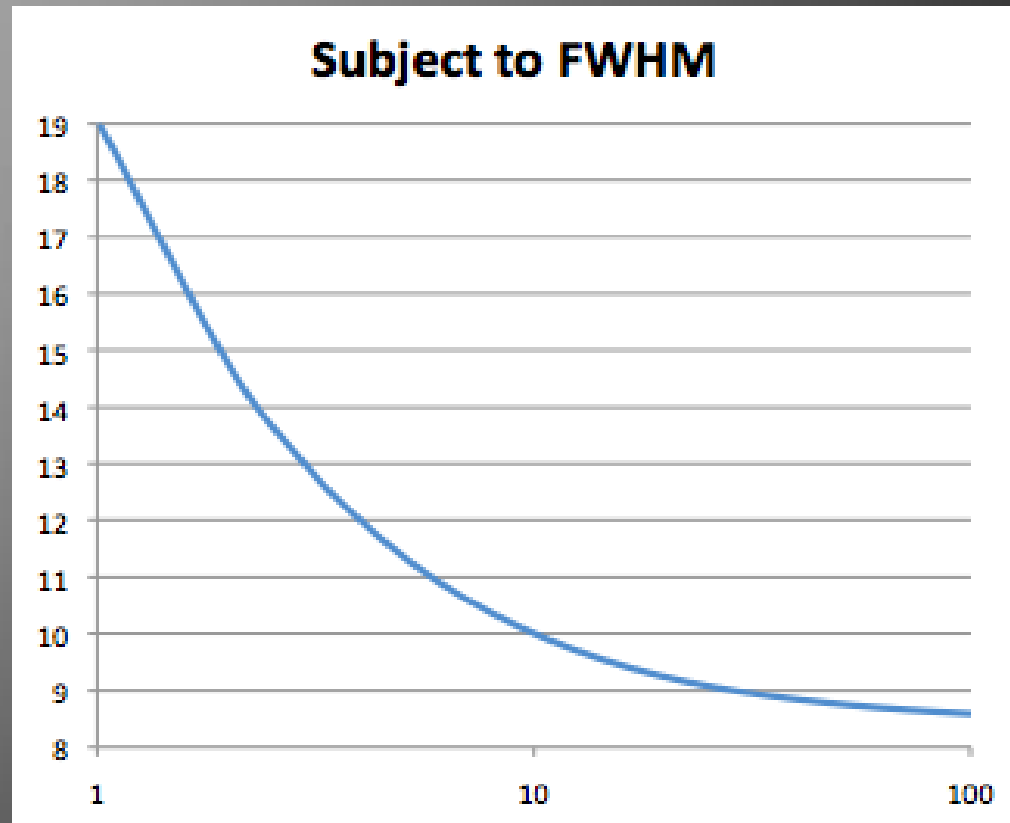




FHWM Values

La FWHM est calculée à partir du nombre de sujets dans chaque étude ([Eickhoff et al., 2009](#)).

Subjects	FWHM (mm)
1	19.07
2	14.74
3	12.98
4	12.00
5	11.37
6	10.94
10	10.00
15	9.50
28	9.01
50	8.75
195	8.50
Infinity	8.41



Ginger LAE préférences

GingerALE Preferences

Coordinate Space: ☐ Talairach ☒ MNI

Mask Size: ☒ More Conservative (Smaller)
☐ Less Conservative (Larger)

ALE Method: ☒ Eickhoff (HBM, 2009)
☐ Turkeltaub Non-Additive (HBM, 2010)

FWHM values are subject-based (Eickhoff, 2009)

Additional FWHM (mm): ☒ None ☐

False Discovery Rate:

Thresholding Value ☒ pN ☐ pID

Cluster Min. Vol. (mm³):

Cluster Analysis Peaks: ☒ All extrema ☐ No Sub-Maxima/Minima

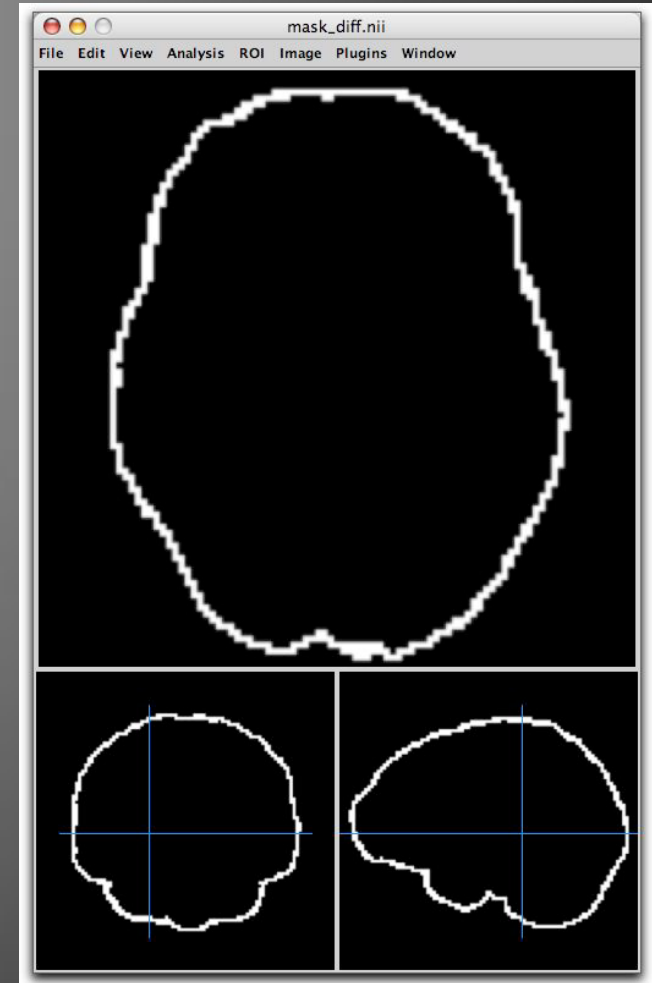
Output Directory:

Save Output Files for:

☒ ALE Image	☒ Cluster Image
☒ P Value Image	☒ Cluster Spreadsheet
☒ Thresholded Image	☒ Data History

Warn me about:

☒ Foci Outside Mask	☐ Overwriting Files
---	--



ALE Method

Here, you may choose to use the ALE algorithm described by Eickhoff et al. (2009) or implement the small correction to minimize within-experiment and within-group effects described by Turkeltaub et al. (2011). In addition, since both of these techniques utilize automatically determined FWHM values, we provide an option here for advanced users to implement an additional manual FWHM “fudge factor”. Please note that this parameter should be left as “None” for standard analyses.

Next, you may set default values for the False Discovery Rate, pN or pID, and minimum cluster volume (mm³). The computation for the false discovery rate will yield two *P* value thresholds. The RII generally uses the more conservative thresholds returned by pN. If you prefer pID, you can set it as the default thresholding value in the Preferences. See Genovese et al. (2002) for more details.

You may also choose if you want the coordinates of any resultant ALE clusters to be reported for all submaxima in a single ALE cluster (“All extrema”) or only one coordinate for the maximum ALE statistic in that cluster (“One extrema”). Choosing the former option is very useful for large ALE clusters that extend over many different areas of the brain.

Output Files

Lastly, you may specify the output directory for all of your processed ALE files, which files you want to output, and what your preference is for pop-up windows about boundary foci and overwriting files.

A number of files may be written to output during the ALE procedure. We recommend that all of these options be checked.

- ▣ ALE Image (*_ALE.nii) = contains the unthresholded ALE values, one computed at every voxel in the brain
- ▣ *P* Value Image (*_P.nii) = contains each voxel's *P* value, corrected for multiple comparisons using FDR
- ▣ Thresholded Image (*_pN05.nii) = ALE maps thresholded at a given
- ▣ !
- ▣ " value; **this is the final image output.**
- ▣ Cluster Image (*_clust.nii) = thresholded ALE map, each cluster given an integer value.
- ▣ Data History (*_clust.txt) = reports the analysis parameters and the output of the cluster analysis in text format
- ▣ Cluster Spreadsheet (*_clust.xls) = excel doc of cluster analysis on thresholded ALE map

In the data history and cluster spreadsheet files, the cluster analysis reports a variety of information. In the

- ▣ cluster spreadsheet, you will see 10 columns of information. From left to right these are:
- ▣ (1) cluster number
- ▣ (2) volume of cluster in mm³
- ▣ (3-5) *x,y,z* values of the weighted center of mass of the cluster
- ▣ (6) maximum ALE value observed in the ALE cluster
- ▣ (7-9) *x,y,z* values of the location of the maximum ALE value
- ▣ (10) Talairach Daemon anatomical label associated with the location of the maximum ALE value.

Substrat de la récupération fonctionnelle après l'AVC?



- **Phénomènes locaux péri lésionnels**

- Vicariance

Reprise en charge de la fonction par des aires corticales voisines

- Redondance

Démasquage de connections neuronales inactives à l'état physiologique

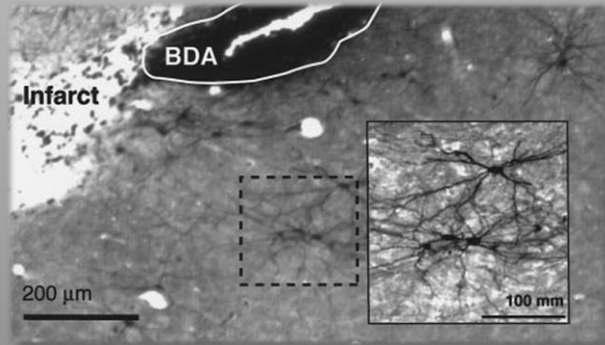
- **Phénomènes à distance**

- Diaschisis => connectivité fonctionnelle

- Compensation: récupération incomplète

- Bilatéralisation des fonctions, rôle des aires homotopiques

Réorganisation neuronale basée sur un substratum moléculaire et cellulaire



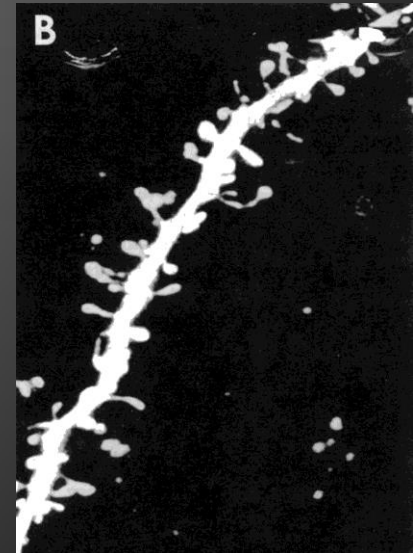
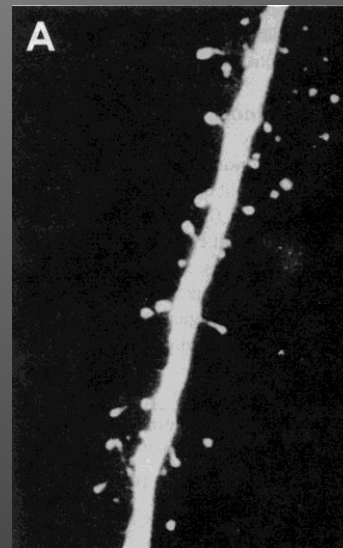
Carmichael et al., 2001

Repousse axonale
Neurogenèse

**Récupération
fonctionnelle**

Démasquage de synapses
inactives, synaptogenèse
Épines dendritiques

Up-régulation génique
Facteurs de croissance
Inflammation
Dégradation MEC
NMDA

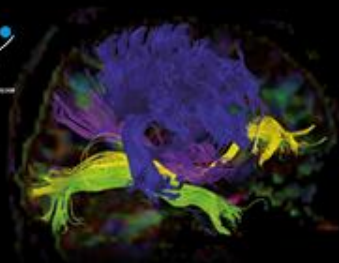


(Johansson, 2000)

Objectifs

1. Modifications des cartes d'activations motrices et leur évolution au cours du temps après la survenue d'un AVC
2. Réorganisation somatotopique des aires motrices primaires et secondaires
3. Impact fonctionnel de ces modifications sur la récupération motrice

40^{ème} CONGRÈS ANNUEL
de la Société Française
de NeuroRadiologie

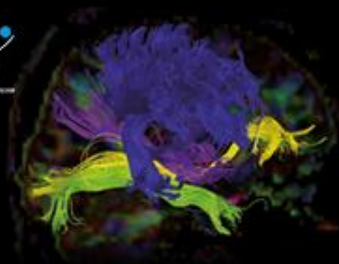


4-6 avril 2013

Paris Centre de conférence Marriott Rive Gauche

www.sfnrcongres.net

40^{ème} CONGRÈS ANNUEL
de la Société Française
de NeuroRadiologie



4-6 avril 2013

Paris

Centre de conférence Marriott Rive Gauche

www.sfnrcongres.net

Meta-analysis Design Goals

- ▣ Maximiser objectivité
 - Explicit inclusion criteria
 - Automated analysis technique

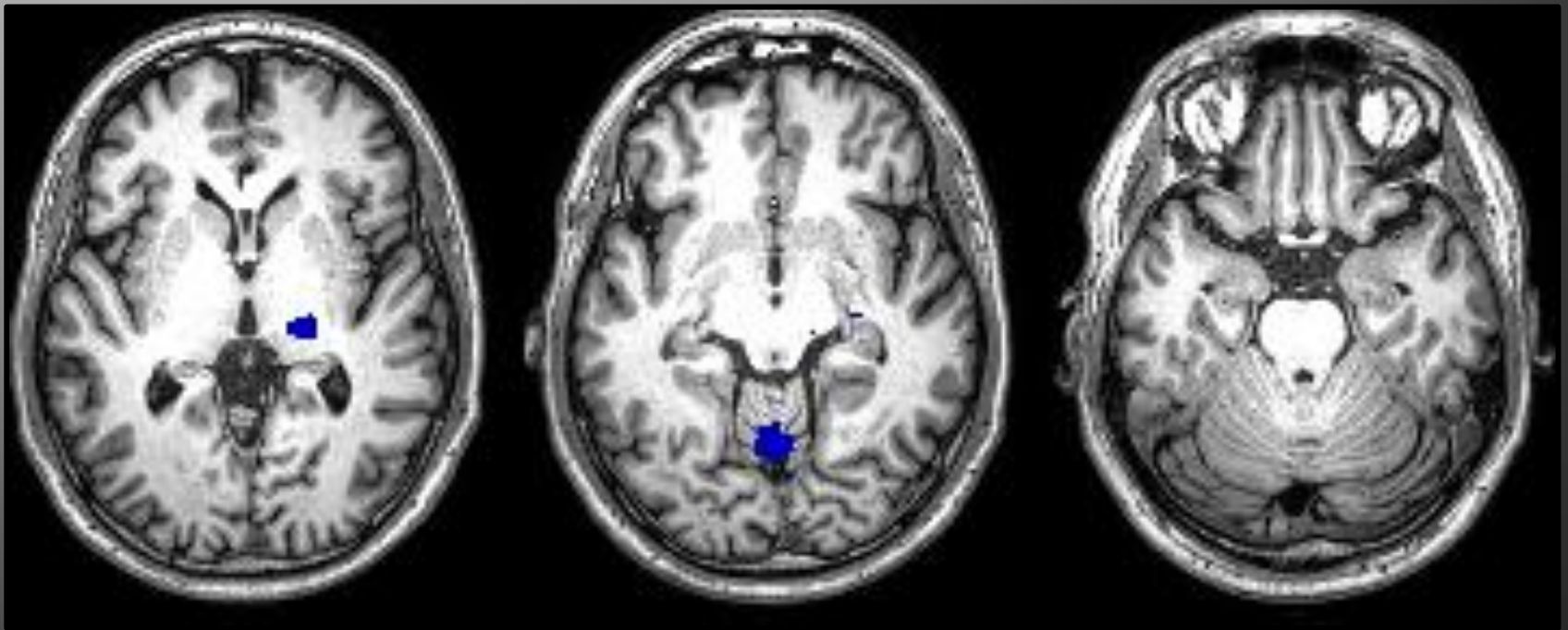
- ▣ Maximize quantification
 - Unbiased localization
 - Level of consistency
 - Statistical analysis of consistency

Intérêt des méta-analyses

- ▣ Meta-analyse comme revue de la littérature
- ▣ Meta-analyse de la récupération
- ▣ Meta-analyse et comparaison

Faisceau fastigio-thalamo-cortical

Chroniques - Aigus



Z= 0

Z= -10

Z= -26