

François Lazeyras, PhD, Frank Henry, TRM, et Jacqueline Delavelle, MD, Service de Radiodiagnostic et Radiologie Interventionnelle, Département de Radiologie et Informatique Médicale, Hôpital Universitaire de Genève

Résumé

La localisation précise du foyer épileptique, en particulier lorsqu'il est extratemporal, est un pré requis à toute intervention chirurgicale des épilepsies réfractaires. Une meilleure identification et caractérisation du ou des foyers épileptiques, en terme de foyer primaire, secondaire et routes de propagation, restent le but principal du bilan préchirurgical de l'épilepsie. Dans ce contexte, la spectroscopie du proton (^1H -SRM) est particulièrement attractive car elle fournit des informations sur le niveau de certains métabolites tels que le N-acetyl-aspartate (marqueur neuronal), le pic de la choline ou encore l'acide lactique, témoin d'une activité neuronale anormale. Ainsi, la ^1H -SRM constitue un complément fonctionnelle à l'IRM anatomique, maintenant pratiquée en routine. Le rôle de la spectroscopie dans l'appréciation des épilepsies va certainement s'accroître dans le future avec d'une part l'émergence de techniques de quantification fiables, permettant d'accéder à d'autres composés comme la glutamine et le glutamate, et le développement de techniques d'imagerie spectroscopique.

Epileptologie 2004; 21: 130 – 134

Proton MR-spectroscopy in epilepsy

Precise localization of epileptic focus, especially in extra-temporal lobe epilepsy, is a prerequisite of all surgical therapy of pharmaco-resistant epilepsy. Better identification and characterization of seizure network, in term of primary, secondary focus and propagation routes remain the main goal of the presurgical epilepsy evaluation. In this context, proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) is particularly attractive as it provides in vivo information about metabolites level, such as N-acetyl-aspartate (neuronal marker), choline containing moieties or lactic acid, which reflects abnormal neuronal activity and/or cortical dysfunction. Therefore, ^1H -MRS constitutes a functional complement to anatomical MRI, and is nowadays well established clinically. The role of MR-spectroscopy in epilepsy will certainly increase in the near future with the advent of reliable quantification methods, allowing the assessment of other compounds like glutamine and glutamate as well as the development of spectroscopic imaging techniques.

* Remerciements

Les auteurs remercient Dominique Joliat pour son support technique. Ces travaux sont soutenus par le Fonds National de la Recherche Scientifique (No 2100B0-100717)

Introduction

Principes

Les principes physiques qui régissent la spectroscopie par résonance magnétique (SMR) sont les mêmes que ceux de l'IRM. Certains atomes, comme l'hydrogène (^1H), le phosphore (^{31}P), le fluor (^{19}F) ou encore le carbone (^{13}C) ont un noyau qui possède un moment magnétique, associé à son moment cinétique, ou spin. Ces moments magnétiques (au même titre qu'une boussole s'aligne sur les lignes du champ magnétique terrestre pour indiquer le Nord) vont s'aligner le long des lignes du champ magnétique (B_0) pour ainsi former une magnétisation macroscopique. Il est possible à l'aide d'une impulsion radiofréquence d'exciter cette magnétisation et de la détecter à l'aide d'une antenne réceptrice. La fréquence de cette impulsion est unique, d'où le terme de « résonance ». Cette fréquence propre dépend uniquement du facteur gyromagnétique du noyau (chaque atome aura sa fréquence propre de résonance) et du champ appliqué : c'est la relation de Larmor ($f = \gamma \times B_0$).

La spectroscopie du proton

Comme pour l'IRM, le noyau le plus utilisé en spectroscopie est celui de ^1H , ou proton. La spectroscopie du proton (^1H -SRM) est basée sur le fait que chaque atome ^1H lorsqu'il se trouve intégré à une molécule possède une fréquence de résonance légèrement déviée par rapport à celle de l'atome isolé. Ce petit déplacement (quelques dizaines de Hz), appelé « déplacement chimique », reflète la légère variation de champ magnétique local due à l'environnement électronique de la molécule. La ^1H -SMR permet ainsi de détecter différents composés chimiques *in vivo*.

La spectroscopie du proton, contrairement à celle des autres noyaux, nécessite la suppression des signaux de l'eau et de la graisse dont l'intensité est 1000 à 10000 fois supérieure à celle des métabolites à étudier. La suppression de l'eau se fait grâce à des méthodes

SRM appropriées et nécessite une excellente homogénéité de champ magnétique (B0) ainsi qu'un contrôle constant et rigoureux des paramètres instrumentaux. La suppression du signal de la graisse est difficile à réaliser et requiert des techniques particulières d'acquisition du signal (techniques d'editing). On comprend donc que le cerveau est un organe particulièrement approprié à la SRM du proton, car il ne contient pas de tissu graisseux.

Localisation

L'avantage majeur de la SRM du proton est sa sensibilité, qui permet une meilleure localisation spatiale, et la relative simplicité de sa mise en œuvre. En effet la SRM du proton utilise strictement le même équipement que l'IRM et aucune manipulation n'est nécessaire pour passer de l'une à l'autre. La SRM s'utilise en mode « monovoxel », qui interroge une seule région d'intérêt à la fois, ou en mode « multivoxel », dans lequel une large région est sélectionnée, région ensuite sub-divisée par une technique d'imagerie. On parle de « Chemical Shift Imaging », ou CSI. Son avantage principal est que les spectres de plusieurs régions adjacentes peuvent être acquis simultanément.

Quantification

Les systèmes commerciaux modernes effectuent les reconstructions automatiques des spectres. Il est aisé de revoir les résultats de spectroscopie définis sur les images anatomiques haute-résolution. Cependant, pour que la SRM devienne un outil clinique, il est nécessaire d'automatiser et de quantifier les métabolites mesurés. Bien que cette mesure soit en principe simple, car l'air des pics est proportionnelle à la concentration moléculaire, il n'en est pas de même *in vivo*. Les raisons principales sont un signal de faible intensité, présence de distorsions des pics dû à des imperfections techniques (homogénéité du champ magnétique, courant de Foucault, mauvaise suppression du signal de l'eau), superposition de résonances voisines, distorsion de la ligne de base. Ainsi, l'estimation des aires des pics par intégration n'est souvent pas possible, et des approches plus sophistiquées, utilisant des informations a priori, est nécessaire. Deux de ces méthodes sont largement utilisées, MRUI^[1] et LCModel^[2]. A Genève, nous avons adapté le LCModel, en utilisant le signal de l'eau comme référence interne^[3]. Finalement il est nécessaire d'obtenir ses propres valeurs normatives avant d'appliquer la SRM en routine.

Application de la SRM à l'épilepsie

Bien qu'historiquement, c'est la spectroscopie du ³¹P qui la première a été appliquée à l'épilepsie, la majorité des études utilise aujourd'hui la spectroscopie de proton (¹H-SRM). Une fois le signal de l'eau supprimé, la ¹H-SRM révèle les résonances des principaux métabolites du système nerveux central: N-acétyl-aspartate (NAA), créatine et phosphocréatine (Cre), les composés de choline^[4] et l'acide lactique (Lac). Des études de cultures cellulaires ont montrés que le NAA se trouve principalement dans les cellules neuronales^[5]. Ainsi, une diminution du NAA indique une perte ou une dysfonction neuronale. Cho et Cre se trouvent aussi bien dans les neurones que dans les cellules gliales, avec cependant une concentration plus élevée dans les cellules gliales^[5, 6]. Ces deux conditions sont présentes dans la sclérose de l'hippocampe. Aussi, une relative diminution du NAA par rapport à la choline et/ou à la Cre a été mise en évidence par de nombreux groupes, démontrant la sensibilité de la ¹H-SRM à localiser le foyer épileptique. La ¹H-SRM s'est révélée être un complément important aux techniques d'imagerie standards car elle permet de définir les régions qui montrent les atteintes métaboliques les plus sévères dans la location du foyer épileptique^[7]. Une augmentation du lactate en phase ictale a aussi été observée, qui peut refléter, avec une perte neuronale, une dysfonction neuronale dans les aires épileptogènes. Cette observation a été décrite en premier par Matthews et al. chez deux patients porteurs du syndrome de Rasmussen^[8].

Epilepsie méso-temporale (MTLE)

La ¹H-SRM des hippocampes permet de latéraliser correctement l'hémisphère atteint^[9-11]. En moyenne, 80 à 90% des patients avec un foyer temporal unilatéral montrent une diminution du rapport NAA/Cho ou NAA/(Cre+Cho) ipsilatéral au foyer. De telles diminutions ont aussi été observées chez des patients souffrant d'une épilepsie temporelle non-lésionnelle^[12], ce qui tend à montrer que la SRM est une technique sensible qui peut détecter des changements histopathologiques discrets. Notre propre série portant sur 28 patients avec épilepsie méso-temporale prouvée par histologie, a montré une diminution du rapport NAA de l'hippocampe dans 77% des cas^[13]. Couplé à la spectroscopie du cortex temporal, ce rapport s'élève à 89% (**Figure 1**).

A noter aussi, environ 50% des patients MTLE présentent des anomalies contralatérales. Sur une trentaine de MTLE^[14], nous avons conclu que les MTLE unilatérales sont souvent associées avec des anomalies métaboliques étendues, qui peuvent impliquer l'hippocampe contralatéral ainsi que les structures néocorticales temporales. Ces anomalies peuvent être réversibles^[15] et ne sont pas indicatrices d'une moins bonne issue chirurgicale^[16], ce qui plaide en faveur d'un effet de

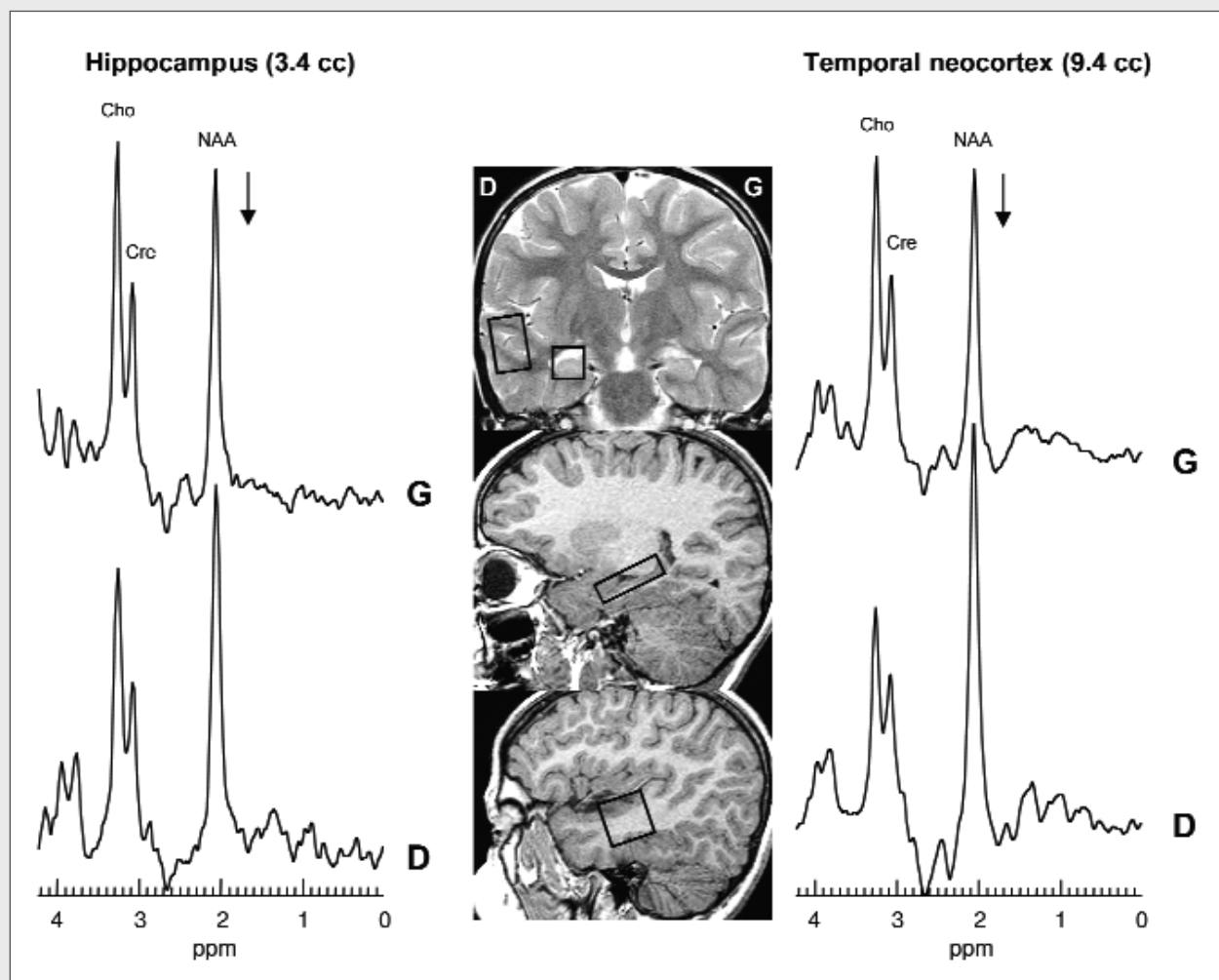


Figure 1. Examen 1H-SRM d'une épilepsie temporale gauche. Les niveaux des métabolites des hippocampes et du néocortex temporal mesurés chez un enfant de 7 ans, montrent une diminution du NAA et du rapport NAA/Cho de l'hippocampe gauche, en accord avec une sclérose mésiale. Le néocortex temporal gauche présente un niveau de NAA anormalement bas, témoin d'une atteinte du lobe temporal gauche.

propagation entre les lobes temporaux, plutôt qu'à l'existence d'un foyer secondaire dû à une activité ictale répétée.

Epilepsie extratemporale (ETLE)

Peu d'études spectroscopiques se sont intéressées aux épilepsies extratemporales [17,18]. La localisation et la latéralisation du foyer semblent moins favorables que dans le cas de MTLE, probablement dû à la difficulté de localiser correctement la zone épileptogène, et ainsi de définir la position du voxel d'une manière précise. Une solution consisterait à utiliser la spectroscopie en mode multivoxel (CSI), afin de couvrir une région anatomique plus étendue. Cependant cette méthode souffre encore d'artéfacts importants, dûs à la fonction de dispersion spatiale qui rend les données peu fiables et difficilement quantifiables. En général, les études ¹H-SRM montrent une atteinte étendue en dehors du foyer primaire [19]

et il est souvent nécessaire de recourir à plusieurs acquisitions afin de déterminer la région qui montre l'atteinte spectroscopique la plus importante (Figure 2). Une application clinique intéressante est à souligner: la détermination des tubers épileptogènes dans les cas de sclérose tubéreuse de Bourneville. Un autre signe important est la présence d'acide lactique dans un foyer actif. Nous avons pu suivre un patient présentant un status epilepticus occipital pendant la période critique et après contrôle complet de son épilepsie [20]. Cette étude a révélé une augmentation importante d'acide lactique et une diminution du NAA. Après contrôle des crises, les métabolites, excepté le NAA sont revenus à un niveau normal. Ces observations permettent de définir une fenêtre temporelle d'environ une semaine après le status épilepticus pendant laquelle l'acide lactique est encore visible localement. Une autre approche prometteuse consiste à guider le placement du voxel de ¹H-SRM sur la base de l'IRM fonctionnelle triggée par EEG [21]. Chez 5 patients, l'EEG-IRMf a pu mettre en évi-

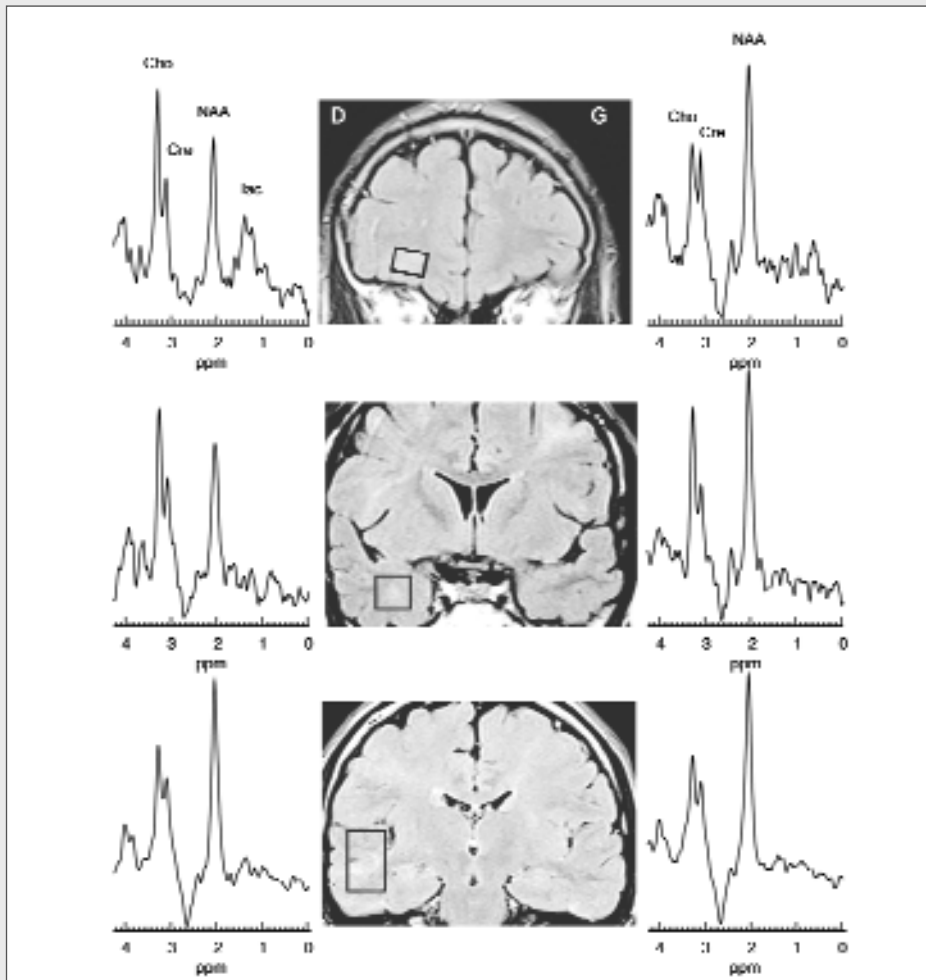


Figure 2. Exemple d'un examen SRM du proton d'une épilepsie extratemporale multifocale. Ce patient de 31 ans présente une sclérose tubéreuse de Bourneville dont plusieurs foyers sont visibles sur l'IRM. Les spectres montrent des atteintes distinctes, avec des niveaux proches de la norme dans le lobe temporal médian (rang du bas), une nette diminution du niveau de NAA dans le pôle antérieur du lobe temporal droit (rang du centre), ainsi que sur le foyer fronto-orbital droit (rang supérieur), qui suggèrent une atteinte neuronale importante. Le doublet du lactate (lac, à 1.3 ppm) est clairement visible, témoin d'une activité neuronale épileptique.

dence des aires d'activation discrètes, et a permis de guider le placement du voxel d'intérêt de la ^1H -SRM. Les données spectroscopiques ont montrés une nette diminution du rapport NAA/Cho ipsilatéral au foyer épileptique chez tous les patients. Ces résultats préliminaires suggèrent que la combinaison de l'EEG-IRMf et de la spectroscopie permet de mieux caractériser les foyers extratemporaux. Cependant, lorsque le foyer ne peut pas être mis en évidence par IRM ou IRMf, la ^1H -SRM à volume unique est souvent non conclusive dû au mauvais placement du voxel d'intérêt. Dans ce cas, une ^1H -SRM multivoxel devrait être appliquée. Cette approche permettrait d'une part de mieux localiser le foyer épileptique et d'autre part de déterminer l'étendue des dommages corticaux au voisinage du foyer. Sur une série limitée de patients, nous avons pu observer une diminution de NAA et parfois une augmentation de lactate locale (Figure 3).

Conclusions et perspectives

La spectroscopie du proton s'est avérée être un complément précieux à l'imagerie anatomique et fonctionnelle. La diminution du NAA et du rapport NAA/Cho, témoin de perte ou dysfonction neuronale,

permet de déterminer la latéralisation du foyer épileptique et d'évaluer les dommages corticaux éloignés du foyer. Grâce aux nouvelles techniques de quantification, il est maintenant possible de déterminer avec plus de précision des métabolites plus complexes comme la glutamine ou le glutamate. Enfin, afin d'obtenir une cartographie métabolite plus fiable, particulièrement au niveau cortical, il faudra développer de nouvelles reconstructions d'imagerie métabolite qui n'utilisent pas de reconstruction de Fourier. Ces progrès sont en cours et l'imagerie spectroscopique jouera un rôle important dans l'évaluation des patients épileptiques, au même titre que les autres modalités d'imagerie.

Références

1. Naressi A, Couturier C, Castang I et al. Java-based graphical user interface for MRUI, a software package for quantitation of in vivo/medical magnetic resonance spectroscopy signals. *Comput Biol Med* 2001; 31: 269-286
2. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993; 30: 672-679
3. Alger JR, Symko SC, Bizzi A et al. Absolute quantitation of short TE brain ^1H -MR spectra and spectroscopic imaging data. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 191-199
4. Lee D, Chung C, Hwang Y et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor:

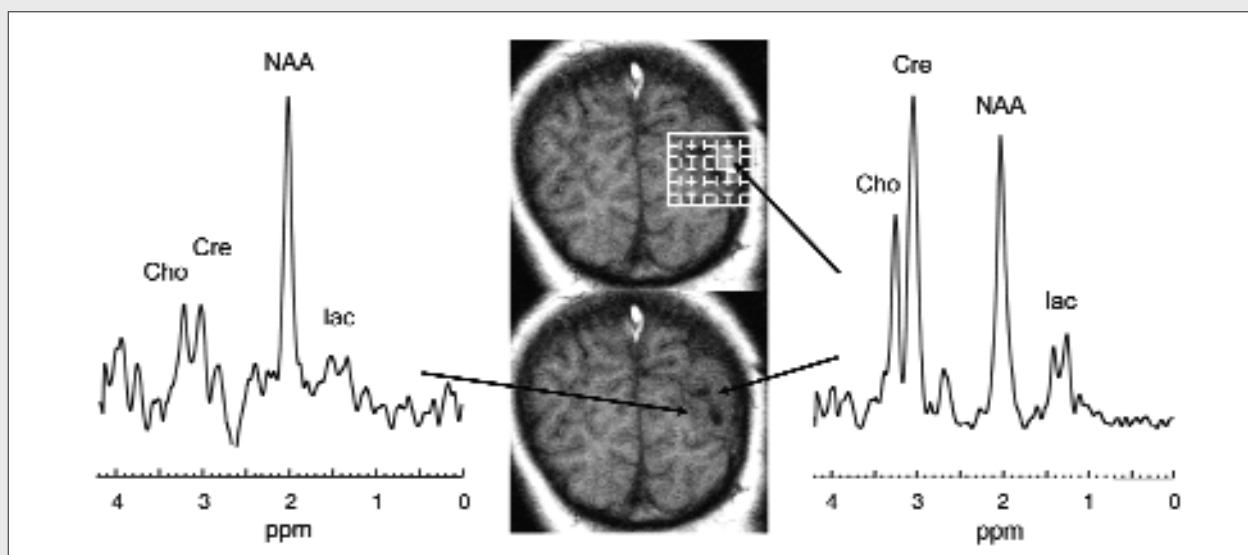


Figure 3. Chemical Shift Imaging (CSI) d'une lésion épileptogène occipitale gauche (ramollissement). Le mapping métabolite permet de distinguer une zone active (aire hachurée sur l'IRM) avec une présence de lactate et une zone mésiale moins atteinte. La réduction du niveau de NAA est souvent observée sur une région périphérique plus étendue que celle avec présence de lactate.

- radiological findings (including PET, SPECT, and MRS) and surgical strategy. *J Neurooncol* 2000; 47: 167-174
5. Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci* 1993; 13: 981-989
 6. Koller KJ, Zaczek R, Coyle JT. N-acetyl-aspartyl-glutamate: regional levels in rat brain and the effects of brain lesions as determined by a new HPLC method. *J Neurochem* 1984; 43: 1136-1142
 7. Hajek M, Dezortova M, Komarek V. ^1H MR spectroscopy in patients with mesial temporal epilepsy. *MAGMA* 1998; 7: 95-114
 8. Matthews PM, Andermann F, Arnold DL. A proton magnetic resonance spectroscopy study of focal epilepsy in humans. *Neurology* 1990; 40: 985-989
 9. Cendes F, Caramanos Z, Andermann F et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann Neurol* 1997; 42: 737-746
 10. Ende G, Laxer K, Knowlton R et al. Temporal lobe epilepsy: bilateral hippocampal metabolite changes revealed at proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1997; 202: 809-817
 11. Li L, Caramanos Z, Cendes F et al. Lateralization of temporal lobe epilepsy (TLE) and discrimination of TLE from extra-TLE using pattern analysis of magnetic resonance spectroscopic and volumetric data. *Epilepsia* 2000; 41: 832-842
 12. Connelly A, Van PW, Porter D et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 61-66
 13. Lazeyras F, Delavelle J, Blanke O et al. Hippocampal and temporal lobe ^1H -MRS in mesio-temporal lobe epilepsy with proven gliosis. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Glasgow, UK, 2001
 14. Zubler F, Seeck M, Landis T et al. Contralateral medial temporal lobe damage in right but not left temporal lobe epilepsy: a (^1H) magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1240-1244
 15. Hugg JW, Kuzniecky RI, Gilliam FG et al. Normalization of contralateral metabolic function following temporal lobectomy demonstrated by ^1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1996; 40: 236-239
 16. Knowlton R, Laxer K, Ende G et al. Presurgical multimodality neuroimaging in electroencephalographic lateralized temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997; 42: 829-837
 17. Stanley JA, Cendes F, Dubeau F et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 267-273
 18. Kikuchi S, Kubota F, Akata T et al. A study of the relationship between the seizure focus and ^1H -MRS in temporal lobe epilepsy and frontal lobe epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 455-459
 19. Li LM, Cendes F, Andermann F et al. Spatial extent of neuronal metabolic dysfunction measured by proton MR spectroscopic imaging in patients with localization-related epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 666-674
 20. Lazeyras F, Blanke O, Zimine I et al. MRI, (^1H) -MRS, and functional MRI during and after prolonged nonconvulsive seizure activity. *Neurology* 2000; 55: 1677-1682
 21. Zimine I, Lazeyras F, Seghier ML et al. Combined EEG-fMRI and ^1H spectroscopy in the localization of extratemporal epileptic activity. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Toronto, CA, 2003
- Correspondance à:**
François Lazeyras, PhD
 Hôpital Universitaire de Genève
 Département de Radiologie et
 Informatique Médicale
 Rue Micheli-du-Crest 24
 CH 1211 Genève 14
 Tel. 0041 22 372 71 22
 Fax 0041 22 372 70 72
 francois.lazeyras@sim.hcuge.ch