

# DANS LA DÉMENCE.... QUOI DE NEUF?

C DELMAIRE, S VERCLYTTÉ

SERVICE DE NEURORADIOLOGIE CHRU DE LILLE

SERVICE DE NEURORADIOLOGIE HOPITAL ST PHILIBERT - LILLE

# NOUVEAUTÉS DANS LA DÉMENCE

## *Contribution des anomalies vasculaires dans les démences neurodégénératives*

- Anomalies du Débit Sanguin Cérébral : Séquence de perfusion sans contraste-ASL
- Anomalies de la vasoréactivité cérébrale dans la MA
- Lien avec l'angiopathie amyloïde : Imagerie de Susceptibilité

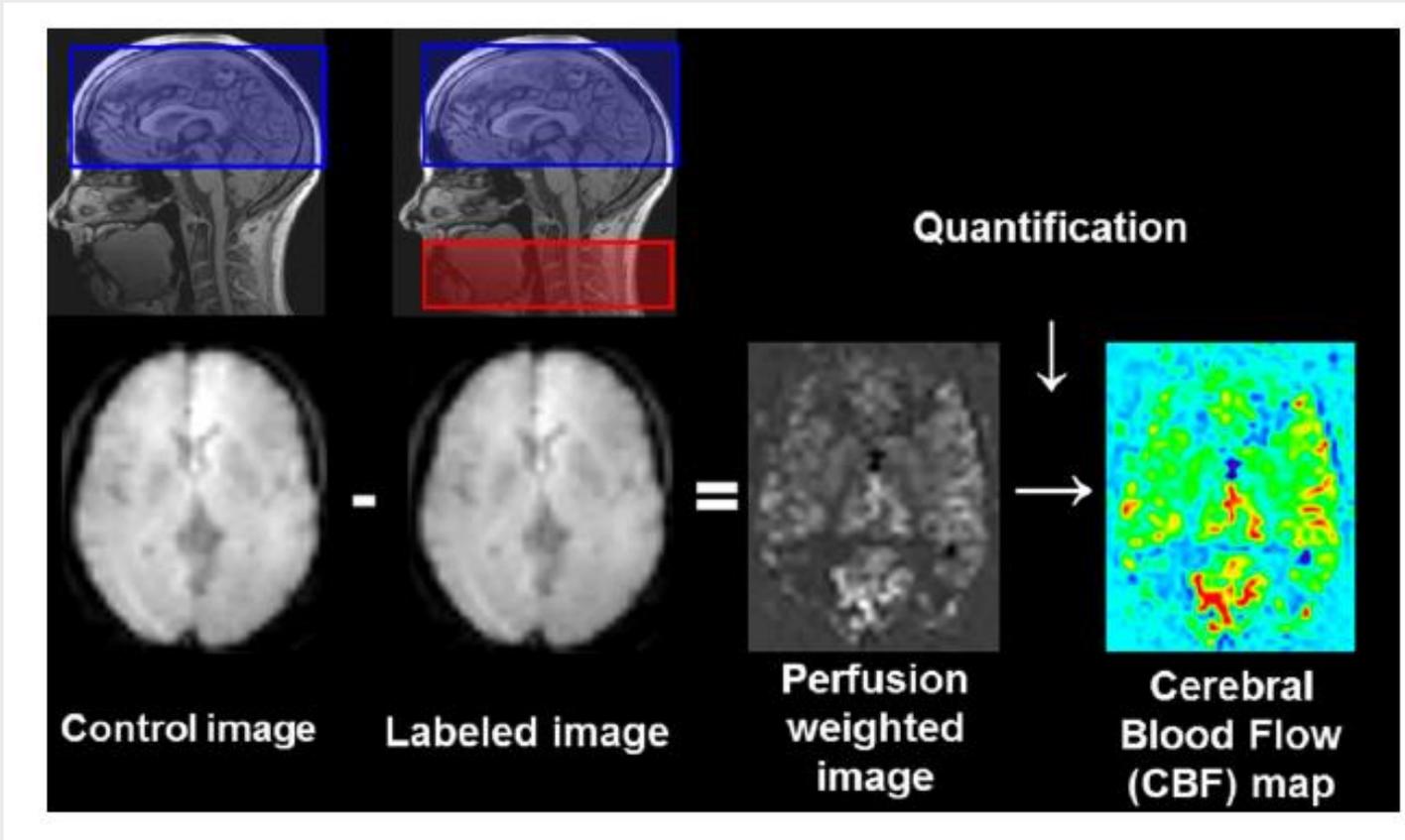


# L'APPORT DE L'ASL



# APPORT DE L'ASL

- Méthode non invasive (marquage endogène)
- Permet la visualisation du Débit Sanguin Cérébral et sa quantification absolue (e.g. mL/100 g/min)
- Relation entre métabolisme du glucose et le DSC au repos:
  - Imagerie proche des techniques TEP FDG
  - Diminution de la perfusion dans la MA/DFT/DS similaire à celle démontrée en FDG PET
- Biomarqueur potentiellement intéressant :
  - Corrélation avec atrophie et scores cognitifs



- JC Ferré et coll. J Radiol Diagnostique et interventionnelle (2013)

- -Patients avec une MA/MCI/ Troubles subjectifs
- -Séquence de pcASL avec ou sans correction pour les effets de volume partiel (correction par le volume de SG et SB dans le voxel)
- -Logiciel FSL : extraction du cerveau, coregistration linéaire sur un template, segmentation des tissus )
- -Création d'un masque du cerveau et calcul d'un CBF moyen.

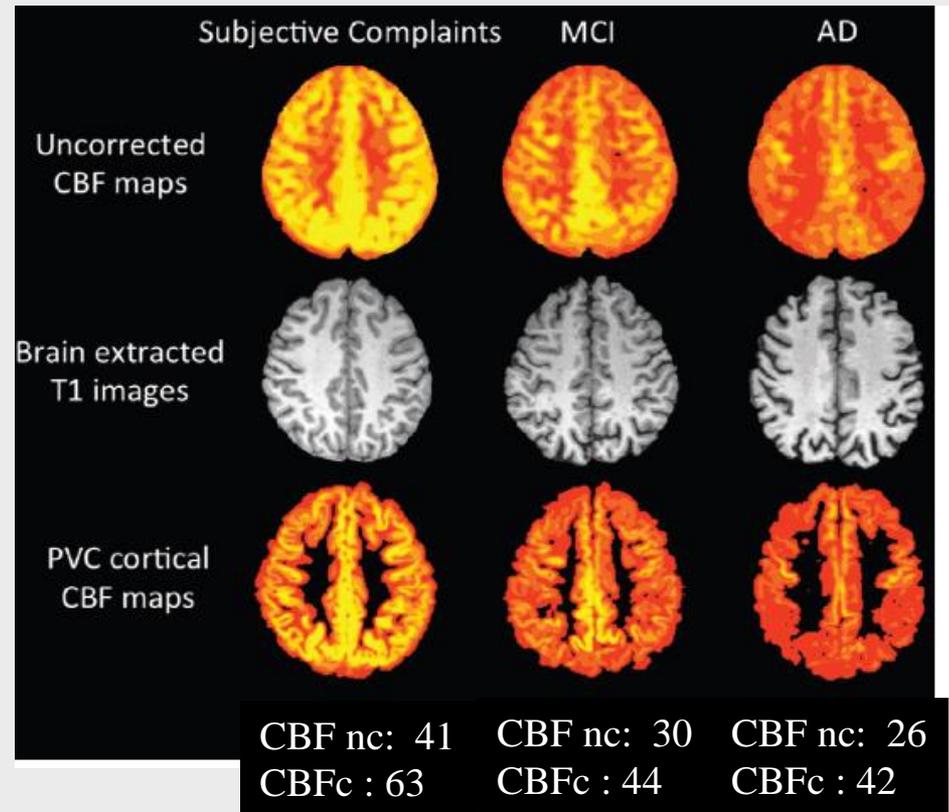
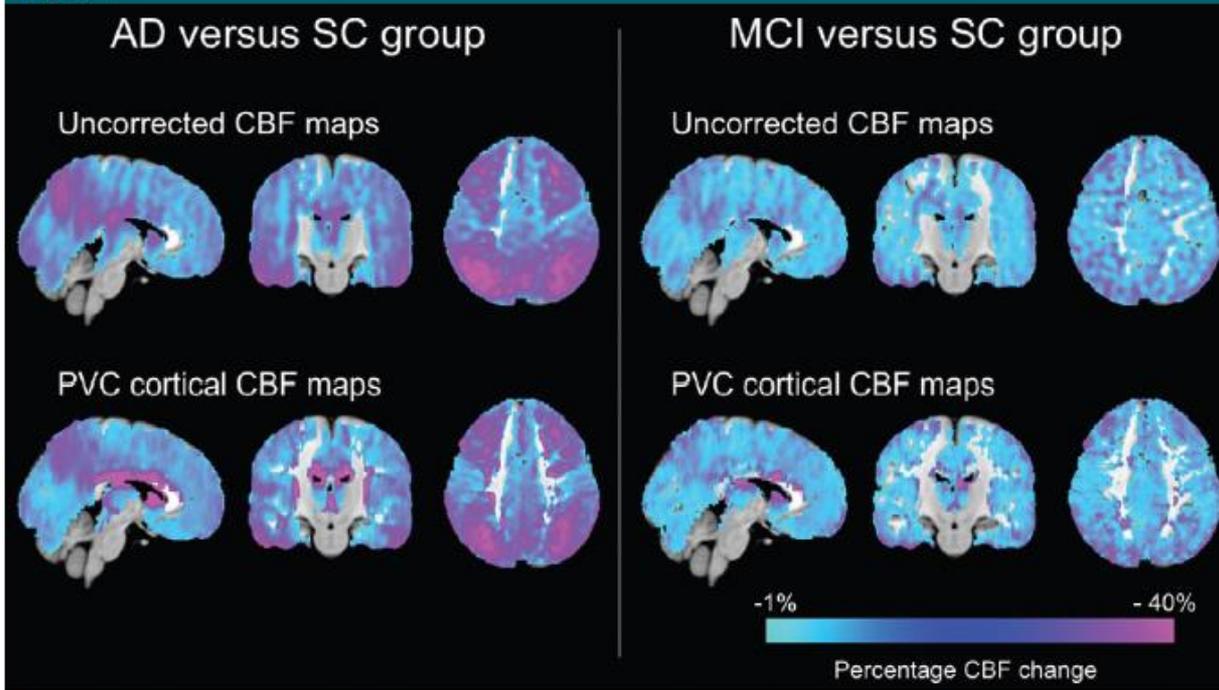
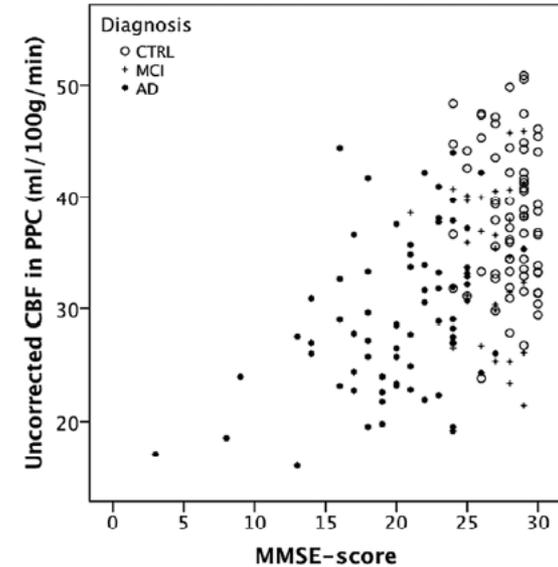


Figure 4



**Figure 4:** Voxel-wise percentage CBF changes in patients with AD and MCI compared with subjects with subjective complaints (SC). Maps were created by dividing difference in mean CBF between groups by mean CBF in subjective complaints group within the regions of significantly decreased CBF between patients with AD and subjects with subjective complaints according to voxel-wise comparison (family-wise error-corrected  $P < .05$ ). PVC = partial volume effects corrected.

Figure 5



CBF Corrélié au MMS dans le précuneus et Cingulaire postérieur

Cartes identiques avec ou sans correction...Mais quantification non optimale

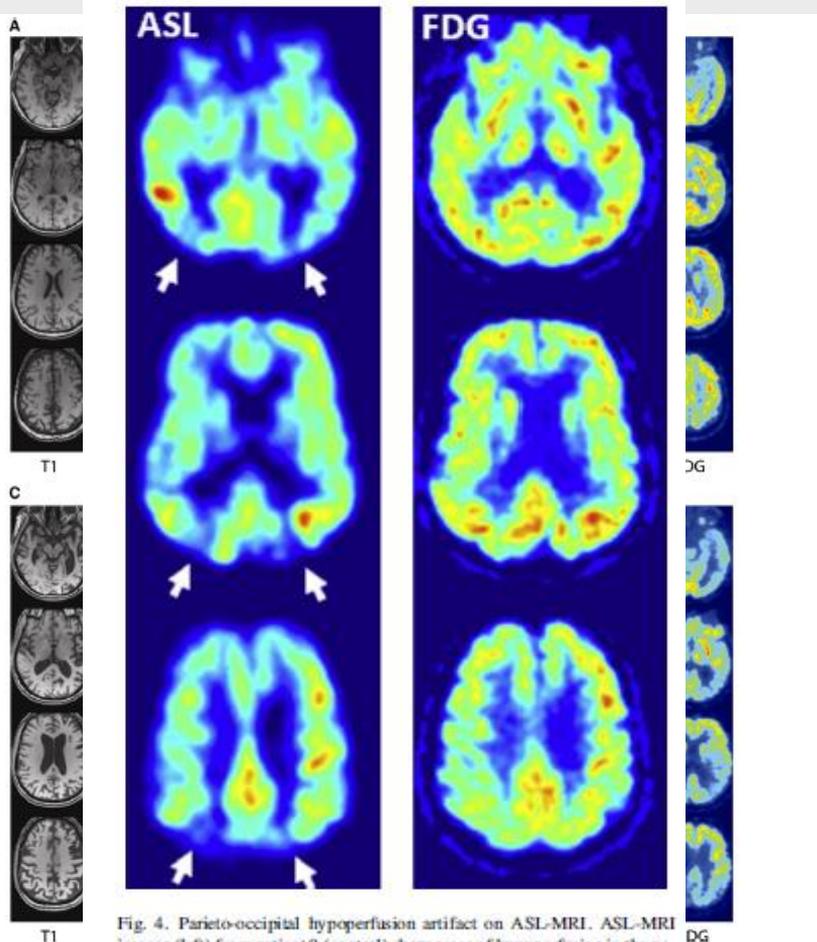
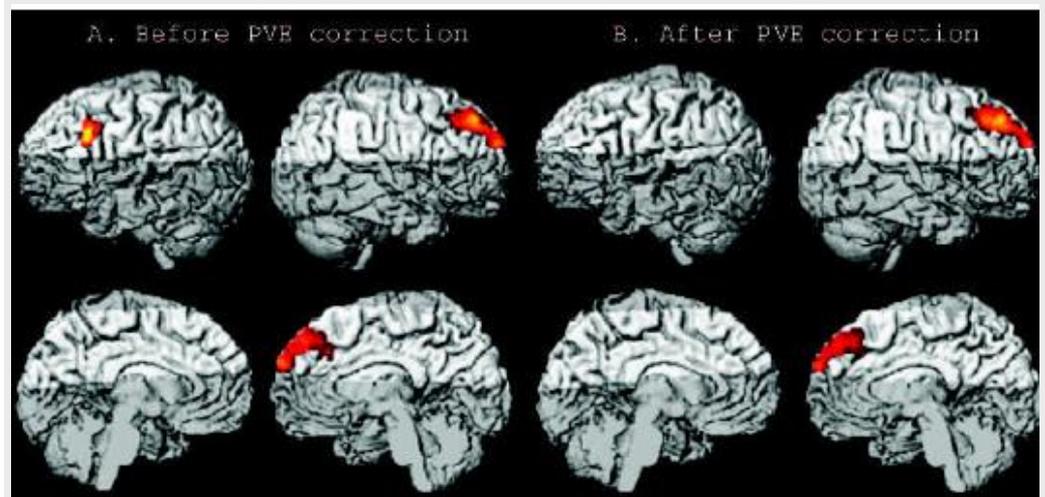
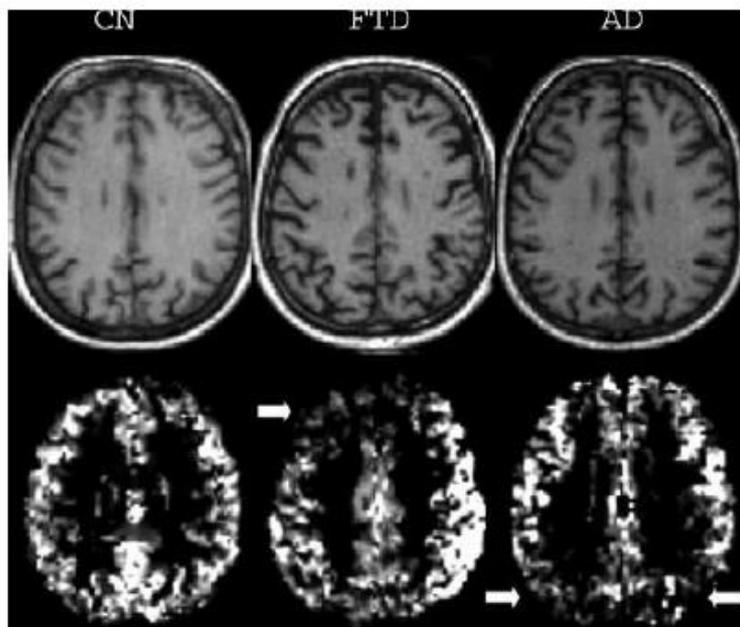


Fig. 4. Parieto-occipital hypoperfusion artifact on ASL-MRI. ASL-MRI images (left) from patient 9 (control) show areas of hypoperfusion in the parieto-occipital junction (arrows) that were not present on FDG-PET images (right). These areas of hypoperfusion were present in four control patients and are a potential source of diagnostic error.

- Appreciation visuelle spatiale : ASL et FDG similaires
- Concordance entre lecteurs sur chaque modalité : 86.7% pour FDG et 76.5% pour ASL
- Coeff Cohen k inter observateur : FDG-PET meilleure (0.74, modérée à forte concordance) que ASL (0.48, modérée)
- Relecture à distance quelques mois après : Variabilité intra observateur supérieure sur l'ASL (82,9%) que le FDG (91,4%)
- Zones d'incertitude : Temporales inférieures (artéfacts anatomiques), pariéto occipitales (territoires jonctionnels ACM/ACP)
- Caractériser MA : Pas de différence entre les 2 techniques
  - ASL : Se 77.8% et Sp 92.3%,
  - FDG-PET: Se 72.2% et Sp 97.4%.

*Musiezk Alz and Dementia 2012*

# DÉMENCES FRONTO-TEMPORALES



*Du Neurology 2006*

# DÉMENCES FRONTO-TEMPORALES

- **classification FTD vs MA :**

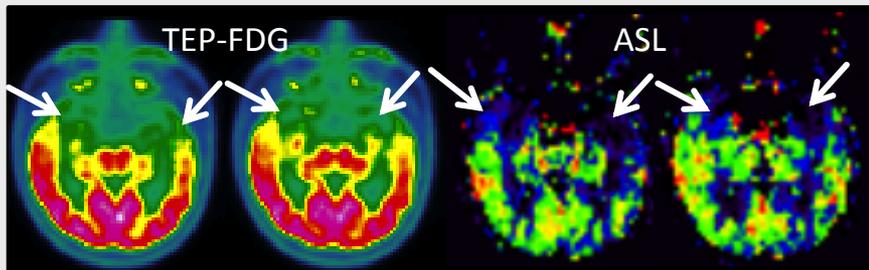
- *Perfusion pariétale et atrophie :*

- Atrophie seule : Classification correcte 67%, Se 67%, Sp 67% s
- Atrophie + Perfusion : Classification correcte 75%, Se 67%, Sp 79%

- *Perfusion gradient frontal – parietal et atrophie :*

- Atrophie seule : Classification correcte 80%, Se 81%, Sp 79%
- Atrophie + Perfusion : Classification correcte 87%, Se 90% , Sp 83%

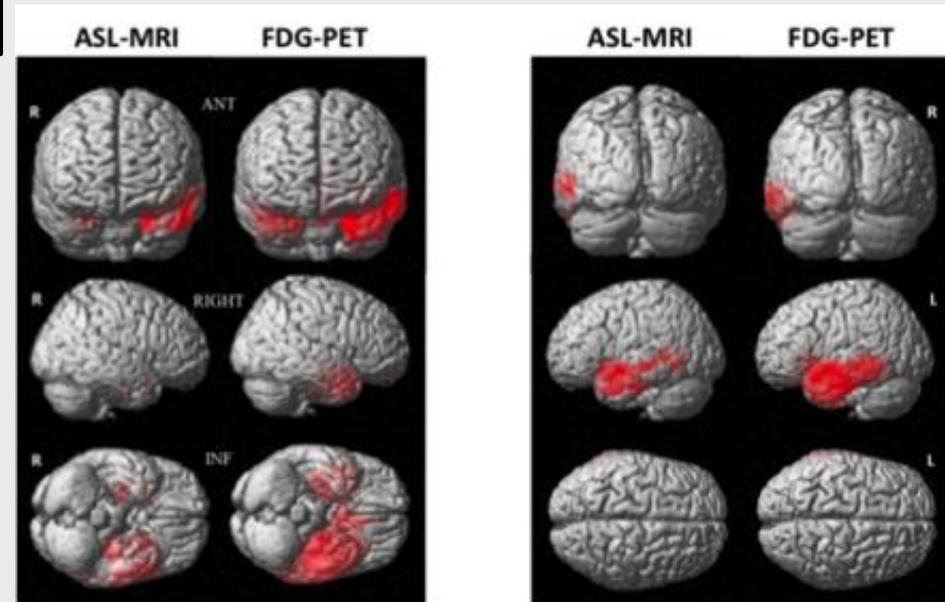
# ASL ET DÉMENCES SÉMANTIQUES



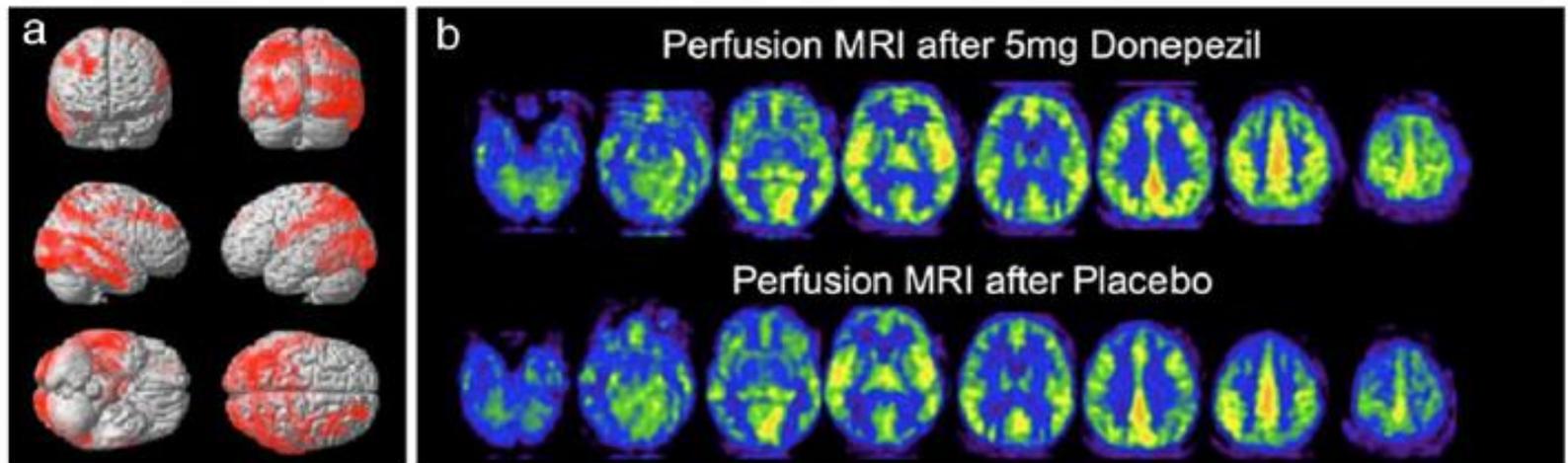
*Esquevin et al. JFR 2012*

6 patients et 9 T

*Esquevin et al. RSNA 2013*



# SUIVI DE TRAITEMENT



- DLB avant et après donepezil.
- Amélioration du cortex associatif associée à une amélioration cognitive

*Fong Brain Imaging Behav 2011*

- 
- Hypoperfusion expliquée par l'atrophie cérébrale
  - Mais peut persister malgré la correction de l'atrophie : l'altération fonctionnelle mesurée dépasse la perte de volume
  - Hyperperfusions parfois décrites dans le MCI : LTM, cingulaire antérieure (compensation)
  - Prédiction MCI vers Démence : DSC à valider

# EN ROUTINE ????

- Différences entre techniques acquisition et de quantification ( avec ou sans PVE ) ?
- Nécessité de consensus sur la méthode et les mesures pour validation de la technique

- **Consensus** (*en cours de publication*) : Groupe Perfusion de l'ISMRM et Action européenne COST ASL in dementia. Recommended Implementation of Arterial Spin Labelled Perfusion MRI for Clinical Applications: A consensus of the ISMRM Perfusion Study Group and the European Consortium for ASL in Dementia

<b>Champs magnétique</b>	<b>3T &gt; 1,5 T</b>
<b>Antenne Réception</b>	Antennes multiéléments > bird cage
<b>Type de marquage</b>	- <b>PCASL</b> >>>PASL - Sans crusher (gradients bipolaires, suppriment le signal Intra vasculaire)
<b>Acquisition des images</b>	- <b>3D</b> > 2D - Avec suppression du signal des tissus statiques, imagerie parallèle
<b>Résolution spatiale</b>	3-4 mm dans le plan, 4-8 mm épaisseur de coupe
<b>Durée de marquage</b>	<b>1800 ms</b> (PCASL)
<b>Délai post marquage (TI en PASL)</b>	- Sujet sain < 70 ans : 1800 ms - Sujet sain > 70 ans : 2000 ms - Patient adulte : <b>2000 ms</b> - Enfant : 1500 ms - Néonate : 2000 ms

# WANG NEUROIMAGE CLINICAL 2013

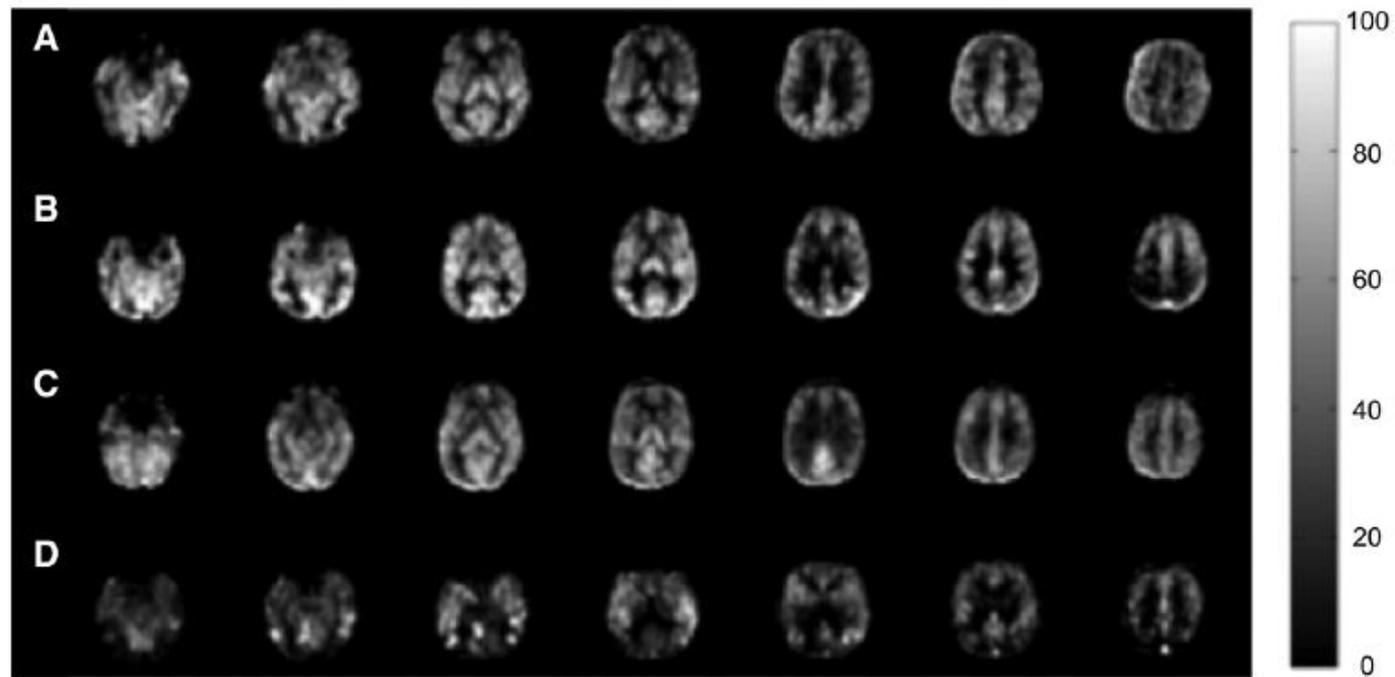
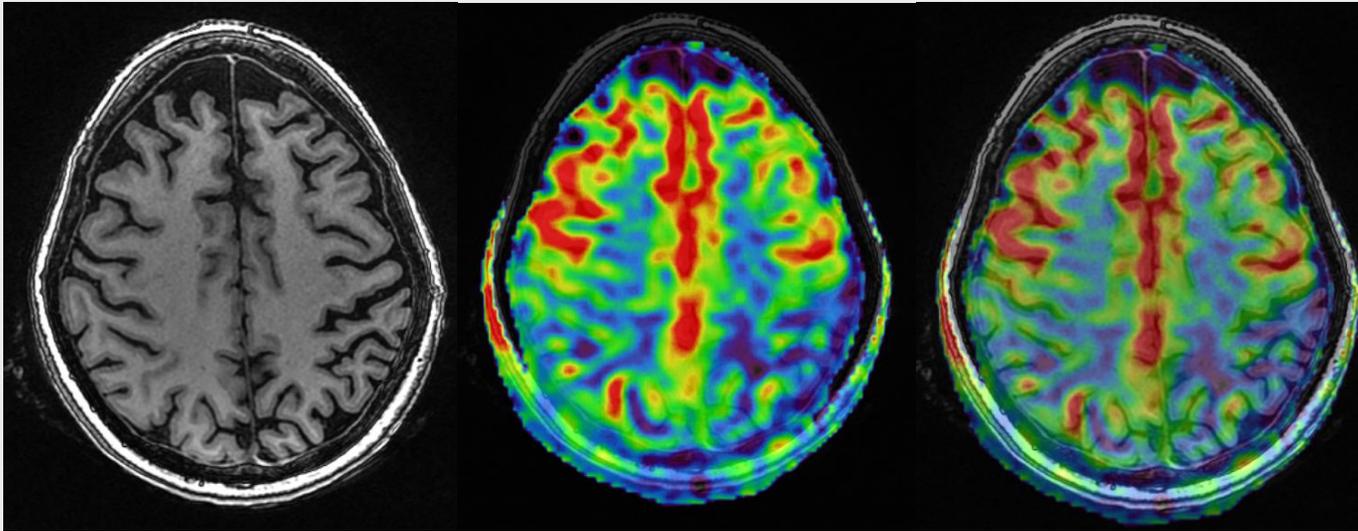
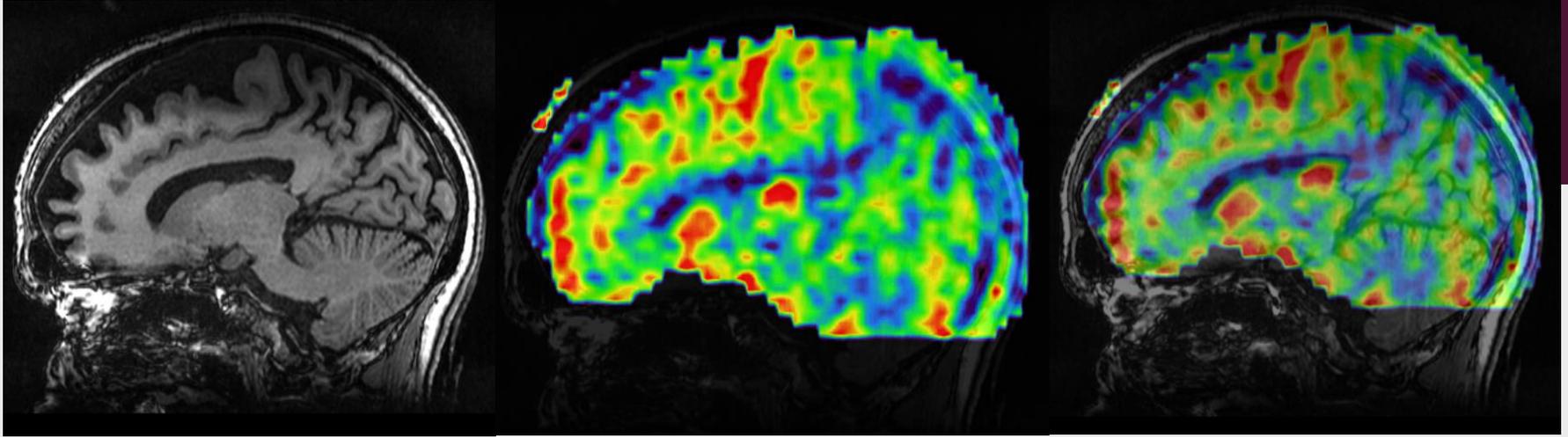


Fig. 1. Four representative CBF images from (A) CN adult, (B) EMCI patient, (C) LMCI patient, and (D) an AD patient. The display window is from 0 to 100 ml/100 g/min.

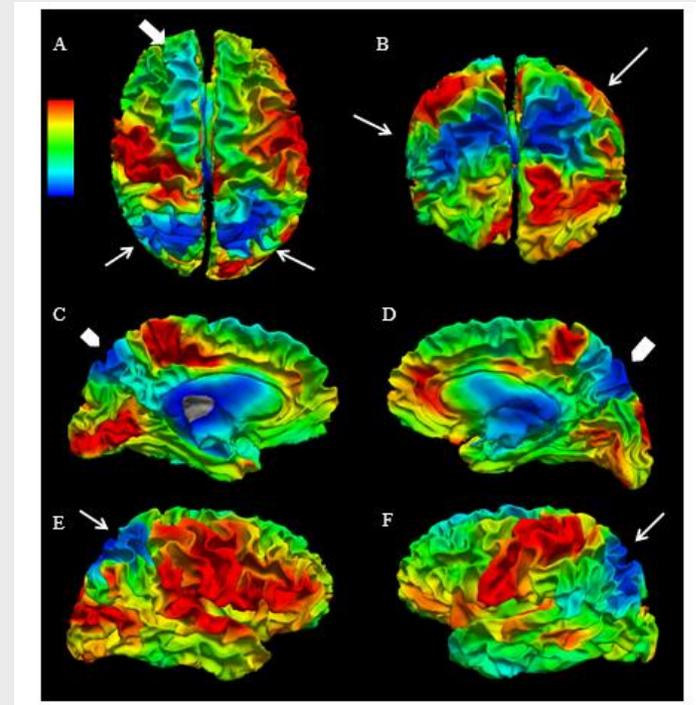
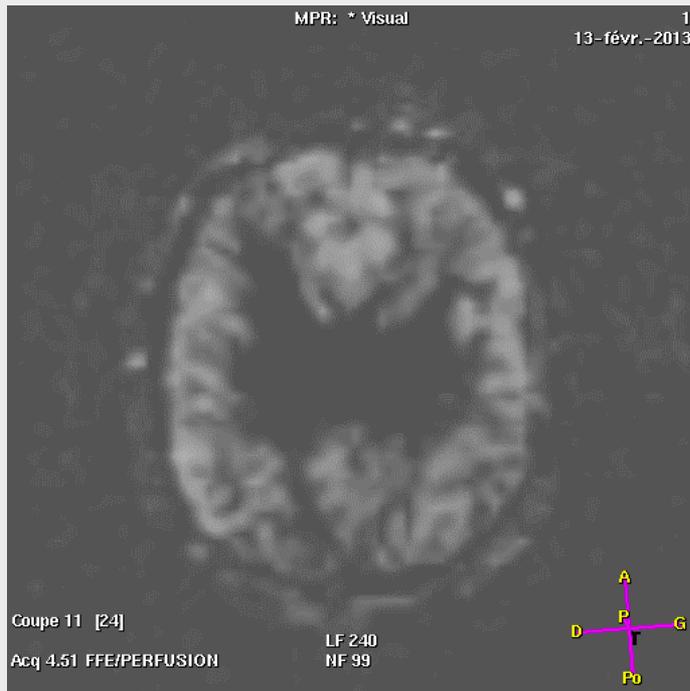


Femme de 57  
ans

S Verclytte.  
Neuroradiologie  
Hôpital Saint  
Philibert-Lille

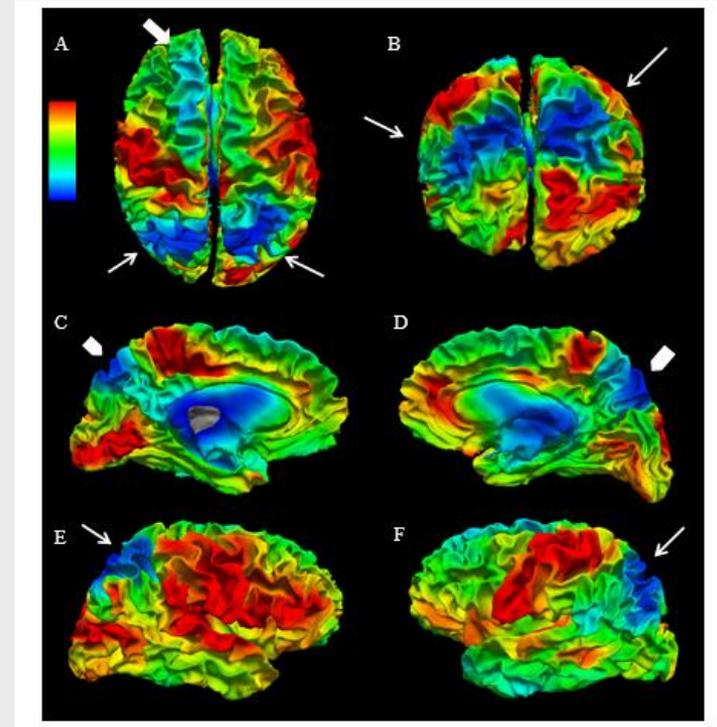
## OPTIMISER LA REPRÉSENTATION VISUELLE DE LA SÉQUENCE.

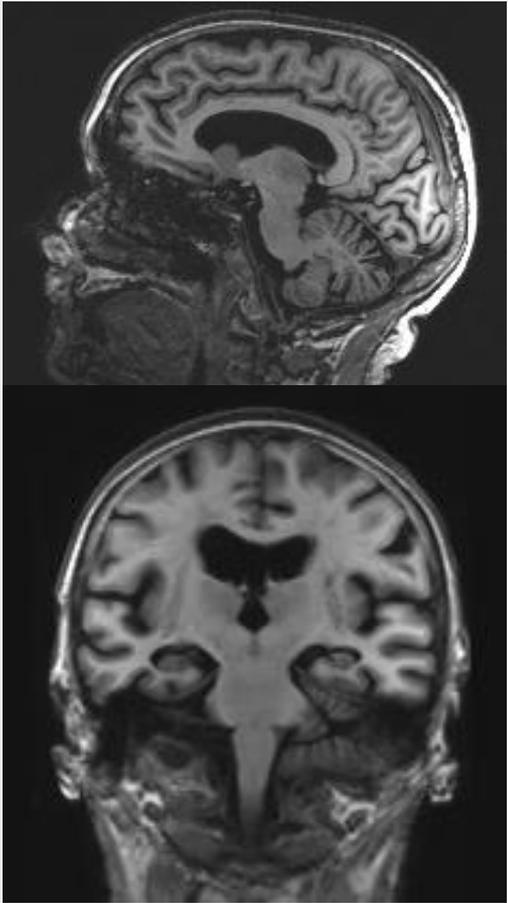
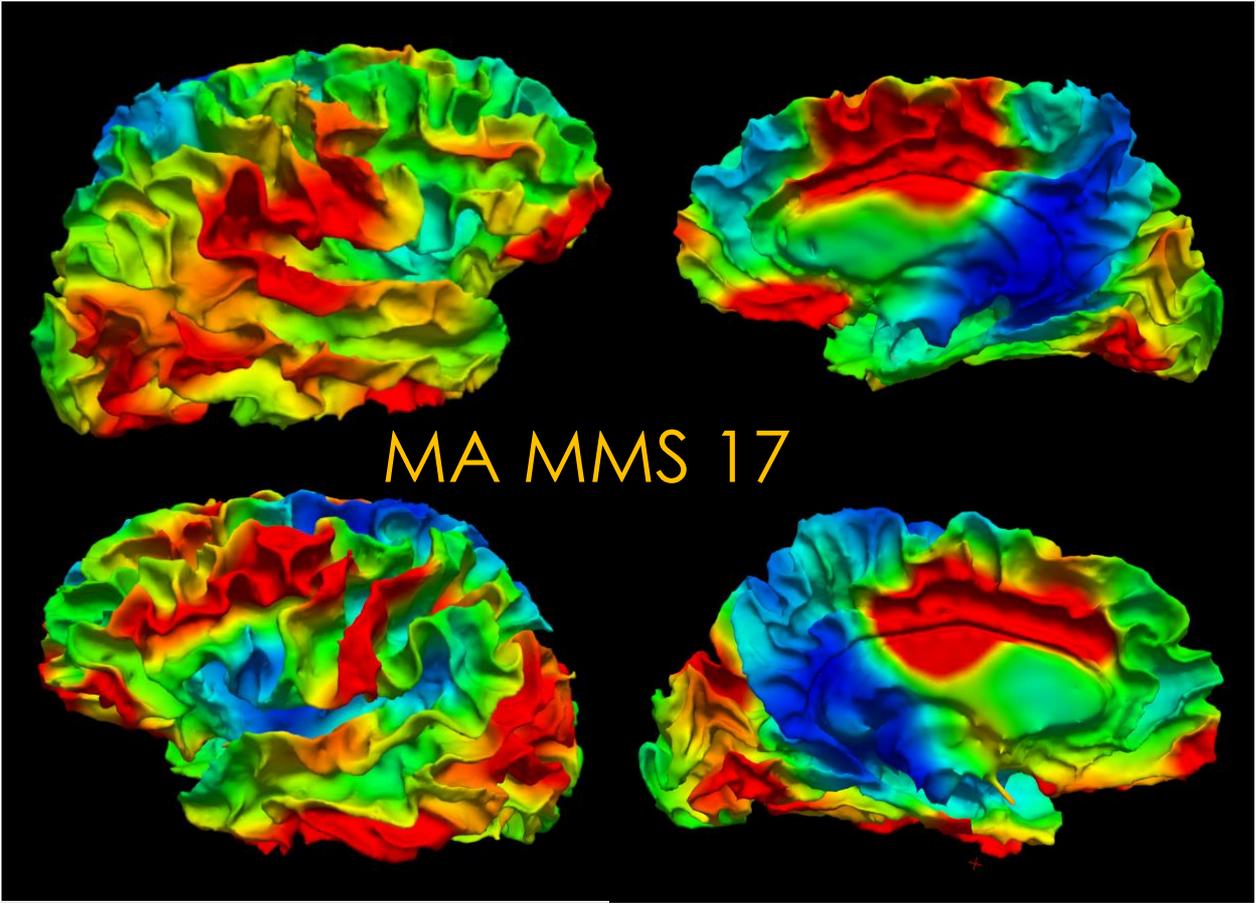
- Post-traitement spécifique reposant sur un ré échantillonnage et une

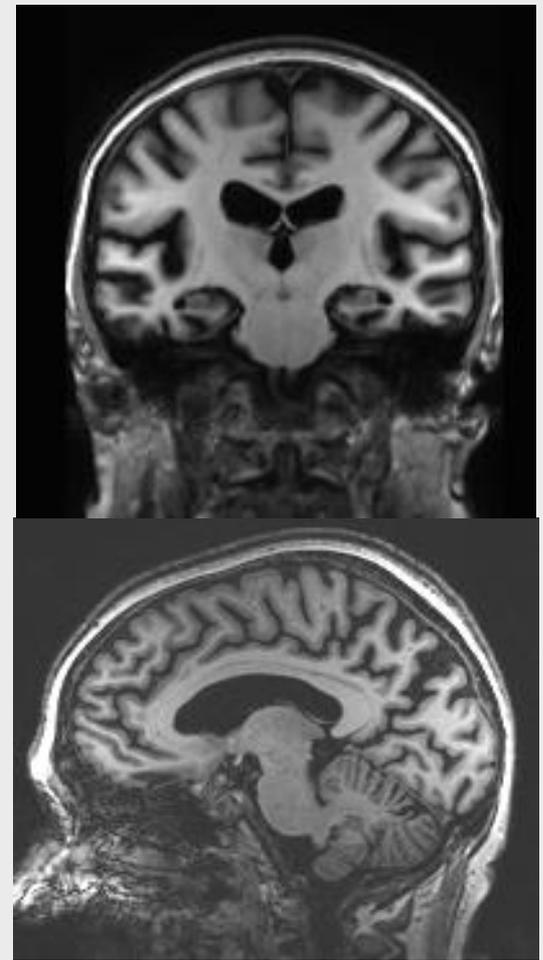
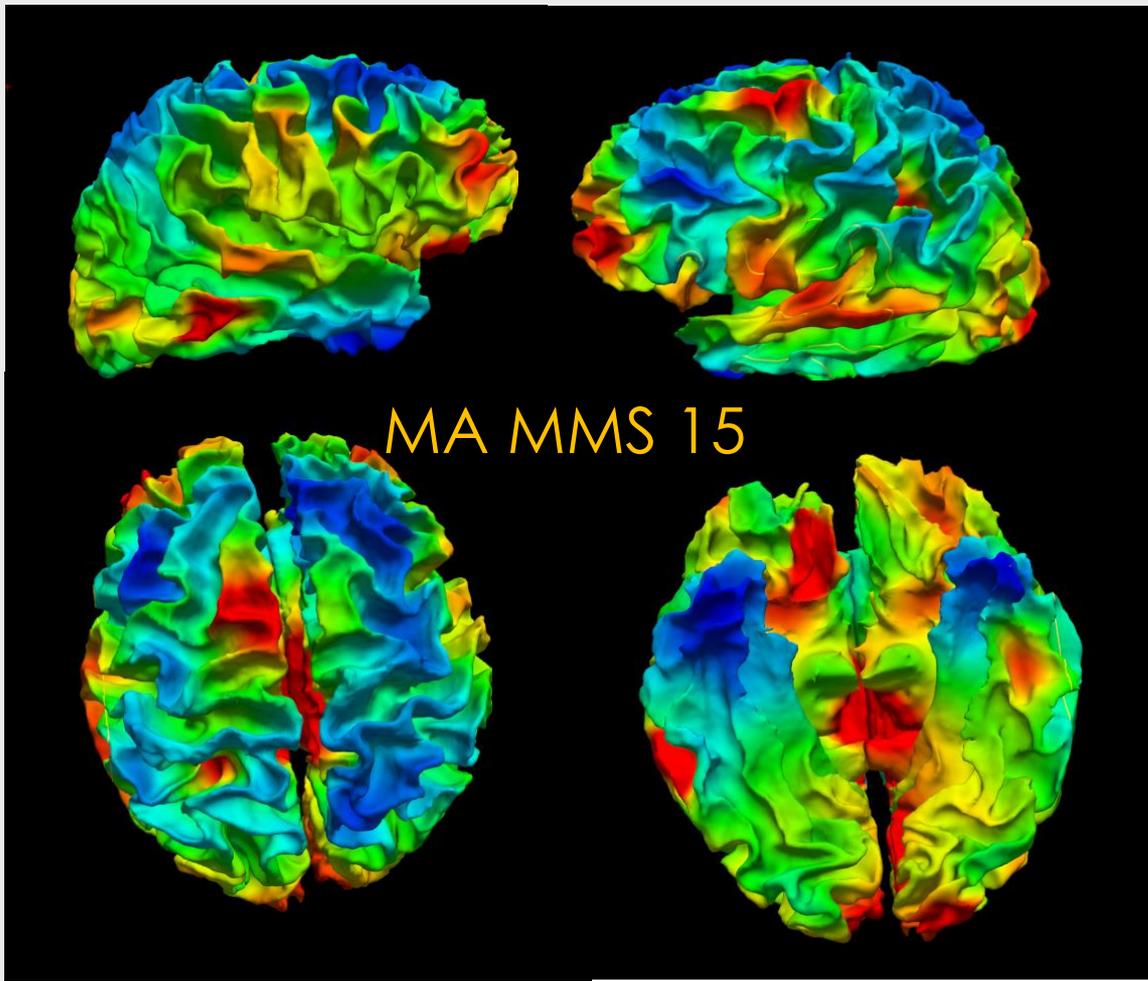


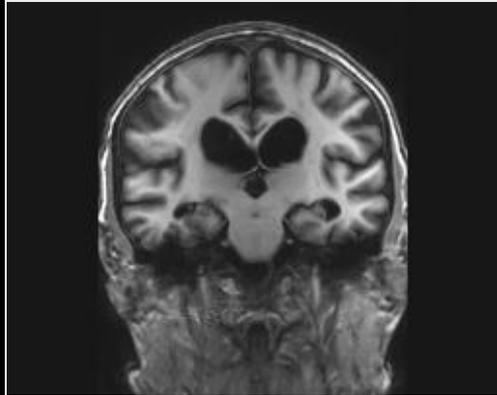
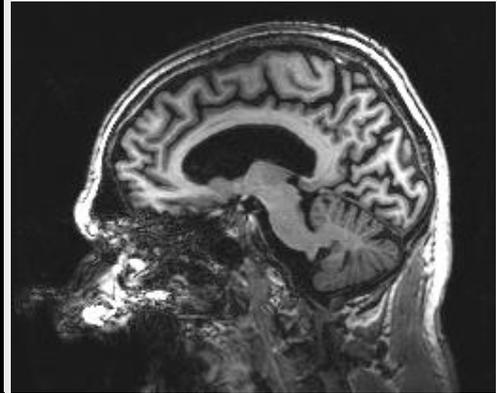
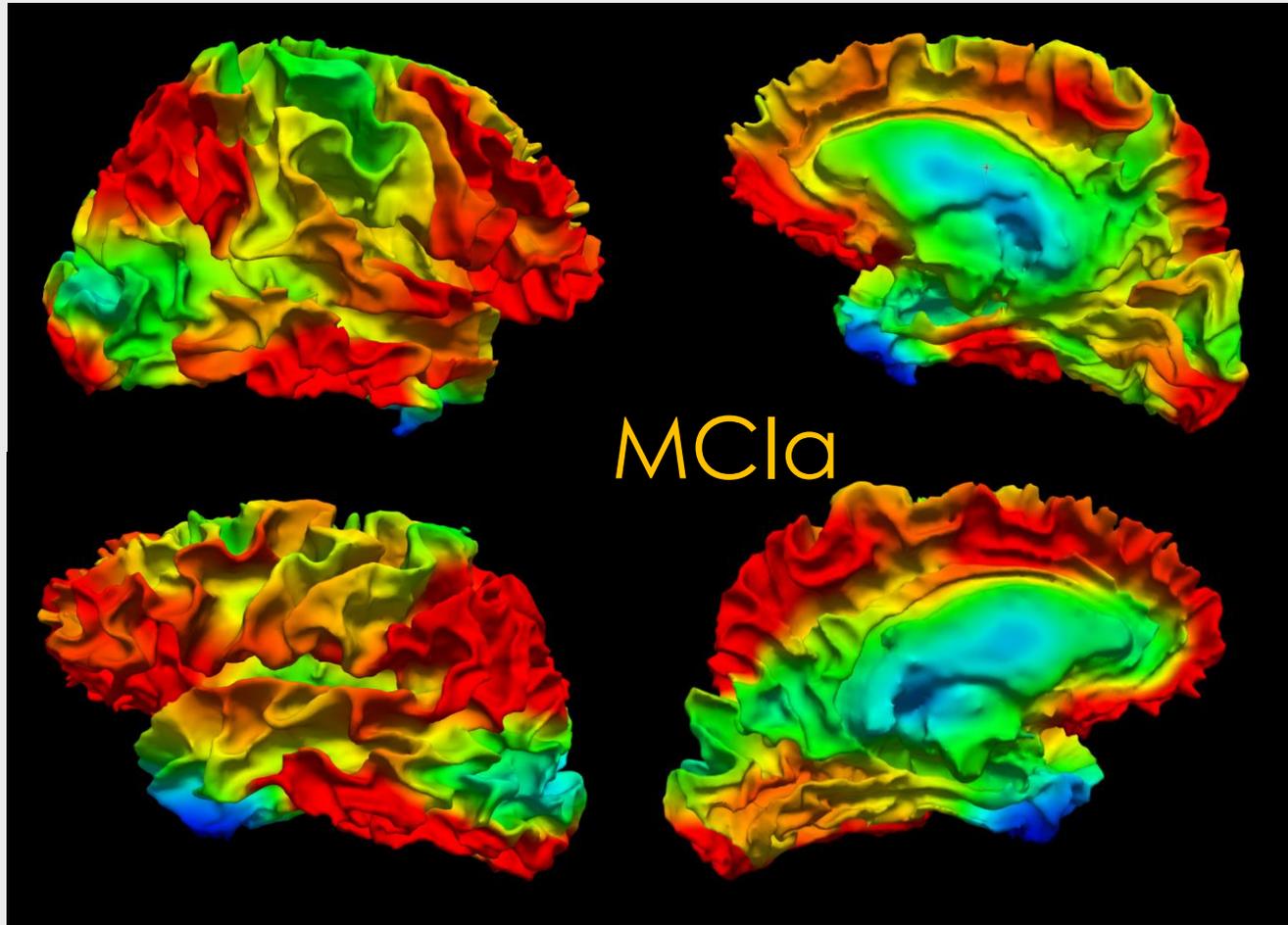
- *Verclytte ECR 2013*

- Evaluation inter observateur des cartes d'ASL qualitatives k 0,64
- Comparaison critères qualitatifs aux critères quantitatifs :
  - Sensibilité à 0,87, Spécificité à 0,78,
  - Coefficient de kappa ajusté : 0,66



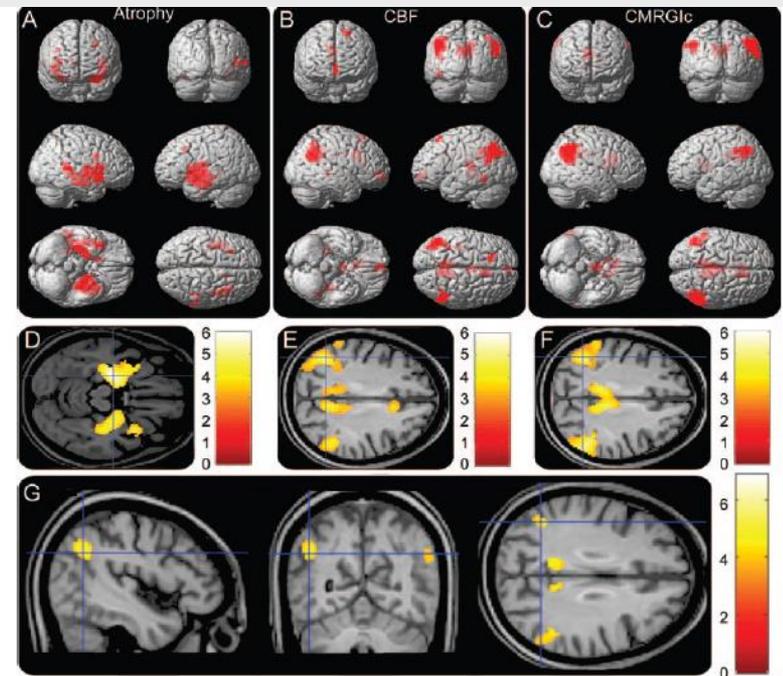






## AU FINAL

- Technique potentiellement intéressante
  - Complémentaire de l'atrophie
- Validation individuelle non encore faite surtout sur le MCI
- Nécessite une harmonisation des quantifications
- Nécessite une connaissance des artéfacts
  - Chen Neurology 2011



Areas of (A) atrophy, (B) hypoperfusion, and (C) hypometabolism rendered onto 3-dimensional brains, with color intensity representing depth from brain surface. Red represents Alzheimer disease-related decreases. Representative slices with color bar representing range of t values are shown in (D-F). (G) Results of conjunction analysis showing areas of overlap between hypoperfusion and hypometabolism. All images were statistically thresholded at  $p < 0.05$ , false discovery rate



# ETUDES DE LA VASOREACTIVITE CEREBRALE



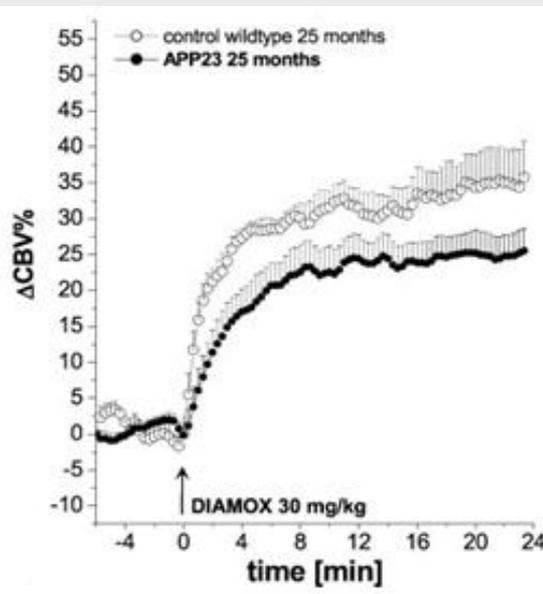
# LIEN ENTRE MA ET DYSFONCTION VASCULAIRE

## Dysfonctionnement vasculaire

Souris transgénique APP23 :

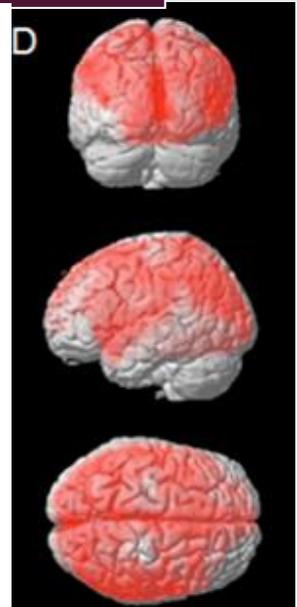
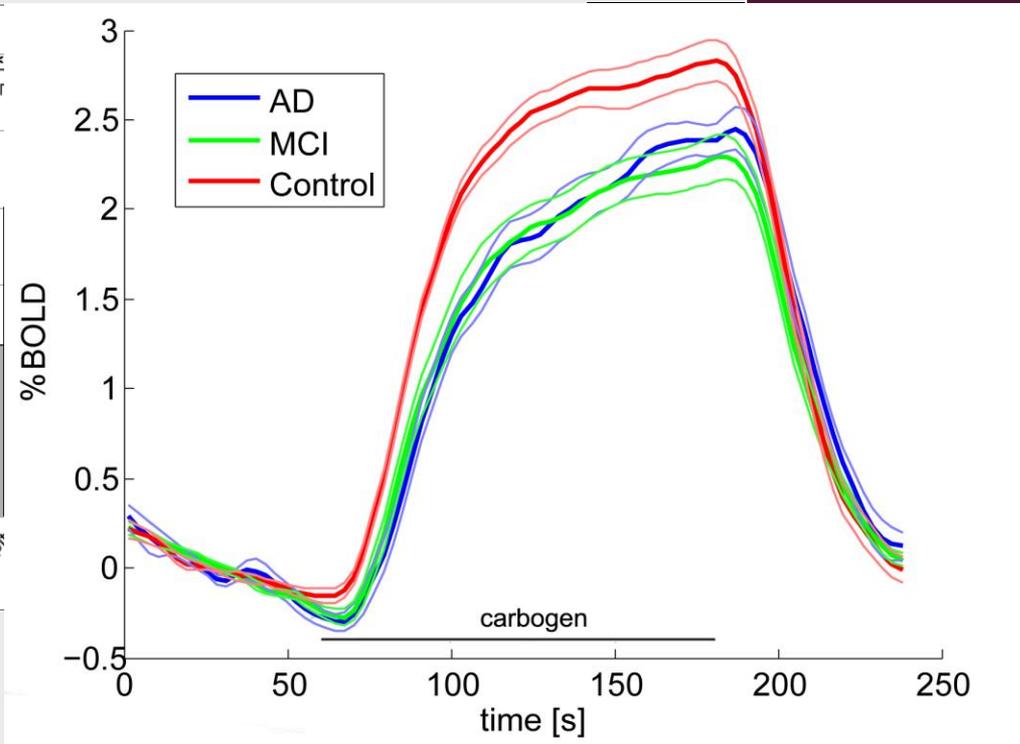
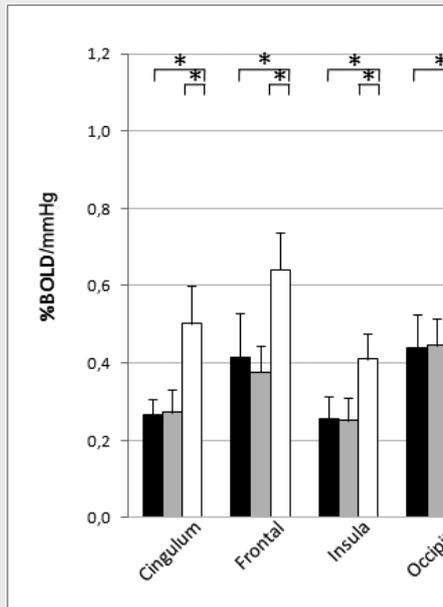
- reproduit les modifications neuropathologiques de la MA (plaque amyloïde et angiopathie amyloïde)
- IRM – Endorem Acetazolamide
- Diminution de la réponse

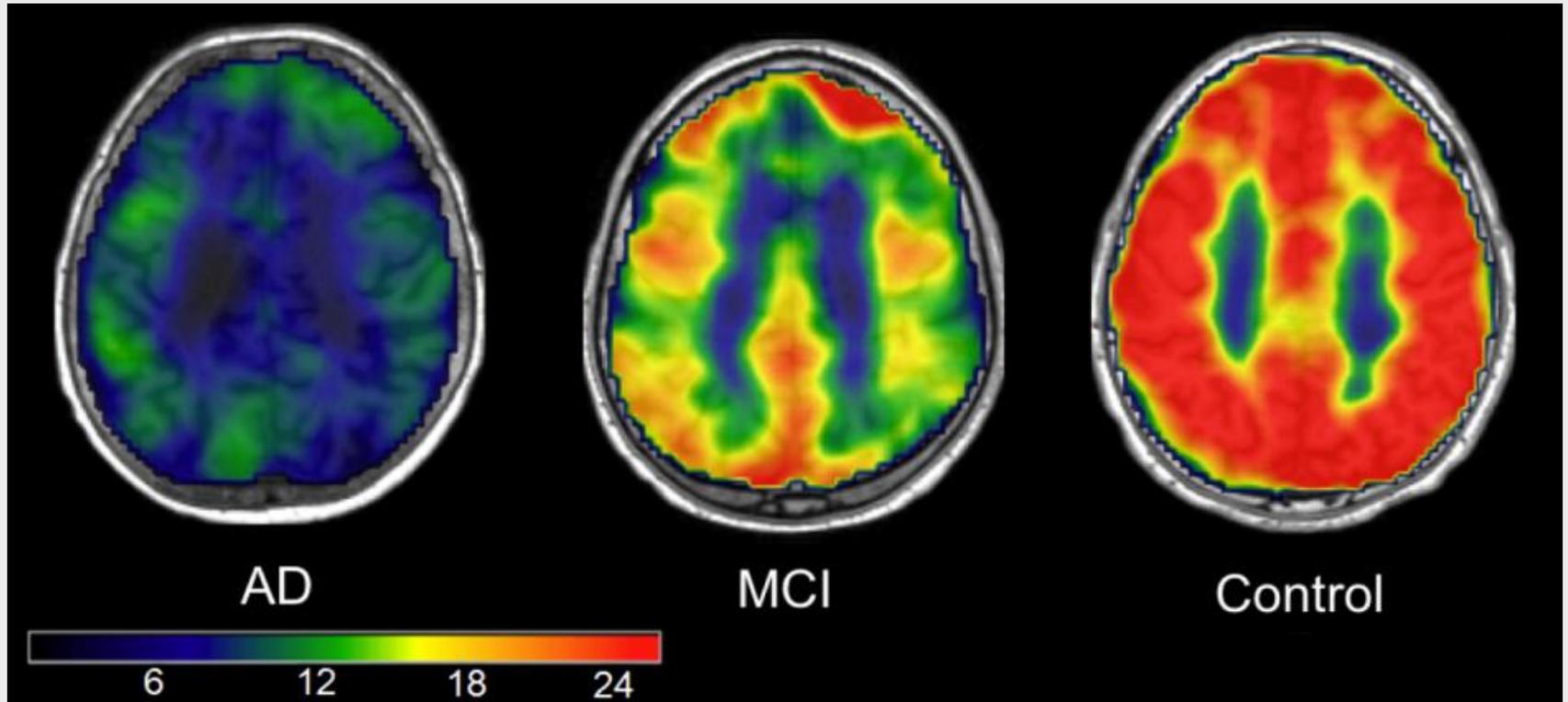
*Mueggler, J Neurosci 2002*



# IMAGERIE FONCTIONNELLE DE PERFUSION

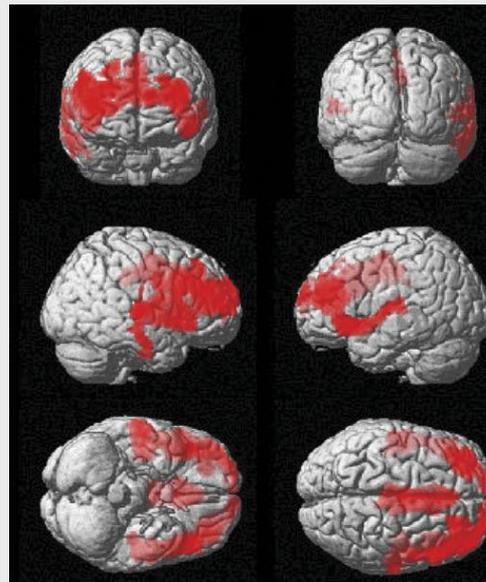
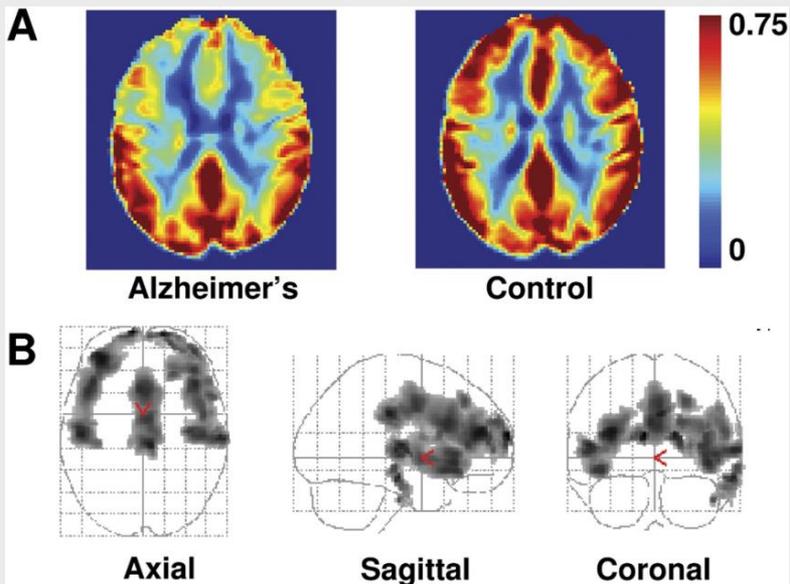
Vasoréactivité CO<sub>2</sub> BOLD





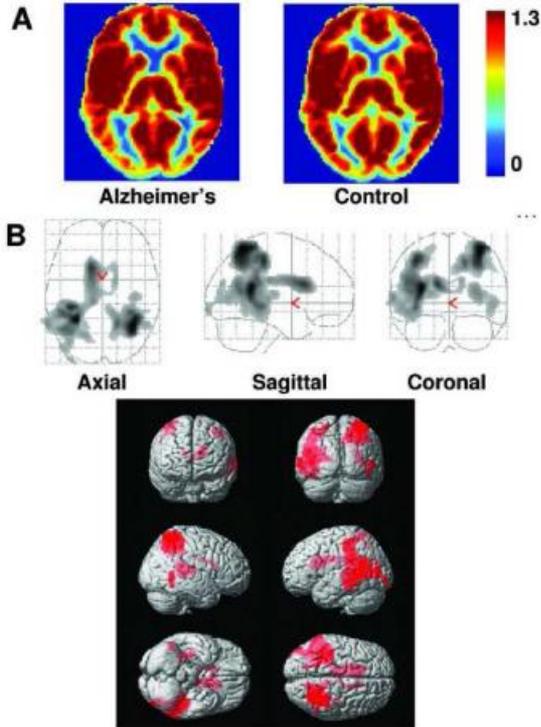
# IMAGERIE FONCTIONNELLE DE PERFUSION

Dysfonction vasculaire dans la MA corrélée aux anomalies FLAIR (> dans la MA) mais non influencée par les FR cardiovasculaires



Vasoréactivité CO<sub>2</sub> BOLD

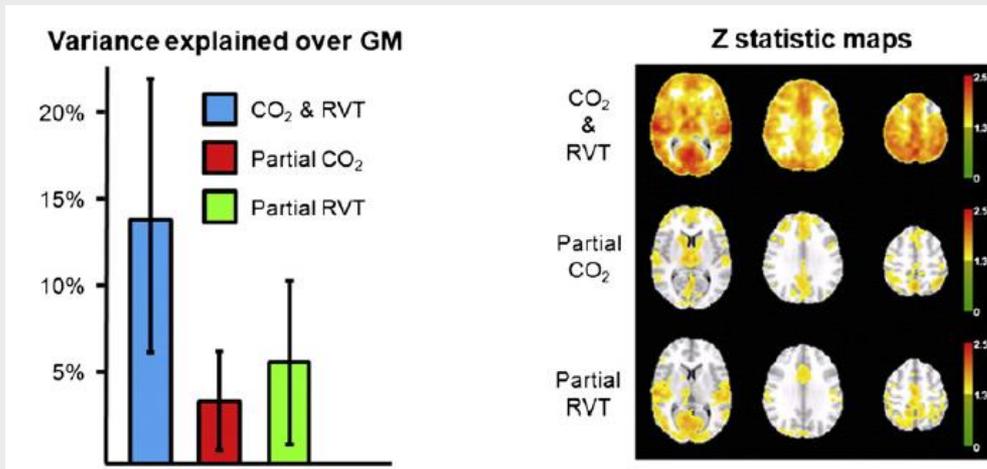
Yezhuvath *Neurobiol Aging* 2012



- Pattern différent de l'ASL :
  - traduirait l'hypométabolisme
  - Mais ASL ne permettrait pas d'évaluer l'intégrité vasculaire
- Diminution VasoRéactivité Régions frontales :
  - Coïncident avec les régions marquées par le PIB
  - Lien entre dépôts amyloïdes dans les parois vasculaires et les anlies vasculaires (effet délétère  $A\beta$  sur la vascularisation cérébrale par le biais d'une angiopathie amyloïde)
- Troubles de la vasoreactivité corrélés au déficit clinique (Silvestrini 2006)

# ATTENTION AUX ETUDES BOLD ....

- Variations de signal : mouvement, cycles cardiaques et pulmonaires, concentration CO<sub>2</sub> artérielle, pression sanguine/autorégulation cérébrale



Murphy, *Neuroimage* 2013



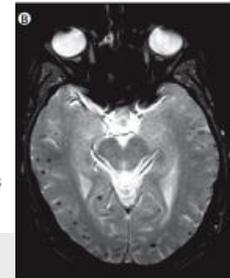
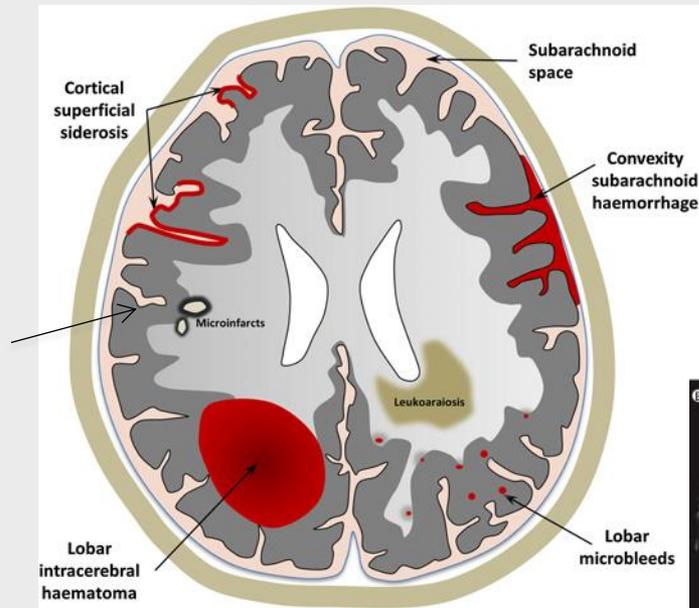
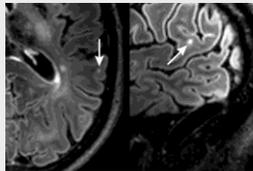
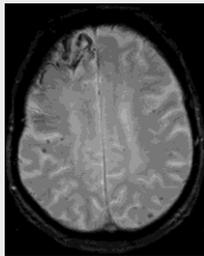
# AMÉLIORER LA DÉTECTION DES MICROHÉMORRAGIES



# ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CÉRÉBRALE

- Associée à l'âge (Keage et al., 2009)
  - 20-40% dans la population âgée non démente,
  - 50-60% chez les déments Cause importante d'hémorragies lobaires chez les sujets âgés (Charidimou et al., 2012).
- Dans la MA, AAC très fréquente à l'autopsie:
  - $\geq 90\%$  des cas (Kalaria and Ballard, 1999; Jellinger 2002),
  - dont  $\frac{1}{4}$  avec des formes sévères (Ellis et al., 1996)

# SPECTRE DES LÉSIONS VASCULAIRES ASSOCIÉES À L'AAC



# AAC, MALADIE D'ALZHEIMER ET TROUBLES COGNITIFS VASCULAIRES

- Interactions entre la pathologie cérébrovasculaire et les pathologies neurodégénératives
- Anomalies vasculaires sous tendent les processus pathologiques aboutissant à la démence ?
- Les BMB pourraient être le lien entre les deux processus pathologiques (Werring et al, 2010; Cordonnier and van der Flier, 2011)

# MICROBLEEDS ET COGNITION

- Population de sujets âgés non déments:
  - Scores déficitaires augmente si > **5 BMB lobaires** (Poels et al., 2012) après ajustement sur les facteurs de risque vasculaires, les infarctus, l'atrophie hippocampique et les WMH
- Population de patients avec AVC et démence vasculaire:
  - BMB plus fréquents chez les patients avec des AVC récurrents (Cordonnier et al., 2007)
  - Le nombre de BMB est un prédicteur indépendant de trouble cognitif (exécutifs, mnésiques, attentionnels) et de démence (Seo et al., 2007).

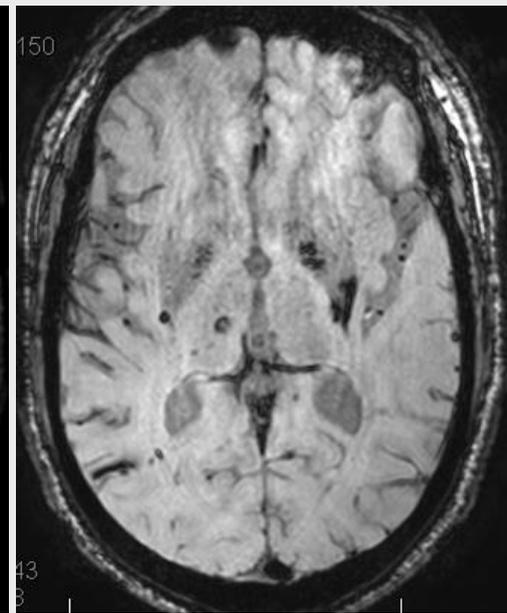
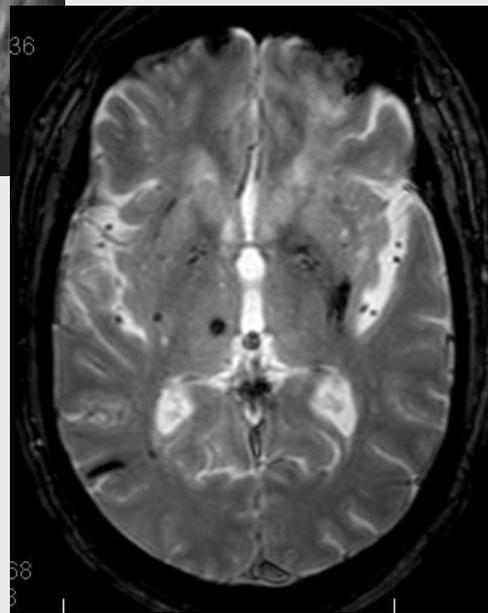
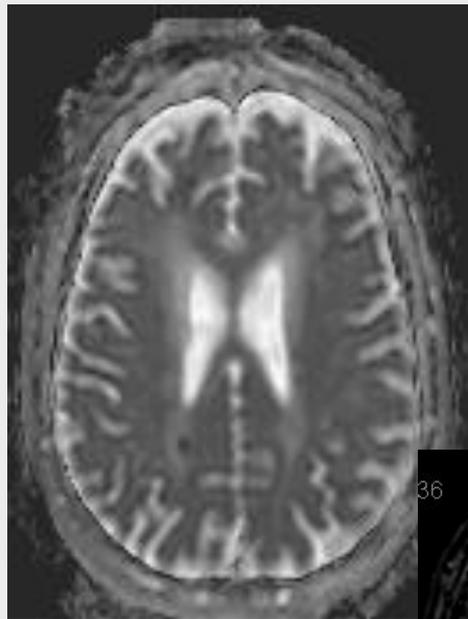
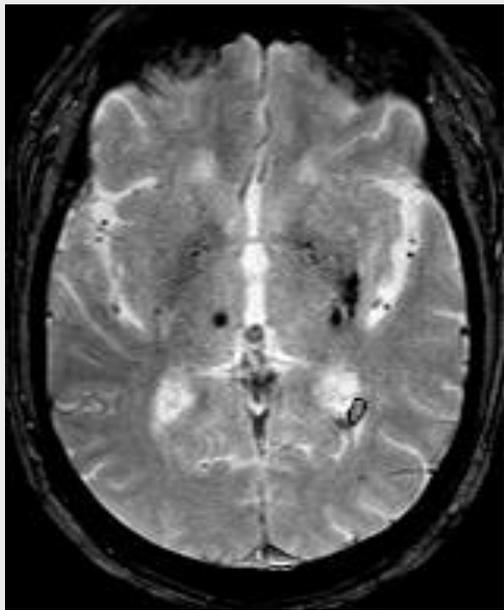
# MICROBLEEDS ET MALADIE D'ALZHEIMER

- **BMB dans la MA impliqués dans :**
  - Le pronostic: risque d'AVC hémorragique
  - Possible médiateur de déficit cognitif : patient cognitivement plus déficitaire  $\geq 8$  **BMB** après ajustement sur l'atrophie, la durée du déficit cog, sur les HS (Goos et al., 2009)
  - Marqueur d'effet secondaire de l'immunothérapie anti-amyloïde dans la MA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities, ARIA)
- **BMB cortico-sous corticaux dans 92% des cas**
  - 57% dans le lobe occipital (Cordonnier and van der Flier, 2011)
  - Similaire à la distribution des macro hémorragies lobaires (Rosand et al., 2005)
  - BMB dans la MA en lien avec l'AAC

# BMB ET COGNITION

## PROCESSUS PATHOLOGIQUES : ROLE NON CONNU

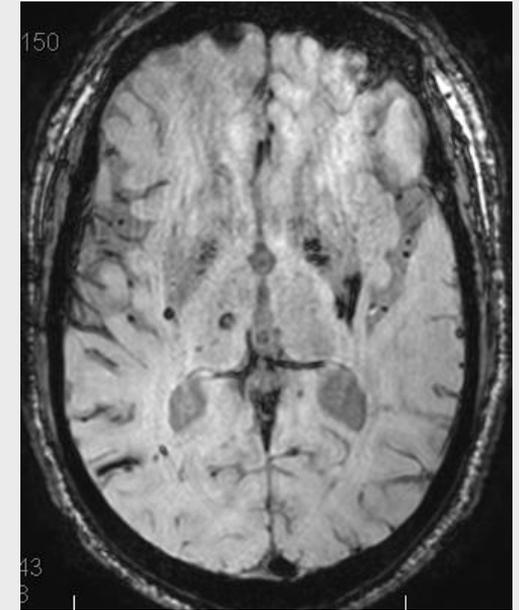
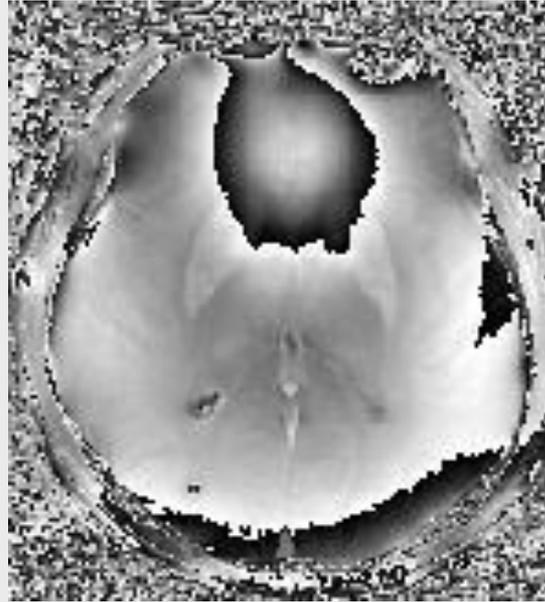
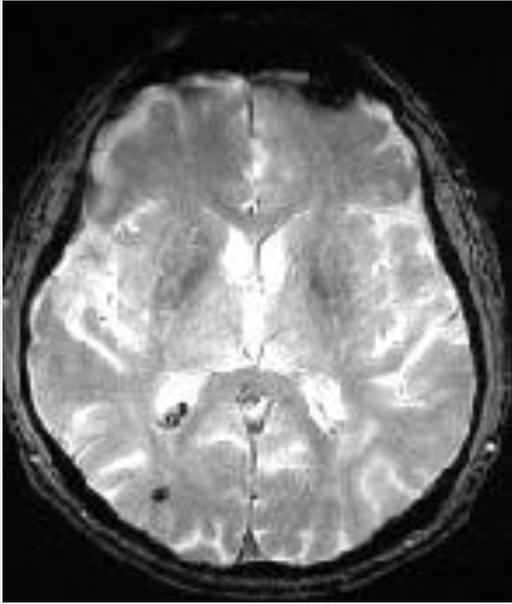
- Altérations structurelles directes du tissu cérébral entraînant des disconnexions fonctionnelles (Werring et al., 2004)
  - Troubles fonctionnels dans le tissu cellulaires adjacent (Cianchetti et al., 2009)
- Effets indirects par hypoperfusion et micro-infarctus
- Pas d'effet, marqueurs de sévérité de l'AAC?



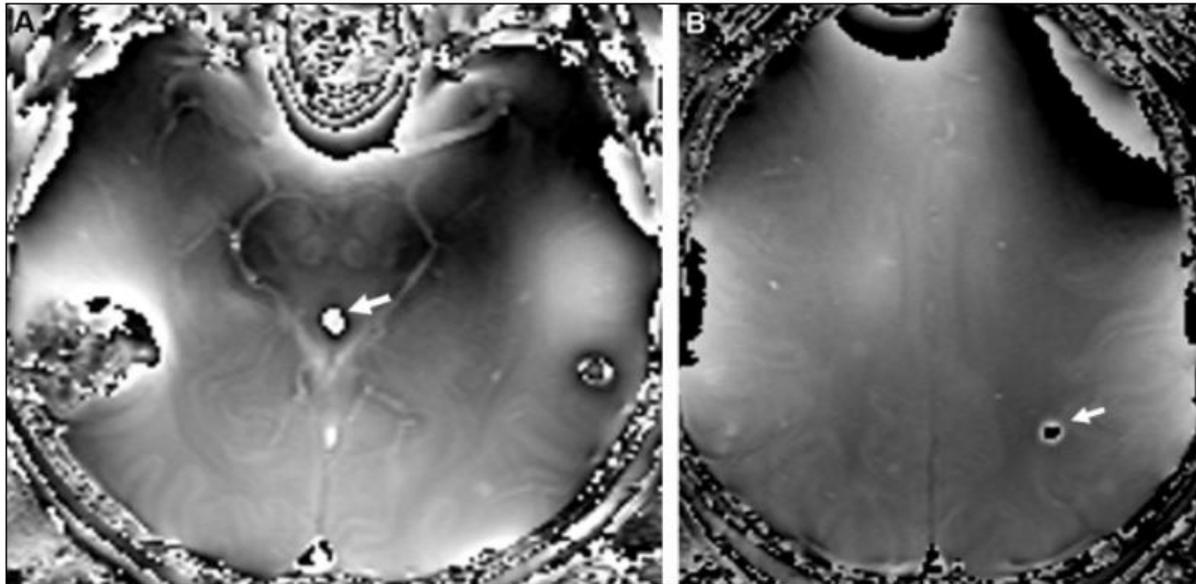
Séquences de susceptibilité  
SWI/SWAN/Venous Bold >EGT2 :  
TE long et séquences 3D  
+ 50–70% de lésions détectées.

## **MEILLEURE CARACTERISATION DES MICROBLEEDS ET LEUR QUANTIFICATION**

- Caractérisation des Microbleeds vs vaisseaux et calcifications
- Utiliser l'imagerie de Phase des séquences de susceptibilité (SWI couple image magnitude et image de phase, disponible sur SWAN)



- Susceptibilité magnétique : effet sur le champs magnétique d'une structure (paramagnétique ou diamagnétique)
- Image de magnitude : mise en evidence des variations de susceptibilité magnétique sous la forme d'un hyposignal
- Image de Phase : proportionnelle aux variations locales du champs magnétique, reflet et cartographie des inhomogénéités de champs



Distinguer un dipôle diamagnétique (calcification effet diamagnétique > tissu) d'un dipôle paramagnétique (microH ).  
Attention signal de phase dépend du constructeur...pas de convention.  
Vérifier /veines ou os

Hodel J Neuroradiol 2012

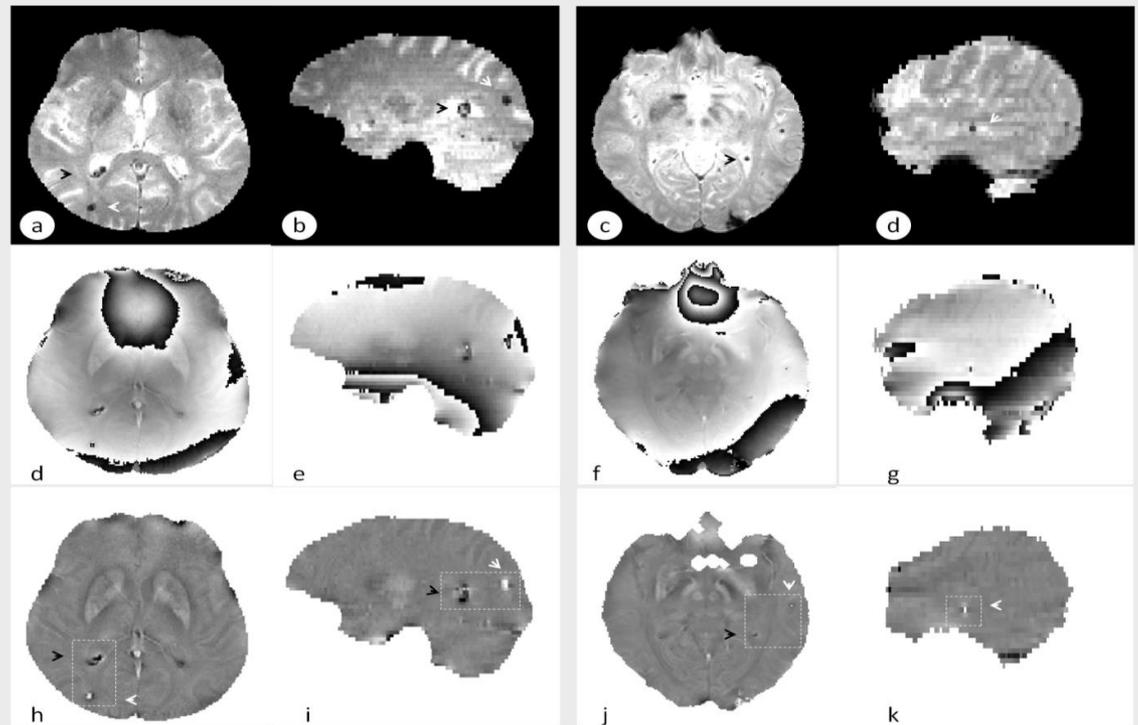
# ETUDE MULTICENTRIQUE DANS LE CADRE DU CATI. CARTE DE PHASE SUR L'EGT2 – CONSTRUCTION CARTE DE CHAMPS

Discriminating brain microbleeds, ATSIIP,  
KAAOUANAT

Calcifications: negative phase shift  
(perturbation dans le sens opposé  
que le champs B0)

CMBs: positive phase shift  
(perturbation dans le même sens  
que le champs B0)

- Cartes de champs: Dipole-coupe  
sagittale



## CONCLUSION

- Ne pas sous estimer les anomalies/modifications vasculaires des démences neurodégénératives :
  - Perfusion
  - Troubles de la vasoréactivité
  - Micro hémorragies
  - Hémosidérose et marqueurs de l'angiopathie amyloïde

Facteurs péjoratifs des troubles cognitifs-Rôle de  
l'Imagerie pour les caractériser

 CHRU Lille, IMPRT :

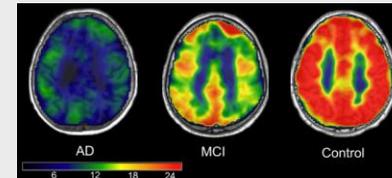
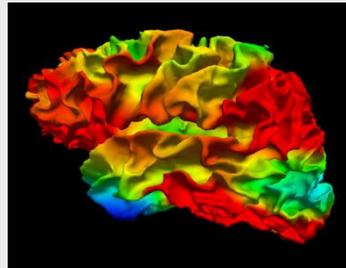
 Xavier Leclerc

 Renaud Lopes

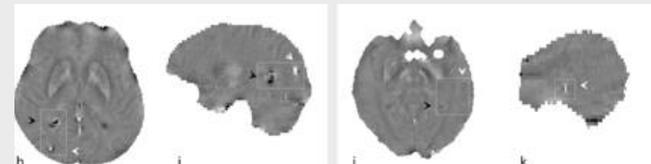
 Pierre Besson

 Julien Dumont

 Stéphanie Bombois



Alexandre Krainik (CHU Grenoble,  
Institut des Neurosciences, SFR1)



 Sebastien Verclytte (Centre  
Hospitalier Saint Philibert,  
Lille)

Takoua Kaaouana et Marie Chupin  
(Aramis, ICM, CATI)

 Jean Christophe Ferré (CHU de  
Rennes, Plate Forme NeurInfo,  
VisAGeS )

Aurélien Monnet (Siemens)