

Frédéric Grouiller¹, Laurent Spinelli², Margitta Seeck²
et Christoph Michel¹

1 Functional Brain Mapping Laboratory, HUG/UNIGE,
Genève

2 Unité d'évaluation préchirurgicale de l'épilepsie,
HUG, Genève

Résumé

La possibilité d'enregistrer l'EEG dans l'environnement magnétique de l'IRM a suscité un intérêt grandissant ces dernières années. Son application clinique principale est l'épilepsie. Cette technique non invasive permet de localiser les régions dont l'activité hémodynamique enregistrée par IRMf correspond aux événements épileptiques détectés sur l'EEG. Grâce aux améliorations techniques considérables, il est désormais possible de corriger les artefacts liés à l'environnement magnétique sur l'EEG et ainsi d'acquérir en continue l'EEG et l'IRMf. Toutefois, l'IRMf/EEG a des limites imposées par le modèle de réponse hémodynamique caractérisant le couplage neurovasculaire entre décharges épileptiques et la modification de perfusion cérébrale. De plus, l'activité épileptique peut se propager très rapidement ce qui rend difficile la caractérisation du foyer par rapport aux zones de propagation. Ainsi l'interprétation des cartes d'activations en IRMf peut être délicate et nécessiter l'emploi de techniques complémentaires telles que la localisation de sources électriques. L'IRMf/EEG est une méthode non invasive très prometteuse pour les investigations préchirurgicales en épilepsie. La combinaison de ces méthodes non invasives pourrait alors devenir un outil intéressant pour l'identification du foyer épileptique lors des évaluations préchirurgicales tout en se rapprochant des performances des explorations intra-cérébrales.

Epileptologie 2009; 26: 11 – 20

Mots clés : Epilepsie, IRMf-EEG, réponse BOLD, localisation de sources, couplage neurovasculaire

Simultaneous EEG and Functional MRI Used for Epilepsy

The possibility to record EEG in the magnetic environment of MRI has given rise to a growing interest for these last years. Its main clinical application is epilepsy. This non invasive technique allows identifying regions in which hemodynamic activity recorded with fMRI is associated with epileptic events detected with EEG. With the recent technical advances, it is now possible to correct magnetic related artefacts from the EEG and to

record continuously EEG and fMRI. However, fMRI/EEG has limitations imposed by hemodynamic response model characterising neurovascular coupling between epileptic discharges and cerebral perfusion modification. Moreover, electrical activity propagates very quickly and makes it difficult to identify epileptic focus from propagation network. fMRI/EEG is a promising non invasive method for presurgical investigations in epilepsy. Due to the heterogeneity of the neurovascular coupling, interpretation of the activation maps remains difficult and needs the use of complementary methods such as electrical source imaging. Combination of these non invasive methods could thus become an interesting tool for the identification of the epileptic focus in the framework of presurgical epilepsy evaluations.

Key words: Epilepsy, EEG-fMRI, BOLD response, sources localisation, neurovascular coupling

Simultanes EEG und funktionelles MRI in der Epilepsie

Die Möglichkeit, EEG im magnetischen Feld des MRI aufzunehmen, hat in den letzten Jahren ein grosses Interesse an der Kombination dieser beiden Messverfahren wachsen lassen. Die Hauptanwendung liegt in der Epileptologie. Die nicht-invasive Technik erlaubt es, Hirnregionen zu identifizieren, in denen hämodynamische Aktivitäten an epileptogene Ereignisse gekoppelt sind. Dank neuester technischer Innovationen ist es möglich, MR-Artefakte im EEG zu korrigieren und fortlaufend EEG und fMRI aufzunehmen. Dennoch, fMRI/EEG ist limitiert durch das gewählte hämodynamische Modell, welches die neurovaskuläre Koppelung zwischen epileptogenen Entladungen und zerebralen Perfusionsveränderungen beschreibt. Darüber hinaus propagiert die elektrische Aktivität sehr schnell, und die Differenzierung zwischen Fokus und Propagations-Netzwerk ist mit dem fMRI wegen der limitierten zeitlichen Auflösung alleine oft schwierig. Komplementäre Methoden wie die Quellenlokalisierung ausgehend vom hochauflösenden EEG sind deshalb ein interessanter Ansatz, um die hohe räumliche Auflösung des fMRI mit der hohen zeitlichen Auflösung des EEG zu vereinen und so den primären Fokus von propagierenden Arealen zu differenzieren.

Schlüsselwörter: Epilepsie, fMRI-EEG, BOLD-Antwort, Quellenlokalisierung, neurovaskuläre Koppelung

Introduction

Pour les patients épileptiques pharmacorésistants candidats à la chirurgie résective, l'identification de la zone épileptogène est cruciale pour le succès de la chirurgie. Malgré l'utilisation de plusieurs méthodes d'imagerie complémentaires, la localisation rigoureuse de cette zone n'est pas toujours évidente. La possibilité d'acquérir simultanément l'EEG et l'IRMf offre l'opportunité de bénéficier des avantages de chacune de ces méthodes.

En effet, malgré une excellente résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde et l'utilisation d'un grand nombre d'électrodes, la reconstruction de sources à base de l'EEG souffre d'une résolution spatiale relativement faible notamment au niveau des structures profondes qui jouent un rôle fondamental en épilepsie. L'IRM fonctionnelle quant à elle, peut détecter des modifications hémodynamiques avec une sensibilité spatiale homogène de l'ordre de 2 à 3 millimètres, mais avec une résolution temporelle relativement faible.

Le couplage de l'IRMf et de l'EEG apparaît alors comme un outil non invasif très prometteur pour localiser les régions dont les caractéristiques hémodynamiques sont corrélées à l'activité paroxystique enregistrée avec l'EEG. Dans le cadre des évaluations préchirurgicales de l'épilepsie, cette nouvelle technique pourrait potentiellement permettre de se rapprocher des performances des enregistrements intracérébraux tout en restant non invasif.

Principe de l'IRMf/EEG

L'IRMf permet de localiser les régions cérébrales dont les variations de l'activité hémodynamique sont induites par des événements d'origine neuronale pendant une condition expérimentale, par rapport à une condition de contrôle. C'est une méthode fréquemment utilisée pour réaliser des études cognitives permettant un contrôle par l'expérimentateur des conditions expérimentales et de repos. La technique la plus courante utilise l'effet BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) [1] dont le principe repose sur les variations de débit et de flux sanguins, et sur les propriétés magnétiques de l'hémoglobine. En effet, l'hémoglobine chargée d'acheminer l'oxygène depuis les poumons jusqu'au cerveau est rencontrée sous deux formes : l'oxyhémoglobine (HbO₂) et la désoxyhémoglobine (Hb). L'oxyhémoglobine qui transporte des molécules d'oxygène a des propriétés diamagnétiques comme la plupart des tissus biologiques alors que la désoxyhémoglobine qui est dépourvue d'oxygène est paramagnétique. Lors de l'activation d'une population neuronale, le besoin en oxygène de ces neurones est plus important. Cette modification de la consommation

en oxygène entraîne une augmentation locale du flux sanguin par vasodilatation qui est beaucoup plus importante que l'accroissement de la consommation en oxygène. Ce découplage entre les variations du débit sanguin et de la consommation en oxygène engendre une diminution de la concentration en désoxyhémoglobine dans les régions activées. Ce processus induit une modification de la susceptibilité magnétique et donc une augmentation du signal RMN enregistré. Toutefois, cette évolution n'est pas immédiate et la variation de signal BOLD n'est qu'un effet indirect de l'activation neuronale. La variation de signal BOLD associée à une stimulation ponctuelle peut être modélisée par la fonction de réponse hémodynamique (HRF : Hemodynamic Response Function) [2]. Cette fonction est l'équivalent de la réponse impulsionnelle d'un filtre linéaire et caractérise les processus hémodynamiques mis en jeu. Afin d'étudier les variations hémodynamiques au cours du temps, des acquisitions de la totalité du volume cérébral sont répétées de façon très rapide. Les séquences IRM de type « Echo-Planar Imaging » (EPI) [3] sont les plus fréquemment utilisées en IRM fonctionnelle. Ces séquences très rapides permettent d'obtenir des images entières du cerveau pondérées en T2* en seulement une à trois secondes.

En IRMf, nous recherchons donc les voxels dont la variation de signal est significativement corrélée à la condition expérimentale après prise en compte de la HRF. Pour ces voxels, le signal BOLD recueilli peut augmenter (corrélation positive) ou diminuer (corrélation négative) par rapport à la ligne de base. Nous parlons alors respectivement d'activations ou de désactivations.

Pour les acquisitions IRMf couplées à l'EEG réalisées chez les patients épileptiques, la condition expérimentale est déterminée par la survenue d'une décharge épileptique sur l'EEG alors que la condition de contrôle correspond à une période durant laquelle l'EEG est normal. Étant donné que l'enregistrement d'une crise dans l'IRM est difficilement réalisable, ce sont généralement les activités intercritiques qui servent de marqueurs des événements d'intérêts en IRMf/EEG. Les événements épileptiques extraits de l'EEG sont ensuite convolués par la fonction de réponse hémodynamique (HRF) afin de modéliser la variation de signal BOLD attendue dans les régions cérébrales générant cette activité électrique.

L'acquisition simultanée de l'EEG et de l'IRMf dure environ 30 minutes afin de s'assurer que suffisamment de pointes intercritiques seront enregistrées pendant l'examen. Le patient doit donc être confortablement installé dans l'IRM et a pour instruction de rester immobile. L'acquisition d'une IRM anatomique est nécessaire pour superposer la localisation des réseaux épileptiques obtenue par IRMf sur l'anatomie cérébrale afin d'obtenir une localisation précise en trois dimensions.

Enregistrements de l'EEG dans un milieu magnétique

L'EEG qui permet d'enregistrer des différences de potentiel électrique de l'ordre du microvolt est un outil extrêmement sensible aux perturbations mécaniques et électromagnétiques du milieu extérieur et aux différents mouvements du patient (saccades oculaires, déglutition, contractions musculaires, respiration, ...). L'acquisition de l'EEG dans un milieu aussi hostile que l'environnement magnétique de l'IRM semble alors relever du défi. Un certain nombre de précautions sont donc indispensables pour recueillir des données exploitables tout en assurant la sécurité du patient et le bon déroulement de l'examen.

Sécurité du patient et qualité des enregistrements

Un courant électrique induit peut être créé sur l'EEG par une variation du champ magnétique ou par un simple mouvement des câbles ou des électrodes dans le champ magnétique. Dans notre cas, le champ magnétique statique de l'IRM a une valeur considérable (1,5 ou 3 Tesla) et le moindre mouvement des conducteurs électriques peut induire des courants, remettant en cause la qualité des enregistrements et la sécurité du patient.

En prenant le soin de bien immobiliser les câbles et les électrodes dans le scanner tout en évitant les boucles et en utilisant des résistances de protection avant chaque électrode, aucun échauffement n'est mesurable [4].

Artefacts engendrés sur l'EEG par l'environnement magnétique

Malgré l'ensemble des précautions prises pour limiter les mouvements du sujet et des câbles, deux principaux artefacts subsistent et dégradent fortement les enregistrements EEG. Il s'agit, d'une part, des artefacts liés aux battements cardiaques et, d'autre part, des artefacts engendrés par l'acquisition des images IRM.

Les artefacts cardiaques appelés ballistocardiogramme [5] sont causés par le léger mouvement de la tête qui suit chaque battement cardiaque lorsque le patient est allongé [6]. Localement, les électrodes situées à proximité d'une artère peuvent être sujettes à un mouvement supplémentaire. En vertu de la loi de Faraday, des forces électromotrices induites prennent donc naissance au niveau de chaque voie de l'EEG à la suite de chaque battement cardiaque. Ces artefacts proportionnels à l'intensité du champ magnétique statique peuvent facilement atteindre des amplitudes supérieures à 100 μ V. Toutefois, l'amplitude du ballistocardiogramme semble être très variable d'un sujet à l'autre

pouvant ainsi être très ample et très gênant pour certains, alors qu'il est à peine perceptible pour d'autres. L'aspect de ces artefacts peut parfois ressembler à celui des pointes intercritiques et il devient alors très difficile de les différencier. Malgré la non-stationnarité et l'hétérogénéité de ces artefacts, de nombreuses méthodes ont été proposées pour tenter de les supprimer [5 - 9]. La plupart d'entre elles requièrent l'enregistrement de l'électrocardiogramme pour détecter précisément la survenue des battements cardiaques.

D'autres artefacts sont dus à l'acquisition des images IRM qui requiert l'émission d'ondes radiofréquences pour basculer les spins dans le plan transverse et l'utilisation de gradients de champ magnétique pour réaliser l'encodage spatial des images. Chacun de ces deux phénomènes peut produire des perturbations considérables sur le signal EEG [10, 11].

Les artefacts produits par les variations de champ magnétique nécessaires à l'acquisition des images sont problématiques car leur amplitude peut atteindre plusieurs millivolts. Ils occultent ainsi totalement le signal EEG pendant toute la durée de l'acquisition des images. Plusieurs méthodes ont été proposées pour supprimer ces artefacts et permettre de réaliser des acquisitions continues [7, 8, 10, 12, 13].

Le choix de l'algorithme de correction, aussi bien pour les artefacts cardiaques que pour les artefacts de gradients, est important pour la qualité du signal et dépend des paramètres expérimentaux (fréquence d'acquisition, intensité du champ magnétique, mouvements du sujet, ...) [14]. L'effet de la correction des artefacts de gradients et des artefacts cardiaques est illustré en **Figure 1**.

Acquisitions de l'IRMf

Les acquisitions déclenchées, ou « triggered », sur des événements épileptiques [15] ont été la première méthode utilisée pour étudier les modifications hémodynamiques suivant un événement épileptique sur l'EEG. Cette méthode bénéficie du fait que la réponse BOLD à une stimulation (ici, un événement épileptique) est maximale après un délai d'environ 5 secondes. Les acquisitions de type EPI sont donc déclenchées manuellement 2 à 3 secondes après l'apparition d'un événement épileptique sur l'EEG afin d'acquérir des images lorsque la variation de signal BOLD est optimale. De la même façon, des images sont aussi acquises alors qu'aucune anomalie n'est présente sur l'EEG pour être utilisées comme condition de contrôle. Par comparaison des images déclenchées sur un événement épileptique et des images de contrôle, il est ainsi possible de localiser les zones cérébrales dont la variation de signal BOLD est significative.

Le principal avantage de cette méthode est qu'il n'est pas nécessaire de corriger les artefacts de gradients sur l'EEG. Par contre, des événements intercritiques

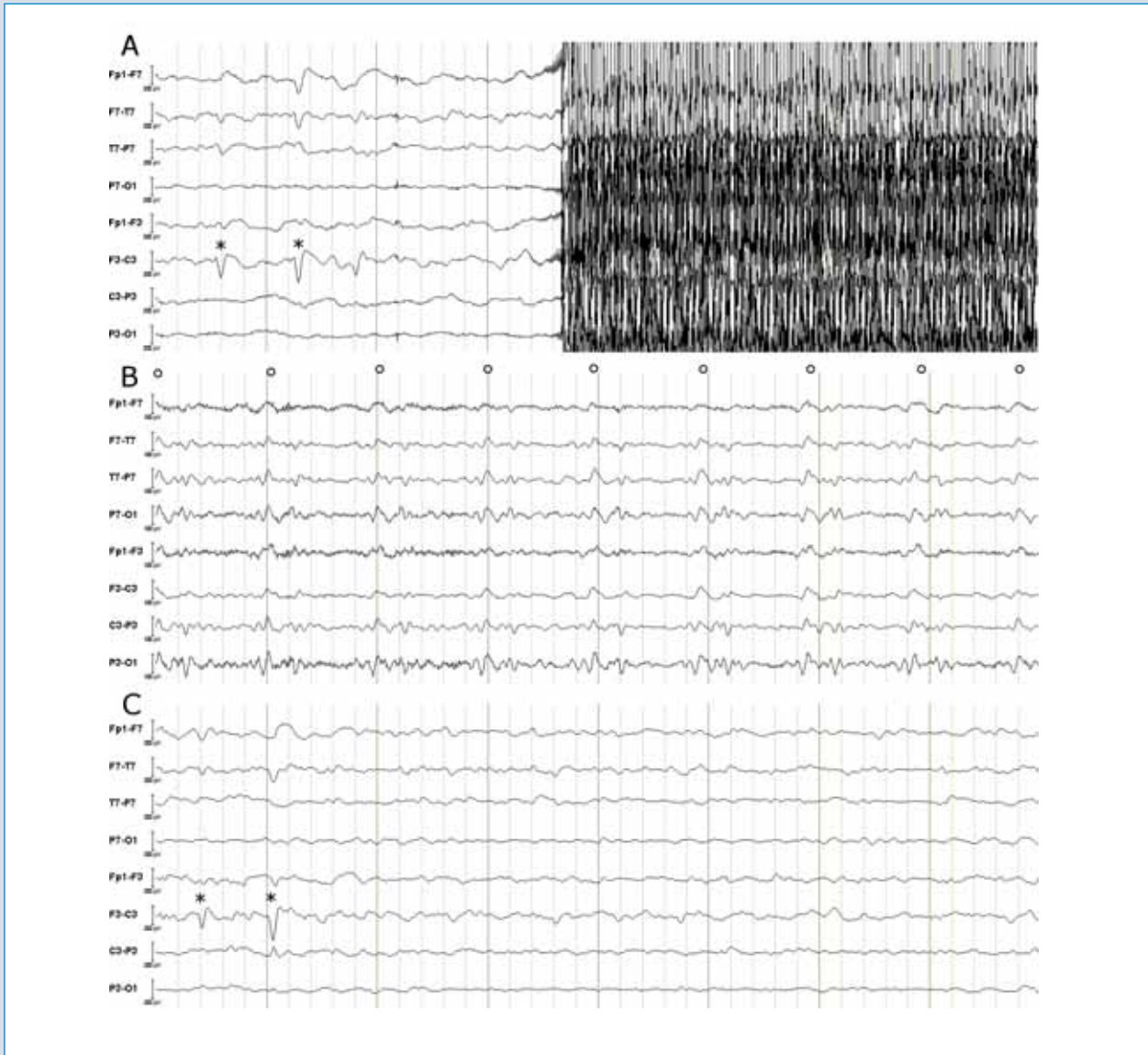


Figure 1 : Correction des artefacts liés à l'environnement magnétique. (A) Artefacts de gradients provoqués par l'acquisition des images IRMf. (B) Artefacts cardiaques (indiqué par un rond sur l'EEG) induits par chaque battement cardiaque. (C) EEG après correction des artefacts de gradients et des artefacts cardiaques. Des pointes intercritiques sont visibles sur F3-C3 (symbolisées par une étoile sur l'EEG).

peuvent être dissimulés par ces artefacts pendant les périodes d'acquisition des images correspondant à la condition expérimentale (déclenchement suite à une pointe intercritique) ou à la condition de contrôle (déclenchement sur un EEG normal). De plus, après chaque acquisition, un délai de quelques secondes doit être respecté avant de pouvoir lancer une nouvelle acquisition afin d'attendre le retour à l'équilibre des noyaux après l'excitation électromagnétique. Les examens réalisés avec ce type d'acquisition doivent donc durer longtemps pour avoir suffisamment d'images. Depuis qu'il existe des algorithmes performants pour corriger les artefacts de gradients, cette méthode a été abandonnée en faveur d'acquisitions continues.

Grâce à l'utilisation d'algorithmes efficaces conservant l'intégrité du signal d'origine neuronale, la qualité

de l'EEG enregistré pendant l'acquisition des images est satisfaisante et permet de détecter des pointes intercritiques ou la modulation des rythmes physiologiques. Ces méthodes de correction qui sont appliquées après l'examen offrent la possibilité de réaliser des acquisitions continues d'IRMf/EEG. Ce type d'acquisition permet de s'affranchir des inconvénients des acquisitions déclenchées, et ainsi de raccourcir considérablement la durée de l'examen.

Bilan des études réalisées en IRMf/EEG

Depuis la première acquisition simultanée d'IRMf/EEG chez l'homme [16], cette méthode non invasive a suscité un intérêt grandissant dans plusieurs domaines de recherche.

IRMf/EEG pour l'étude du sommeil

Quelques rares études ont utilisé l'IRMf/EEG pendant le sommeil. Une activation du lobe occipital et une désactivation du lobe frontal ont pu ainsi être mises en évidence pendant le sommeil paradoxal [17]. L'IRMf/EEG a aussi permis de caractériser différents types de spindles pendant le sommeil et de comparer leur localisation [18]. D'autres études ont concerné la stimulation auditive [19, 20] et la stimulation visuelle [21] pendant le sommeil. Ce type d'étude est confronté à la nuisance sonore générée par l'acquisition qui peut troubler le sommeil malgré l'utilisation de séquences plus silencieuses [17]. La deuxième difficulté vient de la durée des acquisitions qui peuvent atteindre 5 à 7 heures pour réaliser des enregistrements pendant le sommeil paradoxal.

IRMf/EEG et potentiels évoqués

De part leur faible amplitude qui requiert une excellente qualité du signal EEG, l'étude de Potentiels Evoqués (PE) en IRMf/EEG est assez délicate. Les PE obtenus dans l'IRM semblent similaires à ceux obtenus hors de l'IRM [22]. La plupart des études dédiées aux potentiels évoqués par IRMf/EEG se sont intéressées à la localisation spatiale de ceux-ci. La première étude de PE réalisée simultanément avec l'IRMf concernait les potentiels évoqués visuels [23]. Elle a montré que les sources électriques des potentiels évoqués correspondaient aux activations hémodynamiques en IRMf. Toutefois, les différentes composantes des potentiels évoqués peuvent être associées soit à une activation ou à une désactivation d'un point de vue hémodynamique [24].

IRMf/EEG et activité rythmique spontanée

Quelques études se sont intéressées à la localisation du rythme alpha par IRMf/EEG [25 - 28]. Ce rythme apparaît sur l'EEG, en particulier au niveau des régions postérieures, lorsque le sujet ferme les yeux [29]. Ces études ont mis en évidence une activation du thalamus et parfois du lobe occipital accompagnée par une désactivation des régions pariétales et frontales correspondant aux régions actives pendant l'état de repos conscient, appelé « default mode » [30]. Cet état correspond aux périodes pendant lesquelles le cerveau fonctionne sans consigne particulière.

IRMf/EEG en épilepsie

Le premier enregistrement d'une crise en IRMf a été rapporté par Jackson et collaborateurs [31]. Cette étude ne bénéficiait pas encore de l'enregistrement simultané de l'EEG, mais en comparant les images obtenues pendant la crise aux images de repos, elle a mis en évidence une variation de signal BOLD dans des zones proches du foyer épileptique. D'autres études, en IRMf seule, ont ensuite confirmé qu'il était possible d'observer une variation de signal BOLD concordante avec la localisation du foyer pendant les crises [32] ou même en dehors des crises [33]. Ces résultats montrent qu'il est possible de localiser les régions épileptiques en IRMf dans l'état critique ou intercritique. Pour augmenter la sensibilité de cette technique, un marquage temporel des crises avec l'EEG est nécessaire. L'IRMf/EEG critique est toutefois difficilement réalisable en routine clinique car le sujet doit rester parfaitement immobile pendant l'acquisition et la probabilité d'occurrence d'une crise, pendant l'examen, est généralement assez faible.

Les épilepsies généralisées idiopathiques, et plus particulièrement les épilepsies de type absence, sont néanmoins une exception étant donné que ce type de crises ne provoque généralement pas de mouvement particulier et que la fréquence des crises est souvent élevée. De plus, l'activité critique se présente sous forme de bouffées d'ondes rythmiques très amples aisément détectables, même sur un EEG de qualité médiocre. C'est pourquoi plusieurs études se sont intéressées aux épilepsies généralisées idiopathiques et ont montré des résultats assez similaires. La plupart d'entre elles ont permis de mettre en évidence une activation du thalamus et une désactivation très étendue de la majeure partie du cortex, particulièrement des lobes pariétaux et frontaux [34 - 38]. Les désactivations corticales observées coïncident avec les régions qui sont actives pendant l'état de conscience [37]. Les désactivations correspondent alors à une baisse de signal dans les régions impliquées dans l'état de repos conscient concordant avec l'état d'absence du patient. Les résultats obtenus en IRMf/EEG pour les épilepsies généralisées idiopathiques apparaissent alors cohérents avec l'implication du système thalamo-cortical dans ce type de crises.

La plupart des études se sont toutefois intéressées aux épilepsies focales en période intercritique. Les premières études intercritiques ont été réalisées en acquisitions déclenchées [15, 39 - 44]. Ces études mesurent la différence de signal BOLD entre des images acquises juste après l'apparition d'une décharge intercritique et des images acquises au repos. Lorsque des activations significatives sont obtenues, celles-ci sont généralement concordantes avec la localisation du foyer sur l'EEG. L'étude regroupant le plus grand nombre de patients en acquisition déclenchée a été réalisée par Krakow et collaborateurs [39]. Parmi les 24 patients inclus, des activations significatives ont été détectées pour

seulement 14 patients. Ces activations étaient concordantes pour 12 d'entre eux et discordantes pour les 2 patients restants.

L'utilisation d'acquisitions continues s'est alors imposée comme une méthode incontournable pour augmenter la sensibilité de ces examens. La plupart des études, présentées dans la littérature pour cartographier la réponse BOLD relative aux pointes intercritiques, ont été réalisées par les équipes de Montréal et de Londres. A Montréal, Aghakhani et collaborateurs ont dressé un bilan des examens IRMf/EEG continus réalisés chez 64 patients souffrant d'épilepsie focale [45]. Parmi ces patients, l'EEG de 24 d'entre eux ne présentait pas d'activité épileptique intercritique pendant l'acquisition. Pour ces patients, il n'était donc pas possible d'analyser les données et de dresser des conclusions quant à la localisation du foyer épileptogène. Les 40 patients restant ont été divisés en deux groupes : (i) les patients dont les pointes intercritiques étaient focales ; (ii) les patients dont les décharges intercritiques étaient bilatérales et synchrones. Pour le premier groupe, 45 % des examens ont révélé une variation significative du signal BOLD alors que pour le deuxième groupe, tous les examens ont permis d'obtenir une variation significative de signal. A Londres, Salek-Haddadi et collaborateurs ont publié un bilan sur 63 patients atteints d'épilepsie focale [46]. Pour 40 % des patients étudiés, aucune activité intercritique n'a pu être enregistrée pendant toute la durée de l'examen. Parmi les 60 % de patients chez qui des événements intercritiques ont pu être identifiés, seulement un tiers d'entre eux ont présentés des activations concordantes avec leur type d'épilepsie. Pour les autres examens, soit aucune variation significative du signal BOLD n'a été observée en corrélation avec les pointes intercritiques localisées, soit les activations étaient partiellement ou entièrement discordantes avec les résultats attendus.

Limitations de l'IRMf/EEG

Les résultats obtenus en IRMf/EEG montrent des limites. Le faible nombre d'examen concordants avec la localisation présumée du foyer épileptique suggère, entre autres, la nécessité de mieux comprendre le couplage entre activité épileptique et variation du signal hémodynamique. Le développement de l'IRMf/EEG passe donc sans doute par une meilleure caractérisation de la réponse hémodynamique estimée pour des tâches de stimulation sensorielle chez le volontaire sain [47].

Modification de la réponse hémodynamique chez les patients épileptiques

Plusieurs études utilisant différentes réponses hémodynamiques chez les patients épileptiques ont suggéré une modification significative de la réponse hémody-

namique par rapport à la réponse canonique habituellement observée lors des tâches cognitives chez des volontaires sains [48, 49].

Pour certains patients, nous pouvons observer une réponse hémodynamique en avance par rapport à la réponse canonique, pouvant même aller jusqu'à une précérence de la réponse hémodynamique sur l'activité épileptique [50, 51]. Une première hypothèse permettant d'expliquer ce phénomène serait que les variations de débit sanguin cérébral enregistrées avec le contraste BOLD pourraient être une cause plutôt qu'une conséquence de l'activité épileptique [52, 53]. Une seconde hypothèse serait qu'un événement invisible sur l'EEG se déroule avant l'apparition de l'événement épileptique sur l'EEG. Il pourrait s'agir d'une activation des structures profondes ou d'une activation non synchronisée d'une population de neurones. Une dernière explication pourrait être qu'un événement non neuronal, invisible à l'EEG, soit à l'origine de la variation hémodynamique observée. Des études récentes suggèrent que la glie, et en particulier les astrocytes, pourrait être impliquée dans l'épilepsie et dans le contrôle du débit sanguin cérébral [54 - 56].

Pour d'autres patients, la réponse hémodynamique est plus lente suggérant une possible altération du couplage neurovasculaire qui ralentirait le mécanisme hémodynamique. Il a récemment été montré que, pour certains types d'épilepsie focale lésionnelle comme l'épilepsie du lobe méso-temporal, une perméabilité de la barrière hémato-encéphalique pendant les crises pouvait induire une angiogénèse et une modification de l'architecture vasculaire au niveau du foyer épileptique qui entraînerait un découplage neurovasculaire [57]. Certaines équipes ont commencé à s'intéresser au problème en étudiant le couplage entre la perfusion cérébrale et le signal BOLD. Ces études ont montré que bien qu'un découplage soit possible pour une activité intercritique de type pointe [58 - 61], le couplage entre le signal BOLD et le débit sanguin cérébral serait préservé pour les épilepsies généralisées idiopathiques [62 - 64].

La vasoréactivité cérébrale à l'hypercapnie est une technique qui pourrait être intéressante pour caractériser la réponse vasculaire cérébrale. L'hypercapnie entraîne normalement une augmentation du signal BOLD dans l'ensemble du cortex. Une région cérébrale ne répondant pas à l'hypercapnie ne fournira vraisemblablement pas de modifications du signal BOLD en IRMf et pourrait expliquer pourquoi nous n'obtenons pas d'activation en IRMf/EEG pour certains patients.

Signification des désactivations

La survenue d'une décharge épileptique, due à une activité synchrone d'une large population de neurones, est supposée induire une activation en IRMf. Pourtant, pour de nombreux patients, l'IRMf/EEG montre aussi

des désactivations qui sont souvent concordantes avec la localisation du foyer épileptique. Ceci est illustré en **Figure 2**, montrant les résultats de l'IRMf/EEG réalisée chez un patient épileptique dont l'IRM anatomique montre une large lésion pariétale gauche ainsi que le long du gyrus temporal supérieur. Ce patient a présenté une activité électrique interictale fronto-temporale gauche abondante pendant l'examen. Les voxels dont le signal IRMf corrélait négativement avec les pointes (donc une désactivation) ont été localisés en avant de la lésion et le long du gyrus temporal supérieur. L'interprétation physiologique de ces désactivations n'est pas évidente [65].

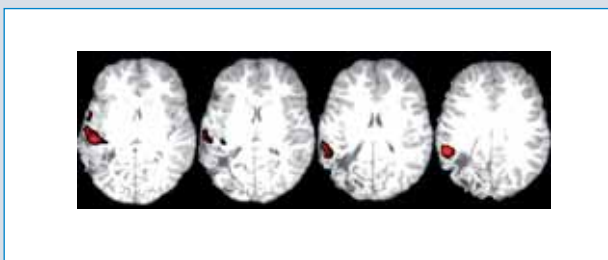


Figure 2 : Résultats de l'IRMf/EEG réalisée chez un patient épileptique dont l'IRM anatomique montre une large lésion pariétale gauche. Les nombreuses pointes frontales gauches enregistrées pendant l'IRM ont permis d'obtenir une désactivation à proximité de la lésion.

L'hypothèse la plus intuitive serait que les désactivations correspondent à une diminution du débit sanguin cérébral induit par une baisse de l'activité neuronale. Une autre possibilité serait que ces désactivations pourraient être dues à une forte augmentation de la consommation en oxygène pour laquelle l'augmentation du débit sanguin n'est pas suivie, en raison d'un couplage neurovasculaire anormal. Enfin, il peut être envisagé que des zones très actives, comme peut l'être un foyer épileptique, s'approprient le débit sanguin destiné aux aires voisines engendrant une désactivation à proximité du foyer.

Cette dernière explication n'est pas plausible pour les épilepsies absences pour lesquelles nous constatons généralement une désactivation très étendue mais une activation assez restreinte. Le couplage neurovasculaire ne semble pas en question non plus concernant ce type d'épilepsie [62 - 64] pour lesquelles seule l'hypothèse de diminution de l'activité neuronale reste plausible.

Concernant les épilepsies focales, une altération du couplage neurovasculaire [58 - 61] et la présence de zones très actives correspondant au foyer sont possibles. Nous ne pouvons donc pas connaître l'origine des désactivations pour les épilepsies focales sans comprendre les relations entre perfusion et consommation en oxygène chez le patient épileptique.

Activation des réseaux épileptiques

Les activations obtenues, après ajustement du modèle hémodynamique en fonction du patient sont souvent assez étendues et ne se limitent généralement pas à la zone épileptogène dans le cas des épilepsies focales.

L'activité épileptique peut se propager très rapidement dans les régions voisines, mais aussi dans des régions éloignées en utilisant des voies de propagation. Nous supposons donc que les activations obtenues correspondent aussi aux différentes régions dans lesquelles se propage l'activité épileptique de façon directe ou indirecte. Cette diffusion de l'activité épileptique dans les régions voisines de la zone épileptogène et dans les régions distantes via les fibres associatives a été observée chez l'animal [66, 67], chez le patient épileptique lors des enregistrements intracérébraux [68, 69], et lors de l'EEG du scalp [69].

Nous obtenons donc généralement des clusters d'activation cohérents avec la localisation du foyer mais aussi l'activation de régions qui peuvent être très éloignées de la zone épileptogène. Sans connaissance a priori de la localisation du foyer épileptique, il peut s'avérer difficile de tirer des conclusions.

La résolution temporelle de l'IRMf, de l'ordre de la seconde, ne peut donc pas permettre de cartographier la propagation de l'activité épileptique, qui intervient en quelques dizaines de millisecondes. Toutefois, la solution pourrait résider dans l'utilisation de cartes de paramètres hémodynamiques. En effet, nous pouvons supposer que le foyer épileptique a un comportement hémodynamique différent par rapport aux régions activées secondairement [70]. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la nature de cette modification pour pouvoir la localiser de façon fiable à l'aide des cartes hémodynamiques.

Perspectives

Par son manque de sensibilité temporelle qui induit souvent une activation étendue à l'ensemble du réseau épileptique, l'IRMf/EEG ne suffit pas à localiser précisément le foyer épileptique. Toutefois, son utilisation combinée à d'autres méthodes non invasive est très prometteuse.

Ainsi, l'utilisation des techniques d'ESI (Electromagnetic Source Imaging) peuvent permettre de localiser les sources intracérébrales génératrices de l'activité épileptique enregistrée sur le scalp [71]. Toutefois, la résolution du problème inverse nécessite un certain nombre d'a priori. En utilisant un nombre d'électrodes suffisant correctement réparties sur le scalp [72] et en choisissant un modèle de tête réaliste [73], l'ESI permet de localiser le foyer épileptique de façon fiable [74 - 76].

La localisation de sources est basée sur l'enregistrement des signaux électrophysiologiques alors que

L'IRMf repose sur l'acquisition d'un signal hémodynamique. La superposition de ces deux méthodes peut apporter des informations complémentaires importantes sur la localisation du foyer et sur la propagation de l'activité épileptique. Les résultats obtenus en IRMf et en ESI chez le même patient que la figure précédente sont présentés en **Figure 3**. Ces résultats montrent que l'ESI et l'IRMf donnent des renseignements complémentaires.

régions connectées. L'interprétation des cartes et la localisation du foyer épileptique peuvent alors être délicates. Son utilisation avec des techniques d'imagerie complémentaires telle que l'ESI permet d'obtenir une localisation plus précise de la zone épileptogène en superposant les différents résultats. L'IRMf/EEG pourrait alors devenir un outil incontournable pour les investigations préchirurgicales qui permettrait à la fois de localiser le foyer épileptique à enlever et les aires fonctionnelles à préserver.

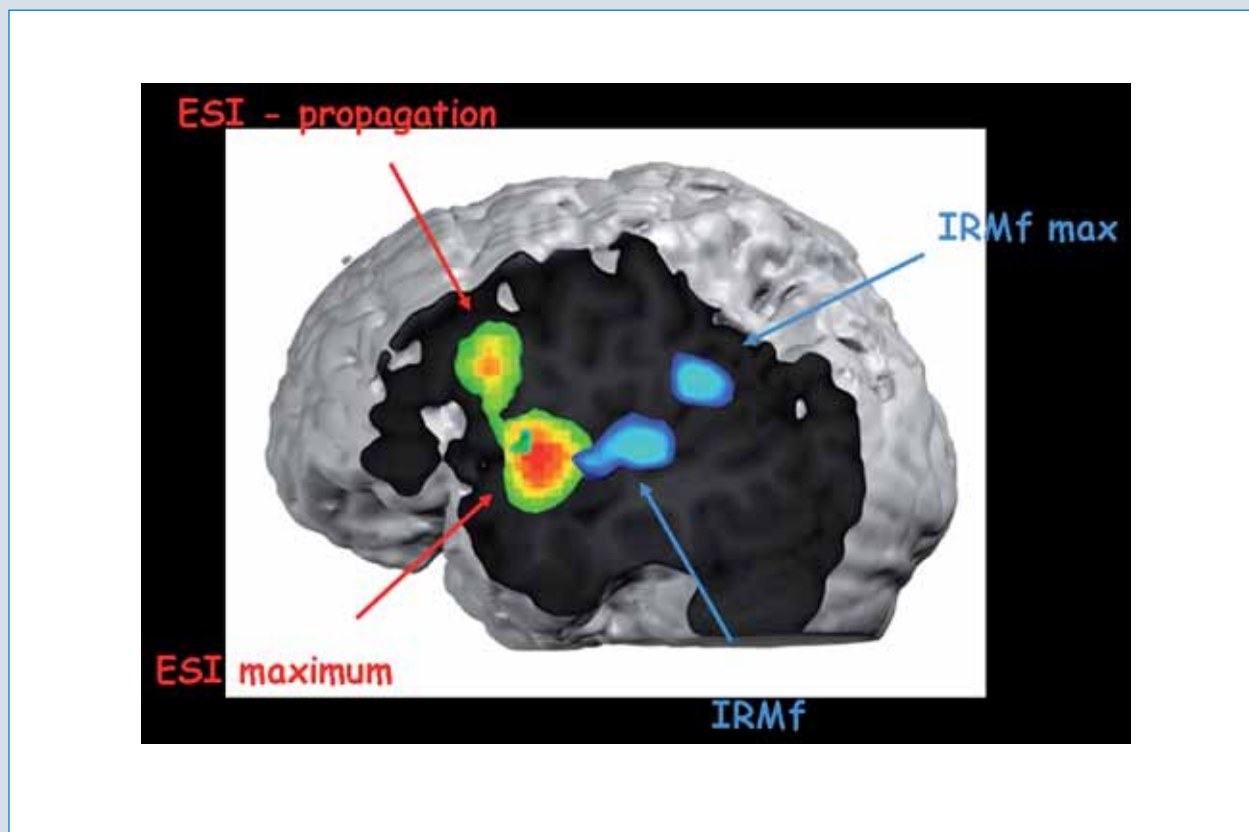


Figure 3 : Superposition de l'IRMf et de l'ESI (Electromagnetic Source Imaging) pour le même patient que sur la Figure 2. L'ESI et l'IRMf donne des informations complémentaires et se recouvrent partiellement.

Conclusion

L'IRMf/EEG peut être utilisée en tant qu'outil d'évaluation préchirurgicale en épilepsie à condition de ne pas négliger quelques points cruciaux de l'analyse des données. La correction des artefacts doit être rigoureusement contrôlée afin d'obtenir un EEG de qualité suffisante pour permettre une détection correcte des événements épileptiques. La pertinence des résultats requiert la prise en compte des éventuelles modifications des propriétés hémodynamiques. Cette technique permet aussi de caractériser les modifications hémodynamiques qui peuvent être induites par l'épilepsie.

Toutefois, les activations obtenues sont rarement restreintes au foyer épileptique et s'étendent à des

Références

1. Ogawa S, Tank DW, Menon R et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 5951-5955
2. Buxton RB, Wong EC, Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med* 1998; 39: 855-864
3. Stehling MK, Turner R, Mansfield P. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* 1991; 254: 43-50
4. Lazeyras F, Zimine I, Blanke O et al. Functional MRI with simultaneous EEG recording: feasibility and application to motor and visual activation. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 943-948
5. Bonmassar G, Purdon PL, Jaaskelainen IP et al. Motion and ballistocardiogram artifact removal for interleaved recording of EEG and EPs during MRI.

- Neuroimage* 2002; 16: 1127-1141
6. Allen PJ, Polizzi G, Krakow K et al. Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage* 1998; 8: 229-239
 7. Benar C, Aghakhani Y, Wang Y et al. Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 569-580
 8. Niazy RK, Beckmann CF, Lannetti GD et al. Removal of fMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets. *Neuroimage* 2005; 28: 720-737
 9. Srivastava G, Crottaz-Herbette S, Lau KM et al. ICA-based procedures for removing ballistocardiogram artifacts from EEG data acquired in the MRI scanner. *Neuroimage* 2005; 24: 50-60
 10. Hoffmann A, Jager L, Werhahn KJ et al. Electroencephalography during functional echo-planar imaging: detection of epileptic spikes using post-processing methods. *Magn Reson Med* 2000; 44: 791-798
 11. Negishi M, Pinus BI, Pinus AB, Constable RT. Origin of the radio frequency pulse artifact in simultaneous EEG-fMRI recording: rectification at the carbon-metal interface. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54: 1725-1727
 12. Allen PJ, Josephs O, Turner R. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage* 2000; 12: 230-239
 13. Sijbers J, Michiels I, Verhoye M et al. Restoration of MR-induced artifacts in simultaneously recorded MR/EEG data. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 1383-1391
 14. Grouiller F, Vercueil L, Krainik A et al. A comparative study of different artefact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI. *Neuroimage* 2007; 38: 124-137
 15. Warach S, Ives JR, Schlaug G et al. EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* 1996; 47: 89-93
 16. Ives JR, Warach S, Schmitt F et al. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87: 417-420
 17. Lovblad KO, Thomas R, Jakob PM et al. Silent functional magnetic resonance imaging demonstrates focal activation in rapid eye movement sleep. *Neurology* 1999; 53: 2193-2195
 18. Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G et al. Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 13164-13169
 19. Czisch M, Wehrle R, Kaufmann C et al. Functional MRI during sleep: BOLD signal decreases and their electrophysiological correlates. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 566-574
 20. Portas CM, Krakow K, Allen P et al. Auditory processing across the sleep-wake cycle: simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. *Neuron* 2000; 28: 991-999
 21. Born AP, Law I, Lund TE et al. Cortical deactivation induced by visual stimulation in human slow-wave sleep. *Neuroimage* 2002; 17: 1325-1335
 22. Kruggel F, Wiggins CJ, Herrmann CS, von Cramon DY. Recording of the event-related potentials during functional MRI at 3.0 Tesla field strength. *Magn Reson Med* 2000; 44: 277-282
 23. Bonmassar G, Anami K, Ives J, Belliveau JW. Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T fMRI. *Neuroreport* 1999; 10: 1893-1897
 24. Whittingstall K, Wilson D, Schmidt M, Stroink G. Correspondence of visual evoked potentials with fMRI signals in human visual cortex. *Brain Topogr* 2008; 21: 86-92
 25. Goldman RI, Stern JM, Engel J Jr, Cohen MS. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport* 2002; 13: 2487-2492
 26. Goncalves SI, de Munck JC, Pouwels PJ et al. Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: inter-subject variability. *Neuroimage* 2006; 30: 203-213
 27. Laufs H, Kleinschmidt A, Beyerle A et al. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *Neuroimage* 2003; 19: 1463-1476
 28. Moosmann M, Ritter P, Krastel I et al. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *Neuroimage* 2003; 20: 145-158
 29. Niedermeyer E. Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int J Psychophysiol* 1997; 26: 31-49
 30. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 676-682
 31. Jackson GD, Connelly A, Cross JH et al. Functional magnetic resonance imaging of focal seizures. *Neurology* 1994; 44: 850-856
 32. Krings T, Topper R, Reinges MH et al. Hemodynamic changes in simple partial epilepsy: a functional MRI study. *Neurology* 2000; 54: 524-527
 33. Detre JA, Sirven JI, Alsop DC et al. Localization of subclinical ictal activity by functional magnetic resonance imaging: correlation with invasive monitoring. *Ann Neurol* 1995; 38: 618-624
 34. Aghakhani Y, Bagshaw AP, Benar CG et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2004; 127: 1127-1144
 35. Archer JS, Abbott DF, Waites AB, Jackson GD. fMRI "deactivation" of the posterior cingulate during generalized spike and wave. *Neuroimage* 2003; 20: 1915-1922
 36. Hamandi K, Salek-Haddadi A, Laufs H et al. EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies. *Neuroimage* 2006; 31: 1700-1710
 37. Laufs H, Lengler U, Hamandi K et al. Linking generalized spike-and-wave discharges and resting state brain activity by using EEG/fMRI in a patient with absence seizures. *Epilepsia* 2006; 47: 444-448
 38. Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M et al. Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures. *Ann Neurol* 2003; 53: 663-667
 39. Krakow K, Lemieux L, Messina D et al. Spatio-temporal imaging of focal interictal epileptiform activity using EEG-triggered functional MRI. *Epileptic Disord* 2001; 3: 67-74
 40. Krakow K, Woermann FG, Symms MR et al. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 1999; 122(Pt 9): 1679-1688
 41. Lazeyras F, Blanke O, Perrig S et al. EEG-triggered functional MRI in patients with pharmacoresistant epilepsy. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 177-185
 42. Patel MR, Blum A, Pearlman JD et al. Echo-planar functional MR imaging of epilepsy with concurrent EEG monitoring. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1916-1919
 43. Seeck M, Lazeyras F, Michel CM et al. Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 508-512
 44. Symms MR, Allen PJ, Woermann FG et al. Reproducible localization of interictal epileptiform discharges using EEG-triggered fMRI. *Phys Med Biol* 1999; 44: N161-168
 45. Aghakhani Y, Kobayashi E, Bagshaw AP et al. Cortical and thalamic fMRI responses in partial epilepsy with focal and bilateral synchronous spikes. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 177-191
 46. Salek-Haddadi A, Diehl B, Hamandi K et al. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Res* 2006; 1088: 148-166
 47. Glover GH. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *Neuroimage* 1999; 9: 416-429
 48. Bagshaw AP, Aghakhani Y, Benar CG et al. EEG-fMRI of focal epileptic

- spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. *Hum Brain Mapp* 2004; 22: 179-192
49. Grouiller F, Vercueil L, Krainik A et al. Evaluation of the hemodynamic response function for interictal epileptiform discharges. 13th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 2007; *Neuroimage* 36: S54
 50. Hawco CS, Bagshaw AP, Lu Y et al. BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG. *Neuroimage* 2007; 35: 1450-1458
 51. Moeller F, Siebner HR, Wolff S et al. Simultaneous EEG-fMRI in drug-naive children with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1510-1519
 52. Federico P, Abbott DF, Briellmann RS et al. Functional MRI of the pre-ictal state. *Brain* 2005; 128: 1811-1817
 53. Weinand ME. Vascular steal model of human temporal lobe epileptogenicity: the relationship between electrocorticographic interhemispheric propagation time and cerebral blood flow. *Med Hypotheses* 2000; 54: 717-720
 54. Takano T, Tian GF, Peng W et al. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2006; 9: 260-267
 55. Tian GF, Azmi H, Takano T et al. An astrocytic basis of epilepsy. *Nat Med* 2005; 11: 973-981
 56. Rouach N, Koulakoff A, Abudara V et al. Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. *Science* 2008; 322: 1551-1555
 57. Rigau V, Morin M, Rousset MC et al. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007; 130: 1942-1956
 58. Breier JI, Mullani NA, Thomas AB et al. Effects of duration of epilepsy on the uncoupling of metabolism and blood flow in complex partial seizures. *Neurology* 1997; 48: 1047-1053
 59. Bruehl C, Hagemann G, Witte OW. Uncoupling of blood flow and metabolism in focal epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 1235-1242
 60. Fink GR, Pawlik G, Stefan H et al. Temporal lobe epilepsy: evidence for interictal uncoupling of blood flow and glucose metabolism in temporomesial structures. *J Neurol Sci* 1996; 137: 28-34
 61. Gaillard WD, Fazilat S, White S et al. Interictal metabolism and blood flow are uncoupled in temporal lobe cortex of patients with complex partial epilepsy. *Neurology* 1995; 45: 1841-1847
 62. Carmichael DW, Hamandi K, Laufs H et al. An investigation of the relationship between BOLD and perfusion signal changes during epileptic generalised spike wave activity. *Magn Reson Imaging* 2008; 26: 870-873
 63. Hamandi K, Laufs H, Noth U et al. BOLD and perfusion changes during epileptic generalised spike wave activity. *Neuroimage* 2008; 39: 608-618
 64. Stefanovic B, Warnking JM, Kobayashi E et al. Hemodynamic and metabolic responses to activation, deactivation and epileptic discharges. *Neuroimage* 2005; 28: 205-215
 65. Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C et al. Negative BOLD responses to epileptic spikes. *Hum Brain Mapp* 2006; 27: 488-497
 66. Biella G, Forti M, de Curtis M. Propagation of epileptiform potentials in the guinea-pig piriform cortex is sustained by associative fibres. *Epilepsy Res* 1996; 24: 137-146
 67. Khalilov I, Holmes GL, Ben-Ari Y. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1079-1085
 68. Catenoux H, Magnin M, Guenot M et al. Hippocampal-orbitofrontal connectivity in human: an electrical stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1779-1784
 69. Lantz G, Spinelli L, Seeck M et al. Propagation of interictal epileptiform activity can lead to erroneous source localizations: a 128-channel EEG mapping study. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 311-319
 70. David O, Guillemain I, Saille S et al. Identifying neural drivers and circuitry with functional MRI: An electrophysiological validation. *PLoS Biol* 2008; 6: 2683-2697
 71. Michel CM, Murray MM, Lantz G et al. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2195-2222
 72. Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L et al. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 63-69
 73. Spinelli L, Andino SG, Lantz G et al. Electromagnetic inverse solutions in anatomically constrained spherical head models. *Brain Topogr* 2000; 13: 115-125
 74. Michel CM, Lantz G, Spinelli L et al. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 71-83
 75. Plummer C, Harvey AS, Cook M. EEG source localization in focal epilepsy: where are we now? *Epilepsia* 2008; 49: 201-218
 76. Sperli F, Spinelli L, Seeck M et al. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia* 2006; 47: 981-990

Adresse de correspondance :
Dr Frédéric Grouiller, Ph.D.
Unité d'évaluation préchirurgicale de l'épilepsie
Service de Neurologie / HUG
Rue Micheli du Crest, 24
CH 1211 Genève 14
Tél. 0041 22 3728334
Fax 0041 22 3728475
Frederic.Grouiller@hcuge.ch