



Cartographie fonctionnelle du cerveau épileptique lors des évaluations préchirurgicales

Frédéric Grouiller

► To cite this version:

Frédéric Grouiller. Cartographie fonctionnelle du cerveau épileptique lors des évaluations préchirurgicales. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2008. Français. NNT : . tel-00326577

HAL Id: tel-00326577

<https://theses.hal.science/tel-00326577>

Submitted on 3 Oct 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier – Grenoble 1

École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement

Thèse de Doctorat

Discipline : Neurosciences

Spécialité : Signal et Imagerie en Médecine et Biomédecine

présentée et soutenue publiquement le 15 septembre 2008 par

Frédéric Grouiller

Cartographie fonctionnelle du cerveau épileptique lors des évaluations préchirurgicales

Thèse dirigée par Olivier DAVID

Composition du Jury :

Rapporteurs :	Dr Line GARNERO Pr Christoph MICHEL
Examineurs :	Dr Christian BÉNAR Pr Christian JUTTEN Pr Jean-François LE BAS Dr Olivier DAVID

*Thèse préparée au sein de l'équipe 5 du Grenoble Institut des Neurosciences - INSERM U836
« Neuroimagerie Fonctionnelle et Métabolique », Dir. : Christoph Segebarth*

« Quand l'émotion est plus forte que tout
Sans pouvoir exprimer ses sentiments
Le voltage explose et dans ma tête, je court-circuite tout
C'est comme l'éruption d'un volcan

Mon corps s'exprime comme un tremblement de terre
Je n'ai plus de son
Et la lumière est éteinte, malgré les yeux grands ouverts
Je me réveille inconsciemment sans vraiment voir à l'horizon

Doucement mes idées se remettent en place
Et je fais comme si de rien n'était
Lorsque je reviens à la surface
Je découvre un paysage qui n'est plus ce qu'il était

A l'extérieur je fuis, et à l'intérieur je me replie
La bête noire arrive avec un grand H, comme honte
Je continue dans un grand silence, comme si...
Avec un bête regard et un beau sourire, comme la Joconde

Mourir n'est rien à côté de souffrir
Car la souffrance, on la vit au quotidien
Et la mort n'est qu'un moment de transition pour partir
Et la société, sans comprendre, pour des banalités se plaint. »

Joël Coppens, *La Crise* extrait de *Poésie-thérapie*, éditions Orphée.

*Cette thèse est dédiée à la mémoire de mon père, **Rascal**
Que la maladie a brusquement emporté lors de ma première année de thèse.
Ce travail est l'aboutissement de son soutien et de ses encouragements.*

Ce travail de thèse, financé par une allocation de recherche ministérielle, a été réalisé au sein de l'équipe 5 (Neuroimagerie Fonctionnelle et Métabolique) du Grenoble Institut des Neurosciences (INSERM U836).

Je remercie chaleureusement **Christoph Segebarth** de m'avoir accueilli à bras ouverts dans cette équipe sympathique. Mes plus vifs remerciements sont destinés à **Olivier David** qui m'a confié un sujet passionnant et multidisciplinaire. Je lui suis reconnaissant de m'avoir fait confiance et de toujours avoir été disponible pendant ces trois ans.

Un grand merci à **Léa Garnero** et à **Christoph Michel** d'avoir pris le temps d'examiner ce manuscrit malgré leur emploi du temps chargé. Mes remerciements sont aussi destinés à **Christian Bénar**, **Christian Jutten** et **Jean-François Le Bas** pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail en acceptant de participer au jury de soutenance.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette thèse grâce à leurs suggestions et discussions. Je pense particulièrement à **Émilie Cousin** qui m'a initié à E-Prime et qui m'a aidé à développer les paradigmes cognitifs. Je remercie **Laurent Lamalle** pour son aide technique et pour sa rigueur lors de la mise au point de nos expérimentations. Un grand merci à **Alexandre Krainik** pour sa sympathie et son franc-parler mais aussi pour m'avoir aidé à percer les mystères du fonctionnement cérébral avec pédagogie. Je remercie également les épéptologues du CHU de Grenoble : **Sophie Hamelin**, **Lorella Minotti**, **Laurent Vercueil** et **Philippe Kahane** sans qui ce travail n'aurait pas pu être possible. Je dédie un merci particulier au biostatisticien, **Pierre Lafaye de Micheaux**, pour nos longues discussions sur les ICA.

Je me dois de remercier tous ceux sans qui les expérimentations n'auraient pas été possibles. Je suis très reconnaissant envers **tous les volontaires** qui ont accepté de me prêter leur cerveau pour réaliser quelques exercices de torture mentale et plus particulièrement envers **Lauren et Seb** qui ont pu constater l'inconfort des électrodes au contact de leur scalp. Je tiens à remercier **tous les patients** qui ont accepté de subir un examen d'IRMf/EEG pour leur patience et leur intérêt envers mes travaux de recherche. Enfin, je remercie **les techniciennes du laboratoire d'Exploration Fonctionnelle du Système Nerveux** pour le collage des électrodes EEG avant chaque examen ainsi que **les manipulateurs radio** pour leur aide lors de l'installation du patient et du matériel et pour leur patience pendant les acquisitions interminables.

Ce manuscrit aurait été beaucoup plus riche en fautes d'orthographe et en coquilles en tout genre sans la précieuse relecture de quelques courageux à qui je dois toute mon estime.

La réalisation d'une thèse est une période très difficile de la vie ... sauf si celle-ci est effectuée dans la convivialité, la bonne humeur et la sympathie. Je me dois donc de remercier **tous les membres de l'équipe 5 du GIN** (ex-U594) avec qui j'ai passé un agréable moment. Un merci plus particulier à tous ceux qui ont eu l'occasion de partager mon bureau et à tous les jeunes thésards insouciant~~s~~ de l'équipe. Une « dédicace spéciale » à **Blandine** pour sa « traversée » quotidienne du bureau pleine de gaieté, à **Émilie et Nadège** pour les parties de basket et les moments de fou-rire partagés ensemble, ainsi que pour leurs discussions formelles ou informelles avec une spécialisation particulière sur les derniers potins du GIN. Enfin, un merci assez particulier à **Honorine, Gilberte et Francis** pour leur présence quotidienne, leur discrétion et leur épanouissement.

Pour conclure cette liste non exhaustive, tout en gardant le meilleur pour la fin, je souhaite remercier profondément ma **famille** qui m'a soutenue dans mes études depuis bien longtemps. Je leur dois ce que je suis aujourd'hui par mon éducation mais aussi par leur financement. Je tiens à remercier de tout mon cœur, **Steph**, ma très chère femme qui a supporté mes irrégularités d'humeur et de nyctémère pendant cette thèse et en particulier au moment de la rédaction. Merci à elle d'avoir été présente et réconfortante quelques soient les circonstances.

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières	i
Résumé.....	vii
Abstract	ix
Liste des abréviations	xi
Introduction.....	1
Chapitre 1 : L'épilepsie	3
1. Introduction.....	3
a. Historique	3
b. Définitions	5
c. Épidémiologie.....	5
2. Neurophysiopathologie	6
a. Étiologie.....	6
b. Crises d'épilepsie.....	7
c. Activité intercritique.....	7
3. Classifications	7
a. Classification internationale des crises d'épilepsies (1981)	8
i. Crises partielles (ou focales)	8
ii. Crises généralisées.....	8
iii. Crises inclassables	9
b. Classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques (1989)	9
4. Traitements	10
a. Traitements pharmaceutiques	10
b. Chirurgie	10
i. Sélection des candidats.....	10
ii. Résection.....	11
iii. Déconnexion	11
iv. Pronostic	11
c. Autres traitements	12
i. La diète cétogène.....	12
ii. Le neurofeedback	12
iii. La stimulation du nerf vague	12
iv. La stimulation cérébrale profonde.....	12
Chapitre 2 : Les évaluations préchirurgicales	13
1. Mesure de l'activité neuronale.....	14

a.	Électroencéphalographie (EEG)	14
i.	Principe	14
ii.	Localisation de sources	18
iii.	Instrumentation	19
iv.	Déroulement d'un examen EEG en épilepsie.....	20
b.	Magnétoencéphalographie (MEG)	20
c.	Stéréo-électroencéphalographie (SEEG) et électrocorticographie (ECoG)	21
2.	Imagerie structurale	22
a.	Tomodensitométrie (TDM).....	22
b.	Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	24
3.	Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM)	26
4.	Imagerie fonctionnelle.....	27
a.	Tomographie par émission monophotonique (TEMP)	27
b.	Tomographie par émission de positons (TEP)	29
c.	IRM fonctionnelle (IRMf)	31
5.	Récapitulatif des méthodes utilisées pour les évaluations préchirurgicales.....	32
Chapitre 3 : Acquisitions IRMf et EEG simultanées		35
1.	Intérêts et principe de l'IRMf/EEG.....	35
a.	Intérêts	35
b.	Principe.....	35
2.	Instrumentation.....	36
a.	Dispositions particulières concernant l'EEG	37
b.	Sécurité du patient	38
c.	Déroulement de l'examen.....	39
3.	Artefacts liés au couplage des deux modalités.....	40
a.	Artefacts sur les images IRM	40
b.	Artefacts sur l'EEG	42
i.	Artefacts cardiaques	42
ii.	Artefacts liés à l'acquisition d'images	43
4.	Acquisitions IRMf.....	44
a.	Acquisitions déclenchées	44
b.	Acquisitions entrelacées.....	45
c.	Acquisitions continues.....	45
5.	Bilan des études réalisées en IRMf/EEG	46
a.	IRMf/EEG pour l'étude du sommeil.....	46
b.	IRMf/EEG et potentiels évoqués	46
c.	IRMf/EEG et activité rythmique spontanée.....	46

d. IRMf/EEG en épilepsie	47
Chapitre 4 : Cartographie des aires fonctionnelles	51
1. Quelques systèmes fonctionnels importants	52
a. Le système visuel.....	52
b. La motricité	53
c. Le langage.....	54
d. La mémoire.....	55
2. Les paradigmes développés.....	56
a. Vision	56
b. Motricité.....	57
c. Langage	58
i. Détection de rimes.....	58
ii. Catégorisation Vivant/Non Vivant	59
d. Encodage mnésique	60
i. Encodage de scènes visuelles	61
ii. Encodage de mots.....	62
iii. Encodage de visages	62
3. Méthodes d'acquisitions et traitements	63
a. Volontaires	63
b. Acquisitions	64
i. Séquences fonctionnelles	64
ii. Séquences anatomiques	64
c. Traitements	64
i. Prétraitements	65
ii. Convolution par la réponse hémodynamique	66
iii. Modèle Linéaire Général (MLG).....	67
iv. Seuillage des cartes statistiques	71
4. Résultats sur sujets sains.....	72
a. Vision	72
b. Motricité.....	72
c. Langage	74
i. Détection de rimes.....	74
ii. Catégorisation Vivant/Non Vivant	75
d. Encodage mnésique	75
i. Encodage de scènes visuelles	75
ii. Encodage de mots.....	76
iii. Encodage de visages	76

Chapitre 5 : Suppression des artefacts sur l'EEG acquis en environnement magnétique	79
Objectifs.....	79
Conclusion	95
Chapitre 6 : Imagerie de l'activité spontanée par IRMf.....	97
1. Dispositif expérimental pour les enregistrements simultanés de l'EEG et de l'IRMf	97
a. EEG	97
i. Électrodes.....	97
ii. Amplificateur.....	100
iii. Acquisition.....	100
iv. Visualisation	102
v. Conversion des données EEG brutes en structure Matlab	102
b. IRM	103
i. Installation	103
ii. Séquences utilisées	104
2. Imagerie de l'activité physiologique	105
a. Activité physiologique sur l'EEG	105
i. Delta (inférieur à 3 Hz)	105
ii. Thêta (4 à 7 Hz)	105
iii. Alpha (8 à 12 Hz)	105
iv. Bêta (12 à 30 Hz)	106
v. Gamma (supérieur à 30 Hz)	106
b. Imagerie du rythme alpha en IRMf/EEG chez les sujets sains	106
i. Génération et localisation du rythme alpha	107
ii. Acquisitions et protocole expérimental	107
iii. Traitements des données.....	107
iv. Résultats.....	108
3. Imagerie de l'activité épileptique	110
a. Recrutement.....	110
b. Activité paroxystique sur l'EEG.....	111
c. Création d'un régresseur pour l'IRMf/EEG	112
d. Traitement des images fonctionnelles	113
e. IRMf/EEG chez les patients épileptiques	113
Chapitre 7 : Optimisation de la réponse hémodynamique aux pointes intercritiques	117
Objectifs.....	117
Conclusion	149
Chapitre 8 : Résultats.....	151
1. Épilepsies Généralisées Idiopathiques (EGI)	152

2. Évaluations post-chirurgicales : patients déconnectés	154
3. Évaluations préchirurgicales : épilepsies focales.....	159
4. Cartographies des aires fonctionnelles chez les patients.....	164
a. Patient 19 : aires motrices.....	164
b. Patient 15 : aires visuelles	164
c. Patient 10 : aires gustatives	166
d. Patient 1 : aires d'encodage mnésique	167
Chapitre 9 : Discussion	169
1. Acquisition simultanée de l'EEG et de l'IRMf : une prouesse technique ?.....	169
a. Confort et sécurité du patient.....	169
b. Précautions nécessaires à la limitation des artefacts.....	170
c. Choix du matériel	170
d. Choix de la séquence	170
2. Correction des artefacts	171
a. Artefacts de gradients	171
b. Artefacts cardiaques.....	171
c. Validation et choix des algorithmes	172
3. Détection de l'activité épileptique	172
4. Couplage neurovasculaire	173
a. Optimisation de la fonction de réponse hémodynamique	173
b. Modification de la réponse hémodynamique	174
c. Vasoréactivité.....	175
5. Interprétations des activations.....	176
a. Activations des réseaux épileptiques	176
b. Significations des désactivations	176
6. Analyse « data-driven »	177
a. Approches par clustering.....	177
b. Analyse en composantes indépendantes (ACI)	178
c. Faisabilité.....	178
Conclusion	181
Bibliographie.....	183
Annexe : Communications scientifiques.....	197

La cartographie des réseaux épileptiques est importante lors des explorations fonctionnelles chez les patients pharmacorésistants (30%). Parmi les techniques de neuroimagerie disponibles, les acquisitions simultanées en IRM fonctionnelle (IRMf) et électroencéphalographie (EEG) apparaissent parfaitement adaptées à l'exploration des épilepsies. En effet, l'IRMf/EEG est une méthode récente et non invasive qui permet de localiser, d'une part les régions cérébrales fonctionnelles, et d'autre part les régions cérébrales dont l'activité hémodynamique corrèle avec l'activité paroxystique.

L'objectif principal de cette thèse était la mise en place, au CHU de Grenoble, de protocoles d'acquisition et de traitement de l'IRMf/EEG afin de cartographier les réseaux épileptiques lors des évaluations pré- et post-chirurgicales. Les bénéfices cliniques sont de maximiser les chances de guérison en identifiant le réseau épileptique et de limiter les effets secondaires en préservant les aires fonctionnelles essentielles.

L'enregistrement de l'EEG dans un milieu magnétique engendre des artefacts importants. Nous avons d'abord évalué la performance de plusieurs algorithmes de correction d'artefacts en se plaçant dans différentes configurations expérimentales. Nous avons ensuite évalué l'influence du couplage hémodynamique sur l'IRMf/EEG et proposé une méthode robuste estimant la réponse hémodynamique optimale pour chaque patient afin d'améliorer la sensibilité des examens.

Nos résultats montrent que (i) la plupart des algorithmes de correction d'artefacts sont efficaces mais qu'un filtrage trop strict peut détériorer les signaux EEG ; (ii) l'estimation de la réponse hémodynamique est cruciale en IRMf/EEG. Ceci suggère que l'épilepsie peut parfois induire une modification des propriétés hémodynamiques cérébrales.

L'IRMf/EEG est une méthode prometteuse pour les investigations préchirurgicales. En raison de l'hétérogénéité du couplage neurovasculaire, l'interprétation des cartes d'activation reste délicate et nécessite donc l'emploi d'approches complémentaires.

Mots-clés : IRMf/EEG simultanés, chirurgie de l'épilepsie, IRM fonctionnelle, artefacts de gradients, ballistocardiogramme, couplage neurovasculaire, réponse hémodynamique, traitement du signal et de l'image, neuropsychologie, recherche clinique.

ABSTRACT

Mapping of epileptic networks is important during functional investigations in drug-resistant patients (30%). Recent advances in neuroimaging opened the possibility to record simultaneously functional MRI (fMRI) and electroencephalography (EEG). EEG/fMRI appears as a technique perfectly suited to epilepsy evaluation because it allows identifying both functional regions and epileptic regions showing hemodynamic activity correlated to paroxysmic EEG events.

The main goal of this PhD work was to develop EEG/fMRI procedures at the Grenoble University Hospital for pre- and post-surgical brain mapping in patients suffering from epilepsy. Potential clinical benefits are the improvement of surgical outcome by identifying epileptic networks, and the reduction of side-effects of surgery by preserving brain functions.

Because EEG signals acquired in a magnetic environment are noisy, we first evaluated how the performance of different artefact removal algorithms depends on various experimental settings. Second, we assessed hemodynamic variability in EEG/fMRI recordings and proposed a robust method estimating the most suitable patient-specific hemodynamic response to improve the sensitivity of such exams.

Our results show that (i) most of removal artefact methods are efficient but that over-filtering could deteriorate EEG signals; (ii) estimation of hemodynamic properties is critical for EEG/fMRI exams in epilepsy. This suggests that epilepsy is often accompanied by an alteration of brain hemodynamics.

We have successfully implemented EEG/fMRI at the Grenoble University Hospital. This technique appeared to be helpful for presurgical evaluations. However, because of heterogeneous neurovascular coupling, the interpretation of activation maps remains difficult. Therefore, characterizing epilepsy in patients cannot be done solely using EEG/fMRI and needs complementary investigations.

Keywords: simultaneous EEG/fMRI, epilepsy surgery, functional MRI, gradient artefacts, ballistocardiogram, neurovascular coupling, hemodynamic response, signal and image processing, neuropsychology, clinical research.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAS	Average Artefact Subtraction
ACI	Analyse en Composantes Indépendantes
AMS	Aire Motrice Supplémentaire
ANC	Adaptive Noise Cancellation
B_0	Intensité du champ magnétique statique
BCG	Ballistocardiogramme
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
Cho	Choline
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPP	Comité de Protection des Personnes
Cr	Créatine
DCT	Discrete Cosine Transform
ECG	Électrocardiogramme
ECoG	Électrocorticographie
EEG	Électroencéphalogramme
EGI	Épilepsie Généralisée Idiopathique
EPI	Echo-Planar Imaging
f.é.m.	Force électromotrice
FASTR	FMRI Artefact Slice Template Removal
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FDR	False Discovery Rate
FRH	Fonction de Réponse Hémodynamique
FT	Fourier Transform
FWE	Family-Wise Error
FWHM	Full Width at Half Maximum
GLM	General Linear Model
Hb	Désoxyhémoglobine
HbO ₂	Oxyhémoglobine
HRF	Hemodynamic Response Function
IAR	Image Artefact Reduction
ICA	Independent Component Analysis

IED	Interictal Epileptiform Discharge
ILAE	International League Against Epilepsy
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
IRMf/EEG	IRM fonctionnelle et EEG simultanés
LMS	Least Mean Square
MEG	Magnétoencéphalographie
MLG	Modèle Linéaire Général
MNI	Montreal Neurological Institute
Mxy	Aimantation transversale
Mz	Aimantation longitudinale
NAA	N-acétyl-asparate
PCA	Principal Component Analysis
RF	Radiofréquence
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROI	Region Of Interest
SEEG	Stéréo-EEG
SNR	Signal to Noise Ratio
SPM	Statistical Parameter Mapping
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device
SRM	Spectroscopie par Résonance Magnétique
T ₁	Temps de relaxation longitudinale
T ₂ (*)	Temps de relaxation transversale
TDM	Tomodensitométrie
TE	Temps d'Écho
TEMP	Tomographie par Émission Monophotonique
TEP	Tomographie par Émission de Positons
TFE	Turbo Field Echo
TR	Temps de Répétition
TTL	Transistor-Transistor Logic
V1	Cortex visuel primaire

INTRODUCTION

Le cerveau, siège de nos pensées et de notre conscience, est l'organe le plus complexe du corps humain. Ce véritable chef d'orchestre dirige entièrement notre corps et notre esprit. Malgré l'émergence des neurosciences et de la neuroimagerie, le fonctionnement de cet organe intrigant et fascinant reste encore assez mystérieux.

Grâce au développement de la neuroimagerie, nous pouvons, non seulement, observer l'anatomie cérébrale avec une grande précision, mais aussi, étudier le cerveau en action. La neuroimagerie fonctionnelle nous permet, aujourd'hui, de cartographier les principales fonctions cognitives et métaboliques du cerveau. Ces nouvelles techniques offrent donc l'espoir de pouvoir percer certains mystères du fonctionnement cérébral. Une meilleure compréhension des mécanismes mis en jeu pourrait ainsi aider à appréhender les raisons des dysfonctionnements cérébraux.

Parmi les pathologies cérébrales, l'épilepsie est une des plus fréquentes avec près de 500 000 malades en France. Cette affection peut toucher chacun d'entre nous puisque 5% de la population est susceptible de faire une crise au cours de sa vie. Malgré des traitements médicamenteux contraignants dont les effets indésirables peuvent être majeurs, 30% des patients continuent à faire des crises. Ces patients pharmacorésistants souffrent souvent d'exclusion sociale et professionnelle. Pour les enfants, qui représentent près de la moitié des malades, l'épilepsie est fréquemment synonyme de difficultés scolaires. Pour ces patients, la chirurgie est alors une alternative thérapeutique intéressante.

L'objectif de cette thèse est la cartographie fonctionnelle du cerveau épileptique afin de pouvoir localiser le foyer épileptique et les zones fonctionnelles. Nous espérons ainsi pouvoir augmenter le succès de la chirurgie tout en diminuant les effets secondaires. Ce document se décompose en trois grandes parties. La première partie introductive (Chapitres 1 à 3) définira le contexte et les motivations de ces recherches. La seconde partie (Chapitres 4 à 7) expliquera les développements méthodologiques qui ont été réalisés pour permettre cette cartographie fonctionnelle. Enfin, la dernière partie (Chapitres 8 et 9) présentera les résultats obtenus sur les patients et les interprétations qui peuvent en être déduites. Nous concluons sur les perspectives et les limites de l'imagerie fonctionnelle du cerveau épileptique.

CHAPITRE 1 : L'ÉPILEPSIE

1. Introduction

a. Historique

Le mot « épilepsie » apparaît dans la langue française au XVI^{ème} siècle. Il vient du grec *epilêpsia* qui signifie « action de saisir ». Pourtant, une tablette babylonienne datant de 2000 ans avant J.-C. décrivait déjà l'épilepsie la présentant comme un mal surnaturel dont chacune des manifestations correspondrait à l'action d'un esprit maléfique ou divin (Polard, 2004).

Environ 400 ans avant J.C., dans un ouvrage intitulé *De la maladie sacrée*, Hippocrate fut le premier à émettre l'idée que l'épilepsie pourrait être due à un dérèglement cérébral : « *elle ne me semble en aucun cas avoir une origine plus divine ou plus sainte que les autres maladies [...]. Le cerveau est le responsable de la maladie.* »



Fig. 1.1 : Hippocrate, médecin grec.

La plupart des épileptiques ont été rejetés et persécutés car ils suscitaient la peur. Certains historiens pensent que les visions et les voix qui ont conduit Jeanne d'Arc au bûcher auraient pu être des auras rencontrées dans certains types d'épilepsie. D'autres personnages célèbres avaient une épilepsie incontestée comme César, Flaubert ou Dostoïevsky.

Il a toutefois fallu attendre le XIX^{ème} siècle avec l'apparition de la neurologie comme une discipline médicale à part entière pour que l'épilepsie ne soit plus considérée comme une possession de l'esprit mais comme une maladie. Les travaux de John Hughlings Jackson (1825-1911) ont permis de faire des avancées majeures sur la compréhension de l'épilepsie. Il fut le premier à émettre l'hypothèse que l'épilepsie est

« une décharge soudaine, temporaire et excessive de cellules instables d'une partie de la substance grise du cerveau... » (Jackson, 1873).



Fig. 1.2 : John Hughlings Jackson, neurologue britannique.

Dans les années 1920, le neurologue allemand Hans Berger (1873-1941) a mis au point l'électroencéphalogramme (EEG) qui permet d'enregistrer l'activité électrique du cerveau grâce à des électrodes positionnées sur le scalp (Fig. 1.3)(Berger, 1929). Grâce à l'EEG, l'hypothèse de Jackson a pu être confirmée et des progrès importants sur la compréhension et la classification des épilepsies ont été réalisés. Depuis, la neuroimagerie s'est développée avec l'apparition de la tomodensitométrie, de l'imagerie par résonance magnétique puis de la tomographie par émission de positons. Aujourd'hui, l'EEG reste toujours un outil incontournable pour le diagnostic et la classification des épilepsies.

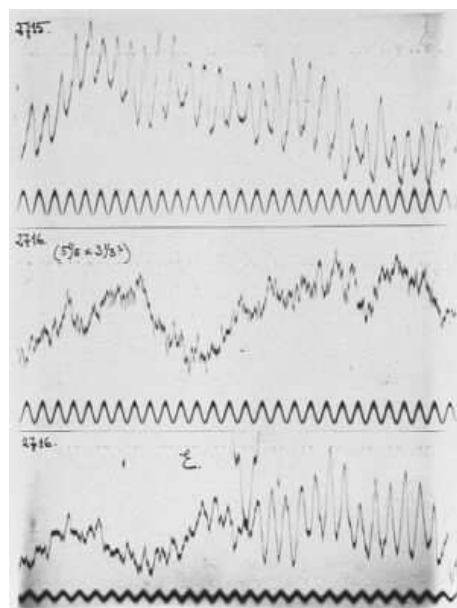


Fig. 1.3 : EEG enregistré par Hans Berger en 1927

Parallèlement, de nouvelles molécules antiépileptiques ont été développées permettant de mieux contrôler les crises. Grâce aux travaux de Wilder Penfield (1891-1976) et d'Herbert Jasper (1906-1999), la chirurgie est devenue envisageable pour les patients pharmacorésistants.

La recherche fondamentale joue actuellement un rôle majeur dans la recherche sur l'épilepsie, particulièrement avec la neurochimie et la génétique qui cherchent à élucider les origines et le fonctionnement de l'épilepsie pour lesquels beaucoup de zones d'ombre persistent.

b. Définitions

Bien que l'épilepsie soit une maladie fréquente, elle reste méconnue du public pour qui elle est souvent synonyme de convulsions et de crises impressionnantes. Pourtant, l'épilepsie ne se résume pas à ces quelques symptômes spectaculaires qui ne sont pas systématiques.

Une **crise d'épilepsie** est définie comme « la survenue transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale cérébrale excessive ou anormalement synchrone » (Fisher et al., 2005). Selon la région cérébrale affectée, la crise peut avoir des manifestations cliniques très différentes : contractions toniques, secousses cloniques, absences, troubles sensitifs, sensoriels ou psychiques. Une crise d'épilepsie n'est pas toujours accompagnée d'une perte de connaissance.

Il est possible de distinguer les **crises idiopathiques** pour lesquelles aucune origine connue n'est établie et les **crises symptomatiques** qui surviennent suite à une affection cérébrale ou générale (tumeur, accident vasculaire cérébral, encéphalite, traumatisme crânien, ...).

Quant à la maladie **épilepsie**, elle est définie comme étant la répétition chez un même sujet, de plusieurs crises d'épilepsie spontanées. L'épilepsie est dite **active** si le patient a eu au moins une crise au cours des cinq dernières années.

c. Épidémiologie

Prévalence

L'épilepsie est l'affection neurologique la plus répandue après la migraine. Elle toucherait entre 0,3 et 0,8% de la population en Europe (Forsgren et al., 2005) et il y aurait près de 50 millions d'épileptiques dans le monde.

Incidence

Chaque année, 50 nouveaux diagnostics d'épilepsie sont établis pour 100 000 habitants (Forsgren et al., 2005) ce qui correspond à 30 000 nouveaux cas par an en France. Quant à l'incidence concernant les premières crises, elle est proche de 70 pour 100 000 habitants (Loiseau et al., 1990). Ainsi, 5% des octogénaires ont déjà eu au moins une crise d'épilepsie durant leur existence (Annegers et al., 1995).

Pronostic

Dix ans après la survenue d'une première crise, la moitié des patients sont guéris sans traitement et 20% sont en rémission avec un traitement médicamenteux (Annegers et al., 1979 ; Berg & Shinnar, 1991). Près de 30% des patients continuent à avoir des crises malgré la prescription d'un traitement antiépileptique. Il y aurait ainsi plus de 80 000 patients pharmacorésistants en France.

Surmortalité

La mortalité chez les patients épileptiques est deux à trois fois plus élevée que celle de la population générale (Gaitatzis & Sander, 2004). Cette surmortalité, souvent indirecte, est liée au risque d'accidents ou est induite par l'affection à l'origine des crises pour les épilepsies symptomatiques.

2. Neurophysiopathologie

a. Étiologie

L'épilepsie est un dysfonctionnement cérébral se traduisant par une activité électrique anormale d'une population de neurones. Deux propriétés caractérisent les neurones responsables de cette activité paroxystique :

- **l'hyperexcitabilité** : génération de décharges répétées en réponse à une stimulation qui ne provoque habituellement qu'un seul potentiel d'action,
- **l'hypersynchronie** : génération synchrone de trains de potentiels d'action par un groupe de neurones.

Ces particularités semblent être liées à des anomalies biochimiques qui altèrent les propriétés des membranes neuronales créant un déséquilibre entre excitation et inhibition. Ce mécanisme pourrait être à l'origine de la dépolarisation paroxystique massive d'une large population de neurones qui peut s'étendre très rapidement aux régions avoisinantes mais aussi à des régions corticales plus distantes en empruntant les voies de projections associatives.

L'origine des épilepsies est différente suivant que ce soit une épilepsie symptomatique, liée à une anomalie cérébrale focale ou diffuse, ou une épilepsie idiopathique, pour laquelle il n'y a pas d'anomalie structurale. Pour les épilepsies

symptomatiques, ces modifications biochimiques pourraient être liées à une réorganisation neuronale provoquée par la lésion cérébrale à l'origine des crises alors que pour les épilepsies idiopathiques, ces altérations pourraient être attribuées à un caractère génétique multifactoriel.

b. Crises d'épilepsie

Les crises d'épilepsie peuvent avoir des manifestations cliniques très différentes les unes des autres suivant les régions cérébrales affectées et les mécanismes de propagation mis en jeu. Toutefois, chez un même individu, les crises sont généralement semblables. Leur durée peut varier de quelques secondes à quelques minutes. Les crises **généralisées** et les crises **partielles** sont distinguées.

c. Activité intercritique

Pendant la période séparant deux crises, il est très fréquent d'enregistrer des anomalies intercritiques sur l'EEG. Ces décharges rapides, transitoires (<150ms) et d'amplitude importante (>50µV), encore appelées **pointes**, sont parfois suivies d'une onde lente de quelques centaines de millisecondes – on parle alors de **pointe-ondes**. Les pointes et pointe-ondes intercritiques peuvent être localisées ou diffuses et ne s'accompagnent généralement pas de signes cliniques.

La zone cérébrale générant ces décharges intercritiques correspond à la zone irritative qui se distingue de la zone générant les crises, appelée zone épileptogène. Ces deux zones ne se superposent pas strictement (De Curtis & Avanzini, 2001). Bien que les relations entre les activités intercritiques et critiques ne soient pas bien établies, l'étude des décharges intercritiques permet d'obtenir des renseignements sur les réseaux épileptiques mis en jeu pendant les crises.

3. Classifications

La première classification des phénomènes épileptiques a été proposée par Jackson au 19^{ème} siècle (Jackson, 1874). Depuis l'apparition de l'EEG, les différentes classifications ont été mises à jour de façon régulière. Aujourd'hui, il existe deux types de classifications proposées par l'I.L.A.E. (International League Against Epilepsy) : la classification des crises d'épilepsies (I.L.A.E., 1981) et la classification des épilepsies et des syndromes épileptiques (I.L.A.E., 1989).

a. Classification internationale des crises d'épilepsies (1981)

i. Crises partielles (ou focales)

Les crises partielles affectent initialement une zone cérébrale restreinte, appelée zone épileptogène, limitée à un seul hémisphère. La classification des crises partielles s'effectue suivant l'état de conscience pendant la crise. La conscience correspond au degré de vigilance et de réponse du patient aux stimuli externes. Une crise partielle est qualifiée de simple s'il n'y a pas d'altération de l'état de conscience pendant la crise alors qu'elle est dite complexe dans le cas contraire. L'activité paroxystique observée lors des crises focales peut rapidement se propager à d'autres régions cérébrales et parfois se généraliser.

Nous pouvons donc distinguer :

- Les crises partielles **simples** (sans altération de l'état de conscience),
- Les crises partielles **complexes** (avec altération de l'état de conscience, soit dès le début de la crise, soit dans un deuxième temps),
- Les crises partielles **secondairement généralisées**.

Les manifestations cliniques observées pendant une crise partielle peuvent être très différentes selon les régions cérébrales impliquées. L'observation de la succession des différents signes cliniques permet souvent de révéler la localisation initiale et le schéma de propagation de l'activité épileptique. Les principales manifestations cliniques qui peuvent survenir sont :

- Des troubles moteurs,
- Des troubles somato-sensoriels, des hallucinations ou des vertiges,
- Des symptômes cognitifs ou psychiques : dysphasie, sensation de déjà-vu, ...

ii. Crises généralisées

Les premiers signes cliniques des crises généralisées indiquent une implication initiale des deux hémisphères qui provoque une rupture de contact. L'EEG présente des décharges bilatérales. Différents types de crises généralisées peuvent être rencontrés :

- **Les absences**. Elles sont caractérisées par une rupture de contact sans perte de connaissance et souvent sans manifestations cliniques particulières. L'EEG montre des ondes régulières, synchrones et bilatérales ayant une fréquence d'environ 3Hz. Les crises peuvent être fréquentes (plusieurs dizaines de fois par jour) et durent de quelques secondes à quelques dizaines de secondes. L'activité intercritique est souvent normale.
- **Les absences atypiques** qui présentent un tracé EEG plus hétérogène et irrégulier que les absences classiques.

- **Les myoclonies** (contractions brèves et involontaires d'un muscle ou d'un groupe de muscles).
- **Les crises cloniques** (altération spasmodique de la contraction et de la relaxation musculaire).
- **Les crises toniques** (contractions musculaires).
- **Les crises tonico-cloniques.**
- **Les crises atoniques** qui sont associées à une perte du tonus musculaire.

iii. Crises inclassables

Les crises qui ne peuvent pas être classées par manque d'informations cliniques (en particulier les crises nocturnes) sont dites inclassables.

b. Classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques (1989)

Cette classification repose sur deux axes permettant de caractériser les épilepsies.

Le premier axe **symptomatologique** dépend de la localisation et donc des symptômes cliniques observés. Il permet de distinguer les épilepsies généralisées, les épilepsies focales et les épilepsies inclassables. Ces dernières correspondent soit à la présence à la fois de crises généralisées et de crises focales chez un même patient ou bien à la survenue de crises qui ne sont pas classifiables.

Le deuxième axe **étiopathogénique** dépend de l'origine de l'épilepsie. Il est alors possible de distinguer les épilepsies idiopathiques, symptomatiques et cryptogéniques. Dans le cas des épilepsies idiopathiques, aucune lésion apparente ne semble être à l'origine de l'épilepsie alors que pour les épilepsies symptomatiques, une lésion ou une altération de l'état général du patient peuvent expliquer l'origine des crises. Lorsqu'une épilepsie symptomatique est suspectée mais que la cause n'est pas identifiée, l'épilepsie est dite cryptogénique.

4. Traitements

a. Traitements pharmaceutiques

Il existe de nombreuses molécules antiépileptiques. Les molécules les plus répandues sont :

- Le phénobarbital (Gardénal[®]) ;
- La phénytoïne (Di-Hydan[®]) ;
- La carbamazépine (Tegretol[®]) ;
- Le valproate de sodium (Depakine[®]) ;
- Le clonazépam (Rivotril[®]) ;
- La lamotrigine (Lamictal[®]) ;
- La gabapentine (Neurontin[®]) ;
- Le levetiracetam (Keppra[®]).

Ces molécules sont d'abord administrées en monothérapie, puis en bi- ou en trithérapie en cas d'échec d'un seul médicament. Leur mécanisme tend à stabiliser la membrane cellulaire pour réduire le nombre de potentiels d'action répétés en réponse à une excitation et pour éviter l'hypersynchronisation. La plupart d'entre eux ont un effet GABA-mimétique direct ou indirect qui conduit à la régulation de l'ouverture ou de l'inhibition des canaux ioniques de type chlorure ou sodium. Le traitement pharmaceutique est satisfaisant pour environ 75% des patients. Toutefois, ces médicaments présentent des effets secondaires handicapants tels que vertiges, confusions mentales, nausées, somnolences, *etc.* Certains d'entre eux peuvent entraîner une dépendance lors d'un usage prolongé.

b. Chirurgie

Un traitement par résection ou déconnexion peut être envisagé à titre curatif pour les épilepsies focales dont la zone épileptogène est identifiée. D'autres techniques chirurgicales, par section des voies de propagation, peuvent être utilisées à titre palliatif pour réduire l'intensité et la fréquence des crises. C'est le cas de la callosotomie qui consiste en la section totale ou partielle du corps calleux par lequel transitent de nombreuses voies de propagation entre les deux hémisphères. La transsection sous-piale est utilisée en particulier lorsque le foyer est situé au niveau d'une zone fonctionnelle et consiste en la section des fibres tangentielles du cortex (Siegel, 2004).

i. Sélection des candidats

Il y a environ 12 000 candidats potentiels à la chirurgie en France mais seulement une centaine d'interventions sont réalisées chaque année. La chirurgie est proposée

prioritairement aux patients pharmacorésistants dont la zone épileptogène est suffisamment bien localisée. Si le foyer est proche d'une aire fonctionnelle essentielle, le rapport bénéfice/risque doit être évalué.

ii. Résection

La résection consiste à enlever la zone identifiée comme épileptogène afin de supprimer les crises. Cette intervention est couramment réalisée pour les épilepsies temporales qui présentent le meilleur taux de succès.

iii. Déconnexion

La déconnexion est une technique chirurgicale réalisée en particulier au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble qui consiste à déconnecter la zone épileptogène du reste du cerveau tout en préservant la vascularisation de celle-ci. Le lobe déconnecté possède donc toujours une activité neuronale visible à l'EEG mais celle-ci ne se propage pas au reste du cerveau.

Cette méthode permet d'éviter une éventuelle déformation liée au vide laissé par la partie du cerveau enlevée et permet de raccourcir le temps opératoire d'environ une heure. Toutefois, avec une telle méthode, il est impossible de faire un prélèvement anatomopathologique qui est habituellement réalisé sur les pièces de résection. De plus, étant donné que le lobe déconnecté continue à avoir une activité épileptique visible sur l'EEG, il est alors difficile de se prononcer sur le pronostic de l'intervention ne sachant pas si les anomalies viennent ou non du lobe déconnecté. Cet inconvénient est d'autant plus ennuyeux si une deuxième intervention doit être prévue en cas d'échec de la déconnexion.

iv. Pronostic

Les résultats sont assez encourageants puisque 70 à 80% des patients sont considérés guéris après une déconnexion ou une résection (Adam et al., 1997 ; McIntosh et al., 2004). Un patient est considéré guéri s'il n'a pas eu de crises dans les 5 années suivant l'intervention.

Parmi les 20% à 30% de patients non guéris, la fréquence et/ou l'intensité des crises peuvent toutefois diminuer. Les complications chirurgicales sont assez rares (5% des interventions) et sont souvent transitoires (Behrens et al., 1997).

c. Autres traitements

D'autres traitements beaucoup moins répandus peuvent aussi être proposés :

i. La diète cétogène

C'est un régime alimentaire strict très riche en matière grasse et à faible teneur en glucides. Le cerveau utilise alors les lipides à la place des glucides comme carburant énergétique modifiant ainsi le métabolisme cérébral. Le mécanisme sous jacent n'est pas très bien compris mais ce type de régime inhiberait l'excitabilité neuronale (Kim & Rho, 2008).

ii. Le neurofeedback

Le patient apprend à contrôler et à modifier son activité cérébrale en visualisant, en temps réel, certains paramètres extraits de l'EEG. Cette méthode peut permettre de diminuer la fréquence et la sévérité des crises (Stermann & Egner, 2006 ; Strehl et al., 2005).

iii. La stimulation du nerf vague

Un stimulateur, positionné sous la clavicule, génère des impulsions électriques stimulant le nerf vague par l'intermédiaire d'une électrode implantée au niveau du cou (Penry & Dean, 1990). Le nerf vague possède 80% de fibres afférentes qui se projettent indirectement vers les noyaux thalamiques. Ces régions sont susceptibles de moduler l'excitabilité corticale et influencent ainsi la génération des crises (Ben-Menachem, 2002). L'implantation du dispositif peut être réalisée sous anesthésie locale et est assez rapide. Les effets secondaires se limitent essentiellement à une altération de la voix et peuvent éventuellement entraîner une bradycardie. L'utilisation de cette technique permet la diminution du nombre de crises chez la plupart des patients implantés.

iv. La stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous thalamiques, initialement développée pour les troubles du mouvement, a permis de diminuer l'intensité et la fréquence des crises chez quelques patients pharmacorésistants inopérables (Benabid et al., 2002 ; Chabardès et al., 2002). Depuis, de nombreuses cibles potentielles, dont la stimulation est bénéfique sur le contrôle des crises, ont pu être identifiées (Theodore & Fisher, 2004). Même si les cibles optimales pour les différents types d'épilepsie et le mécanisme mis en jeu ne sont pas encore totalement connus, cette technique récente reste à explorer.

CHAPITRE 2 : LES ÉVALUATIONS PRÉCHIRURGICALES

Chez les patients épileptiques, les évaluations préchirurgicales doivent permettre d'identifier le plus précisément possible la **zone épileptogène** dont la résection est nécessaire et suffisante pour abolir la survenue des crises. Cette étape est cruciale pour le succès de la chirurgie mais malgré l'utilisation de plusieurs méthodes d'imagerie complémentaires (Fig. 2.1), la localisation rigoureuse de cette zone n'est pas évidente. En effet, le concept de zone épileptogène n'est pas mesurable directement et son identification passe par la localisation de différentes zones qui sont liées à la zone épileptogène (Rosenow & Lüders, 2001).

Nous pouvons donc distinguer cinq zones qui aident à localiser indirectement la zone épileptogène :

- La **zone symptomatique** : c'est la zone du cortex qui, lorsqu'elle est stimulée par une décharge épileptique, va produire les symptômes observés pendant la crise.
- La **zone irritative** : c'est la zone qui génère les décharges intercritiques.
- La **zone de début de crise** : c'est la zone qui donne naissance à une crise.
- La **lésion épileptogène** : c'est une lésion qui est la cause de l'épilepsie.
- La **zone de déficit fonctionnel** : c'est la zone cérébrale qui a un fonctionnement anormal en période intercritique.

Nous allons décrire, dans ce chapitre, les différentes méthodes électrophysiologiques et d'imagerie pouvant être utilisées au cours des évaluations préchirurgicales chez le patient épileptique pour localiser ces différentes zones. Ces techniques peuvent aussi être complétées par des évaluations cliniques et neuropsychologiques qui ne seront pas exposées en détails ici. Elles consistent notamment à évaluer les déficits fonctionnels grâce à des tests neuropsychologiques. Des batteries de tests assez divers existent afin de tester la mémoire, le quotient intellectuel, la prédominance hémisphérique du langage, la motricité, l'attention, la concentration, la fluence verbale, ...

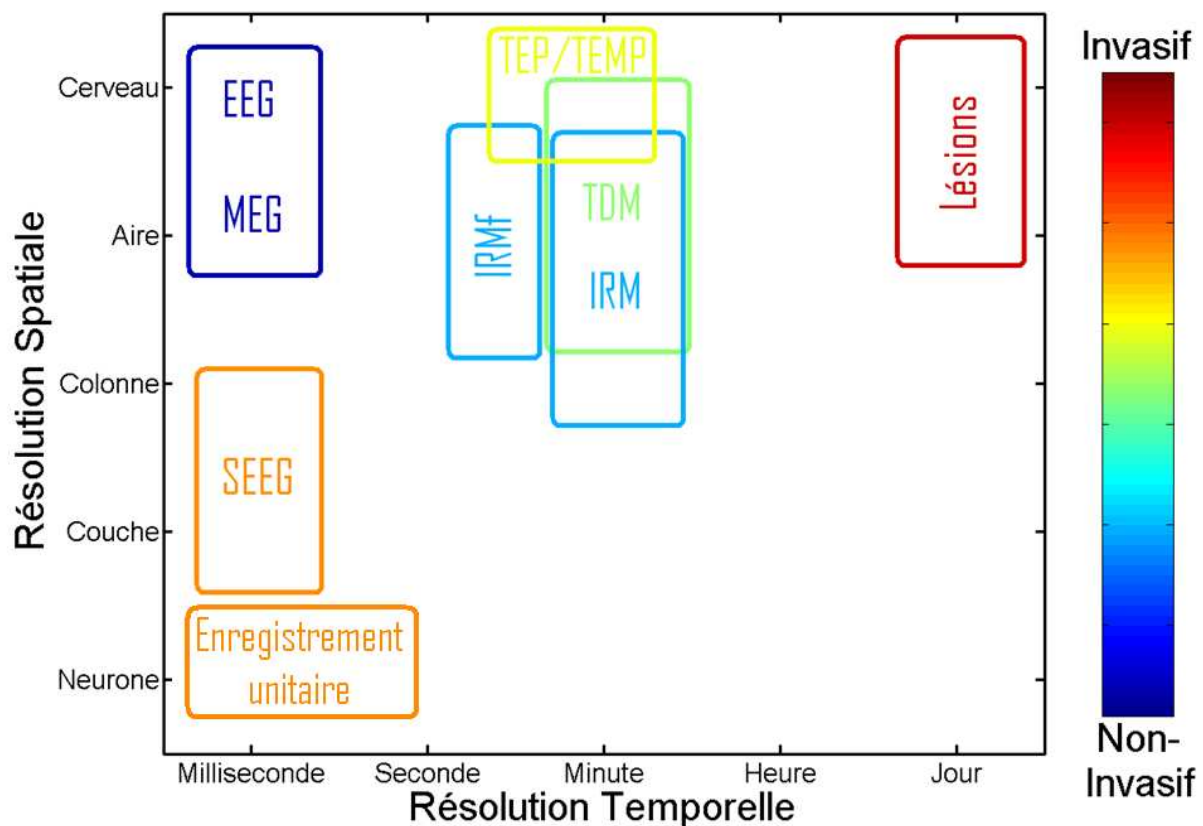


Fig. 2.1 : Schéma comparatif des résolutions temporelles et spatiales et du caractère invasif des différentes techniques d'imagerie cérébrale (EEG : Électroencéphalographie, IRM : Imagerie par Résonance Magnétique, IRMf : IRM fonctionnelle, MEG : Magnétoencéphalographie, SEEG : Stéréo Encéphalographie, TDM : Tomodensitométrie, TEMP : Tomographie par Émission Monophotonique, TEP : Tomographie par Émission de Positons).

1. Mesure de l'activité neuronale

a. Électroencéphalographie (EEG)

Le premier électroencéphalogramme a été recueilli chez l'homme en 1929 par Hans Berger (Berger, 1929). L'EEG consiste à mesurer l'activité électrique du cerveau en recueillant des différences de potentiel électrique entre des électrodes placées à la surface du crâne. Sa simplicité d'utilisation, son faible coût et son excellente résolution temporelle en ont fait un outil incontournable pour étudier l'activité épileptique.

i. Principe

Le cortex cérébral humain est un tissu couvrant environ 2 600 cm² sur une épaisseur de 3 à 4 mm. Celui-ci est composé de plusieurs milliards de neurones répartis horizontalement en six couches (Mountcastle, 1997)(Fig. 2.2). Les neurones sont reliés les uns aux autres principalement par l'intermédiaire des synapses qui peuvent être

excitatrices ou inhibitrices selon le neurotransmetteur mis en jeu dans la transmission synaptique (Nunez & Silberstein, 2000). Ainsi, chaque neurone peut recevoir jusqu'à 20 000 connexions provenant d'autres neurones.

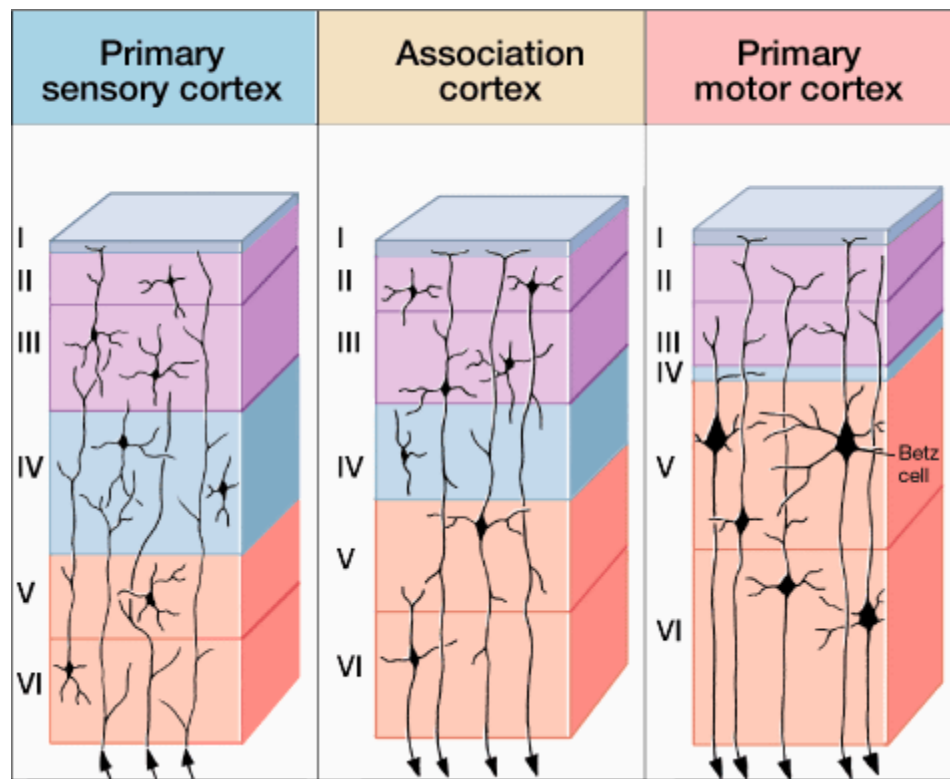


Fig. 2.2 : Organisation du cortex en 6 couches horizontales : (I) Couche moléculaire, (II) Couche granulaire externe, (III) Couche pyramidale externe, (IV) Couche granulaire interne, (V) Couche pyramidale interne, (VI) Couche fusiforme. Figure extraite de <http://www.learningdiscoveries.com.au/StagesofBrainDevelopment.htm>.

L'activation d'une synapse entraîne l'ouverture de canaux ioniques situés au niveau de la membrane cellulaire du neurone post-synaptique engendrant un mouvement de particules chargées entre les milieux intra- et extracellulaire (Fig. 2.3). Ce mécanisme génère un courant primaire intracellulaire et des courants secondaires extracellulaires pour maintenir la conservation de la charge électrique (Baillet et al., 2001). Ces courants sont à l'origine des potentiels post-synaptiques.

L'intégration de ces différents potentiels excitateurs ou inhibiteurs est réalisée au niveau du corps cellulaire du neurone post-synaptique. Si la somme algébrique franchit un certain seuil, alors un potentiel d'action est généré. Les potentiels d'action se propagent le long des axones par modification transitoire de la perméabilité ionique de la membrane cellulaire. Lors de leur passage, ils créent un front de dépolarisation et un front de repolarisation au niveau de la membrane. Les potentiels électriques produits par les potentiels d'action dans le milieu extracellulaire tendent donc à

s'annuler (Fig. 2.4) et leurs effets diminuent très rapidement en s'éloignant de la membrane (atténuation en $\frac{1}{r^3}$ avec r la distance à la membrane).

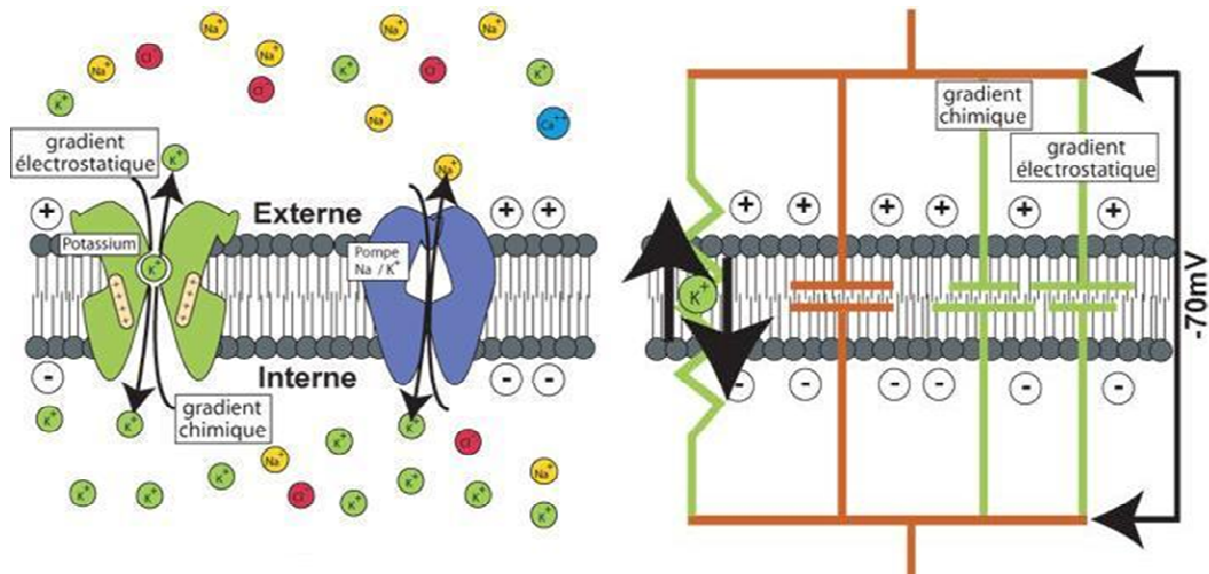


Fig. 2.3 : Ouverture des canaux ioniques suite à l'activation d'une synapse engendrant une dépolarisation de la membrane cellulaire à l'origine des courants post-synaptiques. Figures extraites de <http://www.futura-sciences.com>.

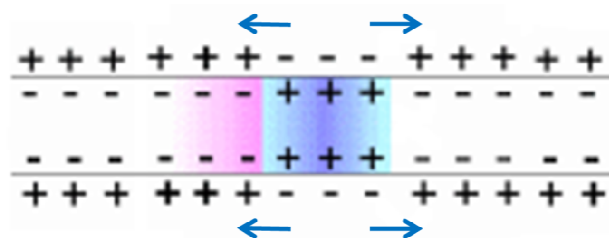


Fig. 2.4 : Propagation d'un potentiel d'action sur un axone. Les potentiels électriques extracellulaires peuvent être modélisés sous la forme d'un quadrupôle et tendent à s'annuler. Figure adaptée de <http://svt.framanet.free.fr/labo/manip/pa.htm>.

Ce ne sont donc pas les potentiels d'action mais les potentiels post-synaptiques qui sont recueillis en surface par les électrodes EEG. Malgré une amplitude plus faible, ces derniers ont une durée plus longue que les potentiels d'action ce qui facilite leur sommation temporelle. Ils se propagent ainsi plus facilement dans le milieu extracellulaire (atténuation en $\frac{1}{r^2}$) et peuvent être modélisés sous la forme d'un dipôle (Fig. 2.5).

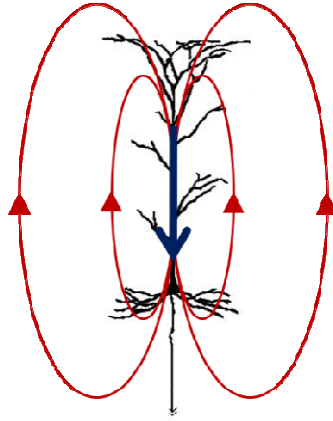


Fig. 2.5 : Dipôle électrique engendré par les potentiels post-synaptiques au niveau d'une dendrite apicale d'un neurone pyramidal.

Toutefois, l'amplitude des potentiels électriques générés au niveau d'un seul neurone est beaucoup trop faible pour être mesurée à la surface du crâne. L'activité électrique enregistrée avec l'EEG correspond donc à l'activation synchrone de plusieurs centaines de milliers de neurones.

L'arrangement des neurones les uns par rapport aux autres a donc une importance cruciale sur l'amplitude des potentiels électriques recueillis sur le scalp (Nunez & Silberstein, 2000). Ainsi, les neurones pyramidaux orientés parallèlement sous forme de macro-colonnes (Fig. 2.6) produisent des potentiels électriques qui s'additionnent et qui peuvent être recueillis en surface. Quant aux cellules non-pyramidales et aux cellules gliales, leur orientation plus aléatoire ne leur permet pas de contribuer de façon significative au signal EEG enregistré sur le scalp.

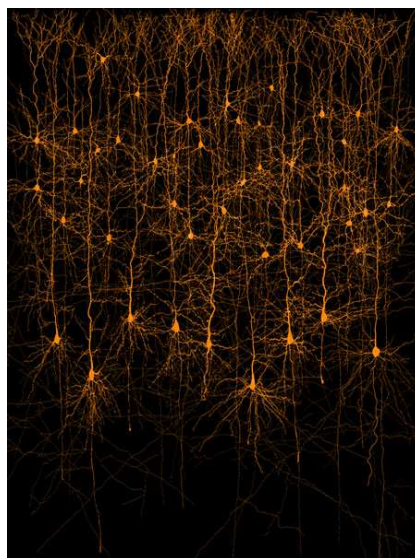


Fig. 2.6 : Neurones pyramidaux orientés parallèlement les uns par rapport aux autres et perpendiculairement à la surface du manteau cortical. Figure extraire de http://domino.research.ibm.com/comm/pr.nsf/pages/rsc.bluegene_cognitive.html.

Néanmoins, toutes les macro-colonnes de neurones pyramidaux ne contribuent pas de la même façon à la formation du signal EEG. Ainsi, la résultante électrique des neurones situés au niveau des gyri est orientée perpendiculairement à la surface du crâne, produisant ainsi des potentiels de scalp plus importants que ceux issus des neurones situés dans les sillons (la résultante électrique est alors tangentielle par rapports aux électrodes)(Fig. 2.7).



Fig. 2.7 : Orientation des dipôles électriques de façon radiale dans les gyri (en bleu) et de façon tangentielle dans les sillons (en rouge), par rapport à la surface du crâne.

Le signal EEG enregistré au niveau d'une électrode de surface correspond donc essentiellement à l'activation synchrone des macro-colonnes de neurones pyramidaux situées à proximité de l'électrode en question. Tous les neurones ne contribuent donc pas de la même façon à la formation du signal recueilli sur le scalp. Il est néanmoins possible de reconstruire l'activité cérébrale aussi bien dans les sillons que dans les gyri grâce aux techniques de localisation de sources.

ii. Localisation de sources

Il est possible de tenter de localiser les sources neuronales génératrices de l'activité épileptique enregistrée sur le scalp par l'EEG (Baillet et al., 2001 ; Michel et al., 1999)(Fig. 2.8). La solution de ce problème, connu sous le nom de **problème inverse**, n'est pas unique. Pour une bonne reconstruction des sources intracérébrales avec une précision de 1 à 2 cm, il est indispensable d'utiliser un nombre suffisant d'électrodes. Il est aussi important de modéliser de façon réaliste la conductivité des différents tissus

traversés par le signal afin d'établir la propagation du champ électromagnétique dans la tête, ce qu'on appelle le **problème direct** (Nunez, 1981). Pour s'affranchir de la multiplicité des solutions, les *a priori* sur le nombre et sur l'orientation des sources sont souvent déterminants, ce qui peut être perçu comme une limitation importante de l'imagerie électrique par EEG (Garnero et al., 1999).

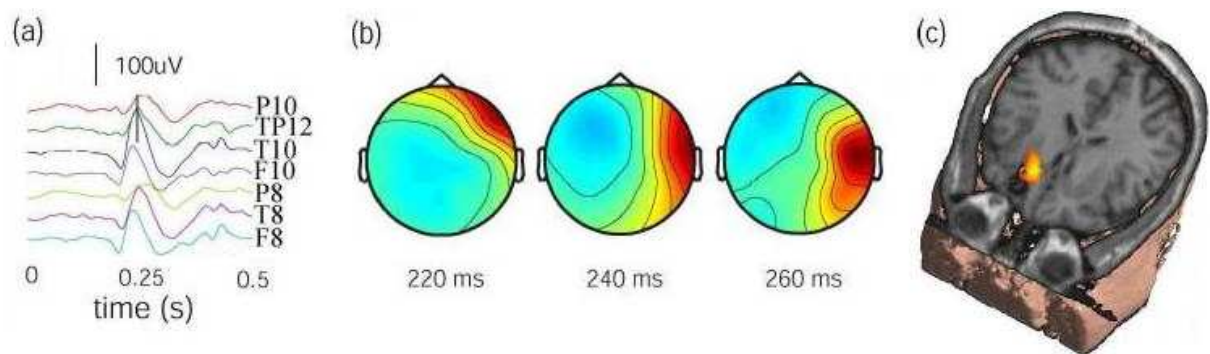


Fig. 2.8 : Localisation de la source génératrice de l'activité épileptique à partir d'enregistrements de l'EEG intercritique chez un patient dont l'IRM montre une lésion. (a) Pointe intercritique enregistrée sur l'EEG. (b) Topographie de la pointe intercritique sur le scalp. (c) Localisation de la source sur l'IRM, à proximité de la lésion. Figure adaptée de (Ding et al., 2006).

iii. Instrumentation

Les électrodes EEG peuvent être directement collées sur le scalp ou juste posées à l'aide d'un bonnet pouvant accueillir communément 32 électrodes en routine clinique et jusqu'à 256 électrodes en EEG haute résolution. De la pâte conductrice est utilisée pour assurer une bonne conduction du signal électrique entre le cuir chevelu et les électrodes. Les signaux enregistrés sont ensuite amplifiés et convertis en signaux numériques pour être stockés et visualisés sur un ordinateur.

Dans la nomenclature standard utilisée en clinique, chaque électrode est repérée à l'aide d'une lettre correspondant au lobe ou à l'aire cérébrale associé (Fp : fronto-polaire, F : frontal, C : central, T : temporal, P : pariétal, O : occipital) et d'un chiffre (pair pour l'hémisphère droite, impair pour l'hémisphère gauche). Le chiffre pour les électrodes situées sur la ligne médiane est remplacé par la lettre « z ».

La visualisation du signal EEG peut être effectuée de deux façons différentes : en affichant la différence de potentiel entre une électrode active et une électrode neutre (montages référentiels) ou entre deux électrodes actives (montages bipolaires). Les deux montages bipolaires les plus couramment utilisés sont les montages longitudinaux et transversaux (Fig. 2.9).

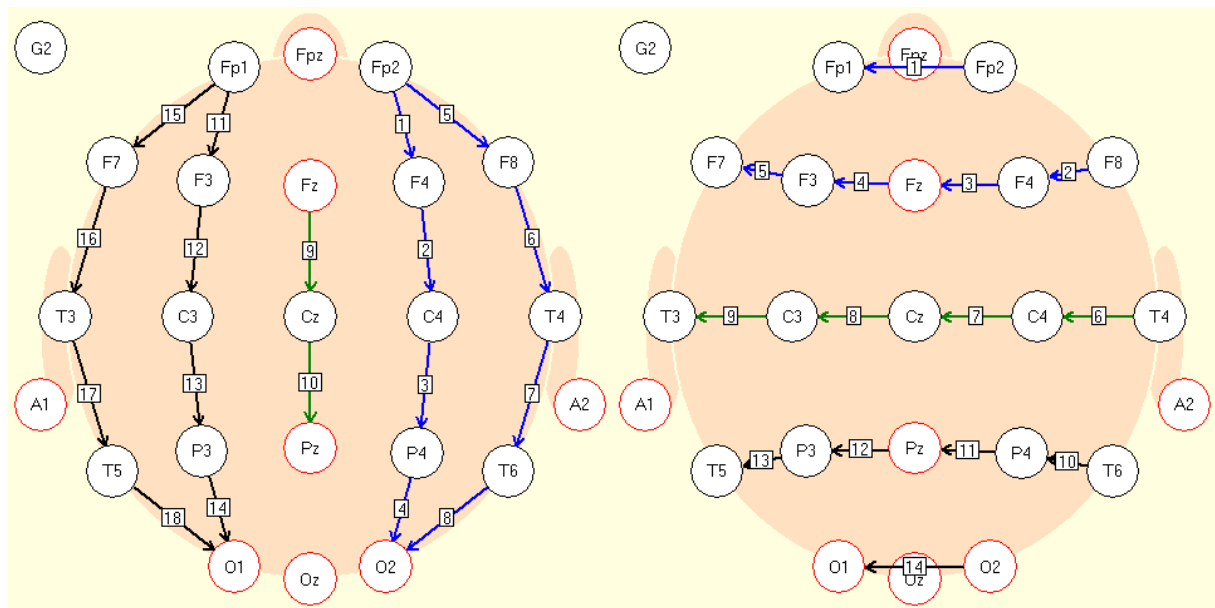


Fig. 2.9 : Montages bipolaires de type longitudinal (à gauche) et transversal (à droite). Figure réalisée avec le logiciel SystemPlus de Micromed.

Alors que les premiers systèmes dessinaient en temps réel le tracé EEG sur une feuille selon un montage prédéterminé, l'enregistrement des signaux sous forme numérique permet aujourd'hui de modifier après l'acquisition le montage et de réaliser de nombreux traitements sur le signal enregistré.

iv. Déroulement d'un examen EEG en épilepsie

Les examens conventionnels durent une vingtaine de minutes pendant lesquelles l'apparition d'anomalies paroxystiques peut être favorisée en mettant le patient dans des conditions de stimulations lumineuses intermittentes ou d'hyperpnée (Guaranha et al., 2005).

Dans certains cas, l'EEG conventionnel peut être complété par un enregistrement pendant le sommeil ou après une privation de sommeil. Il est aussi possible de réaliser des acquisitions plus longues et couplées à un enregistrement vidéo afin de pouvoir associer les symptômes cliniques observés pendant les crises à la survenue et à la propagation de l'activité paroxystique recueillie sur l'EEG.

b. Magnétoencéphalographie (MEG)

La magnétoencéphalographie est basée sur la mesure du champ magnétique induit par l'activité électrique des neurones. Comme l'EEG, le signal recueilli avec la MEG provient de l'activation synchrone d'une population de neurones pyramidaux. Le champ

électrique résultant d'un dipôle neuronal est accompagné d'un champ magnétique dont l'orientation est perpendiculaire au champ électrique (Fig. 2.10). L'effet de ce champ magnétique peut être enregistré à la surface du crâne grâce à des capteurs très sensibles. Contrairement à l'EEG, la MEG est donc plus sensible aux dipôles situés dans les sillons qui sont orientés de façon tangentielle par rapport aux capteurs.

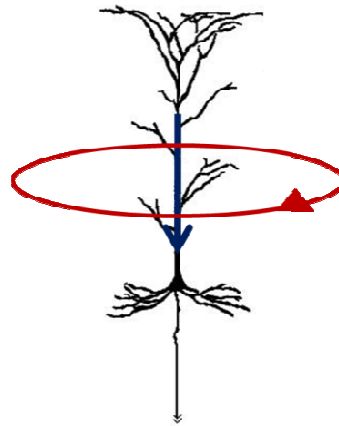


Fig. 2.10 : Ligne de champ magnétique généré par un dipôle électrique le long d'une dendrite apicale d'un neurone pyramidal.

Le premier enregistrement a été réalisé en 1968 par David Cohen (Cohen, 1968) en utilisant une bobine de cuivre placée à proximité de la tête. Le développement de détecteurs magnétiques supraconducteurs refroidis à l'hélium (SQUIDS)(Josephson, 1962) a permis d'améliorer la sensibilité des mesures. Il est désormais possible d'utiliser plusieurs centaines de capteurs simultanément permettant de couvrir entièrement la tête.

Contrairement aux potentiels électriques qui subissent des distorsions en traversant les différentes couches de la tête, les champs magnétiques ne sont pas affectés. La résolution spatiale de la MEG est donc meilleure que celle de l'EEG. Pourtant, la MEG reste un outil très peu utilisé hors des hôpitaux universitaires car onéreux et extrêmement sensible au bruit (nécessite une chambre blindée électromagnétiquement).

c. Stéréo-électroencéphalographie (SEEG) et électrocorticographie (ECoG)

La SEEG est une technique invasive qui consiste à enregistrer l'activité électrique de profondeur en implantant des électrodes directement dans le cerveau. Les électrodes, en forme de tiges, ont chacune plusieurs contacts et sont implantées à des endroits précis déterminés par les neurologues et les neurochirurgiens. L'ECoG est similaire à la

SEEG, sauf que les électrodes sont planaires et disposées à la surface du cortex (Keene et al., 2000).

Ce type d'enregistrement permet d'obtenir une meilleure sensibilité et une meilleure localisation que l'EEG. Toutefois, cet examen n'est pratiqué que si la localisation du foyer épileptique est incertaine et si les examens non-invasifs ne permettent pas d'envisager une résection ou déconnexion sereinement (Binnie et al., 1994).

2. Imagerie structurelle

L'imagerie structurelle permet d'obtenir des images anatomiques tridimensionnelles précises de l'ensemble du cerveau (Fig. 2.11). Pour les patients épileptiques, ce type d'examen offre la possibilité de détecter d'éventuelles anomalies qui pourraient être à l'origine des crises d'épilepsie (Duncan, 1997).

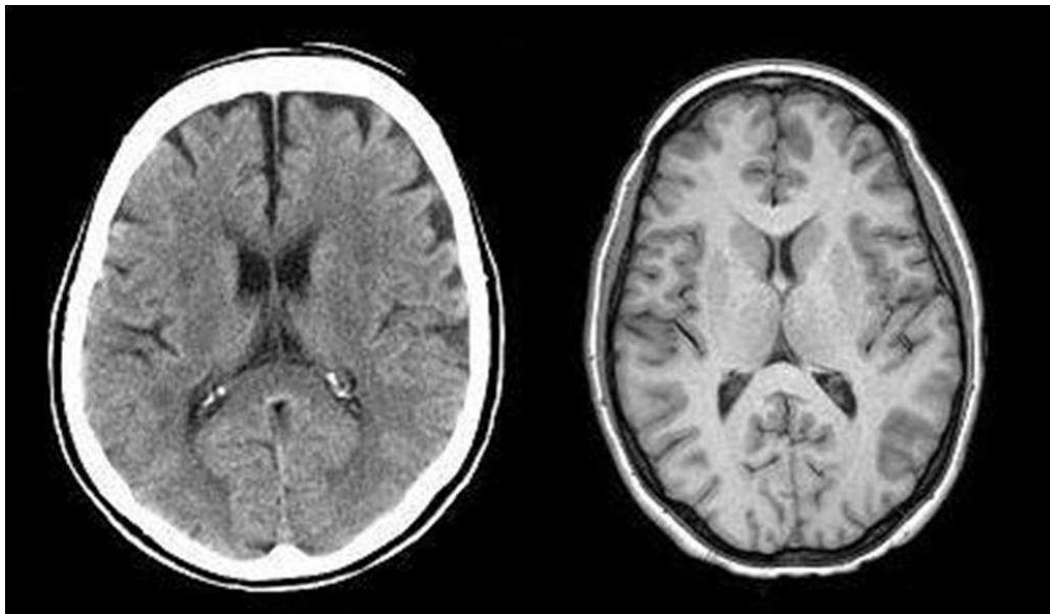


Fig. 2.11 : Images anatomiques cérébrales obtenues par tomodensitométrie (à gauche) et par IRM pondérée T_1 (à droite).

a. Tomodensitométrie (TDM)

La tomodensitométrie, plus connue sous le nom de scanner X, utilise le même principe physique que la radiographie conventionnelle. Un faisceau de rayons X traverse le corps du patient en étant plus ou moins atténué par les différents organes et tissus rencontrés sur son trajet. L'intérêt de la tomodensitométrie est de répéter ces projections sous différents angles tout en faisant tourner la source radioactive autour du patient (Fig. 2.12).

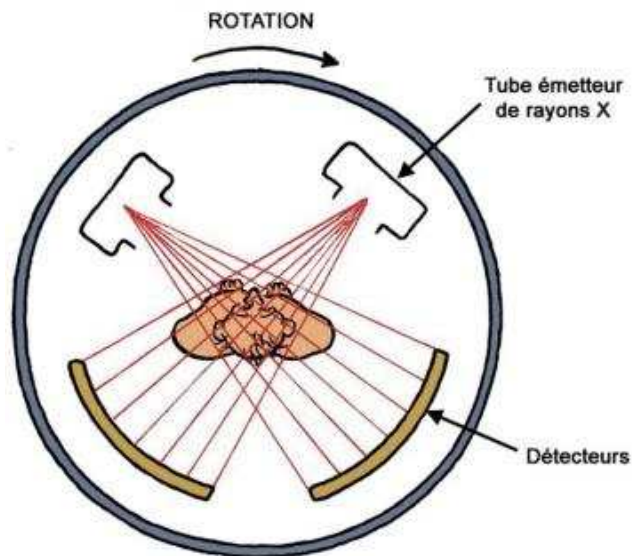


Fig. 2.12 : Principe de la tomodensitométrie. D'après un schéma de Bernard Nicolas extrait de « L'imagerie médicale », collection BT2, éditions PEMF.

Depuis 1917, la transformée de Radon permet de reconstruire un volume à partir d'une série de prises de vue en deux dimensions. Toutefois, cette reconstruction ne peut être réalisée sans l'aide d'un ordinateur. Il a donc fallu attendre 1972 et l'apparition des premiers calculateurs pour qu'Hounsfield mette au point le premier scanner (Hounsfield, 1973) en s'inspirant des travaux de Cormack (Cormack, 1973). En 1979, le prix Nobel de médecine récompensa ces deux physiciens pour le développement de la « tomographie assistée par ordinateur ».

Alors que les premiers scanners ne pouvaient réaliser qu'une seule coupe, les appareils actuels permettent une acquisition continue du corps entier en déplaçant la table sur laquelle est installé le patient simultanément à la rotation de la source radioactive et des détecteurs. Ces derniers se sont aussi perfectionnés grâce au développement de barrettes de détecteurs permettant d'obtenir une meilleure résolution spatiale et de raccourcir la durée des acquisitions.

La tomodensitométrie a une sensibilité moins bonne que l'IRM pour imager les tissus mous et en particulier le cerveau. Le scanner peut être réalisé en association avec un produit de contraste iodé dans certains cas mais ne permet généralement pas la détection des petites lésions atrophiques ou dysplasiques pouvant être associées à l'épilepsie. Suite à une première crise, il est pourtant souvent prescrit en priorité car les délais d'obtention d'un examen sont généralement beaucoup plus courts que pour l'IRM et il peut permettre d'écarter rapidement une origine provenant de lésions plus importantes (tumeurs, accidents vasculaires cérébraux, ...).

b. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Le phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) a été décrit par Bloch et Purcell en 1946. Cette découverte leur permis d'obtenir le prix Nobel de Physique en 1952. Les acquisitions RMN sont réalisées dans un champ magnétique statique B_0 . Les noyaux des atomes possèdent un moment magnétique, appelé spin. Dans l'aimant, ces noyaux vont donc s'orienter dans la direction du champ magnétique B_0 tout en ayant un mouvement de précession autour de lui à la fréquence de Larmor (Fig. 2.13). La fréquence de Larmor est définie par :

$$f_L = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \quad (\text{Eq. 2.1})$$

où γ est le rapport gyromagnétique du noyau concerné. Par exemple, à 3 Tesla, la fréquence de Larmor du proton est de 127,7MHz.

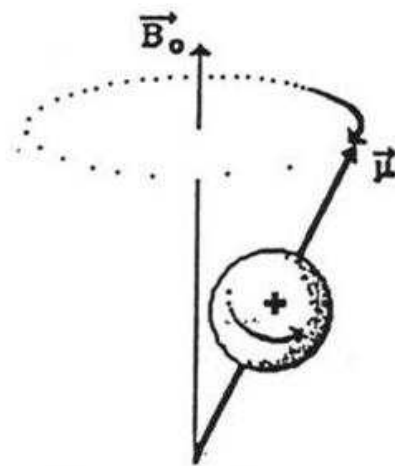


Fig. 2.13 : Mouvement de précession des spins autour du champ magnétique statique B_0 .

Pour ces protons, dont le spin est d'un demi, le nombre de spins orientés parallèlement à B_0 est légèrement supérieur au nombre de spins orientés antiparallèlement. Ce déséquilibre engendre donc une aimantation orientée dans la direction de B_0 . Toutefois cette aimantation longitudinale M_z est très faible et négligeable devant B_0 . Pour la mesurer, elle doit être renversée dans le plan transversal perpendiculaire à B_0 . Ce basculement est réalisé en appliquant un champ magnétique tournant B_1 généré par une onde radiofréquence émise à travers une antenne. Lorsque l'émission de ce champ radiofréquence s'arrête, l'aimantation retourne à sa position d'équilibre tout en continuant son mouvement de précession autour de B_0 (Fig. 2.14). Le basculement de l'aimantation pour revenir à son état d'équilibre induit une force électromotrice enregistrée dans l'antenne de réception. Le signal détecté est proportionnel à la densité ρ des noyaux excités.

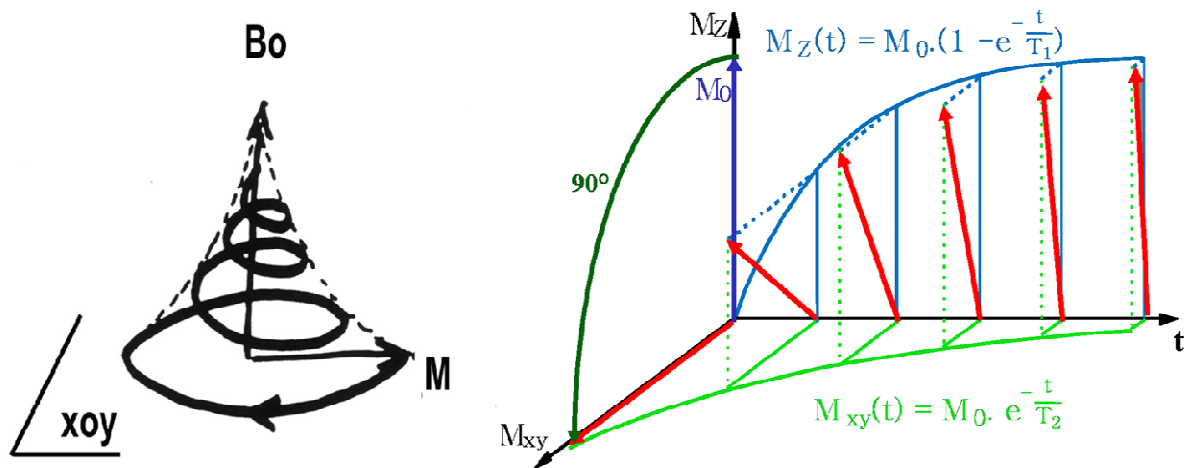


Fig. 2.14 : Retour à l'équilibre de l'aimantation M_z basculée dans le plan transversal (xOy).

La façon dont l'aimantation retourne à son état d'équilibre dépend des caractéristiques intrinsèques des tissus. Ainsi, la récupération de l'aimantation longitudinale M_z est décrite par le temps de relaxation longitudinale T_1 et la disparition de l'aimantation transversale M_{xy} est définie par le temps de relaxation transversale T_2 . Ces deux constantes de temps caractérisent le phénomène de relaxation et varient suivant les tissus.

En étudiant les temps de relaxation dans les tissus, Damadian fut le premier à différencier un tissu sain d'un tissu cancéreux par RMN (Damadian, 1971). Quelques années plus tard, Lauterbur appliqua cette technique pour obtenir la première image RMN bidimensionnelle (Lauterbur, 1973). Les développements techniques réalisés par Peter Mansfield et son équipe ont permis ensuite d'obtenir la première image par RMN chez l'homme en 1978 (Mansfield et al., 1978). Lauterbur et Mansfield ont obtenu le prix Nobel de médecine en 2003 pour leurs travaux ayant contribué à l'essor de l'imagerie par résonance magnétique.

Aujourd'hui, l'IRM peut donner de nombreuses informations complémentaires sur l'anatomie cérébrale en fonction des pondérations et des séquences utilisées (Duncan, 1997)(Fig. 2.15). Ainsi, dans le cas de la sclérose hippocampique, une atrophie de l'hippocampe, visible en pondération T_1 (TR et TE courts), peut être confirmée par un hypersignal en pondération T_2 (TR et TE longs). Les images en contraste T_1 , avec une excellente résolution spatiale, permettent une reconstruction en trois dimensions de l'anatomie cérébrale. A partir de ces images, il est possible d'estimer le volume des différentes structures du cerveau et d'évaluer d'éventuelles atrophies. Les séquences de type FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)(Hajnal et al., 1992) atténuent le signal en provenance du liquide céphalo-rachidien et augmentent le signal des lésions du parenchyme. Enfin, l'IRM de diffusion qui est basée sur le déplacement microscopique

des molécules d'eau donne des informations indépendantes de la relaxation magnétique des tissus (Le Bihan et al., 1986). Son utilisation en épilepsie est récente et prometteuse. Cette technique pourrait notamment permettre d'étudier la connectivité anatomique et l'organisation des réseaux épileptiques (Rugg-Gunn, 2007).

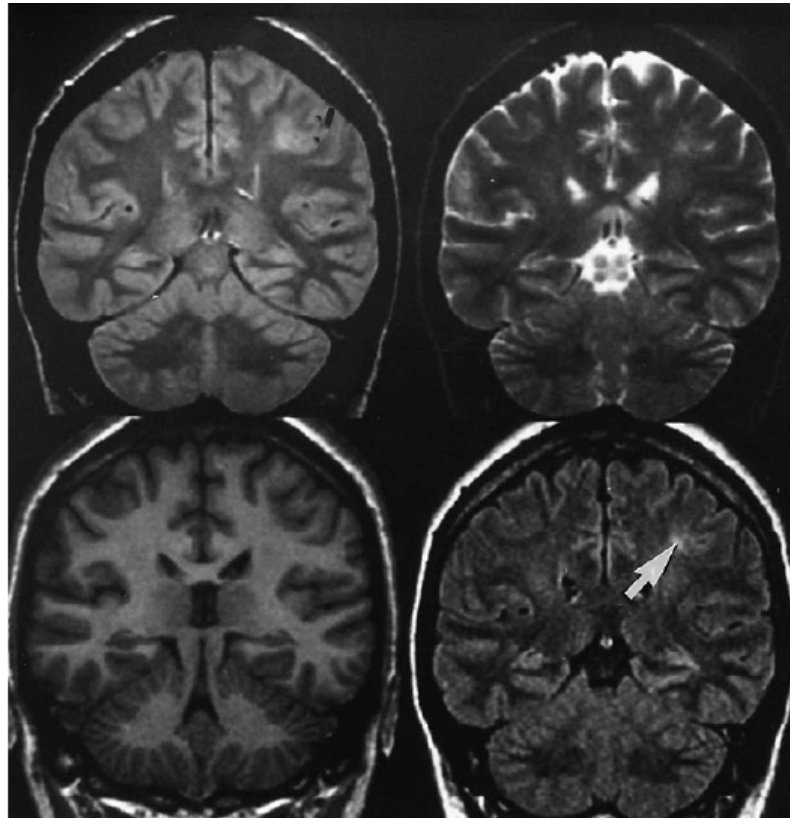


Fig. 2.15 : Images obtenues par IRM chez le même patient, sur la même coupe coronale mais en utilisant différentes séquences, montrant leur complémentarité pour caractériser les lésions. En haut à gauche : séquence pondérée en densité de protons. En haut à droite : séquence pondérée en T_2 . En bas à gauche : séquence pondérée en T_1 . En bas à droite : séquence de type FLAIR pour laquelle la lésion (indiquée par la flèche) se voit mieux. Figure extraite de (Duncan, 1997).

3. Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM)

La spectroscopie par résonance magnétique permet d'étudier la concentration des métabolites et des neurotransmetteurs composant un échantillon. Cette technique repose sur le fait que la fréquence de résonance des atomes varie sensiblement en fonction des molécules dans lesquelles ils interviennent. Grâce à ce déplacement chimique entre les molécules, il est possible d'identifier la concentration des métabolites composant une zone cérébrale définie.

Dans certaines formes d'épilepsie, la spectroscopie du proton met en évidence une diminution du pic de N-acétyl-aspartate (NAA) et une augmentation des pics de créatine

(Cr) et de choline (Cho) au niveau de la zone épileptogène (Connelly et al., 1994). L'inconvénient majeur de cette méthode est qu'il faut sélectionner un nombre limité de régions cérébrales restreintes et donc avoir un *a priori* sur la localisation du foyer (Fig. 2.16).

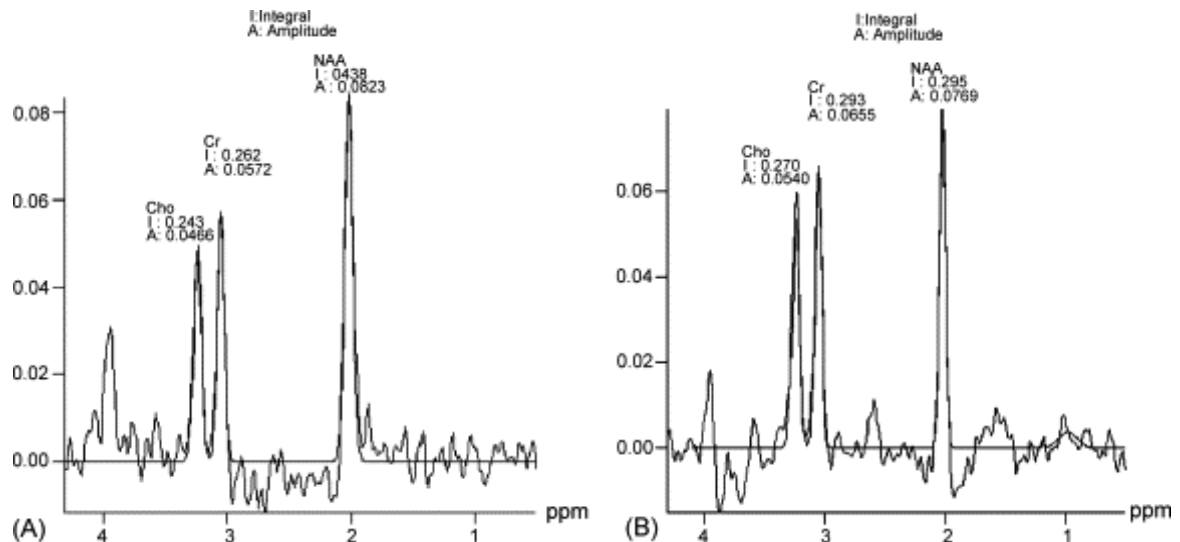


Fig. 2.16 : Spectroscopie du proton au niveau du thalamus : (A) chez un sujet contrôle et (B) chez un patient souffrant d'épilepsie absence. Figure extraite de (Fojtiková et al., 2006).

4. Imagerie fonctionnelle

Contrairement à l'imagerie structurale qui livre une image figée du cerveau, l'imagerie fonctionnelle permet de cartographier les fonctions cérébrales. Il est ainsi possible de repérer les modifications physiologiques ou pathologiques liées à une modification du métabolisme notamment dans le cas de l'épilepsie. L'imagerie fonctionnelle permet aussi de détecter les modifications induites par un stimulus donné et de cartographier les aires cérébrales impliquées dans le processus cérébral associé.

a. Tomographie par émission monophotonique (TEMP)

La tomographie par émission monophotonique, ou plus couramment appelée scintigraphie, est une technique d'imagerie utilisée en médecine nucléaire qui permet d'obtenir des informations sur le métabolisme de différents organes. Le produit de contraste radioactif injecté au patient se désintègre en émettant des rayonnements gamma qui peuvent être détectés par des gamma-caméras.

Le développement de la caméra à scintillation, ou gamma-caméra, a été réalisé en 1957 par Anger. Le rayonnement gamma est transformé en rayonnement lumineux en traversant un cristal scintillateur. Des photomultiplicateurs permettent ensuite de convertir ce rayonnement en signal électrique. La présence d'un collimateur filtrant le rayonnement incident suivant sa direction permet d'augmenter la résolution spatiale des détecteurs au détriment de sa sensibilité (Fig. 2.17).

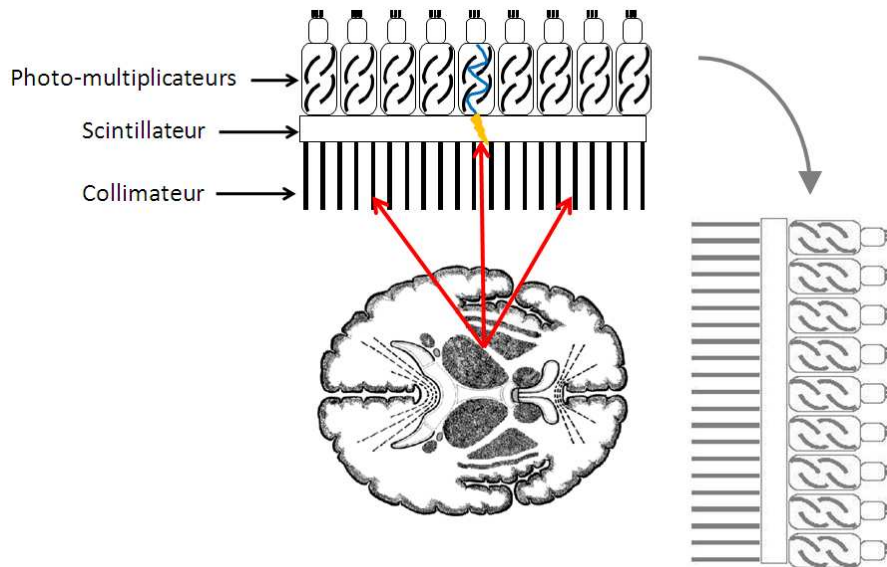


Fig. 2.17 : Principe de la tomographie par émission monophotonique.

L'objectif de la scintigraphie est de localiser les molécules émettant les rayonnements à partir des projections obtenues. Comme pour le scanner, les détecteurs sont en rotation autour du patient pendant l'examen afin de reconstruire une image à partir d'une série de projections suivant différents angles.

La scintigraphie est utilisée notamment pour quantifier le débit sanguin cérébral ou pour évaluer l'activité dopaminergique. En neuroimagerie, la concentration du traceur radioactif dans une zone cérébrale augmente avec l'intensité de son activité. Ainsi, pour l'épilepsie, l'examen de TEMP pendant ou juste après une crise permet d'observer un hypermétabolisme du foyer épileptique alors qu'un examen de TEMP intercritique aura plutôt tendance à montrer un hypométabolisme de la zone épileptique qui est moins fonctionnelle que le reste du cerveau (Newton et al., 1992)(Fig. 2.18).

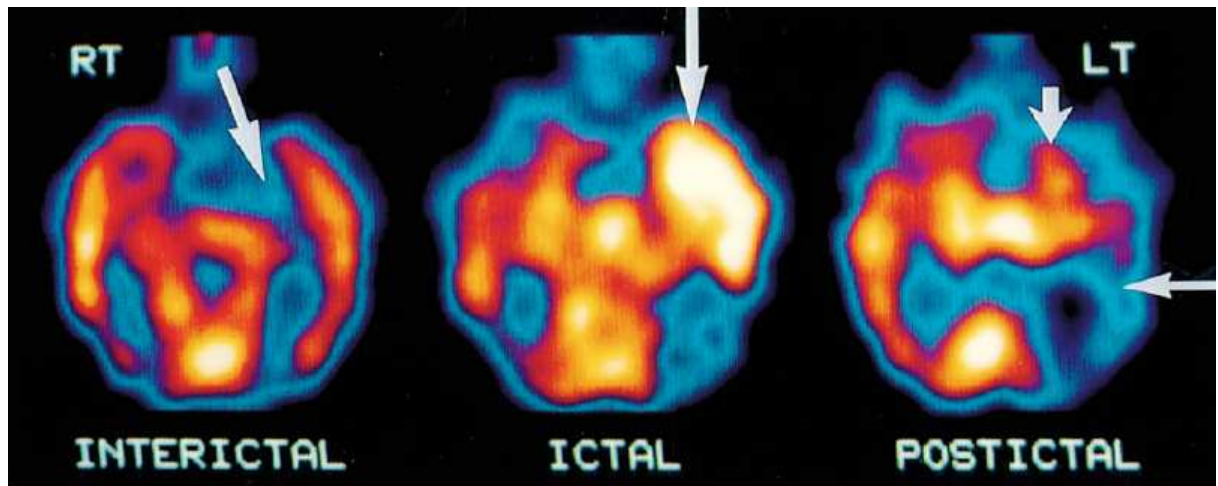


Fig. 2.18 : Tomographie par émission monophotonique réalisée chez un patient souffrant d'épilepsie temporale gauche en périodes intercritique, critique et post-critique. Figure extraite de (Newton et al., 1992).

Cet examen très répandu en médecine nucléaire a toutefois une résolution spatiale d'environ 10 à 15 mm, qui est donc beaucoup moins bonne que celle de l'IRM. De plus, cette technique souffre d'une sensibilité assez médiocre puisque seulement une particule gamma pour plusieurs milliers de particules rayonnées est détectée par la gamma-caméra. Enfin, cet examen requérant l'injection d'un traceur radioactif doit être limité.

b. Tomographie par émission de positons (TEP)

La TEP est utilisée en médecine nucléaire afin d'obtenir des indications sur les processus physiologiques et biochimiques du cerveau. Elle utilise le lien entre l'activité neuronale et le débit sanguin cérébral pour cartographier les régions actives grâce à l'injection d'un produit radioactif dont les noyaux sont déficients en neutrons. Pour combler cette carence en neutrons, l'isotope radioactif injecté émet des positons qui perdent rapidement leur énergie cinétique en fusionnant avec des électrons. Cette réaction d'annihilation est accompagnée de l'émission de deux photons qui s'éloignent en directions opposées avec une énergie de 511keV (Fig. 2.19). La détection en coïncidence d'un couple de photons sur deux détecteurs permet d'identifier une droite sur laquelle a eu lieu la réaction d'annihilation. Ainsi, par reconstruction, il est possible de localiser les zones qui émettent des positons avec une résolution spatiale de l'ordre de 4 à 6 mm qui est meilleure que celle de la TEMP.

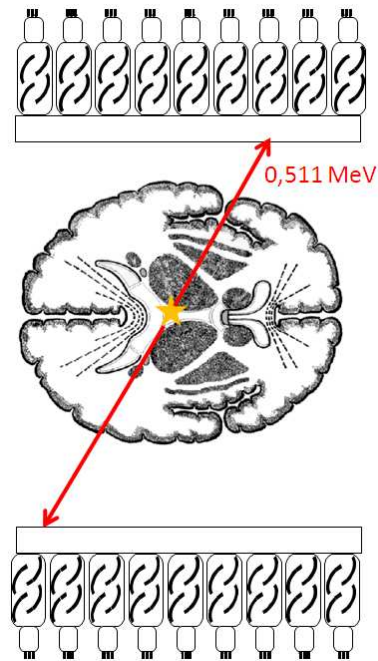


Fig. 2.19 : Principe de la tomographie par émission de positons.

Grâce à l'utilisation d'un traceur radioactif tel que l' ^{15}O , la TEP peut détecter les variations de flux sanguin cérébral associées à la modification de l'activité neuronale induite par une tâche spécifique réalisée pendant l'examen. En utilisant un traceur isotope du fluor comme le ^{18}F , il est aussi possible de cartographier la consommation cérébrale en glucose.

En épilepsie, la TEP est utilisée essentiellement pendant les périodes intercritiques, montrant un hypométabolisme de la zone épileptique (Fig. 2.20). L'imagerie critique est beaucoup plus délicate car le temps de transit des traceurs radioactifs est assez long et leur temps de demi-vie est très court. Les images obtenues ne sont donc généralement pas limitées à l'activité critique. Toutefois, il a été montré qu'une augmentation du débit sanguin pendant les crises induites par neurostimulation pouvait être observée (Kahane et al., 1999).

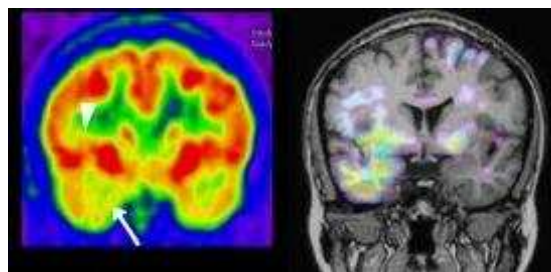


Fig. 2.20 : A gauche : examen interictal en TEP montrant un hypométabolisme de la zone épileptique (flèches). A droite : superposition des zones ayant un hypométabolisme significatif sur une IRM anatomique. Figure extraite de (Cho et al., 2007).

La TEP permet donc de cartographier les différentes fonctions cérébrales avec une assez bonne résolution spatiale mais requiert l'injection d'un traceur radioactif limitant la durée et le nombre d'examens pour un même patient. De plus, les isotopes utilisés pour la TEP se désintègrent très rapidement et nécessite donc la présence d'un accélérateur de particules à proximité du lieu de l'examen.

c. IRM fonctionnelle (IRMf)

L'IRM fonctionnelle permet d'étudier le fonctionnement du cerveau en observant les modifications locales d'oxygénation sanguine associées à la réalisation d'une activité spécifique. La technique la plus courante utilise l'effet BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent)(Ogawa et al., 1992) qui repose sur les variations de débit et de flux sanguins, et sur les propriétés magnétiques de l'hémoglobine. En effet, les molécules d'hémoglobine qui sont chargées de transporter l'oxygène depuis les poumons jusqu'aux différents organes peuvent être rencontrées sous deux formes : l'oxyhémoglobine (HbO_2) et la désoxyhémoglobine (Hb). L'oxyhémoglobine qui transporte les molécules d'oxygène a des propriétés diamagnétiques comme la plupart des tissus biologiques alors que la désoxyhémoglobine qui est dépourvue d'oxygène est paramagnétique. Le contraste BOLD va ainsi permettre d'observer les variations hémodynamiques engendrées par l'activité neuronale.

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 la consommation en oxygène engendre une diminution de la concentration en désoxyhémoglobine dans les régions activées. Ce processus provoque une modification de la susceptibilité magnétique et donc une augmentation du signal RMN enregistré (Fig. 2.21).

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 (FRH)(Buxton et al., 1998). Cette fonction est l'équivalent de la réponse impulsionnelle d'un filtre linéaire et caractérise les processus hémodynamiques mis en jeu.

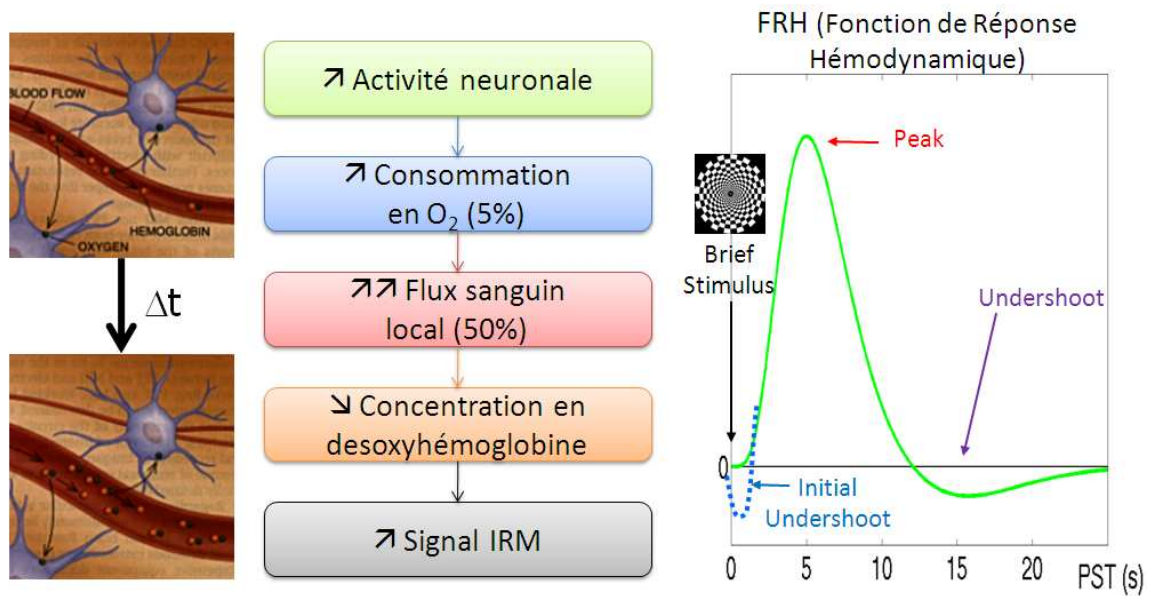


Fig. 2.21 : Effet BOLD. A gauche : Augmentation du débit sanguin cérébral local par vasodilatation d'après (Raichle, 1994). Au centre : Processus à l'origine du signal BOLD. A droite : Fonction de réponse hémodynamique.

Afin d'étudier les variations hémodynamiques au cours du temps, il est nécessaire de répéter rapidement des acquisitions du volume cérébral. Des séquences IRM rapides sont donc utilisées. La séquence la plus fréquemment utilisée en IRM fonctionnelle est la séquence appelée « Echo-Planar Imaging » (EPI) (Schmitt et al., 1998) qui permet d'avoir des images entières du cerveau pondérées en T_2^* en seulement une à trois secondes.

L'IRMf est donc une technique d'imagerie non invasive qui permet d'obtenir des informations sur le fonctionnement du cerveau avec une excellente résolution spatiale. Néanmoins, le signal BOLD mesuré en IRMf n'est qu'une activité indirecte de l'activité neuronale qui requiert une bonne modélisation du couplage neurovasculaire.

5. Récapitulatif des méthodes utilisées pour les évaluations préchirurgicales

Le Tableau 2.1 récapitule les principaux avantages et inconvénients des différentes méthodes décrites dans ce chapitre. La localisation du foyer épileptique, lors des évaluations préchirurgicales, est basée sur l'utilisation de plusieurs de ces méthodes complémentaires afin de bénéficier des divers avantages de celles-ci.

	Avantages	Inconvénients
EEG Électroencéphalogramme	Excellente résolution temporelle Faible coût	Mauvaise résolution spatiale Localisation (problème inverse) Atténuation des signaux (problème direct)
MEG Magnétoencéphalographie	Excellente résolution temporelle	Mauvaise résolution spatiale Localisation (problème inverse) Coûteux, peu d'équipements
SEEG/ECOG Stéréo-EEG/ Électrocorticographie	Excellente résolution temporelle Mesure <i>in situ</i> de l'activité neuronale	Invasif
IRM Imagerie par résonance magnétique	Excellente résolution spatiale	Contre-indications (porteurs de pacemaker ou de prothèse magnétique,...)
TDM Tomodensitométrie	Accessibilité	Rayonnement radioactif
SRM Spectroscopie par résonance magnétique	Quantification de certains métabolites et neurotransmetteurs	Limitée à une région d'intérêt
TEMP Tomographie par émission monophotonique	Possibilité de « marqué » l'état du métabolisme pendant les crises	Utilisation d'un traceur radioactif Mauvaise résolution temporelle
TEP Tomographie par émission de positons	Consommation en glucose Autres marqueurs du métabolisme	Utilisation d'un traceur radioactif Mauvaise résolution temporelle
IRMf IRM fonctionnelle	Excellente résolution spatiale	Mesure indirecte de l'activité cérébrale (effet BOLD)

Tableau 2.1 : Principaux avantages et inconvénients des différentes méthodes utilisées lors des évaluations préchirurgicales.

CHAPITRE 3 : ACQUISITIONS IRMf ET EEG

SIMULTANÉES

1. Intérêts et principe de l'IRMf/EEG

a. Intérêts

L'EEG est une technique non invasive d'excellente résolution temporelle qui joue un rôle crucial dans le diagnostic et la classification des épilepsies. Toutefois, la résolution spatiale de l'EEG est assez médiocre et malgré l'utilisation de la reconstruction de sources, la localisation du foyer épileptique n'est souvent qu'approximative.

La possibilité d'acquérir simultanément l'EEG et l'IRMf offre l'opportunité de bénéficier à la fois de l'excellente résolution temporelle de l'EEG et de la bonne résolution spatiale de l'IRM. Cette technique constitue donc un outil non invasif très prometteur pour localiser les régions dont les caractéristiques hémodynamiques varient avec l'activité paroxystique enregistrée à l'EEG. Elle donne aussi accès aux structures profondes, essentielles en épilepsie, qui sont hors de portée de l'EEG de scalp. La combinaison de l'IRMf et de l'EEG pourrait potentiellement permettre de se rapprocher des performances de la SEEG en termes de résolutions temporelle et spatiale, tout en restant non invasif.

b. Principe

L'IRMf permet de localiser les régions cérébrales dans lesquelles des 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.

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, soit de type binaire (épilepsie ON/OFF), soit de type continu (émission de puissance de pointe-ondes), sont ensuite convolués par la fonction de réponse hémodynamique (FRH) afin de modéliser la

variation de signal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent)(Ogawa et al., 1992) attendue dans les régions cérébrales générant cette activité électrique. Par analyse statistique, il est possible de déterminer des régions dans lesquelles les variations du signal BOLD sont significativement corrélées au signal prédit à partir de l'EEG. Dans ces régions, le signal BOLD recueilli suite à la survenue d'événements épileptiques peut augmenter ou diminuer par rapport à la ligne de base. On parle alors respectivement d'**activations** ou de **désactivations** (Fig. 3.1). Si les activations peuvent être interprétées comme les régions où les neurones s'activent lors de la survenue d'un événement épileptique, les désactivations sont plus difficiles à interpréter en épilepsie, mais elles semblent être tout aussi importantes (Kobayashi et al., 2006).

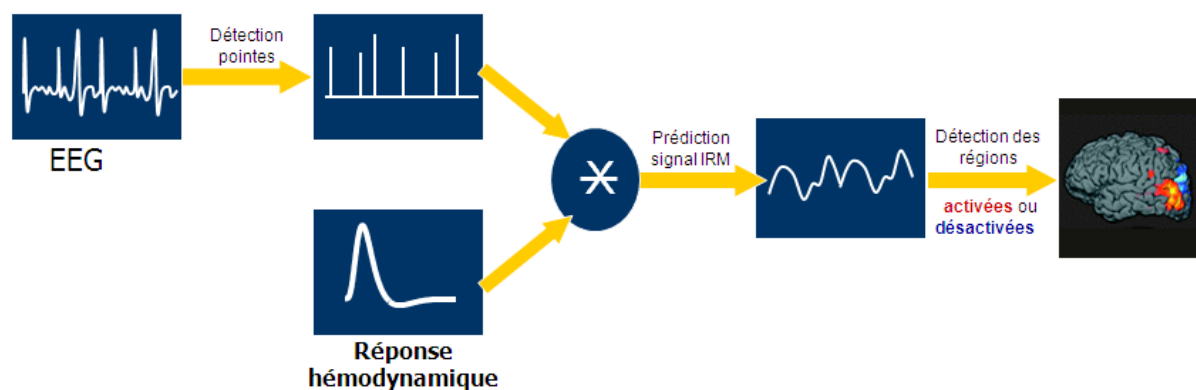


Fig. 3.1 : Principe de la cartographie des réseaux épileptiques par IRMf/EEG.

Les variations de signal BOLD en réponse à une décharge intercritique permettent ainsi de localiser la zone irritative générant ces décharges. Cette région ne coïncide pas forcément avec la zone épileptogène que nous cherchons à identifier dans le cadre des évaluations préchirurgicales. Toutefois, les relations entre ces deux zones sont telles que des informations utiles peuvent souvent être obtenues sur la topographie des réseaux épileptiques grâce à l'étude des pointes intercritiques (Engel, 1993).

2. Instrumentation

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, contraction musculaire, 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.

a. Dispositions particulières concernant l'EEG

Le principe de mesure du signal RMN repose sur l'utilisation d'ondes radiofréquences. Si de telles ondes venaient à pénétrer dans la salle de l'IRM, celles-ci pourraient interférer avec les mesures réalisées et dégrader de façon importante la qualité des images. L'IRM est donc entièrement entourée d'une cage de Faraday qui l'isole des perturbations électriques extérieures. L'introduction de câbles électriques à travers la cage de Faraday peut rompre l'effet isolant de celle-ci si aucune précaution particulière de filtrage n'est prise. La transmission des signaux EEG vers l'extérieur de la cage de Faraday se fait donc par fibre optique afin d'éviter toutes perturbations. Après amplification, les signaux EEG sont convertis en signal optique et transmis à l'extérieur de la cage de Faraday. Un ordinateur permet alors de convertir le signal optique en signal numérique afin d'être stocké, traité et visualisé (Fig. 3.2).

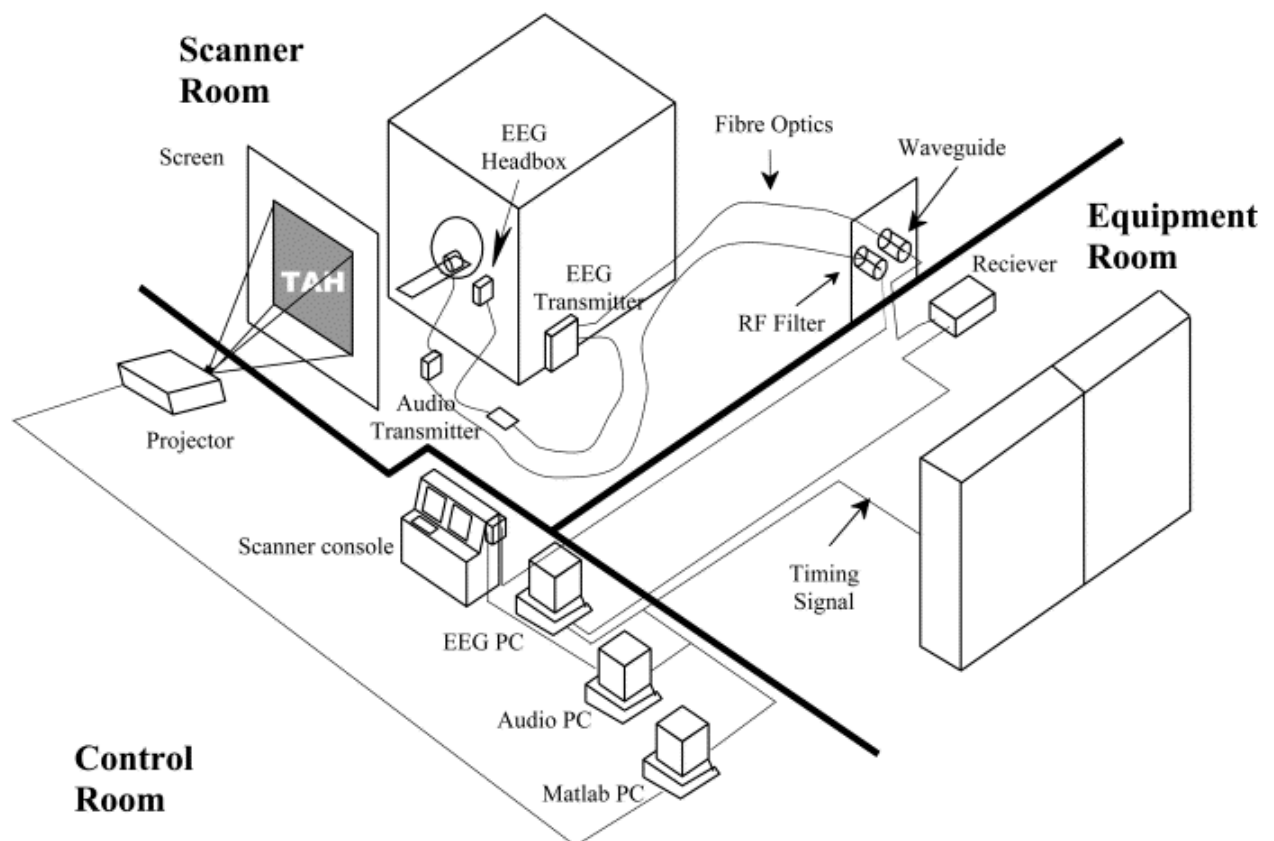


Fig. 3.2 : Dispositif expérimental d'après (Salek-Haddadi et al., 2003).

La présence du champ magnétique statique de l'IRM impose que les matériaux dans lesquels sont conçus les électrodes et les câbles de l'EEG soient « magnéto-compatibles ». De même, les composants électroniques de l'amplificateur EEG qui est placé à proximité de l'aimant pendant l'acquisition ne doivent pas être perturbés par le champ magnétique et doivent être protégés par un blindage.

Les principales interactions entre l'environnement magnétique et l'EEG découlent de la loi de Lenz-Faraday qui stipule qu'une variation de flux magnétique Φ à travers un circuit électrique fermé produit une force électromotrice (f.é.m.) induite e dans celui-ci.

$$e = -\frac{d\Phi}{dt} \quad (\text{Eq. 3.1})$$

Or le flux magnétique Φ traversant le circuit dépend du champ magnétique B mais aussi de la surface S du circuit électrique et de son orientation par rapport au champ magnétique.

$$\Phi = \vec{B} \cdot \vec{S} \quad (\text{Eq. 3.2})$$

Une force électromotrice induite peut donc être créée 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 ayant une valeur considérable (1.5 ou 3 Tesla), le moindre mouvement des conducteurs électriques peut produire des courants induits importants, remettant en cause la qualité des enregistrements et la sécurité du patient.

Il est donc primordial de limiter tout mouvement dans le champ magnétique pendant l'acquisition. Ainsi, la tête du sujet doit être fermement immobilisée, par exemple en utilisant des cales en mousses à mémoire de formes et/ou un coussin à vide d'air. Les câbles sont maintenus au niveau de la tête du patient avec un filet puis jusqu'à l'amplificateur grâce des sacs de sable pour limiter l'effet des vibrations induites par la commutation des gradients de champ magnétique.

Les forces électromotrices induites peuvent aussi être limitées en réduisant les surfaces des circuits électriques et en tressant les câbles entre eux de manière à ce que les courants induits se compensent (Fig. 3.3).

b. Sécurité du patient

Le risque le plus important pour la sécurité du patient vient des forces électromotrices induites par les variations de champ électromagnétique engendrées par les impulsions radiofréquences (Lemieux et al., 1997). En milieu résistif (comme le scalp), les f.é.m. induisent des courants de Foucault qui peuvent produire des échauffements au niveau des électrodes. L'utilisation de résistances de 10k Ω ou plus avant chaque

électrode permet de limiter l'intensité des courants induits dans les câbles de façon simple et efficace, au détriment d'une légère chute de sensibilité de l'EEG. En prenant ces quelques précautions, aucun échauffement n'a été reporté parmi les études réalisées au cours de cette thèse. Toutefois, en cas d'échauffement ou d'inconfort important, le sujet a toujours la possibilité d'alerter les expérimentateurs pour un arrêt immédiat des acquisitions.

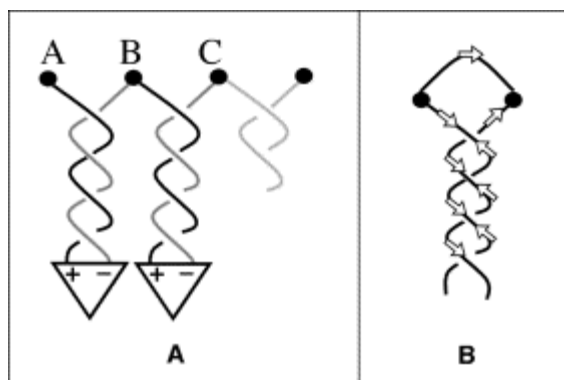


Fig. 3.3 : Tressage des câbles électriques pour minimiser les courants induits, d'après (Goldman et al., 2000).

c. Déroulement de l'examen

La première étape consiste à installer les électrodes EEG sur la tête du patient. Deux systèmes peuvent être utilisés pour placer les électrodes : un bonnet sur lequel les électrodes sont pré-positionnées ou alors un jeu d'électrodes qui doivent être collées les unes après les autres directement sur le scalp. Quelque soit le type de casque utilisé, l'injection d'un gel conducteur entre les électrodes et le scalp est indispensable pour assurer une bonne conduction des signaux électriques.

Le système sous forme de bonnet a l'avantage d'être facile et rapide à installer et de permettre des enregistrements avec un grand nombre d'électrodes. Néanmoins, les plots de fixation des électrodes qui sont situés à l'arrière du crâne peuvent devenir très rapidement inconfortables car la tête du patient repose dessus pendant toute la durée de l'examen.

Le second système utilisant un jeu d'électrodes à coller directement sur le scalp du patient est plus confortable car les électrodes sont moins volumineuses et leur position peut être adaptée. Toutefois l'installation d'un tel équipement est très longue et limite le nombre d'électrodes utilisées. Le décollage des électrodes n'est pas immédiat non plus car un dissolvant doit être appliqué sur chacune des électrodes pour pouvoir les retirer.

Après avoir vérifié la qualité du signal EEG, le patient est installé dans l'IRM en veillant à son confort (Fig. 3.4). Le patient a pour instruction de rester immobile avec les

yeux fermés en évitant de s'endormir. L'acquisition de l'IRMf/EEG doit être assez longue pour maximiser le nombre de pointes intercritiques enregistrées sur l'EEG pendant l'examen. Nous avons opté pour des sessions de 30 minutes. L'acquisition IRMf/EEG doit être complétée par l'acquisition d'une IRM anatomique pour la localisation anatomique des réseaux épileptiques.



Fig. 3.4 : Installation du patient dans l'IRM d'après (Gotman et al., 2004).

3. Artefacts liés au couplage des deux modalités

Malgré l'ensemble des précautions prises pour minimiser les interférences entre les deux modalités, l'acquisition de l'IRMf/EEG n'est pas sans conséquences sur la qualité des enregistrements.

a. Artefacts sur les images IRM

Acquérir simultanément l'EEG et l'IRMf peut entraîner une dégradation de la qualité des images acquises pour plusieurs motifs (Krakow et al., 2000). La première raison est liée à la présence des électrodes, du gel, des résistances et des câbles à proximité de la tête. L'ensemble de ces objets, plus ou moins amagnétiques, va engendrer des artefacts de susceptibilité magnétique qui se traduisent par une perte locale de signal RMN et des distorsions géométriques des images reconstruites (Fig. 3.5). Une deuxième cause susceptible de dégrader les images IRM pourrait provenir du bruit électromagnétique émis par l'amplificateur EEG à l'origine d'une diminution du rapport signal sur bruit des images. Ce dernier type d'artefact est toutefois considérablement réduit grâce à la présence du blindage autour de l'amplificateur. Enfin, les électrodes peuvent se comporter comme une cage de Faraday et provoquer un problème d'homogénéité de pénétration des ondes radiofréquences. Ceci peut induire un bruit basse fréquence sur les images.

Les conséquences de la présence de l'EEG sur les images IRM se limitent donc essentiellement aux artefacts de susceptibilité magnétique. Les séquences de type EPI (Echo-Planar Imaging) généralement utilisées en IRMf sont assez sensibles à ce type d'artefacts car leur contraste est fondé sur le T_2^* , constante de temps directement liée à l'homogénéité locale du champ magnétique. Néanmoins, les distorsions provoquées par la présence de l'EEG se situent à proximité des électrodes. L'importance des dégradations observées sur l'image dépend du matériau composant les électrodes.

Ainsi, en choisissant de façon adéquate les électrodes, les artefacts générés se limitent à une zone restreinte essentiellement au crâne. Les artefacts engendrés par la présence de l'EEG sur les images sont donc beaucoup moins gênants que les distorsions habituellement observées au niveau des interfaces entre les tissus et l'air en EPI. Ces distorsions sont visibles plus particulièrement à proximité des sinus au niveau des lobes orbito-frontaux et temporaux inférieurs (Fig. 3.6). La qualité des images IRM lors d'acquisitions d'IRMf/EEG est donc suffisante pour le bon déroulement de l'examen.

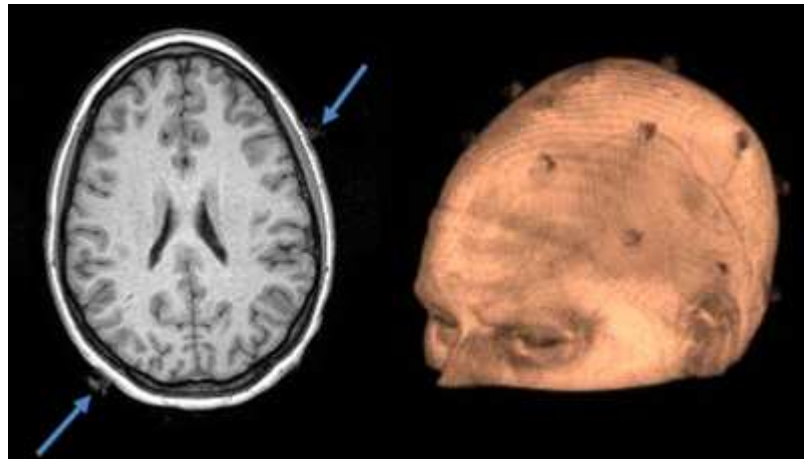


Fig. 3.5 : Artefacts de susceptibilité magnétique engendrés par la présence des électrodes à proximité du crâne. A gauche : image IRM anatomique pondérée T_1 (artefacts indiqués par les flèches bleues). A droite : reconstruction 3D du crâne à partir de l'IRM anatomique.

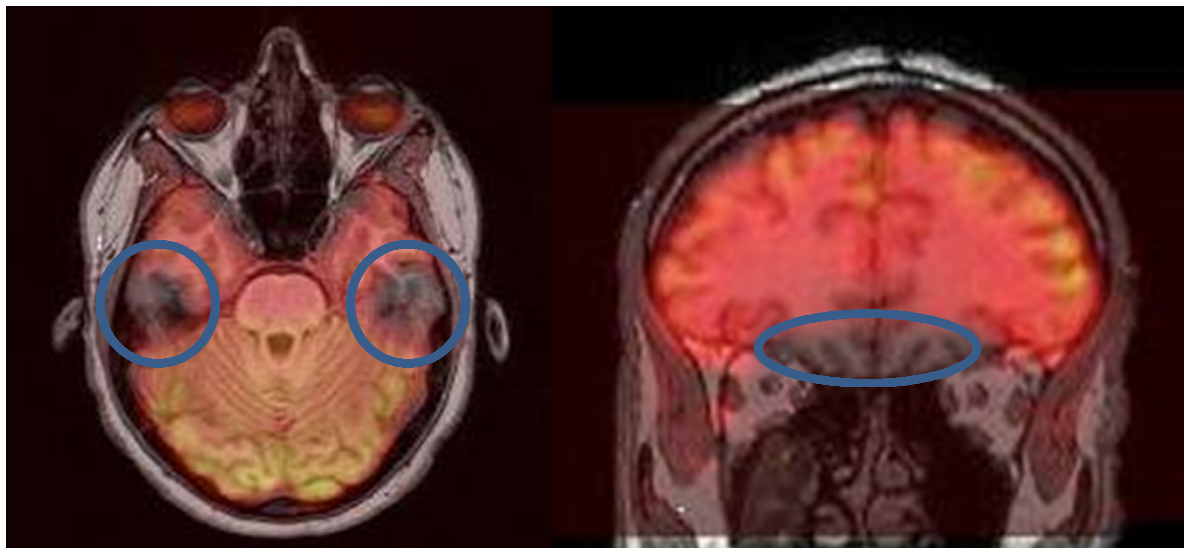


Fig. 3.6 : Artefacts de susceptibilité magnétique observés sur les images fonctionnelles obtenues avec une séquence EPI. A gauche : perte de signal au niveau de la base des lobes temporaux. A droite : perte de signal dans la région orbito-frontale.

b. Artefacts sur l'EEG

Malgré l'ensemble des précautions prises pour limiter les mouvements du sujet et des câbles, deux principaux types d'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.

i. Artefacts cardiaques

Lorsque le patient est allongé, chaque battement cardiaque entraîne un léger mouvement de la tête, non perçu communément. 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 (Bonmassar et al., 2002).

Ces artefacts, appelés ballistocardiogramme (Allen et al., 1998), sont proportionnels à l'intensité du champ magnétique statique et peuvent facilement atteindre des amplitudes supérieures à $100\mu\text{V}$. Toutefois, l'amplitude du ballistocardiogramme semble être très variable d'un sujet à l'autre. Ces artefacts peuvent ainsi être très amples et très gênants pour certains, alors qu'ils sont à peine perceptibles 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 (Fig. 3.7).

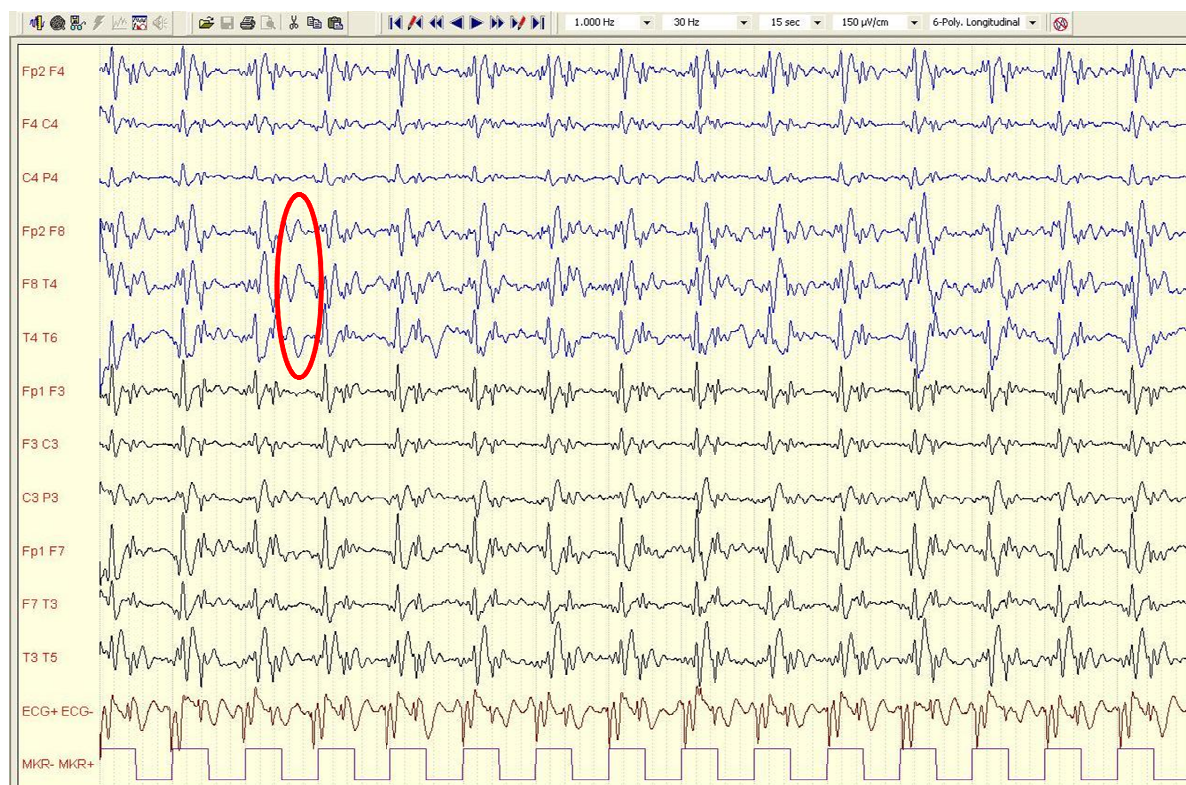


Fig. 3.7 : Artefacts cardiaques à 3T. En rouge : décharge épileptique intercritique visible dans l'intervalle entre deux événements cardiaques.

Malgré la non-stationnarité et l'hétérogénéité de ces artefacts, de nombreuses méthodes ont été proposées pour tenter de les supprimer (Allen et al., 1998 ; Bonmassar et al., 2002 ; Briselli et al., 2006 ; Bénar et al., 2003 ; Ellingson et al., 2004 ; Goldman et al., 2000 ; Kim et al., 2004 ; Nakamura et al., 2006 ; Niazy et al., 2005 ; Sijbers et al., 2000 ; Srivastava et al., 2005 ; Wan et al., 2006). La plupart d'entre elles requièrent l'enregistrement de l'électrocardiogramme pour détecter précisément la survenue des battements cardiaques.

ii. Artefacts liés à l'acquisition d'images

L'acquisition d'images en IRM 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.

Les artefacts liés à l'excitation radiofréquence ont une fréquence beaucoup plus élevée que la fréquence d'échantillonnage de l'EEG. Ces perturbations sont généralement filtrées par des filtres passe-bas analogiques au niveau de l'amplificateur de l'EEG. Malgré cette correction, le repliement dû à cette composante radiofréquence peut subsister sur l'EEG. Toutefois, ces artefacts ne sont pas très gênants car leur durée, qui est de l'ordre de quelques millisecondes, est courte et leur amplitude n'est pas très importante.

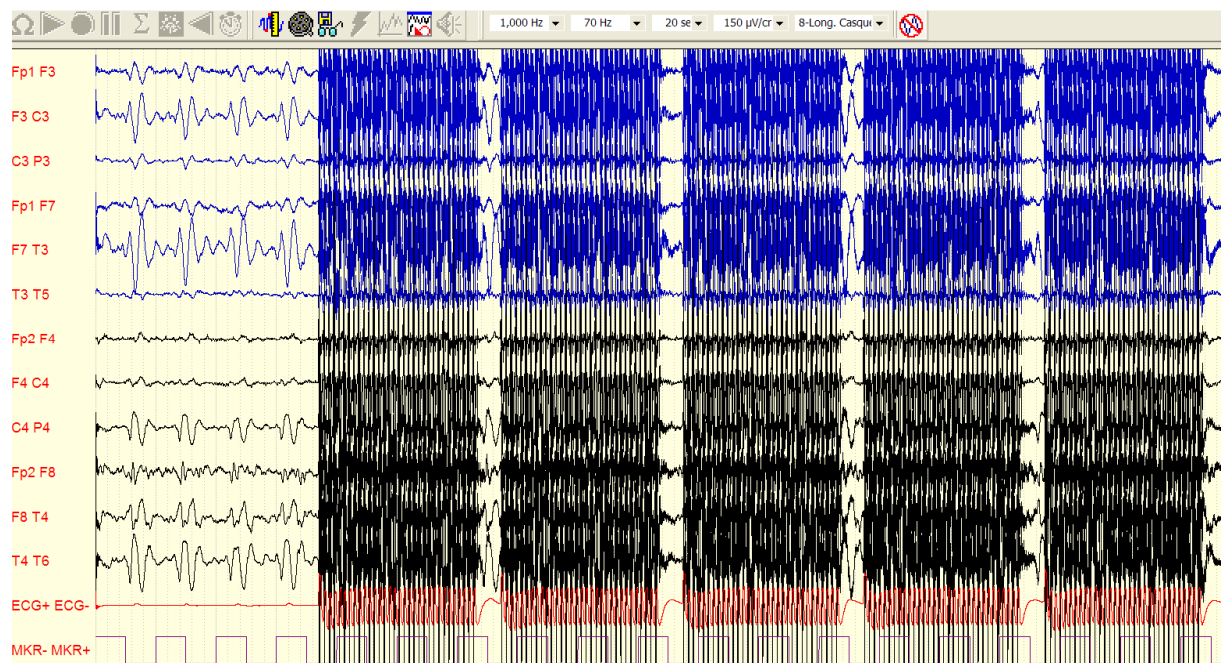


Fig. 3.8 : Artefacts de gradients engendrés par l'acquisition des images fonctionnelles.

Les artefacts produits par les variations de champ magnétique nécessaires au codage spatial des images sont beaucoup plus problématiques. Ces artefacts ont une amplitude qui peut atteindre plusieurs millivolts et s'étalent sur toute la durée d'acquisition de l'image occultant totalement le signal EEG (Fig. 3.8). Plusieurs méthodes ont été proposées pour supprimer ces artefacts et permettre de réaliser des acquisitions continues (Allen et al., 2000 ; Bénar et al., 2003 ; Felblinger et al., 1999 ; Garreffa et al., 2003 ; Hoffmann et al., 2000 ; Negishi et al., 2004 ; Niazy et al., 2005 ; Sijbers et al., 1999 ; Wan et al., 2006).

4. Acquisitions IRMf

a. Acquisitions déclenchées

Les acquisitions déclenchées, ou « triggered », sur des événements épileptiques (Warach et al., 1996) 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 (Fig. 3.9). De la même façon, des images sont aussi acquises alors qu'aucune anomalie n'est présente sur l'EEG pour être utilisée comme condition de contrôle. Par comparaison des images déclenchées sur un événement épileptique et des images de contrôle, il est possible de localiser les zones cérébrales dont la variation de signal BOLD est significative.

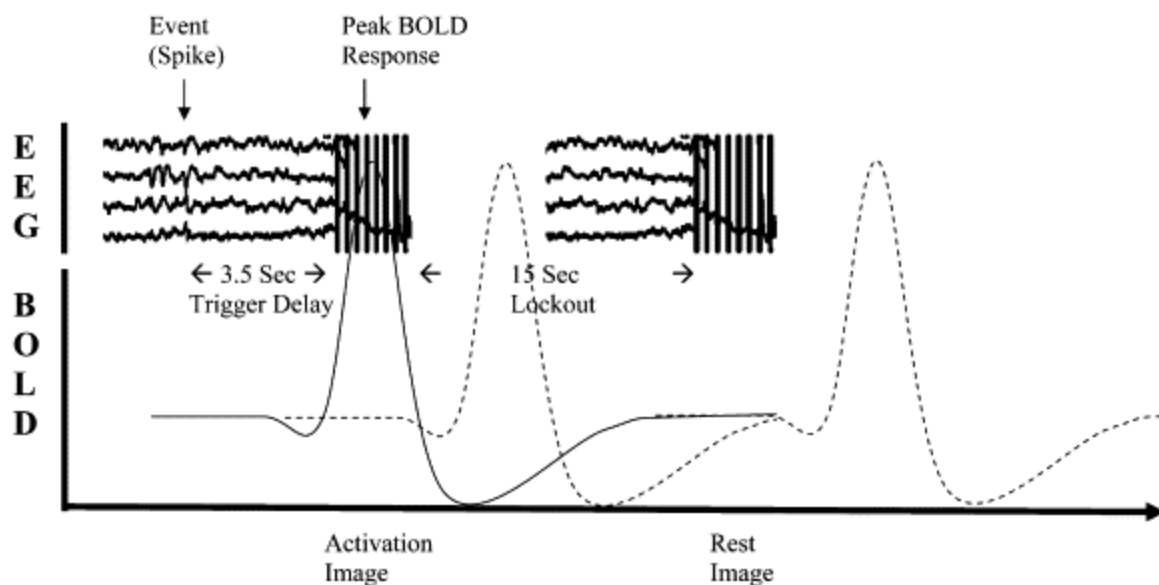


Fig. 3.9 : Principe de l'acquisition déclenchée d'après (Salek-Haddadi et al., 2003).

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 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 que la relaxation en T_1 soit complètement revenue à son état d'équilibre. Les examens réalisés avec ce type d'acquisition doivent donc durer longtemps pour avoir suffisamment d'images. Cette méthode a été abandonnée, en faveur d'acquisitions continues, depuis qu'il existe des algorithmes performants pour corriger les artefacts de gradients.

b. Acquisitions entrelacées

Les acquisitions de type entrelacé, ou « interleaved », ont été initialement conçues pour l'enregistrement des potentiels évoqués dans l'IRM (Bonmassar et al., 2001). Elles sont parfois aussi utilisées pour les enregistrements en épilepsie. Ces séquences alternent de façon régulière des périodes d'acquisition et des périodes de repos. L'EEG est donc utilisable sans correction pendant les périodes sans acquisition. Cette méthode possède tout de même des inconvénients majeurs : les événements intercritiques survenant pendant les périodes d'acquisition ne sont pas détectés sans correction des artefacts et la durée de l'examen est longue.

Ce type d'acquisition est toutefois intéressant si les artefacts de gradients sont ensuite supprimés après l'acquisition. Ceci permet d'avoir des fenêtres sans artefacts pendant l'examen offrant la possibilité d'avoir un aperçu de l'EEG en temps réel, au détriment de la résolution temporelle des signaux IRMf.

c. Acquisitions continues

Les algorithmes de suppression des artefacts de gradients proposés récemment permettent d'obtenir un EEG de qualité suffisante pour détecter les pointes intercritiques, ou autres propriétés oscillatoires. 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 entrelacées, et ainsi de raccourcir considérablement la durée de l'examen, pour le même nombre moyen de pointes intercritiques enregistrées.

5. Bilan des études réalisées en IRMf/EEG

Depuis la première acquisition simultanée d'IRMf/EEG chez l'homme (Ives et al., 1993), d'importants progrès techniques ont été réalisés au niveau de l'acquisition et du traitement. Nous pouvons, aujourd'hui, enregistrer l'EEG et l'IRMf simultanément de façon continue. Cette méthode non invasive a été l'objet de nombreuses études réalisées essentiellement en épilepsie.

a. 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 (Lövgren et al., 1999). D'autres études ont concerné la stimulation auditive (Czisch et al., 2004 ; Portas et al., 2000) et la stimulation visuelle (Born et al., 2002) 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 (Lövgren et al., 1999). La deuxième difficulté vient de la durée des acquisitions qui peuvent atteindre 5 à 7 heures pour réaliser des enregistrements pendant le sommeil paradoxal.

b. IRMf/EEG et potentiels évoqués

De part leur faible amplitude qui nécessite une bonne qualité du signal EEG, l'étude des potentiels évoqués en IRMf/EEG est assez délicate. Ainsi, la première étude concernait les potentiels évoqués visuels (Bonmassar et al., 1999) montrant que les sources des potentiels évoqués correspondaient aux activations IRMf. Les potentiels évoqués obtenus dans l'IRM semblent similaires à ceux obtenus hors de l'IRM (Kruggel et al., 2000). La plupart des études dédiées aux potentiels évoqués par IRMf/EEG se sont intéressées à la localisation spatiale de ceux-ci. Ainsi, Whittingstall et collaborateurs ont localisé les sources des potentiels évoqués visuels dans le lobe occipital en distinguant l'onde N75 correspondant à une région activée et l'onde P100 correspondant à une désactivation (Whittingstall et al., 2007).

c. IRMf/EEG et activité rythmique spontanée

Quelques études se sont intéressées à la localisation du rythme alpha par IRMf/EEG (Goldman et al., 2002 ; Gonçalves et al., 2006 ; Laufs et al., 2003 ; Laufs et al., 2006 ; Moosmann et al., 2003). Ce rythme apparaît sur l'EEG, en particulier au niveau des régions postérieures, lorsque le sujet ferme les yeux (Niedermeyer, 1997). 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 » (Raichle et al., 2001). Cet état correspond aux périodes pendant lesquelles le cerveau fonctionne sans consigne particulière.

d. IRMf/EEG en épilepsie

Le premier enregistrement d'une crise en IRMf a été rapporté par (Jackson et al., 1994). 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, Jackson et collaborateurs ont 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 (Krings et al., 2000) ou même en dehors des crises (Detre et al., 1995). 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 ces premières études, un marquage temporel des crises avec l'EEG est nécessaire. La première IRMf/EEG critique a été réalisée par (Salek-Haddadi et al., 2002). Toutefois ce type d'étude en phase critique n'est pas facilement réalisable en routine clinique pour de nombreuses raisons. En effet, 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 mouvements particuliers et que la fréquence des crises est souvent très importante. 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 pariétal et frontal (Aghakhani et al., 2004 ; Archer et al., 2003 ; Hamandi et al., 2006 ; Laufs et al., 2006 ; Salek-Haddadi et al., 2003). Les désactivations corticales observées coïncident avec les régions qui sont actives pendant l'état de conscience (Laufs et al., 2006). 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 (Krakow et al., 1999 ; Krakow et al., 2001 ; Lazeyras et al., 2000 ; Patel et al., 1999 ; Seeck et al., 1998 ; Symms et al., 1999 ; Warach et al., 1996). 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. Elles permettent d'obtenir des activations 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 (Krakow et al., 2001). Parmi les 24 patients inclus, les activations étaient concordantes pour seulement 12 d'entre eux, discordantes pour 2 patients et aucune activation n'a été détectée pour les 10 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 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 (Aghakhani et al., 2006). Parmi ces patients, l'EEG de 24 d'entre eux ne présentait pas d'activité épileptique pendant l'acquisition. Pour ces patients, il est alors impossible 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 sont focales ; (ii) les patients dont les décharges intercritiques sont 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'une épilepsie focale (Salek-Haddadi et al., 2006). Pour 40% des patients étudiés, aucune pointe 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 (Fig. 3.10).

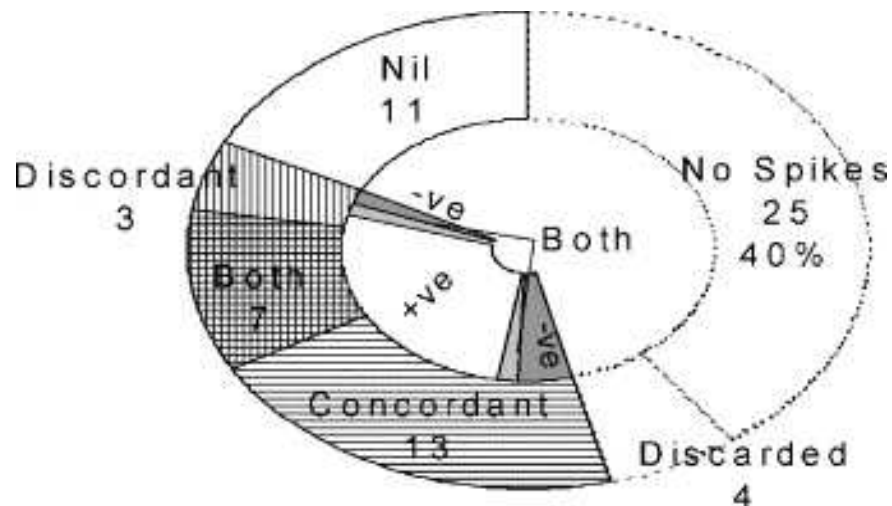


Fig. 3.10 : Bilan des examens IRMf/EEG réalisés chez 63 patients épileptiques d'après (Salek-Haddadi et al., 2006).

Ces résultats montrent des limites importantes de l'IRMf/EEG. Le faible nombre d'examens 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 qui a été estimée grâce à une tâche de stimulation sensorielle chez le volontaire sain (Glover, 1999). La validité de cette réponse hémodynamique pour les décharges épileptiques n'est pas prouvée et a été l'objet de plusieurs études récentes. Ainsi, Lemieux et collaborateurs a suggéré que la réponse hémodynamique aux pointes intercritiques est assez proche de la réponse physiologique pour que celle-ci puisse être utilisée (Lemieux et al., 2001). Toutefois, l'utilisation de multiples réponses hémodynamiques dans plusieurs études récentes a permis d'augmenter la sensibilité des examens (Bagshaw et al., 2004).

Suite à ce bilan, l'objectif de cette thèse a été tout d'abord de mettre en place l'utilisation de l'IRMf/EEG en routine clinique au CHU de Grenoble. Le recrutement des patients a été assez large afin de valider nos résultats avec ceux de la littérature. De plus, la spécificité du site de Grenoble a permis, ou permettra, une validation supplémentaire de l'IRMf/EEG par enregistrements intracérébraux chez le patient et le rongeur. Enfin, nous avons essayé d'exploiter un groupe de patients post-chirurgicaux ayant subi une déconnexion, permettant ainsi de valider la sensibilité et spécificité des activations IRMf/EEG en comparant parties déconnectées et non-déconnectées.

CHAPITRE 4 : CARTOGRAPHIE DES AIRES FONCTIONNELLES

Afin de compléter les évaluations préchirurgicales chez les patients épileptiques, nous avons mis au point une batterie de tests cognitifs en IRM fonctionnelle. Ces tests permettent de localiser les aires fonctionnelles cérébrales, à préserver pendant la chirurgie autant que possible (Fig. 4.1). Ils sont proposés en plus de l'acquisition simultanée de l'IRMf et de l'EEG en fonction de la localisation suspectée du foyer épileptique. Si des zones fonctionnelles essentielles sont susceptibles d'être situées à proximité du foyer épileptique, chaque patient peut alors se voir proposer un ou deux tests cognitifs, rallongeant de 10 à 20 minutes la durée de l'examen habituel.

Chacun des tests cognitifs mis au point a été testé sur un groupe de volontaires sains pour s'assurer de leur efficacité et pour obtenir des modèles d'activations servant de référence pour les tests réalisés sur les patients épileptiques. L'objectif de ce groupe de référence est de pouvoir mettre en évidence des mécanismes de plasticité cérébrale induits par l'épilepsie (pour les patients préchirurgicaux) ou par la chirurgie (pour les patients post-chirurgicaux).

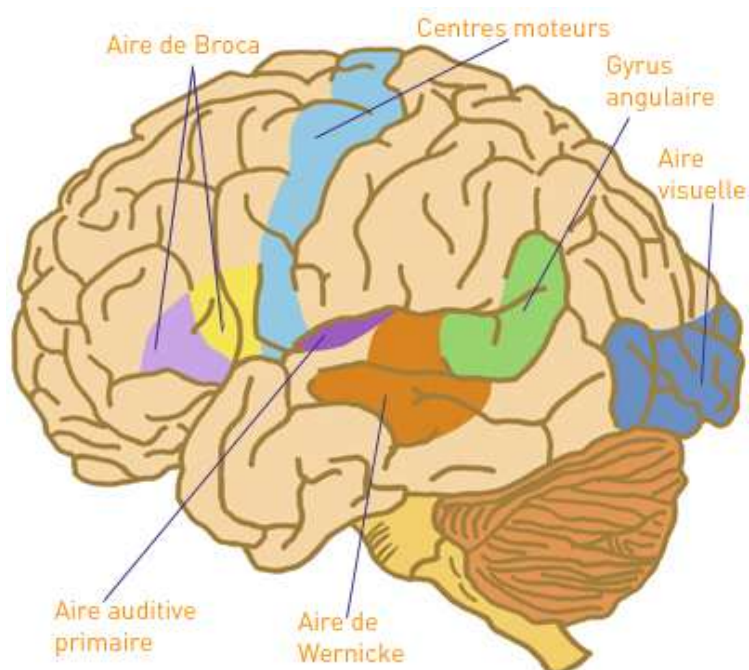


Fig. 4.1 : Aires fonctionnelles essentielles à préserver pendant la chirurgie. Figure extraite du site « Le cerveau à tous les niveaux ! » de l'Université McGill de Québec (Canada), <http://lecerveau.mcgill.ca>.

1. Quelques systèmes fonctionnels importants

a. Le système visuel

Le système visuel nous permet d'obtenir de nombreuses informations sur notre environnement. Son importance se traduit par l'étendue de la surface corticale qui lui est dédiée (près de 20%).

Les informations visuelles sont reçues par l'œil qui transforme les photons en signal électrique par l'intermédiaire des cônes et des bâtonnets situés sur la rétine. Le signal issu de la rétine est transmis par le nerf optique jusqu'aux corps genouillés latéraux du thalamus qui relayent l'information pour la transmettre au cortex visuel primaire (V1) situé sur les faces médianes du lobe occipital (Tootell et al., 1998). L'organisation des voies de projection est telle que l'hémichamp visuel droit se retrouve projeté sur le cortex occipital gauche et inversement (Fig. 4.2).

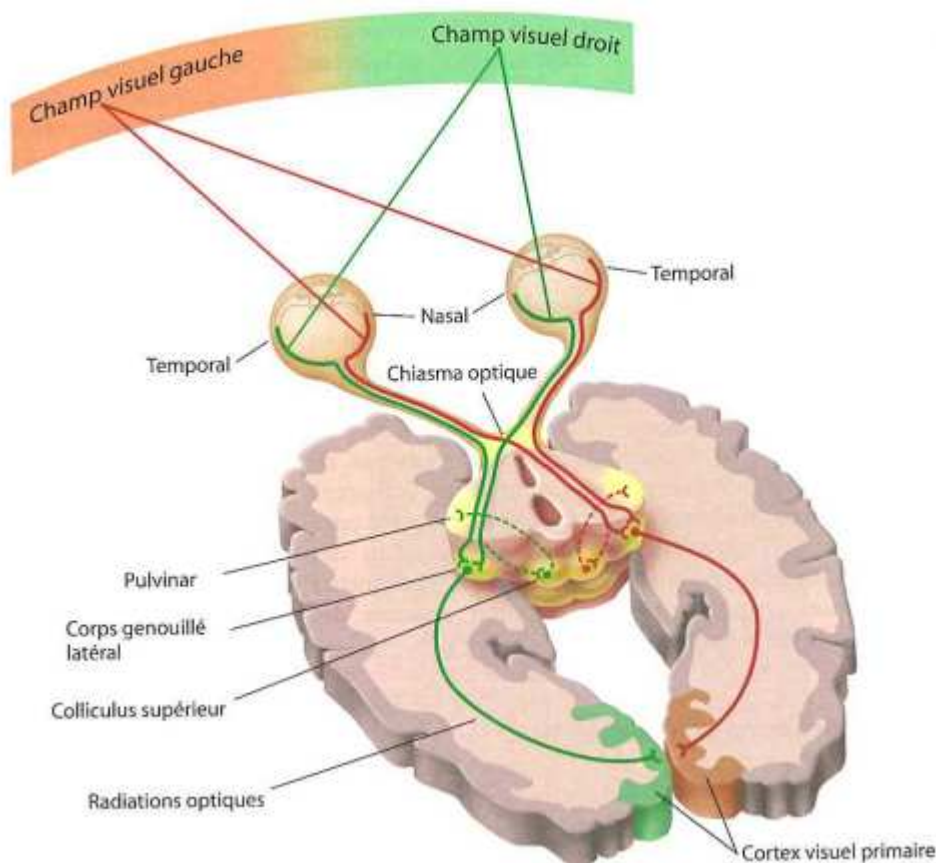


Fig. 4.2 : Voies de projection primaires du système visuel. Figure extraite de (Gazzaniga et al., 1998).

Le cortex visuel primaire, ou cortex strié, est entouré par le cortex extrastrié qui est composé de nombreuses aires en charge de traitements plus approfondis permettant de

décoder les couleurs, la luminance, la fréquence spatiale, l'orientation, la position, la forme et les mouvements (Livingstone & Hubel, 1988).

Deux voies de projection distinctes sont empruntées pour le décodage de l'information visuelle entre le cortex strié et le cortex extrastrié (Mishkin et al., 1983). La voie ventrale en direction du lobe temporal permet la reconnaissance des objets alors que la voie dorsale dirigée vers le lobe pariétal gère le mouvement et la position dans l'espace.

b. La motricité

Les aires motrices primaires ont été cartographiées par Penfield en utilisant la stimulation corticale à l'occasion d'interventions chirurgicales chez des patients épileptiques éveillés (Penfield & Rasmussen, 1957). Le cortex moteur primaire, situé au niveau du gyrus précentral, est organisé de façon somatotopique (Fig. 4.3). D'autres aires secondaires participent aussi à la génération des mouvements. Il s'agit notamment du cortex prémoteur, situé en avant du cortex moteur primaire sur la face latérale du lobe frontal, de l'aire motrice supplémentaire, s'étalant jusqu'à la face médiane du lobe frontal, et d'une partie du cervelet (Fig. 4.4).

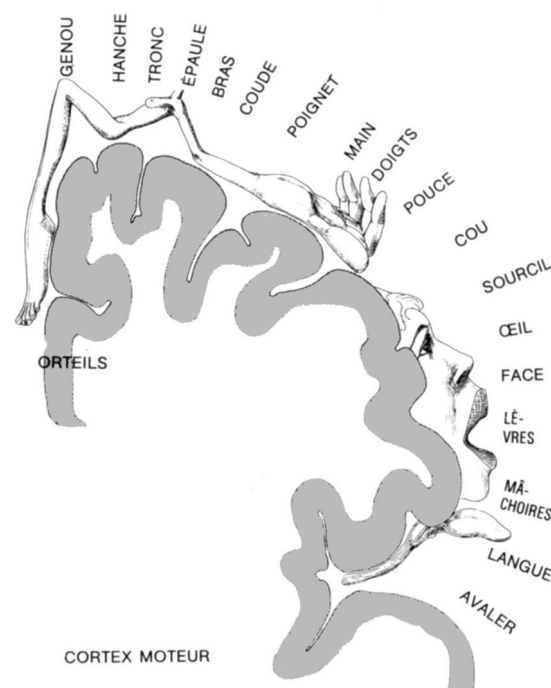


Fig. 4.3 : Homunculus moteur décrivant les projections des différentes parties du corps humain le long du sillon précentral (cortex moteur primaire). Figure adaptée de (Penfield & Rasmussen, 1957).

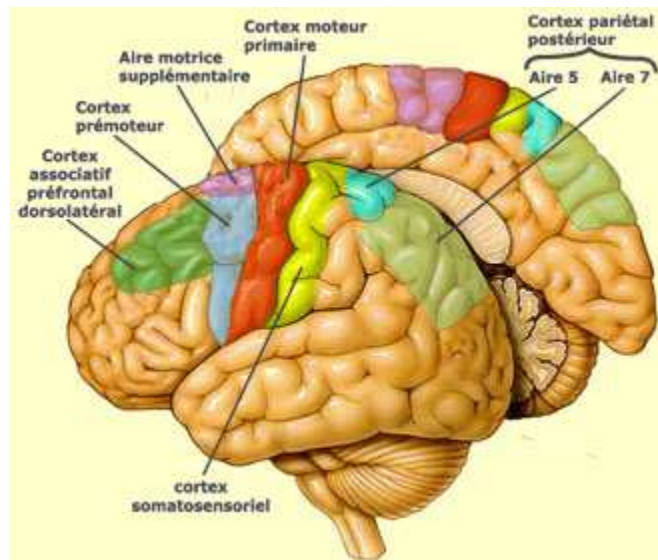


Fig. 4.4 : Aires cérébrales impliquées dans la motricité. Figure extraite du site « Le cerveau à tous les niveaux ! » de l'Université McGill de Québec (Canada), <http://lecerveau.mcgill.ca>.

Chacun des hémisphères cérébraux se charge de contrôler l'activité motrice des parties du corps situées du côté opposé (controlatéral), sauf pour le cervelet dont l'organisation est ipsilatérale.

c. Le langage

Alors que la plupart du système nerveux central semble avoir une organisation symétrique, le langage déroge à cette règle chez la majorité des sujets. L'asymétrie fonctionnelle des deux hémisphères cérébraux a été mise en évidence dès la fin du XIX^{ème} siècle avec l'étude des patients cérébrolésés. En général, les aires fonctionnelles du langage sont restreintes à l'hémisphère gauche (Ojemann et al., 1989).

Toutefois, pour environ 5% des droitiers et 30% des gauchers, la spécialisation hémisphérique est atypique et les aires du langage sont situées partiellement ou entièrement à droite. Cette organisation est particulièrement fréquente chez les patients épileptiques, probablement à cause de mécanismes de réorganisation cérébrale induits par l'épilepsie (Baciu et al., 2001). La détermination de la dominance hémisphérique du langage est indispensable avant d'envisager une intervention chirurgicale pour éviter une éventuelle aphasie post-chirurgicale.

Comprendre et générer des phrases à partir de graphèmes sont des processus complexes mettant en jeu différents réseaux. Ainsi, le **réseau phonologique** permet de convertir les graphèmes en phonèmes pour constituer des mots, puis pour planifier et

exécuter la prononciation de ceux-ci. Le **réseau sémantique** permet, quant à lui, d'accéder à la représentation des mots.

Deux aires cérébrales sont connues pour intervenir de façon essentielle dans les processus langagiers. L'aire de Broca, située dans la partie inférieure du lobe frontal, est impliquée dans la gestion de l'articulation des mots et contrôle la structure grammaticale de la phrase. L'aire de Wernicke, placée au niveau du gyrus temporal supérieur, permet de donner un sens au mot (Fig. 4.5). La localisation de ces deux aires est fondamentale car la résection d'une partie de ces zones peut engendrer d'importants troubles du langage (aphasies).

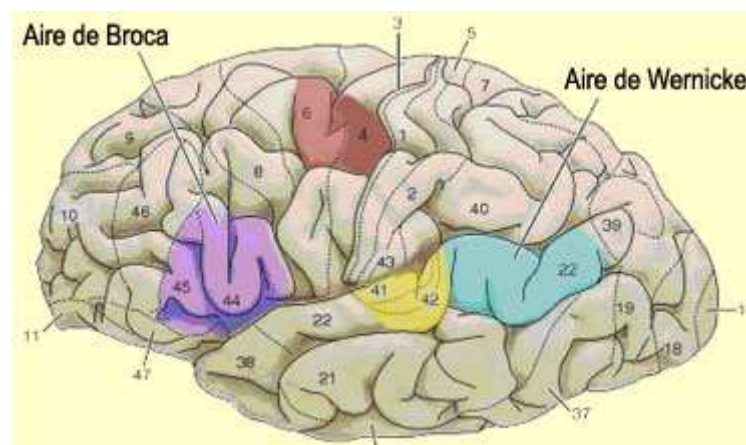


Fig. 4.5 : Aires cérébrales impliquées dans le langage. Figure extraite du site « Le cerveau à tous les niveaux ! » de l'Université McGill de Québec (Canada), <http://lecerveau.mcgill.ca>.

d. La mémoire

Les processus de mémorisation sont eux aussi assez complexes et ne sont pas encore bien compris. Il existe plusieurs formes de mémoire. La mémoire de travail nous permet de retenir des informations utiles pour raisonner ou comprendre une phrase. Les informations stockées dans la mémoire de travail sont limitées et ne peuvent pas être conservées longtemps. C'est elle qui nous permet de retenir le numéro de téléphone à composer ou qui permet à l'interprète de traduire un discours.

Nous pouvons aussi stocker des informations pour une durée beaucoup plus longue. La mémoire à long terme permet le stockage d'une grande quantité d'informations pour des durées pouvant atteindre plusieurs dizaines d'années. Pour retenir une information sur le long terme, trois processus rentrent en jeu : l'encodage, le stockage puis la restitution.

Pour les patients épileptiques, nous allons nous intéresser plus particulièrement au rôle de l'hippocampe dans les processus mnésiques car cette structure est fréquemment mise en cause dans les épilepsies méso-temporales.

L'implication de l'hippocampe dans la mémorisation a été mise en évidence suite à l'ablation bilatérale des structures hippocampiques chez un patient épileptique. Après l'opération, ce patient était incapable d'enregistrer de nouvelles informations alors que ses souvenirs précédant l'intervention étaient intacts (Scoville & Milner, 1957). Ce cas permet d'établir que les hippocampes étaient vraisemblablement impliqués dans l'encodage de l'information dans la mémoire à long terme.

2. Les paradigmes développés

La plupart des tests décrits ci-dessous ont été développés, et/ou sélectionnés à partir d'expériences préexistantes, en concertation avec nos collègues du Grenoble Institut des Neurosciences Inserm U836 (Alexandre Krainik, Michel Dojat) et du Laboratoire de Psychologie et Neurocognition UMR CNRS 5105 (Émilie Cousin, Monica Baciú).

Nous avons essayé de garder une certaine cohérence entre les différents paradigmes qui ont été conçus avec le logiciel E-Prime (Psychology Software Tools, Inc). Nous avons choisi d'utiliser des paradigmes de type bloc, alternant de façon régulière une condition expérimentale et une condition de repos.

Les instructions, les images ou les textes présentés pendant l'expérience sont projetés sur un écran situé à l'extérieur de l'IRM visible de l'intérieur par l'intermédiaire d'un miroir attaché à l'antenne. La présentation des stimuli est synchronisée sur les acquisitions IRMf grâce à l'utilisation d'un signal TTL envoyé par l'IRM au début de l'acquisition de chaque volume. Certaines tâches cognitives utilisent un boîtier possédant plusieurs boutons permettant au sujet de donner des réponses pendant l'acquisition. Les réponses sont utilisées essentiellement pour vérifier que le sujet a bien compris la consigne et pour garder l'attention de celui-ci sur la tâche à réaliser. Les temps de réponse et le taux d'erreur ne sont donc en général pas exploités par la suite.

a. Vision

Notre objectif est d'activer de façon robuste la majeure partie du système visuel. Nous avons donc choisi d'utiliser un damier circulaire noir et blanc clignotant à 8Hz. Ce type de stimulus permet d'activer le cortex visuel primaire mais aussi d'autres structures sous-corticales plus petites telles que les corps genouillés latéraux ou le pulvinar (Chen et al., 1998).

Cette tâche comprend l'alternance de 6 blocs d'activation et de 6 blocs de contrôle. Chaque bloc dure 24 secondes (Fig. 4.6). Le sujet a pour consigne de fixer, soit le centre du damier pendant la condition expérimentale, soit le point rouge au centre du champ visuel pendant la condition de contrôle.

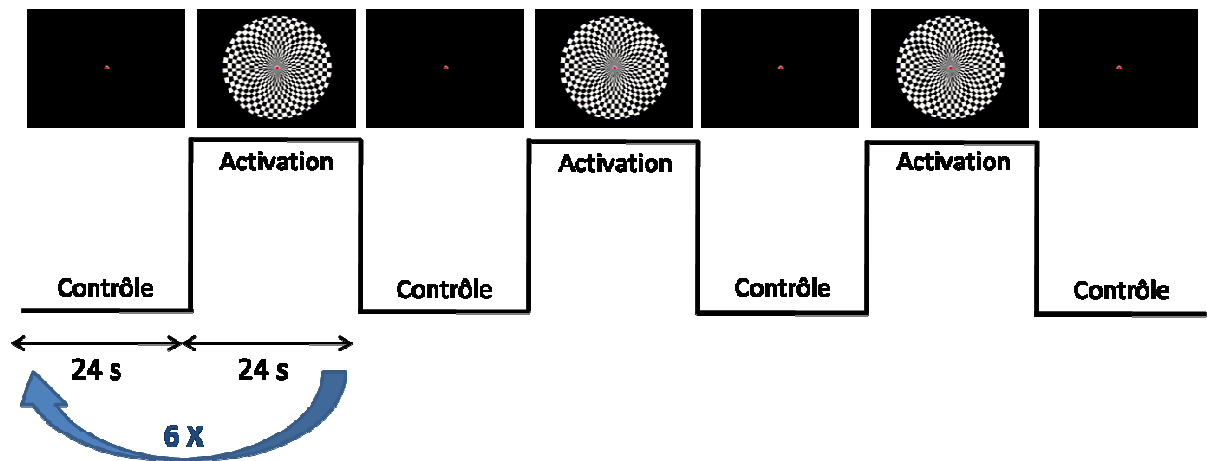


Fig. 4.6 : Paradigme utilisé pour l'activation des aires visuelles.

b. Motricité

La tâche motrice a la même structure que celle de la tâche visuelle : 6 alternances des conditions expérimentales et de contrôle, chacune d'elle durant 24 secondes. Le changement de condition est indiqué au sujet en projetant sur l'écran les mots « ACTION » pour la condition expérimentale et « REPOS » pour la condition de contrôle (Fig. 4.7). Il est demandé au sujet de bouger une partie de son corps de façon prédéterminée avant l'examen lorsque le mot « ACTION » est affichée et de rester immobile lorsque le mot « REPOS » apparaît.

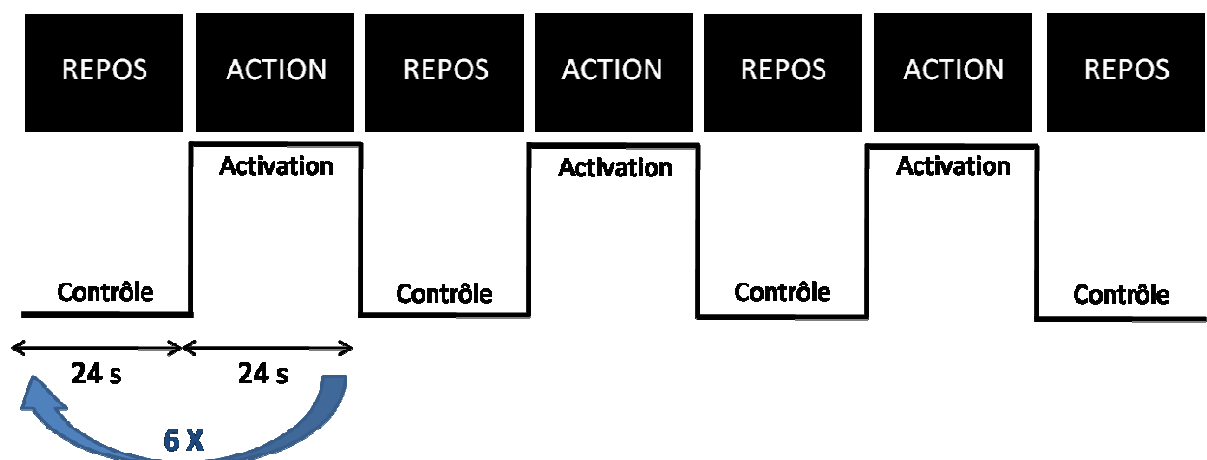


Fig. 4.7 : Paradigme utilisé pour l'activation des aires motrices.

Pour les tests sur volontaires sains, nous avons demandé aux sujets de faire toucher le pouce de la main droite à chacun des autres doigts de la main de façon séquentielle pendant toute la durée de la condition expérimentale. Ce type de tâche entraîne une planification du mouvement et permet d'activer les cortex moteur primaire et somatosensoriel contralatéraux, l'aire motrice supplémentaire, le cortex prémoteur des deux hémisphères et une partie du cervelet ipsilatéral (Desmond et al., 1997 ; Rao et al., 1993).

c. Langage

Étant donné la complexité des processus mis en jeu, il n'existe pas de paradigme simple et unique permettant d'activer toutes les aires cérébrales impliquées dans le langage. De nombreuses tâches peuvent être utilisées pour déterminer la dominance hémisphérique. Il existe notamment des tâches de détection de rimes, de fluence verbale, de génération de mots ou de phrases, de jugement, de catégorisation ou de lecture.

Pour être utilisées avec des patients épileptiques, il faut avant tout que les tâches proposées soit faciles à réaliser et qu'il soit possible d'évaluer la performance d'exécution. Nous avons décidé de nous limiter à deux tâches langagières complémentaires activant le réseau phonologique et le réseau sémantique (Cousin et al., 2007). Ces tâches de type bloc ont la même structure que les tâches visuelles et motrices : 6 alternances des conditions expérimentales et de contrôle, chacune d'elle durant 24 secondes.

i. Détection de rimes

Cette tâche de détection de rimes active particulièrement bien le réseau phonologique car elle impose une conversion grapho-phonémique des mots présentés. La plupart des études utilisant une tâche de détection de rimes ont montré des activations du gyrus frontal inférieur, du gyrus temporal et des régions pariétales.

Pendant la condition expérimentale, des paires de mots sont présentées de façon aléatoire au sujet par l'intermédiaire de l'écran pendant 2 500 millisecondes et sont séparées par un délai de 500 millisecondes (Fig. 4.8). La moitié des paires de mots présentées rime ensemble. Pour chaque paire de mots, le sujet doit indiquer à l'aide du boîtier de réponse si la paire de mots qui lui est présentée rime ou ne rime pas.

Pendant la condition de contrôle, des paires de mots illisibles écrits en utilisant une police de caractère particulière (*Karalyn Patterson*, Fig. 4.8), sont affichées avec la même durée que les paires de mots de la condition expérimentale. Pour avoir une réponse du

sujet par analogie à la condition expérimentale, le sujet doit détecter les paires de mots dont un caractère dépasse en hauteur.

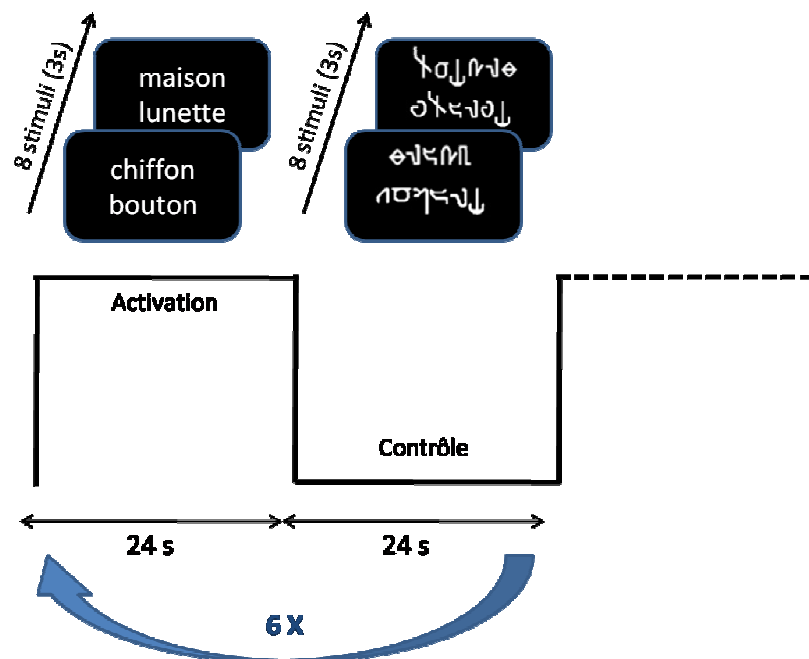


Fig. 4.8 : Paradigme de détection de rimes, adapté de (Cousin et al., 2007).

ii. Catégorisation Vivant/Non Vivant

Cette tâche de catégorisation permet d'impliquer non seulement le réseau phonologique (*i.e.* conversion graphème-phonème) mais également le réseau sémantique qui est nécessaire pour accéder à la représentation des mots proposés. Elle active également le gyrus frontal inférieur, le gyrus temporal et les régions pariétales mais les foyers d'activations sont légèrement différents de ceux obtenus avec la tâche de détection de rimes. En effet, pour le réseau sémantique, le gyrus frontal inférieur est activé dans sa partie antéro-ventrale (Poldrack et al., 1999). Ces activations seraient principalement liées à l'intégration du sens du mot à partir de la connaissance que le sujet a de celui-ci. Le pôle temporal est plutôt activé au niveau du gyrus temporal inférieur et du gyrus fusiforme et serait impliqué dans la récupération du sens du mot et dans les associations sémantiques (Gitelman et al., 2005). Enfin, les activations au niveau du lobule pariétal inférieur du réseau sémantique seraient plutôt dans le gyrus angulaire qui jouerait un rôle non seulement dans la mémoire de la forme visuelle des mots mais également dans les associations faites en mémoire sémantique (Price, 2000).

Pendant la condition expérimentale de la tâche de catégorisation, des mots sont présentés de façon aléatoire au sujet pendant 2 500 millisecondes et séparés par un délai de 500 millisecondes. La moitié de ces mots représente un être vivant (animal ou

plante) et l'autre moitié correspond à un objet inanimé. Par l'intermédiaire du boîtier de réponse le sujet doit indiquer si le mot qui lui est présenté fait référence à quelque chose de vivant ou de non vivant.

De façon similaire, des mots illisibles, écrits en police *Karalyn Patterson*, sont successivement affichés à l'écran pendant toute la durée des conditions de contrôle. Pour maintenir son attention, le sujet doit alors déterminer si un caractère dépasse en hauteur.

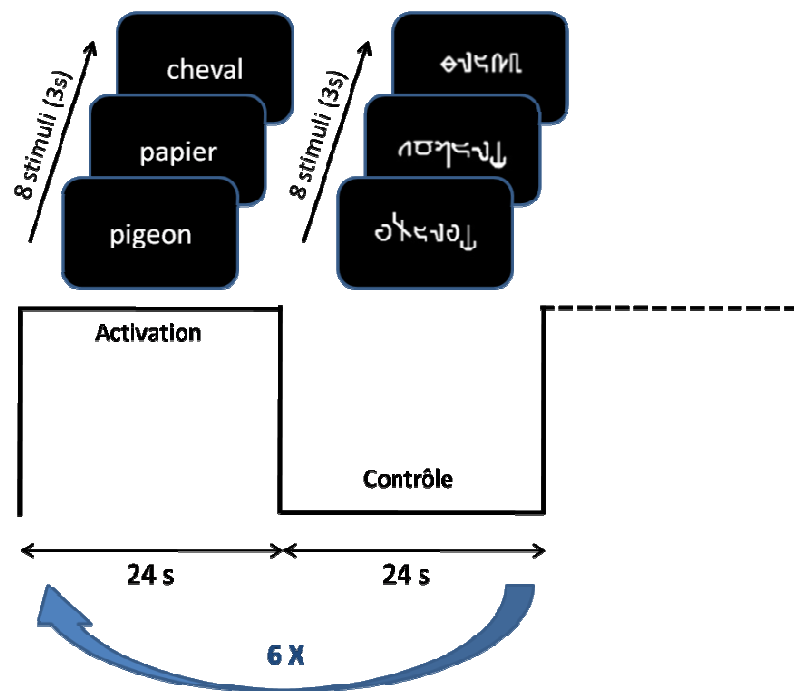


Fig. 4.9 : Paradigme de catégorisation vivant/non vivant, adapté de (Cousin et al., 2007).

d. Encodage mnésique

L'obtention d'une activation de l'hippocampe en IRMf n'est pas facile car cette structure est petite et est sujette aux artefacts de susceptibilité magnétique. Les tâches d'encodage semblent être plus robustes que les tâches de restitution mais les caractéristiques de leur activation peuvent dépendre du type de données qui sont encodées. Ainsi, l'encodage d'images est bilatéral alors que celui de mots est latéralisé (Binder et al., 2005).

Nous avons donc choisi de mettre au point des paradigmes utilisant différents types d'encodage : l'encodage d'images, de mots et de visages. Pour obtenir des activations significatives, nous avons utilisé un paradigme plus long que les paradigmes précédents. Ainsi, nous avons utilisé 8 alternances des conditions expérimentales et de contrôle, chacune d'elle durant 36 secondes.

La structure des trois paradigmes d'encodage proposés est identique, mis à part que le type de données à encoder est différent. Nous avons tout d'abord essayé d'adapter le protocole proposé dans (Richardson et al., 2004). Dans cette étude, des mots sont présentés au sujet sans consigne de mémorisation. Plus d'une heure après l'acquisition, les sujets se prêtent à un test surprise hors de l'IRM au cours duquel des mots leur sont à nouveau présentés. Une partie de ces mots a déjà été vue pendant l'acquisition et l'autre partie correspond à des mots nouveaux. Le sujet doit alors classer ces mots en trois catégories : les mots **nouveaux** qui n'ont pas été vus pendant l'expérience, les mots **familiers** qu'il a vus pendant l'expérience sans se souvenir du contexte, et les mots **mémorisés** dont il se rappelle le moment ou le contexte dans lequel ils ont été présentés. En comparant le signal BOLD enregistré pour les mots mémorisés à celui obtenu pour les mots familiers, il est possible d'obtenir une activation de l'hippocampe seulement.

Toutefois la différence entre mots mémorisés et mots familiers étant subtile, il est parfois difficile de percevoir cette différence pour les sujets, et plus particulièrement pour les patients épileptiques ayant potentiellement un déficit mnésique. Nous nous sommes donc orientés vers une tâche plus simple à réaliser mais dont les activations ne sont pas restreintes à l'hippocampe.

Nous nous sommes inspirés des tâches proposées dans (Golby et al., 2002). Pendant la condition expérimentale, les stimuli présentés sont nouveaux alors que deux stimuli sont présentés de façon répétitive pour la condition de contrôle tout au long de l'expérience. Tous les stimuli sont présentés pendant une durée de 2 500 millisecondes et séparés par un délai de 500 millisecondes. Le sujet a pour instruction de regarder attentivement les stimuli qui lui sont proposés et ne sait pas qu'il s'agit d'un exercice de mémoire. Une réponse permettant de catégoriser de façon simple le stimulus présenté permet de garder son attention tout au long de l'expérience. Après l'acquisition, quelques images nouvelles et déjà vues pendant le test lui sont présentées en dehors de l'IRM. Pour chacune de ces images, le sujet doit indiquer s'il pense l'avoir vue pendant l'acquisition ou si elle est nouvelle. Ceci permet de vérifier que le sujet est bien resté attentif aux stimuli pendant l'expérience et s'il a bien mémorisé les stimuli implicitement.

i. Encodage de scènes visuelles

Cette tâche est composée de photographies en couleurs de différentes scènes sans personnages. Le sujet doit indiquer si la photographie a été prise à l'intérieur ou à l'extérieur. La condition de contrôle est composée de deux photographies, l'une prise à l'intérieur, l'autre à l'extérieur, se répétant de façon aléatoire tout au long de l'acquisition (Fig. 4.10).

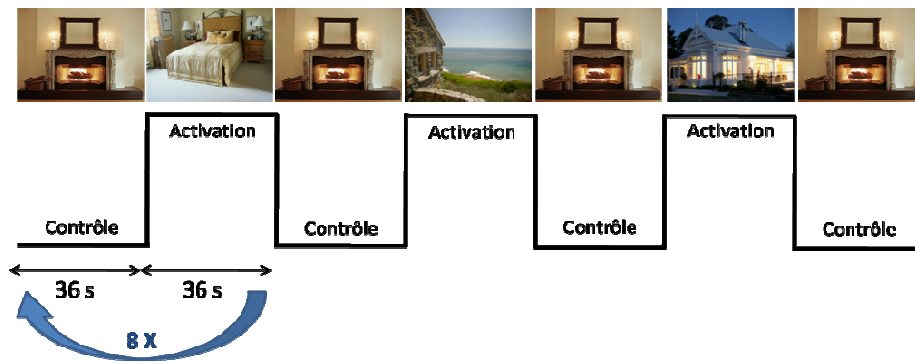


Fig. 4.10 : Paradigme d'encodage de scènes visuelles, adapté de (Golby et al., 2002).

ii. Encodage de mots

Des mots sont présentés au sujet tout au long de cette tâche. Celui-ci doit indiquer si ces mots représentent quelque chose de vivant ou non. Deux mots, l'un vivant, l'autre inanimé, constituent la condition de contrôle (Fig. 4.11).

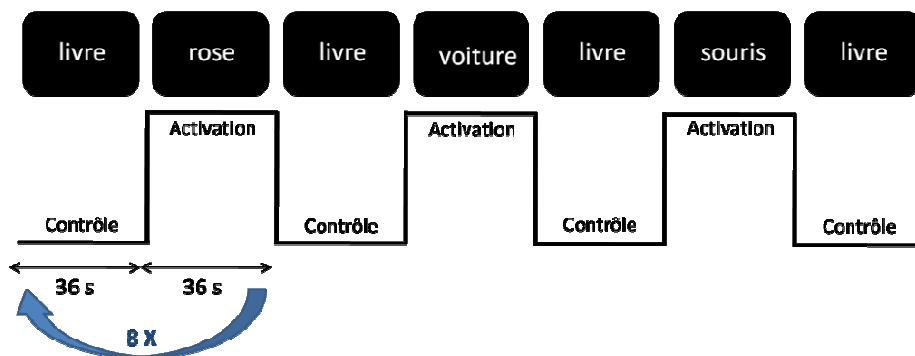


Fig. 4.11 : Paradigme d'encodage de mots, adapté de (Golby et al., 2002).

iii. Encodage de visages

Pour cette tâche, le sujet doit indiquer si les visages qui lui sont présentés sont ceux d'une personne de sexe féminin ou masculin. Un visage de femme et un visage d'homme se répètent de façon aléatoire pendant les conditions de contrôle (Fig. 4.12).

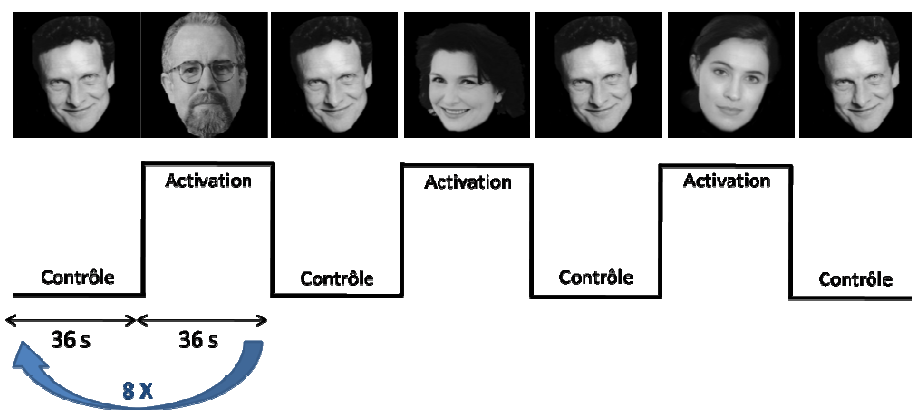


Fig. 4.12 : Paradigme d'encodage de visages, adapté de (Golby et al., 2002).

3. Méthodes d'acquisitions et traitements

a. Volontaires

Les sujets recrutés pour la mise au point de ces tests cognitifs étaient essentiellement des étudiants droitiers ne présentant aucun déficit neurologique. La préférence manuelle de chacun des volontaires a été évaluée par un test d'Edinburgh (Oldfield, 1971). Les caractéristiques des sujets ayant participé aux différentes tâches cognitives sont résumées dans le Tableau 4.1.

		Nombre de sujets inclus	Sexe (Homme/Femme)	Age (Moyenne ± Ecart-Type)
Vision		7	5/2	25,4 ± 2,9
Motricité		9	4/5	25,1 ± 3,1
Langage	Détection de Rimes	5	2/3	27,0 ± 2,6
	Catégorisation Vivant/Non Vivant	7	3/4	26,1 ± 2,6
Mémoire	Scènes visuelles	10	2/8	24,9 ± 3,1
	Mots	5	0/5	22,8 ± 2,2
	Visages	10	4/6	25,4 ± 2,5

Tableau. 4.1 : Caractéristiques des sujets inclus.

Tous les sujets ont donné leur consentement éclairé pour leur participation à ces tests approuvés par le Comité de Protection des Personnes (CPP) du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Chaque volontaire a eu un entretien médical préalable pour vérifier l'absence totale de contre-indication à l'IRM.

b. Acquisitions

Toutes les acquisitions d'IRMf réalisées sur les volontaires sains ont été effectuées avec un IRM 3 Tesla (3T Bruker Biospin, Bruker Medizintechnik GmbH, Ettlingen, Allemagne).

i. Séquences fonctionnelles

Les images fonctionnelles sont réalisées grâce à une séquence en écho de gradient ultrarapide de type EPI (Echo-Planar Imaging)(Mansfield, 1977) pondérée en T_2^* . 41 coupes axiales adjacentes entrelacées de 3,5 mm d'épaisseur sont acquises dans le plan parallèle à l'axe reliant les commissures antérieure et postérieure. Le temps d'acquisition d'un volume cérébral complet est de trois secondes (TR=3s, TE=30ms). L'angle de basculement est de 80° , le champ de vue est de $216 \times 216 \text{ mm}^2$ pour une matrice d'acquisition de 72×72 (reconstruite en matrice de 128×128 par zero-filling). La résolution des voxels est donc de $3 \times 3 \times 3,5 \text{ mm}^3$. Les six premiers volumes de chaque séquence ne sont pas enregistrés afin de permettre la stabilisation complète de la magnétisation.

ii. Séquences anatomiques

Pour chaque sujet, une image haute résolution est acquise avec une séquence 3D de type MP-RAGE pondérée en T_1 (Deichmann et al., 2000). Le champ de vue est de $256 \times 224 \times 176 \text{ mm}^3$ pour une matrice d'acquisition de $192 \times 128 \times 128$ (reconstruite en matrice de $256 \times 128 \times 128$ par zero-filling). La résolution des voxels est donc de $1,333 \times 1,750 \times 1,375 \text{ mm}^3$.

c. Traitements

L'ensemble des traitements réalisés sur les images IRM est effectué avec le logiciel SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Londres, Royaume-Uni, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) implémenté sous Matlab (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA).

Avant de démarrer les traitements des données IRM, une rapide inspection visuelle des images permet de vérifier la qualité de celles-ci. Si le boîtier de réponse est utilisé

pendant l'acquisition, les réponses données par le sujet sont analysées pour vérifier que la consigne ait bien été respectée (taux de bonnes réponses supérieur à 75%).

i. Prétraitements

Réalignement

Il s'agit de corriger les artefacts liés aux mouvements de la tête du sujet au cours de l'examen. Ces mouvements, même inférieurs à la résolution de l'image, remettent en question l'hypothèse selon laquelle les variations de signal BOLD observées sont d'origine physiologique. La présence de mouvements non corrigés peut introduire sur les cartes d'activation des couronnes de voxels activés à la périphérie du cerveau ou au niveau des interfaces entre deux tissus de contrastes différents (Hajnal et al., 1994). Dans un premier temps, les paramètres de mouvements entre deux images successives sont estimés en considérant que les mouvements sont rigides et peuvent être déterminés par trois translations et trois rotations (Friston et al., 1996). Les images sont ensuite corrigées par rapport à une image de référence (image moyenne de la série fonctionnelle dans notre cas).

Recalage inter-modalité

Il permet de recaler l'image anatomique sur l'image fonctionnelle moyenne afin de corriger les mouvements intervenant entre les deux séquences. La méthode utilisée pour déterminer la transformation rigide à appliquer est basée sur la théorie de l'information et repose sur la maximisation de l'information mutuelle entre les deux images (Wells et al., 1996).

Normalisation spatiale

L'anatomie cérébrale humaine est très variable d'un sujet à l'autre. Pour généraliser les résultats obtenus chez plusieurs sujets, il est indispensable de se placer dans le même repère. Le MNI (Montreal Neurological Institute) fournit un modèle de cerveau standard proche de l'atlas de Talairach (Talairach & Tournoux, 1988), tout en étant plus réaliste étant donné que ce modèle a été obtenu en moyennant un grand nombre d'images anatomiques acquises sur des sujets sains (Evans et al., 1993). Cette transformation consiste à déterminer une transformation affine optimale de 12 paramètres puis d'estimer les déformations non-linéaires (Ashburner & Friston, 1999). Cette normalisation permet alors de s'affranchir des plus grandes variations anatomo-fonctionnelles inter-individuelles afin de réaliser une analyse de groupe. Les paramètres de normalisation sont ensuite appliqués de la même façon aux images fonctionnelles.

Les images anatomiques et les images fonctionnelles sont normalisées avec une résolution respective de $2 \times 2 \times 2 \text{ (mm)}^3$ et $3 \times 3 \times 3 \text{ (mm)}^3$.

Lissage spatial

Cette étape est indispensable pour se conformer à la théorie des champs gaussiens aléatoires nécessaire à la correction des comparaisons multiples lors des tests statistiques sur les paramètres estimées dans le cadre du Modèle Linéaire Général (MLG) (Friston et al., 1995). De plus, le lissage spatial permet de réduire le bruit résiduel sur les images et les différences anatomiques interindividuelles. Nous appliquons donc, sur les images fonctionnelles, un filtre gaussien tridimensionnel de largeur à mi-hauteur de 6 mm.

Filtrage et blanchiment des données

Les séries temporelles de chaque voxel sont filtrées par un filtre passe-haut afin de supprimer la composante basse fréquence des signaux BOLD qui peut être assimilée à des dérives du scanner ou au repliement des artefacts cardiaque ou respiratoire. Le filtre utilisé a une fréquence de coupure égale à 1/128 Hz qui est inférieure à la fréquence du paradigme.

En IRMf, le délai entre deux mesures successives étant assez court, les séries temporelles recueillies présentent un certain degré de corrélation. Pour appliquer le Modèle Linéaire Général, il est indispensable que les mesures soient indépendantes. Nous appliquons donc un filtre auto-regressif d'ordre 1 pour blanchir les données (Bullmore et al., 1996).

ii. Convolution par la réponse hémodynamique

Il est indispensable de tenir compte du fait que la réponse vasculaire à une excitation neuronale n'est pas immédiate (Buxton et al., 1998). Le couplage entre activité neuronale et réponse hémodynamique peut être modélisé par un filtre dont la réponse impulsionnelle est déterminée par la fonction de réponse hémodynamique (FRH).

Dans le logiciel SPM, la fonction de réponse hémodynamique canonique modélisant le couplage neurovasculaire est obtenue par la différence de deux fonctions gamma modélisant respectivement l'augmentation du signal hémodynamique en réponse au stimulus et la légère diminution du signal hémodynamique sous son niveau initial après la fin de la réponse (Fig. 4.13).

Les fonctions temporelles définissant l'apparition et la durée des stimuli sont donc convoluées par la réponse hémodynamique afin d'obtenir les régresseurs utilisés pour modéliser les variations hémodynamiques engendrées par le paradigme.

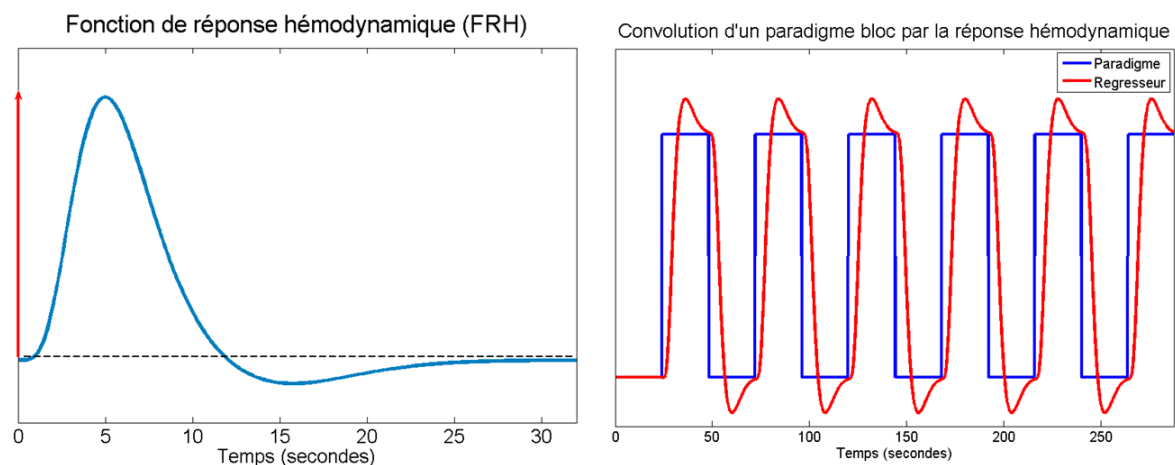


Fig. 4.13 : Convolution par la fonction de réponse hémodynamique (FRH). A gauche : réponse hémodynamique à une stimulation neuronale impulsionnelle. A droite : paradigme de type bloc et le régresseur obtenu par convolution du paradigme et de la FRH.

iii. Modèle Linéaire Général (MLG)

Le Modèle Linéaire Général (Friston et al., 1995 ; Worsley & Friston, 1995 ; Worsley et al., 1992) comprend trois étapes : la spécification du modèle, l'estimation des paramètres et les inférences statistiques.

Spécification du modèle

Le modèle décrivant la variation du signal BOLD acquis pendant l'expérience est déterminé par l'ensemble des facteurs participant à la génération du signal. Ces variables explicatives, appelées régresseurs, peuvent être des paramètres expérimentaux dont nous cherchons à évaluer l'effet ou des paramètres de non intérêt qui peuvent participer à la variation de signal mais dont l'effet ne nous intéresse pas (paramètres de mouvement, par exemple). Un régresseur constant (constitué de '1') est automatiquement ajouté pour modéliser la composante continue du signal qui n'est pas nul même pendant la condition de repos.

Chaque régresseur forme ainsi un vecteur de longueur égale au nombre de volumes acquis pendant l'expérience. La juxtaposition de ces régresseurs forme une matrice, appelée matrice de dessin décrivant notre connaissance, *a priori*, sur la façon dont va être généré le signal observé. Cette matrice, notée X , possède donc L colonnes, se rapportant à chacun des régresseurs, et J lignes correspondant au nombre d'observations au cours du temps (nombre de répétitions d'acquisition d'une image).

Formulation

Le Modèle Linéaire Général fait l'hypothèse qu'il existe une relation linéaire entre le signal BOLD mesuré et les différents régresseurs caractérisant l'expérience. Le décours temporel Y enregistré dans un voxel peut donc se décomposer sous la forme d'une combinaison linéaire des différents régresseurs X_l associés aux coefficients β_l :

$$Y = \sum_{l=1}^L X_l \beta_l + \varepsilon \quad (\text{Eq. 4.1})$$

Le modèle linéaire général peut aussi s'exprimer sous forme matricielle :

$$Y = X\beta + \varepsilon \quad (\text{Eq. 4.2})$$

La matrice de dessin X est constituée des L régresseurs X_l . Les paramètres β_l indiquent la contribution du régresseur X_l au signal observé Y . L'erreur résiduelle ε est supposée indépendante suivant une distribution normale de moyenne nulle et de variance égale à σ^2 ($\varepsilon \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$). L'objectif du Modèle Linéaire Général est donc d'estimer les coefficients β d'après la connaissance, *a priori*, du modèle et des observations effectuées.

Estimation des paramètres

La méthode des moindres carrés peut estimer les paramètres β qui décrivent le mieux le modèle. Soit $\tilde{\beta}$ les paramètres estimés et $\tilde{Y} = X\tilde{\beta}$ l'estimation des observations, alors l'erreur résiduelle e de l'estimation peut s'écrire :

$$e = Y - \tilde{Y} = Y - X\tilde{\beta} \quad (\text{Eq. 4.3})$$

La somme au carré de la différence entre les données observées et les données estimées peut s'écrire :

$$S = \sum_{j=1}^J e_j^2 = e^T e \quad (\text{Eq. 4.4})$$

Nous cherchons alors à minimiser S , ce qui revient, géométriquement, à minimiser la distance entre les données et le modèle. S est minimal lorsque sa dérivée matricielle s'annule :

$$\frac{\partial S}{\partial \beta} = 0 \quad (\text{Eq. 4.5})$$

Ceci implique que l'estimation au sens des moindres carrés, notée $\hat{\beta}$, doit satisfaire l'équation :

$$X^T Y = (X^T X) \hat{\beta} \quad (\text{Eq. 4.6})$$

Si $(X^T X)$ est inversible alors l'estimation des paramètres est donnée par :

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (\text{Eq. 4.7})$$

Si la matrice de dessin X comporte des dépendances linéaires entre certaines de ces colonnes, alors la matrice $(X^T X)$ est singulière et donc non inversible. Une infinité de solutions minimisent alors l'erreur quadratique. Le modèle est dit hyperdéterminé. Dans ce cas, il est possible d'utiliser la matrice pseudo-inverse $(X^T X)^-$ de Moore-Penrose.

Ainsi pour chaque régresseur décrivant le modèle, une carte de paramètres β est estimée indiquant pour chaque voxel la contribution du régresseur associé.

Inférences statistiques

Lors d'une expérience IRMf, nous cherchons à savoir si les différentes conditions expérimentales modélisées par les régresseurs ont un effet significatif sur la variation du signal BOLD. Nous allons donc utiliser des tests statistiques sur les paramètres β estimés pour produire des cartes d'activation. Le test statistique de Student (test T) permet de s'intéresser à une condition particulière par rapport à une autre alors que le test de Fischer (test F) met en évidence l'effet de plusieurs conditions sur le modèle.

En utilisant un **test T**, nous voulons pouvoir tester les effets d'une condition par rapport à une autre. Nous allons donc définir un vecteur de contraste c dont chacune des valeurs correspond au poids de l'un des régresseurs. Ainsi, pour tester les effets du premier régresseur, nous utilisons le vecteur $c=[1 \ 0 \ 0 \ 0 \dots 0]$.

Les paramètres estimés sont distribués suivant une loi normale :

$$\hat{\beta} \sim \mathcal{N}(\beta, \sigma^2 (X^T X)^{-1}) \quad (\text{Eq. 4.8})$$

En introduisant le vecteur de contraste c :

$$c^T \hat{\beta} \sim \mathcal{N}(c^T \beta, \sigma^2 c^T (X^T X)^{-1} c) \quad (\text{Eq. 4.9})$$

Nous obtenons alors une distribution de Student t_{J-k} avec $J-k$ degrés de liberté (J est le nombre d'observations et k est le rang de la matrice de dessin) :

$$\frac{c^T \hat{\beta} - c^T \beta}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c^T (X^T X)^{-1} c}} \sim t_{J-k} \quad (\text{Eq. 4.10})$$

Où $\hat{\sigma}^2$ est l'estimation de la variance résiduelle définie par la division de la somme des erreurs résiduelles au carré par le degré de liberté :

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{e^T e}{J-k} \quad (\text{Eq. 4.11})$$

Nous pouvons alors évaluer l'influence de la condition en question par rapport à l'hypothèse nulle ($\mathcal{H}_0: c^T \beta = 0$), qui correspond au fait que cette condition n'ait aucun effet, en calculant pour chaque voxel la valeur :

$$T = \frac{c^T \hat{\beta}}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c^T (X^T X)^{-1} c}} \quad (\text{Eq. 4.12})$$

Nous pouvons alors calculer une puissance statistique p en comparant les valeurs de T à une distribution de Student ayant $J-k$ degrés de liberté.

L'utilisation d'un **test F** permet de mettre en évidence l'effet de plusieurs conditions. Nous pouvons les définir à l'aide d'une matrice de contraste c qui peut être vue comme la concaténation de plusieurs vecteurs de contraste utilisés pour les tests T . Ceci permet de tester la significativité de l'un ou l'autre de ces contrastes. Par exemple, si nous voulons tester l'influence du premier ou du second régresseur, nous utilisons la matrice de contraste :

$$c = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 4.13})$$

Le fait d'utiliser des poids négatifs pour la matrice de contraste n'a aucune influence pour un test F car celui-ci est basé sur la somme des carrés. Nous ne pouvons donc pas discerner un effet positif ou un effet négatif avec un test F .

Supposons alors que nous pouvons réorganiser notre matrice de dessin X en la partitionnant en deux parties : X_1 et X_2 correspondant respectivement aux régresseurs d'intérêts et aux régresseurs confondants suivant la description de la matrice de contraste c . Nous pouvons alors partitionner β en deux parties (β_1 et β_2) suivant le même modèle.

Le test de Fischer permet alors de tester l'hypothèse nulle, correspondant au fait que les régresseurs d'intérêts n'ait aucun effet significatif, en calculant pour chaque voxel la valeur F :

$$F = \frac{\frac{S(\beta_2) - S(\beta)}{k - k_2}}{\frac{S(\beta)}{J - k}} \sim F_{k - k_2, J - k} \quad (\text{Eq. 4.14})$$

Où k et k_2 sont les rangs respectifs de la matrice de dessin X et de sa partie X_2 , J est le nombre d'observations et $S(\beta)$ et $S(\beta_2)$ sont les résidus de la somme des carrés du modèle complet et réduit.

En choisissant un seuil de tolérance α , nous pouvons calculer le seuil de significativité par :

$$s = F_{k - k_2, J - k}(1 - \alpha) \quad (\text{Eq. 4.15})$$

iv. Seuillage des cartes statistiques

Pour obtenir des cartes d'activation montrant les voxels participant de façon significative aux différents effets testés, il est nécessaire de seuiller les cartes statistiques obtenues.

Méthode sans correction

Pour la méthode de seuillage sans comparaisons multiples, la définition d'une valeur p donnant la probabilité d'avoir un faux positif permet d'obtenir la valeur du seuil à appliquer aux images connaissant la distribution statistique de la carte utilisée (T ou F)(Fig. 4.14). Ce seuil est appliqué à l'image en considérant chaque voxel individuellement.

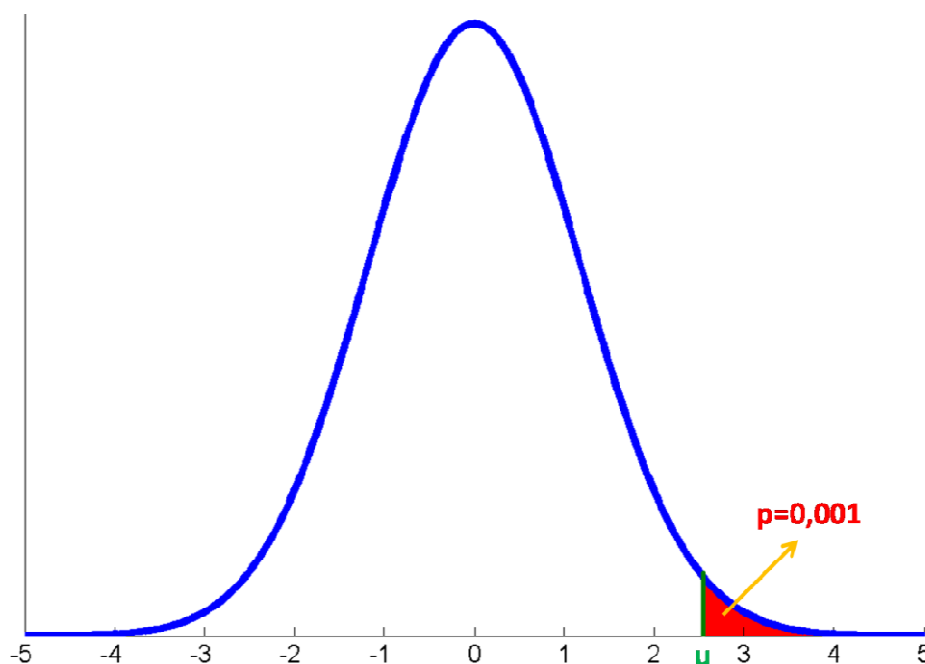


Fig. 4.14 : Détermination du seuil statistique u en fonction de la probabilité p d'obtenir un faux positif.

En IRMf fonctionnelle, nous avons besoin de réaliser ce test sur des centaines de milliers de voxels. La probabilité d'obtenir un faux positif en utilisant une telle méthode de seuillage est donc très importante. Des méthodes de seuillage par comparaisons multiples sont couramment utilisées pour contrecarrer cet effet.

Seuillage FWE (Family-Wise Error)

La méthode FWE travaille sur des groupes de voxels au lieu du voxel individuel. Ainsi, le test FWE peut localiser une activation en assurant qu'un groupe de voxels a une probabilité inférieure à α d'être des faux positifs. En IRMf, cette méthode repose sur

l'utilisation de la théorie des champs gaussiens (Worsley et al., 1998) pour déterminer les groupes de voxels à tester.

Seuillage FDR (False Discovery Rate)

La méthode FDR permet d'assurer un taux limité de faux positifs dans l'image. Le seuil FDR est défini comme l'espérance du rapport entre les faux positifs et le nombre total de voxels activés :

$$FDR = E \left\{ \frac{N_{Faux\ Positifs}}{N_{Positifs}} \right\} \quad (Eq. 4.16)$$

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour calculer ce taux. Nous utiliserons la méthode proposée par (Benjamini & Yekutieli, 2001) qui consiste à ordonner de façon croissante les différentes valeurs statistiques obtenues ($P_i = \{P_1 \leq P_2 \leq \dots P_v\}$). L'inégalité suivante est ensuite testée pour chacune des valeurs :

$$P_i \leq \frac{i}{v} \alpha \quad (Eq. 4.17)$$

où α est le taux de faux positifs autorisé sur l'image, i et v sont respectivement l'indice courant et le nombre d'éléments du vecteur P_i . La valeur p associée au taux de faux positifs α est égale à la valeur du vecteur P_i ayant le plus grand indice i pour laquelle l'inégalité est vraie.

4. Résultats sur sujets sains

a. Vision

Ce paradigme visuel utilisant un damier circulaire clignotant permet d'activer de façon très robuste la majorité du cortex visuel lors de l'analyse de groupe ($p < 0,01$, non corrigé). Nous pouvons aussi relever une activation bilatérale des corps genouillés latéraux (Fig. 4.15). Cette activation plus faible n'est pas visible chez tous les sujets lors des analyses individuelles ($p < 0,001$, non corrigé).

b. Motricité

Cette tâche impliquant une séquence de mouvements complexes des doigts de la main droite permet d'obtenir de nombreuses activations après analyse de groupe ($p < 0,01$, non corrigé). Comme le montre la Figure 4.16, nous pouvons relever les activations de l'aire motrice supplémentaire (AMS), de l'aire prémotrice gauche, du cortex sensorimoteur gauche et du cervelet plus particulièrement à droite.

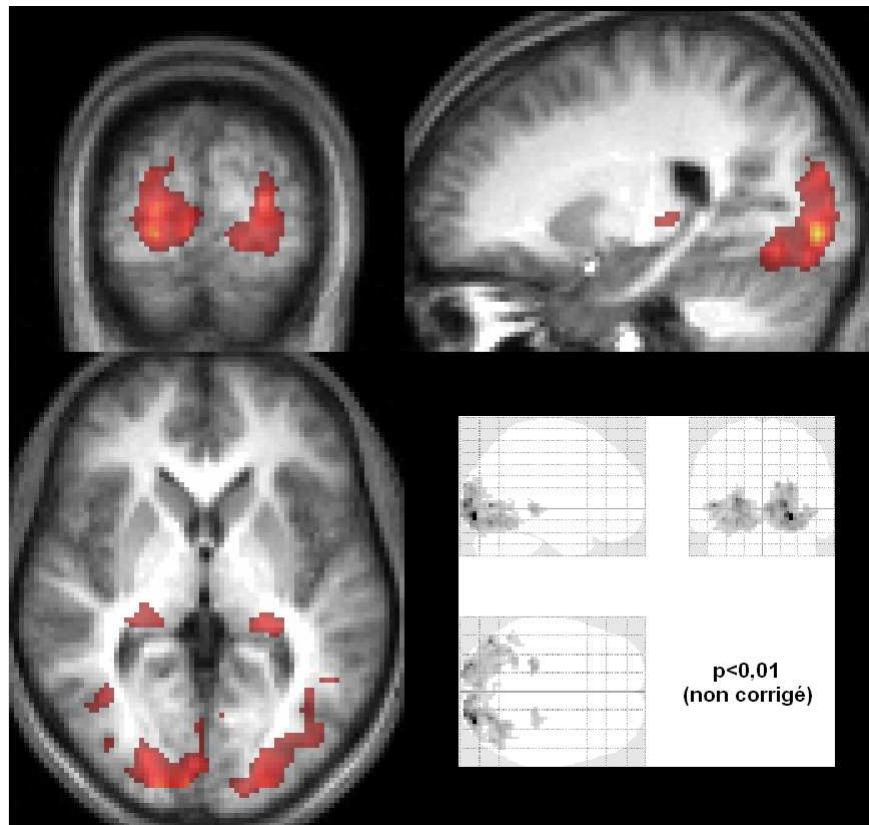


Fig. 4.15 : Activations du système visuel obtenues par analyse de groupe ($p<0,01$, non corrigé).

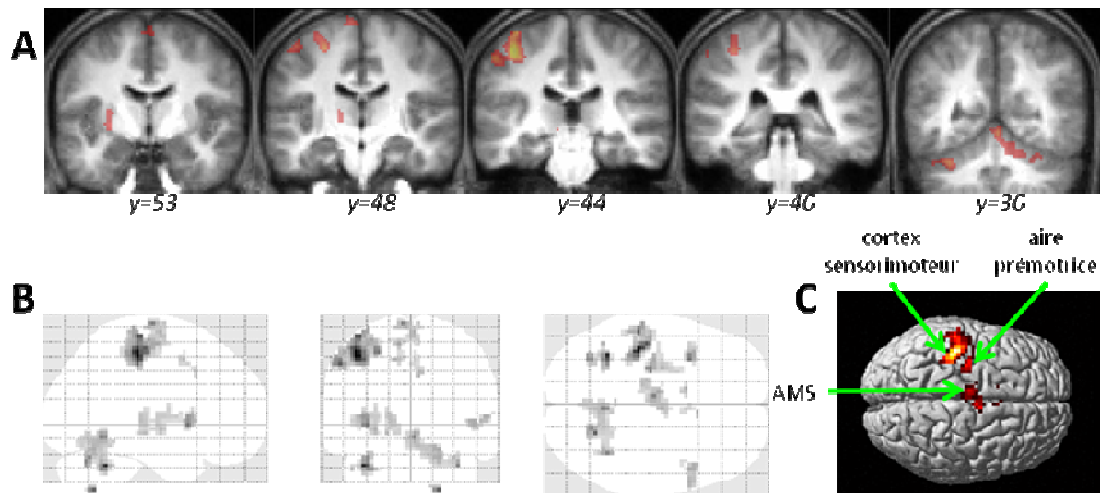


Fig. 4.16 : Activations du système moteur obtenues par analyse de groupe ($p<0,001$, non corrigé) en convention neurologique (la droite et la gauche ne sont pas inversées sur les images). (A) : Activations sur différentes coupes coronales. (B) Activations par transparence. (C) Activations en trois dimensions vues du dessus.

c. Langage

i. Détection de rimes

Cette tâche de détection de rimes nous permet d'obtenir des activations robustes avec une prédominance à gauche. L'analyse de groupe ($p < 0,005$, non corrigé) montre l'activation du gyrus frontal inférieur et moyen couvrant une majeure partie de l'aire de Broca. Nous pouvons aussi noter l'activation du gyrus temporal supérieur correspondant à l'aire de Wernicke et du gyrus temporal inférieur (Fig. 4.17).

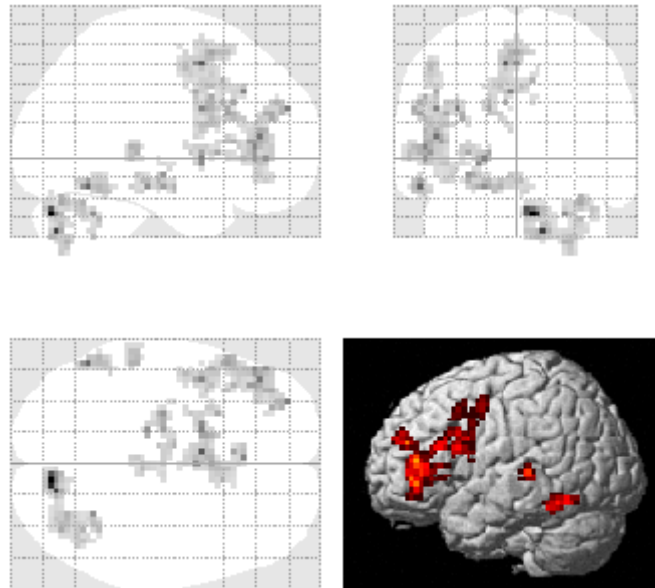


Fig. 4.17 : Activations du réseau phonologique obtenues suite à une analyse de groupe ($p < 0,005$, non corrigé).

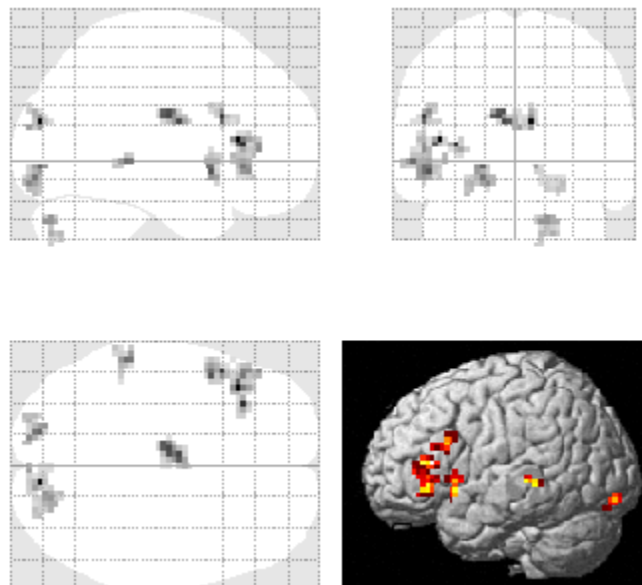


Fig. 4.18 : Activations du réseau sémantique obtenues suite à une analyse de groupe ($p < 0,005$, non corrigé).

ii. Catégorisation Vivant/Non Vivant

La tâche de catégorisation aboutit à des activations un peu moins étendues que la tâche de détection de rimes. Les aires de Broca (gyrus frontal inférieur) et de Wernicke (gyrus temporal supérieur) sont partiellement activées. Nous pouvons recenser des activations plus sporadiques au niveau du gyrus fusiforme (Fig. 4.18).

d. Encodage mnésique

i. Encodage de scènes visuelles

La tâche d'encodage de scènes visuelles a permis d'obtenir une activation bilatérale de la partie supérieure des hippocampes. Cette activation hippocampique est accompagnée d'une large activation des aires visuelles et du cortex parahippocampique visible sur les résultats de l'analyse de groupe (Fig. 4.19).

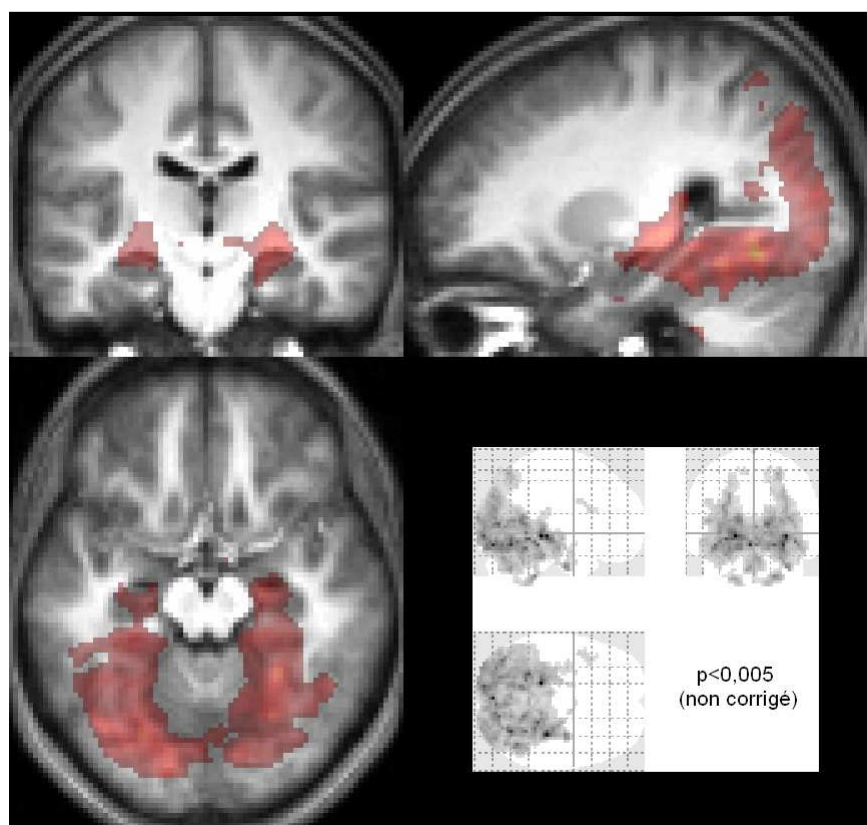


Fig. 4.19 : Activations obtenues pour une tâche d'encodage de scènes visuelles suite à une analyse de groupe ($p < 0,005$, non corrigé).

ii. Encodage de mots

La tâche d'encodage de mots ne nous a pas permis d'obtenir une activation de l'hippocampe visible par analyse de groupe ($p < 0,005$). Lors de l'analyse individuelle, nous avons pu remarquer une activation assez faible des hippocampes chez certains sujets. Les activations obtenues correspondent essentiellement aux aires fonctionnelles du langage (Fig. 4.20).

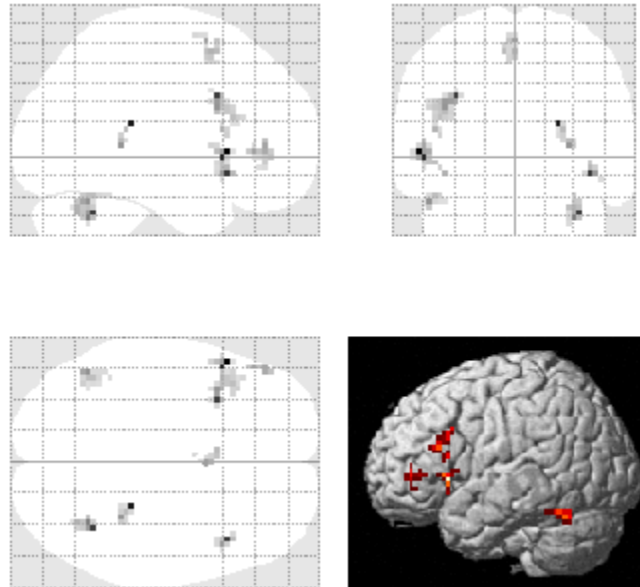


Fig. 4.20 : Activations obtenues pour une tâche d'encodage de mots suite à une analyse de groupe ($p < 0,005$, non corrigé).

iii. Encodage de visages

Les résultats de l'analyse de groupe pour la tâche d'encodage de visages montrent une activation bilatérale des hippocampes supérieurs et inférieurs. Celle-ci est accompagnée par une activation des aires visuelles un peu moins prononcée que pour l'encodage de scènes visuelles (Fig. 4.21). La tâche d'encodage de visages montre une activation des structures hippocampiques un peu moins forte que la tâche d'encodage de scènes visuelles mais cette dernière a l'inconvénient d'activer de façon plus importante le cortex visuel primaire.

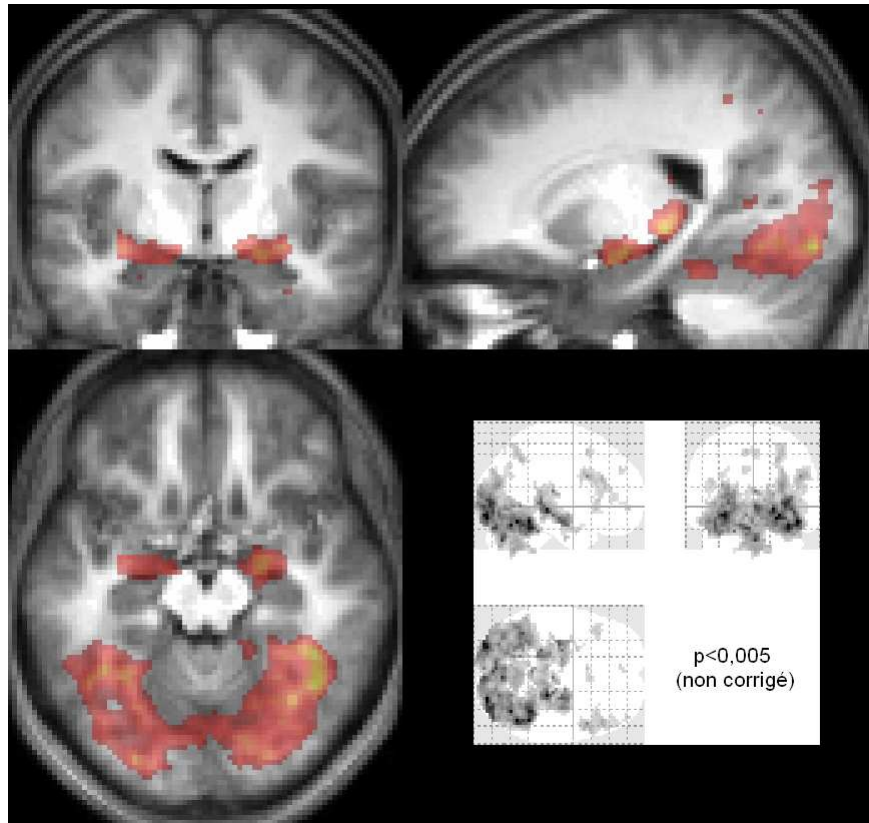


Fig. 4.21 : Activations obtenues pour une tâche d'encodage de visages suite à une analyse de groupe ($p < 0,005$, non corrigé).

L'ensemble des tests cognitifs présentés ci-dessus permettent de cartographier les principaux réseaux fonctionnels à préserver pendant la chirurgie. Une bonne connaissance de la cartographie des fonctions cérébrales chez les épileptiques permet ainsi de prédire les éventuels déficits après la chirurgie. Ces mêmes tests peuvent être utilisés après la chirurgie pour étudier la réorganisation fonctionnelle induite par l'intervention et vérifier le bon fonctionnement des aires préservées. Il est à noter que nous avons aussi cartographié le cortex gustatif primaire ainsi que le cortex visuel de façon plus précise chez des patients souffrant d'épilepsies réflexes. Ces résultats sont présentés dans le chapitre 8.

CHAPITRE 5 : SUPPRESSION DES ARTEFACTS SUR L'EEG ACQUIS EN ENVIRONNEMENT MAGNÉTIQUE

Objectifs

L'acquisition de l'EEG dans un environnement magnétique donne lieu à des artefacts pouvant masquer totalement le signal provenant de l'activité neuronale. Les deux principaux types d'artefacts sont les artefacts de gradients, qui sont provoqués par la séquence utilisée pour l'acquisition des images (Allen et al., 2000 ; Felblinger et al., 1999), et le ballistocardiogramme, qui résulte du mouvement des électrodes suivant chaque battement cardiaque (Allen et al., 1998 ; Bonmassar et al., 2002). Depuis les premières acquisitions simultanées de l'EEG et de l'IRMf, de nombreuses techniques ont été développées, tout d'abord pour supprimer le ballistocardiogramme, puis, pour s'affranchir des artefacts de gradients afin de réaliser des acquisitions en mode continu.

Devant la diversité des méthodes existantes pour réduire ces artefacts, nous nous sommes interrogés sur la méthode optimale à utiliser. Suivant le dispositif expérimental et la séquence utilisée, les caractéristiques des artefacts peuvent varier. La comparaison de ces méthodes est donc délicate, d'autant plus que la disparition totale des artefacts sur le tracé ne garantit pas que le signal EEG n'ait pas été détérioré. Ce dernier point est crucial et n'a pas été évalué dans la littérature. Pour évaluer rigoureusement l'erreur introduite par les algorithmes de suppression d'artefacts, il faudrait connaître exactement l'EEG non contaminé. Bien entendu, ceci est difficilement réalisable sur le plan expérimental, mais peut-être approché en adoptant des simulations réalistes.

Nous avons donc eu recours à la modélisation afin de comparer différents algorithmes proposés dans la littérature pour supprimer les artefacts de gradients et le ballistocardiogramme. Nous avons modélisé de façon aussi réaliste que possible le signal EEG et les artefacts afin d'obtenir des données telles qu'obtenues lors d'une acquisition d'EEG et d'IRMf simultanée et continue. Nous avons ainsi quantifié la performance de différents algorithmes tout en faisant varier artificiellement les conditions expérimentales telles que la fréquence d'échantillonnage de l'EEG, l'intensité du champ magnétique ou le mouvement du sujet.

Ces mêmes algorithmes ont ensuite été appliqués à des données expérimentales afin de vérifier les résultats théoriques obtenus lors des simulations. Nous avons donc pu confronter l'efficacité de ces méthodes sur l'imagerie du rythme alpha et sur la détection de pointes intercritiques. Ces travaux ont été publiés sous la référence (Grouiller et al., 2007), reproduite ci-après.

Technical Note

A comparative study of different artefact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI

Frédéric Grouiller,^{a,b} Laurent Vercueil,^{a,b,c} Alexandre Krainik,^{a,b,d} Christoph Segebarth,^{a,b} Philippe Kahane,^{a,b,e,f} and Olivier David^{a,b,*}

^aInserm, U836, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, F-38043 France

^bUniversité Joseph Fourier, Grenoble, F-38043 France

^cLaboratoire d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux Central, Grenoble University Hospital, Grenoble, F-38043 France

^dClinique de Neuroradiologie et IRM, CHU, Grenoble, F-38043 France

^eLaboratoire de Neurophysiopathologie de l'Epilepsie, Grenoble University Hospital, Grenoble, F-38043 France

^fCTRS-IDEE, University Hospital, Lyon, France

Received 14 February 2007; revised 12 July 2007; accepted 17 July 2007
Available online 7 August 2007

In electroencephalographic (EEG) measurements performed during functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), imaging and cardiac artefacts strongly contaminate the EEG signal. Several algorithms have been proposed to suppress these artefacts and most of them have shown important improvements with respect to uncorrected signals. However, the relative performances of these algorithms have not been properly assessed. In particular, it is not known to what extent such algorithms deteriorate the EEG signal of interest. In this study, we propose to cross-validate different methods proposed for artefact correction, using a forward model to generate EEG and MR-related artefacts. The methods are assessed under various experimental conditions (described in terms of EEG sampling rate, artefacts amplitude, frequency band of interest, etc.). Using experimental data, we also tested the performance of the correction methods for alpha rhythm imaging and for epileptic spike reconstruction. Results show that most of the methods allow the observation of the modulation of alpha rhythms and the identification of spikes, despite subtle differences between algorithms. They also show that over-filtering the data may degrade the EEG. Our results indicate that the optimal artefact removal technique should be chosen according to whether one is interested in fast (>10 Hz) vs. slow (<10 Hz) oscillations or in evoked vs. ongoing activity.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Simultaneous use of electroencephalography (EEG) and functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) has been actively developed over the last years (Gotman et al., 2004; Hamandi et al., 2004; Salek-Haddadi et al., 2003). Recording EEG during fMRI (EEG/fMRI) enable using fMRI in applications whereby the regressors of interest are to be derived from brain electrical activity. For statistical analysis of fMRI data, EEG signals play then the role of the stimulus function or of other extrinsic inputs, as is classically performed in cognitive psychology when modelling stimuli or changes in the experimental context. Examples of such applications are studies of ongoing oscillatory activity (Goldman et al., 2002; Laufs et al., 2003), of sleep (Czisch et al., 2002) and of epilepsy (Bénar et al., 2003; Krakow et al., 2001; Lemieux et al., 2001).

Recording EEG during fMRI is challenging because signals due to underlying neuronal activity may be small in comparison to signals of instrumental origin and of other physiological nature. Both the static field (B_0) and the time-varying fields (generated by the radio-frequency excitations and by the imaging gradients) generate artefacts in EEG measurements. These two types of artefacts are referred to as ballistocardiogram (BCG) (Bonmassar et al., 2002) and imaging artefacts (Allen et al., 2000; Felblinger et al., 1999), respectively.

The BCG, or pulse artefact, is caused by pulsations of the scalp arteries (Allen et al., 1998; Ives et al., 1993). The ensuing motion of the scalp electrodes and of the attached leads produces an electromotive force proportional to the strength of the static field. It may be considerably higher than the brain-related scalp EEG (up to 200 μ V at 3 T). It is difficult to remove the BCG artefact mainly because it is highly non-stationary: its duration and amplitude, although correlated in time, appear to differ stochastically between successive heartbeats. In addition to this important non-stationarity, other difficulties originate from the facts that: (i) most of BCG power lies in the frequency range (1–10 Hz) corresponding to where most

* Corresponding author. Grenoble Institut des Neurosciences (GIN), Centre de Recherche Inserm U 836-UJF-CEA-CHU, Equipe Neuroimagerie Fonctionnelle et Métabolique, (Ex Unité U 594 Inserm-UJF), Centre Hospitalier Universitaire-Pavillon B-BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France. Fax: +33 4 76 76 58 96.

E-mail address: odavid@ujf-grenoble.fr (O. David).

Available online on ScienceDirect (www.sciencedirect.com).

of the EEG power occurs (theta, delta and alpha bands, evoked potentials); (ii) BCG waveforms are often similar to interictal spikes and thus represent an important confound in EEG/fMRI applied to epilepsy; (iii) BCG amplitude varies considerably between EEG channels, depending on the particular spatial configuration of electrodes and of leads within the static magnetic field; (iv) BCG amplitude and morphology vary within and between subjects.

Imaging artefacts are induced by the MR sequences, i.e. by the radio-frequency pulses applied for spin excitation and by the switching of gradients of magnetic field (B) applied for spatial encoding of the MR signal. The electromotive forces that produce imaging artefacts are proportional to the cross-sectional area of wire loops and to the time derivative of the magnetic field (dB/dt). Furthermore, acoustic vibrations of the scanner due to gradient switching cause small movements of the subject and of the equipment, thus contributing to the artefacts. This occurs in addition to intrinsic subject's motion, which produces a slowly varying modulation of the amplitude of imaging artefacts because the spatial configuration of conductors in the magnetic field is modified. Overall, the amplitude of imaging artefacts is huge, up to several mV. Without any correction, it is usually not possible to use EEG recordings for further analysis.

Several methods have been proposed to remove imaging artefacts (Allen et al., 2000; Bénar et al., 2003; Felblinger et al., 1999; Garreffa et al., 2003; Hoffmann et al., 2000; Negishi et al., 2004; Niazy et al., 2005; Sijbers et al., 1999; Wan et al., 2006a) and/or BCG artefacts (Allen et al., 1998; Bénar et al., 2003; Briselli et al., 2006; Ellingson et al., 2004; Goldman et al., 2000; Kim et al., 2004; Nakamura et al., 2006; Niazy et al., 2005; Sijbers et al., 2000; Srivastava et al., 2005; Wan et al., 2006b). Each of these algorithms has its own pros and cons. They are difficult to evaluate on the basis of the literature as most of these methods have been validated by simple visual tests, i.e. checking whether artefacts were still visible after correction (Bénar et al., 2003; Briselli et al., 2006; Hoffmann et al., 2000; Negishi et al., 2004; Sijbers et al., 2000; Srivastava et al., 2005; Wan et al., 2006a) or whether artificial spikes were present in the corrected signal (Allen et al., 1998, 2000; Bonmassar et al., 2002). Similarly to EEG modelling studies, comparing the EEG spectrum obtained before and after artefact suppression has also been used to validate results (Bonmassar et al., 2002; Niazy et al., 2005; Srivastava et al., 2005). It is likely, however, that correction methods might suppress significant EEG signal, in addition to BCG and imaging artefacts. Suppression of EEG activity in the signal cannot be assessed merely by visual inspection or computation of EEG spectra as the EEG is often undistinguishable from coloured noise (amplitude spectrum in $1/f$ where f is the frequency).

Experimental solutions to attenuate the limitations induced by imaging artefacts can be interleaved (Bonmassar et al., 2002) or EEG-triggered (Krakow et al., 1999) acquisitions. In interleaved acquisitions, pauses in fMRI acquisitions are introduced to record EEG during artefact-free time windows. In EEG-triggered acquisitions, MRI scanning is triggered by EEG events, such as epileptic spikes. However, these methods have important drawbacks: (i) EEG events occurring during scanning may be lost in EEG-triggered acquisition because not detected online; (ii) a refractory period after scanning is needed in triggered acquisitions for complete T1 relaxation; (iii) the scanning time is considerably lengthened. Clearly, continuous EEG/fMRI acquisition associated with efficient artefact correction is the optimal approach.

In this study, we use simulated data to assess to what extent the true EEG signal is recovered or deteriorated by the different

correction algorithms. First, we develop a forward model of the EEG and of the different sources of artefacts. Then, we describe briefly the different correction procedures selected from the literature. In Results, we present the results obtained from the simulations and we show how these results translate to experimental data. We conclude by proposing general recommendations for optimal processing of experimental data.

Materials and methods

We developed a simple forward model to generate EEG data and associated MR-related artefacts. As shown below, we consider ongoing EEG activity as being well approximated by additive stochastic processes occurring in different frequency bands. On top of that, we assume additive MR-related artefacts. The dynamics of these artefacts were chosen so as to reproduce experimental data obtained in our centre. Such forward modelling is aimed at evaluating the influence of different parameters on the quality of artefacts rejection. Evaluation was done by comparing the EEG activity without any artefact to the output of the artefact removal algorithms.

Forward modelling

Electroencephalogram

Ongoing EEG activity is thought to be mainly, but not only, generated by the depolarisation of apical dendrites of cortical principal cells (Nunez and Srinivasan, 2005). Accordingly, biophysical models of the neural mass have been proposed (David et al., 2007). Because neural networks generating the EEG are extremely complex, and not well understood, biophysical models do not generally capture easily all possible EEG dynamics. Alternatively, one might be interested in modelling the EEG dynamical properties only, with a higher precision than what biophysical models can generally do, using simple generative procedures.

Because we were mainly interested in EEG dynamical properties, and not so much in the biophysical origins of EEG, we have chosen to reproduce the spectrum of ongoing EEG activity in a simple way. We simulated EEG as a linear mixture of seven Gaussian distributions. Each Gaussian distribution was bandpass filtered in different frequency bands within the range between 1 Hz and 70 Hz. The amplitude and variance of each distribution was adjusted to fit experimental data obtained in one subject (Fig. 1). We modelled a dropout of the EEG signal in the 45–55 Hz band to mimic the effect of a notch filter for the line noise (assumed to be at 50 Hz here). We furthermore assumed a modulation of amplitude in the alpha band (8–12 Hz) to simulate a standard EEG/fMRI paradigm of alpha rhythm imaging where subjects open and close their eyes successively every 20 s. This was accomplished by modulating with a sine wave the amplitude of the Gaussian distribution representing the alpha band between a low value (eyes opened, amplitude of alpha oscillations = 10 μ V) and a high value (eyes closed, amplitude of alpha oscillations = 30 μ V). To model the spatial correlation between EEG channels due to the diffusion of the electric potential on the scalp, we finally correlated the different EEG time series. To do so in a general way, i.e. not assuming a specific neuronal configuration which would correspond to a specific spatial pattern of correlation, we assumed a circular connectivity between EEG channels and applied a smoothing convolution kernel at each time bin. This kernel was a Gaussian function with a standard deviation equal to 4 channels.

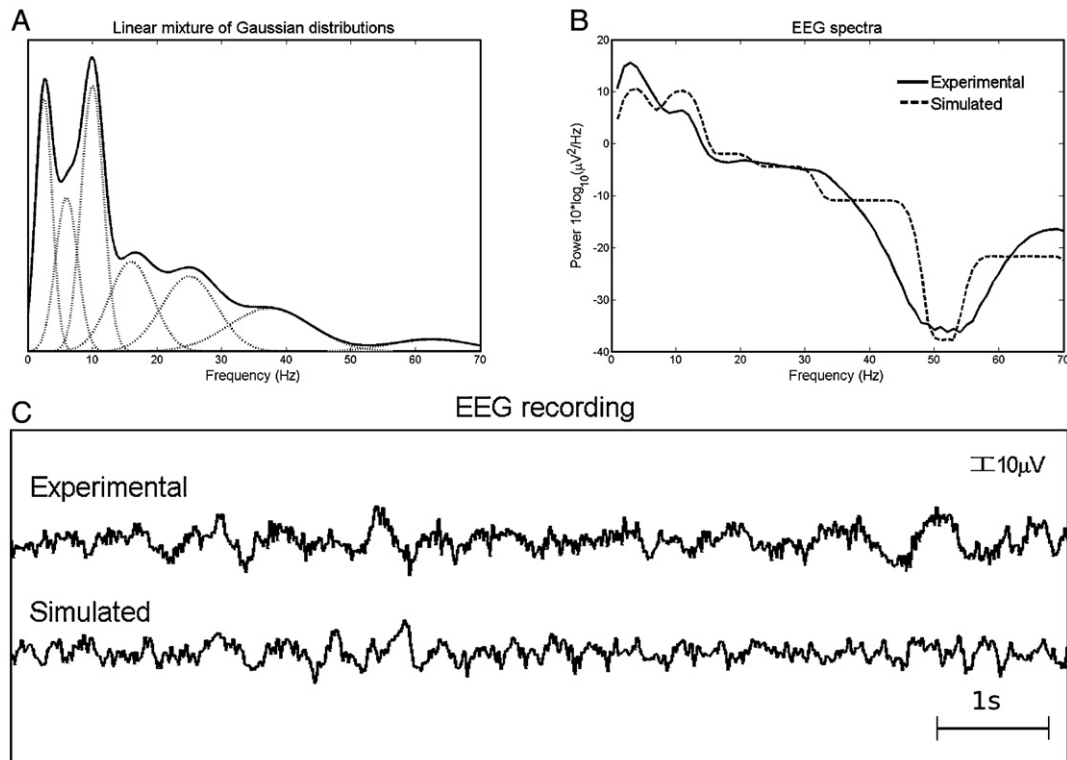


Fig. 1. Generative model of EEG. (A) Addition of the 7 Gaussian distributions in various frequency bands to emulate a realistic EEG spectrum. (B) Comparison of the log-spectrum between simulated (dotted line) and experimental EEG (plain line). (C) Example of EEG time series recorded outside the MR scanner (upper recording) and a realisation of synthetic EEG time series (lower recording).

In summary, our EEG model is not biophysical, but it allows to generate signals showing realistic spatial–temporal statistical properties, at least for first order dynamics.

Imaging artefacts

A template of imaging artefacts was derived by averaging experimental EEG recordings. They were obtained in our 3 T scanner (3 T Bruker BioSpin, Bruker Medizintechnik GmbH, Ettlingen, Germany) using an MR compatible EEG amplifier (SD32, Micromed, Treviso, Italy) with 17 c-shaped electrodes positioned according to the 10/20 system (O1 and O2 were not used to preserve subjects' comfort). A gradient-echo Echo Planar Imaging (GE-EPI) sequence was used (TR=3 s, TE=30 ms, flip angle=80°, RF pulse duration=1.536 ms, RF modulation bandwidth=3516 Hz, FOV=216 mm×216 mm, matrix 72×72, 41 adjacent slices 3.5 mm thick). The EEG acquisition sampling rate was 1024 Hz. An antialiasing hardware low-pass filter was implemented by a Sigma-Delta AD converter at 268.8 Hz. EEG signals were calibrated with a square wave of 100 μV using an external calibrator plugged on all inputs.

Despite the fact that EEG amplifiers are generally equipped with low-pass filters to avoid aliasing of radio-frequency signals (Abacherli et al., 2005; Anami et al., 2003; Hamandi et al., 2004), a radio-frequency component is usually observed in imaging artefacts, albeit of less amplitude than the gradient component. For simplicity, we did not take into account the radio-frequency artefact, mainly because its duration (usually less than 5 ms) is negligible in comparison to the duration of gradient artefacts (usually about 60 ms).

The template of imaging artefacts was then over sampled at 50 kHz (Figs. 2A and B, left). Fig. 2C shows its amplitude spectrum to indicate the overlap with the EEG spectrum (Fig. 1B). Finally, the amplitude of the imaging artefact was varied between channels, from 0 up to 7000 μV peak-to-peak, to model observed differences in experimental data.

Asynchronicity of MRI and EEG clocks. The use of different clocks in the MR console and in the EEG acquisition system is a major source of residual gradient-induced spikes after correction (Allen et al., 2000). These residual spikes are particularly important when the EEG sampling rate is low. One approach to improve suppression of these artefacts is to use the EEG clock as a trigger for the EPI sequence. It appears that this procedure is not easy to implement practically on most current MR acquisition systems. The alternative is to adjust the repetition time (TR) to the sampling rate of the EEG.

In simulations, we introduced a slight timing offset of 152 μs per second between EEG and MRI clocks, similarly to what we noticed in our recordings. We then sampled down the data to various sampling rates, from 256 Hz to 8192 Hz (Fig. 2B, middle). These data have been used to evaluate to what extent correction methods are sensitive to the sampling rate, given a slight mismatch between EEG and MRI clocks.

Slow modulation of the imaging artefact amplitude. In addition to a fast modulation of the imaging artefact waveform that could be attributed to the timing offset problem, we noticed a slow modulation (up to 500 μV) of the amplitude of the imaging

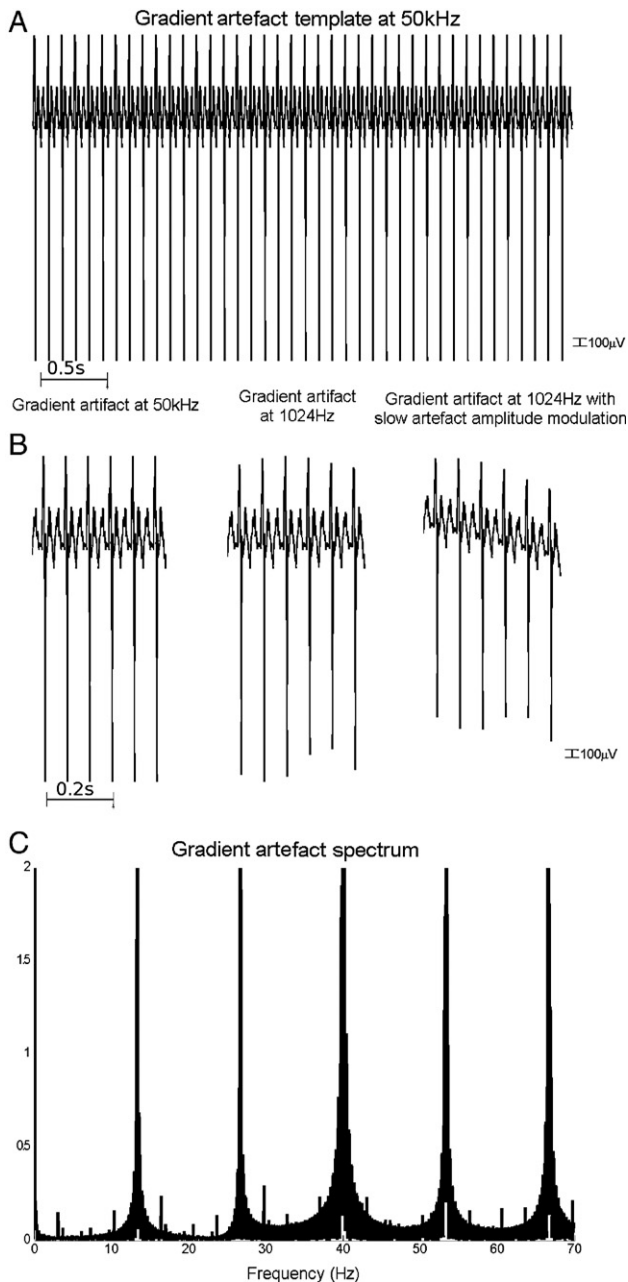


Fig. 2. Construction of the model of imaging artefact. (A) Imaging artefact template for a volume sampled at 50 kHz (TR=3 s, 40 slices per volume). (B) Left: zoom on 6 slices of the imaging artefact template (50 kHz as in A). Middle: imaging artefact template after down-sampling at 1024 Hz. The down-sampling introduces some irregularity on the shape of the artefact, which violates the assumptions of most correction methods. Right: imaging artefact template after down-sampling at 1024 Hz and modelling of the artefact amplitude modulation. (C) Spectrum of the imaging artefact between 0 and 70 Hz sampled at 1024 kHz. It shows aliasing, which can be important when the EEG sampling rate is too short.

artefact in experimental recordings. This drift may be due to several sources of temporal fluctuations such as subject's motion and electronic or mechanical instabilities due to temperature variation. We thus modelled this effect by modulating the amplitude of the imaging artefact by a sine wave (period=200 s,

amplitude adjusted to simulations as indicated in Imaging artefacts) (Fig. 2B, right).

Ballistocardiogram (BCG)

We modelled the BCG to match as well as possible global features of experimental recordings obtained at 3 T, in the absence of MR measurements. First, the heart rate was modulated smoothly between 65 and 85 beats per minute using a sine wave of 1 min period (Fig. 3A). Second, the mean BCG amplitude of a channel was varied from 10 to 200 µV to investigate different levels of EEG contamination (Fig. 3B). Third, the amplitude of the BCG was varied between two successive cardiac events by taking into account equally the amplitude of the last event and a random fluctuation which followed a normal distribution with a standard deviation of 15% of the BCG mean amplitude (Fig. 3C). Fourth, we modelled phase lags between vessel pulsations over the head, by introducing a latency of several milliseconds (random latency of 15 ms standard deviation) between the BCG of the different channels (Fig. 3D). Finally, we noticed a jitter (about 20 ms) on the timing of the QRS complex as determined using available automatic techniques for QRS detection. We modelled this jitter by adding a random latency for each QRS event (Fig. 3E). The distribution of the latencies was normal, zero-mean and with a variance which was varied to test for the sensitivity of the correction methods to suboptimal detection of cardiac events.

Artefact correction methods

In this section, we present the different artefact correction methods that were tested. All methods have been thoroughly described in the literature. We used the original code from (Niazy et al., 2005). Otherwise, we used our own implementation which followed as faithfully as possible published equations. We will indicate below the parameters we have chosen for each algorithm.

Imaging artefacts

Image artefact reduction (IAR). Image Artefact Reduction (IAR) algorithm was proposed in (Allen et al., 2000). This method is composed of two successive steps: (i) average artefact waveform subtraction followed by (ii) adaptive noise cancellation (ANC). For the averaging step, the EEG is assumed to be uncorrelated between MR volume acquisitions. That assumption is usually valid as the autocorrelation function of the EEG is much narrower than that of the imaging artefacts (particularly true for higher frequencies).

In our implementation of the IAR algorithm, EEG data were first interpolated to get a sampling rate of 10 kHz. This interpolation allowed a sufficiently small time resolution to proceed to a slice timing alignment to reduce the phase drift caused by the different clocks of EEG and MRI systems. Artefact waveforms were obtained using a moving average of 25 repetition times and subtracted from the noisy EEG. The corrected EEG was then down-sampled to the initial sampling frequency and low-pass filtered (finite impulse response filter, cut-off 50 Hz) to reduce aliasing. Finally, an ANC process was used to estimate the artefact residuals in the EEG by adjusting the weights of an ANC filter using a least mean square (LMS) algorithm. This filter minimises the correlation between the source of noise, estimated during the first step, and the noisy EEG.

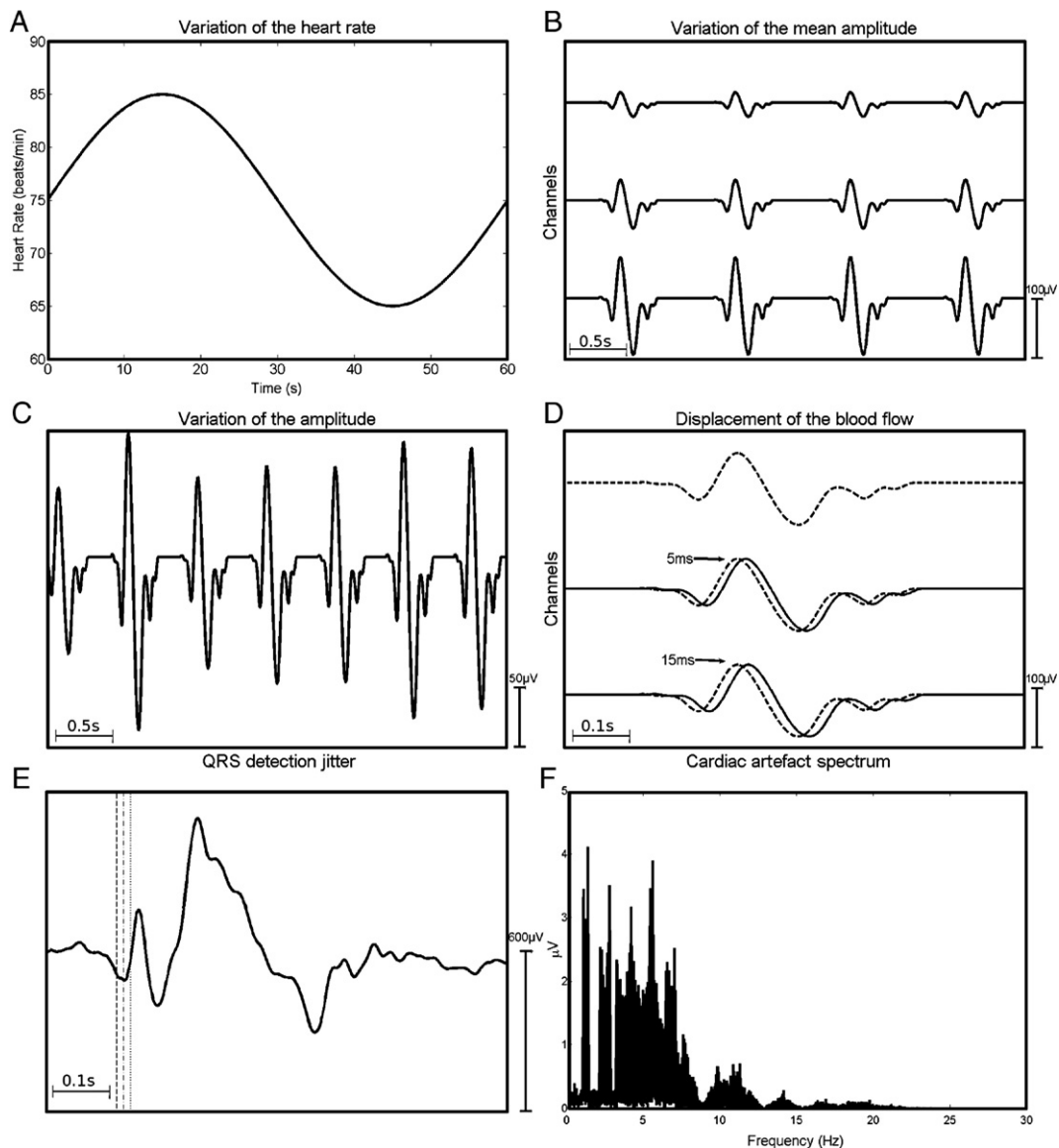


Fig. 3. The different parts of the cardiac artefact model. (A) Slow variations of the heart rate between 65 and 85 heartbeats per minute during the recording. (B) Variation of the cardiac artefact mean amplitude between the different channels. (C) Variation of the amplitude of the cardiac artefact between successive heartbeats. (D) Modelling of the displacement of the blood flow around the head producing a constant delay of few milliseconds between channels. (E) QRS detection jitter of few tens of milliseconds due to imprecision in detecting precisely QRS event in the cardiac recording channel. (F) Spectrum of the cardiac artefacts between 0 and 70 Hz. Most BCG power is distributed under 12 Hz.

FMRI artefact slice template removal (FASTR). FMRI Artefact Slice Template Removal (FASTR) algorithm was proposed in (Niazy et al., 2005). Similarly to other approaches (Negishi et al., 2004), it is based on temporal Principal Component Analysis (PCA). It decomposes the spatio-temporal EEG matrix into orthogonal temporal components, the number of which is equal to the number of EEG channels. Components are sorted according to the variance they explain in the EEG. Since the imaging artefacts are uncorrelated to neuronal activity and of much higher amplitude, they are usually captured in the very first PCA components.

The FASTR algorithm proceeds into four steps. The first two steps are identical to those applied in the IAR algorithm: (i) realignment following interpolation and slice-timing; (ii) subtraction of local artefact templates. The third step is a decomposition of

the residuals using several basis functions (those that explain most of the variance of the residuals). The basis functions are obtained by PCA applied to a matrix containing the artefact segments of each channel, independently. The second and third steps are complementary because the second step capture large changes in the artefact shape whereas the third step capture more subtle variations in the artefact shape. Finally, the fourth and last step is ANC filtering similar to that described in the previous method (IAR).

We used the implementation of the FMRIB plug-in for EEGLAB (<http://www.scn.ucsd.edu/eeglab/>, Salk Institute, La Jolla, CA) provided by the University of Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB) with the following parameters: low-pass filter cut-off frequency=50 Hz, averaging window length=25 and up-sampling frequency=10 kHz. The

principal components were sorted according to their eigenvalues, in decreasing order. The number of components removed was equal to the number of eigenvalues for which the relative difference with the following eigenvalue was greater than a fixed threshold (empirically adjusted). This method evaluated the number of components describing artefacts to be usually comprised between 2 and 4.

Independent component analysis (ICA). Independent Component Analysis (ICA) is a statistical approach for blind source separation, which is often used to remove EEG artefacts (Jung et al., 2000), in particular in simultaneous EEG/fMRI recordings (Bénaï et al., 2003; Briselli et al., 2006; Nakamura et al., 2006; Srivastava et al., 2005). The purpose of temporal ICA is to identify components that present maximal temporal statistical independency. This appears a priori as a valid approach to separate neuronal EEG and imaging artefacts because these signals are generated by different (uncorrelated) processes.

ICA decomposition was done with the EEGLAB toolbox from the Computational Neurobiology Laboratory (<http://www.sccn.ucsd.edu/eeqlab/>, Salk Institute, La Jolla, CA), using an approach based on the Infomax ICA algorithm (Bell and Sejnowski, 1995). We selected the components which were correlated with the imaging artefact template. This was done by keeping the components with a normalised cross-correlation coefficient that was higher than the average plus one standard deviation of that coefficient computed for all the components. Selected components were excluded from the reconstruction: $\tilde{EEG} = EEG - (WS)^{-1} I_0 A$ where EEG is the noisy EEG, W is the ICA matrix of weights, S is the data sphering matrix, A is the activation time course of the output components and I_0 is a diagonal matrix of ones or zeros indicating which components were kept and which were excluded (the corresponding elements of the diagonal were set either to one or to zero, respectively). WS is known as the unmixing matrix.

Filtering in the frequency domain using the Fourier Transform (FT). Imaging artefacts can be removed in the frequency rather than in the time domain, because EPI artefacts are periodic and distributed over a limited range of frequencies (Hoffmann et al., 2000). Filtering in the frequency domain is particularly efficient if imaging artefacts and EEG have non-overlapping frequency spectra. In other words, this method is optimal for MR sequences designed so as to generate imaging artefacts at frequencies non-overlapping EEG frequencies of interest. A priori, EEG signals should be sampled fast enough to avoid aliasing effects.

To filter imaging artefacts in the frequency domain, we first calculated the Fourier transform (FT) of the imaging artefact template $N = FT\{\text{artefact}\}$. We then created a vector W that contained the weights $W(i)$ applied to each spectral component of the Fourier transform of the noisy EEG. If the i th coefficient $N(i)$ exceeded a given threshold, $W(i)$ was set to the inverse of that coefficient ($W(i) = 1/N(i)$, where $N(i)$ is much greater than 1 according to the threshold used). Otherwise, $W(i)$ was set equal to one. For each channel, we calculated the Fourier transform of the noisy EEG ($E = FT\{EEG\}$) and we multiplied the results by the weighting vector W to attenuate the coefficients corresponding to the artefact ($\tilde{E} = EW$). Finally, we applied the inverse Fourier transform to obtain the corrected EEG: $\tilde{EEG} = FT^{-1}\{\tilde{E}\}$. This

process is very similar to the algorithm proposed in (Hoffmann et al., 2000). The only difference is that we introduced a weighting inversely proportional to Fourier transform coefficients of the artefact whereas these coefficients were set to zero in Hoffmann's approach. In a preliminary study (not shown in Results), we found that weighting in comparison to zeroing improved the results for two reasons: (i) mainly, less signal of interest was removed, (ii) less importantly, the ringing artefact (Bénaï et al., 2003) which may occur using this type of filtering was potentially reduced.

Ballistocardiogram

Average artefact subtraction (AAS). Similarly to what can be done with imaging artefacts, subtracting an averaged artefact template of cardiac activity is probably the simplest way to reduce the BCG. An explicit assumption here is that the BCG is reproducible between successive heartbeats. This may be less valid than for imaging artefacts.

We used the Average Artefact Subtraction (AAS) algorithm proposed in (Allen et al., 1998). In our implementation, we calculated a moving average artefact template over 30 successive heartbeats, and we then subtracted this template from the data. AAS algorithm includes identification of ECG peaks and rejection of section contaminated by strong artefacts (such as eye blinks or muscular activity). These steps were not used in simulations because synthetic data were free from ocular and muscular artefacts and because the onsets of QRS complexes were known a priori (no problem of QRS detection). It has been proposed to replace the moving average by a weighted moving average (Goldman et al., 2000) or by a median filter (Ellingson et al., 2004; Sijbers et al., 2000). Using these adaptations of the AAS algorithm, we obtained similar results (not shown below) to those obtained using the original AAS approach. Therefore we will only present below results obtained with the first formulation of AAS.

Kalman adaptive filtering. Kalman adaptive filtering has been proposed to filter the BCG (Bonmassar et al., 2002). This method uses a piezoelectric motion sensor located over the temporal artery to obtain an indirect measure of the BCG waveform alone (assumed to be a mechanical artefact). The algorithm uses the correlation between the motion sensor signal and the EEG to remove the BCG signal from EEG by adaptive filtering.

The shape of the BCG and of the motion sensor signal is usually different. For simulations, we assumed that the relationship between those two signals was instantaneous and nonlinear, as might be found in electro-mechanical coupling. We therefore postulated a sigmoid transfer function. This transformation converts the BCG signal into a model of the motion signal of different shape that could have been recorded by the sensor. The sigmoid function used was: $m[x(t)] = \frac{1}{1 + e^{-ax(t)}}$ where $x(t)$ is the BCG averaged over all channels and $a = 0.1$. The parameter of the sigmoid function was chosen so as to induce a strong saturation of motion signal, thereby modelling strong nonlinear effects. Introducing such nonlinear effects was important for us to evaluate the robustness of Kalman filtering. Under this condition, the choice of the sigmoid function was not critical and any other nonlinear transfer function could have been used instead for simulations.

The Kalman adaptive filter computes a linear minimum mean-square estimate of the Finite Impulse Response (FIR) filter coefficients using a one-step predictor algorithm. The Kalman filter which was used (Bonmassar et al., 2002) is expressed in matrix form as:

$$\begin{aligned} k(t) &= \frac{P(t-1)m(t)}{m^T(t)P(t-1)m(t) + Q_M} \\ \hat{s}(t) &= m^T(t)\hat{w}(t) \\ e(t) &= s(t) - \hat{s}(t) \\ \hat{w}(t+1) &= \hat{w}(t) + e(t)k(t) \\ P(t) &= P(t-1) - k(t)m^T(t)P(t-1) + Q_P \end{aligned} \quad (1)$$

where t is the index of the current algorithm iteration, $m(t)$ is the buffered motion signal at step t , $P(t)$ is the correlation matrix of state estimation error (initial variance set to 1), $k(t)$ is the vector of Kalman gains at step t , $\hat{w}(t)$ is the filter-tap estimate at step t , $\hat{s}(t)$ is the filtered output at step t , $e(t)$ is the estimation error at step t , $s(t)$ is the desired response at step t , Q_M is the correlation matrix of the measurement noise (set to 100) and Q_P is the correlation matrix of the process noise (variance set to 10^{-8}). In our simulations, the FIR filter length was equal to 80.

Principal component analysis (PCA). In addition to being used for removal of imaging artefacts, temporal PCA has also been used to remove BCG (Bénar et al., 2003; Negishi et al., 2004; Niazy et al., 2005). The main advantage of this method in comparison to the subtraction of an average artefact is that it allows for slight variations in the shape of successive BCG artefacts. This is achieved by selecting different components that can be used as a basis data set. In other words, the first components of a PCA are assumed to capture most of the variance introduced by the BCG. However, removing too many components deteriorates the EEG data as EEG and BCG are not strictly orthogonal. We have therefore chosen to use only the first 3 components, including the average BCG using the FMRIB plug-in for EEG, provided by the University of Oxford Centre for Functional MRI of the Brain. The principle for removing the BCG with temporal PCA is similar to what has been discussed earlier with respect to imaging artefacts.

Independent component analysis (ICA). Similarly to what has been described above for imaging artefacts, temporal ICA can be used to remove the BCG (Bénar et al., 2003; Briselli et al., 2006; Nakamura et al., 2006; Srivastava et al., 2005). Using the same algorithm as for imaging artefacts, we excluded from the reconstruction the components which were the most correlated with cardiac activity.

Performance evaluation using simulations

Using the forward model described above, several simulations have been designed to investigate the influence of different key parameters on the quality of artefact correction, for the different methods described above. The quality of artefact correction was evaluated as follows. We first created a model of noisy EEG by adding together the models of the original EEG data and of the

artefacts (either BCG or imaging artefacts). Then, we applied the correction routines to this noisy EEG to obtain an estimated EEG ($\tilde{EEG}$) that was eventually compared to the original EEG (EEG). The correction quality was quantified using the signal to noise ratio (SNR), the value of which is noted SNR :

$$SNR = \frac{std(EEG)}{std(EEG - \tilde{EEG})}. \quad (2)$$

The SNR is calculated as the ratio between the standard deviation (std) of original EEG (signal) and the standard deviation of the difference between EEG and $\tilde{EEG}$ (noise). It is a summary of discrepancies between two signals. However, because it is normalised, it does not quantify the absolute value of residual noise. Moreover, it is limited to difference detection and does not allow distinguishing between signal attenuation and amplification.

For each simulation, we generated 10 data sets and averaged the results to increase the precision and to reduce the effects of outliers. It appeared that the outcome of the simulations was highly reproducible, however. Unless otherwise specified, (i) EEG signals were simulated over 20 channels, during 3 min, and were sampled at 1024 Hz; (ii) the amplitude of imaging artefacts was slowly modulated (10% of the mean amplitude) when correcting imaging artefacts; (iii) a QRS detection jitter was set to 25 ms (standard deviation) when correcting BCG. Given these parameters, we have successively varied one of them to investigate key phenomena, as listed just below.

Imaging artefacts

- EEG sampling rate: the EEG sampling rate varied from 256 to 8192 Hz.
- Artefact amplitude modulation: The artefact amplitude was slowly modulated. The amplitude of modulation varied from 0% up to 25% of the artefact mean amplitude.
- Deterioration of the EEG spectrum after correction: When studying ongoing activity in EEG/fMRI, it is important to evaluate how the artefact correction influences the estimation of the signal power in the frequency domain of interest. The optimal correction method may indeed depend on the particular frequency band one is mainly interested in. In this simulation, the SNR was estimated in successive frequency bands (Hz): [0–4]; [4–8]; [8–12]; [12–16]; [16–20]; [20–25]; [25–30]; [30–35]; [35–40]; [40–45]; [45–50]; [50–55]; [55–60]; [60–65]; [65–70]. First, we corrected the artefacts as described above. Second, we filtered the corrected EEG in successive frequency bands before computing the SNR.

Ballistocardiogram

- BCG amplitude: the mean amplitude of the BCG was varied between 10 and 200 μV , corresponding to BCG detected in magnetic fields up to at least 3 T.
- QRS detection jitter: the standard deviation of the QRS detection jitter was varied from 0 to 50 ms.
- Deterioration of the EEG spectrum after correction: identical to what we did when assessing imaging artefacts, we evaluated

the influence of the BCG removal algorithms on the EEG spectrum.

Experimental recordings

To evaluate the performance of correction algorithms in experimental data, we analysed experimental EEG data acquired at 3 T. The EPI sequence and EEG apparatus were the same as those used in simulations (GE-EPI sequence: TR=3 s, TE=30 ms, flip angle=80°, RF pulse duration=1.536 ms, RF modulation bandwidth=3516 Hz, FOV=216 mm×216 mm, matrix 72×72, 41 adjacent slices 3.5 mm thick; Micromed SD32, 17 EEG electrodes+2 ECG electrodes). First, imaging artefacts were removed using the different algorithms. Second, the BCG was corrected, following imaging artefact correction with the method that performed best in the previous step. For removal of the BCG artefacts, it was not possible to test the adaptive filtering approach because we did not have any motion sensor. All experiments were approved by the ethical committee of the Grenoble University Hospital.

Alpha rhythm imaging

A healthy subject was asked to open and close his eyes every 15 s during 5 min. The experiment was performed with an EEG sampling rate equal to 1024 Hz. The EEG data, referenced to Cz, were corrected with the different methods previously described and the alpha power (between 8 and 12 Hz) was estimated on electrode T3, which was the electrode showing most alpha power modulation during measurements performed outside the MR scanner. To evaluate the quality of the EEG correction, we calculated for each method the correlation coefficient between the estimated alpha power and the experimental block design.

Interictal spike morphology

A young adult patient, suffering from drug-resistant partial epilepsy since childhood, exhibited a substantial focal interictal spiking activity on standard EEG recordings (10 interictal spikes per minute). Interictal discharges were recorded in this patient outside the MR scanner just before the EEG/fMRI scan for epilepsy mapping. During EPI acquisition, EEG data were recorded for 15 min with the patient at rest, using a very low EEG sampling rate of 256 Hz. To evaluate the quality of the different correction methods, we computed the cross-correlation coefficient between twenty interictal spikes acquired on the same electrodes (dipolar derivations F8-T4 and T4-T6), ten outside the scanner and ten during EPI acquisition. For each method, we then averaged 100 correlation coefficients to measure the similarity between spikes acquired outside and inside the scanner.

Results

Simulations

In this section, results of simulations are summarised in figures showing the average and standard deviation of the SNR, obtained from 10 simulations, as indicators of the accuracy of the estimated EEG after correction. In all simulations, the standard deviation of the original EEG was set to 10.9 μV . From Equation 2, the residual noise after correction can be easily calculated knowing the SNR reported in Figures. For instance, SNR=2 (typical value obtained

in simulations) gives a residual noise of standard deviation equal to 5.45 μV .

Imaging artefacts

Fig. 4A shows the effect of the EEG sampling rate on the performance of imaging artefact removal algorithms. For each correction method assessed, results improve with increasing sampling rate. However, beyond a sampling rate of 2 kHz, improvements are not substantial for most methods. Only ICA seems to require very high sampling rate (4 kHz) for optimal

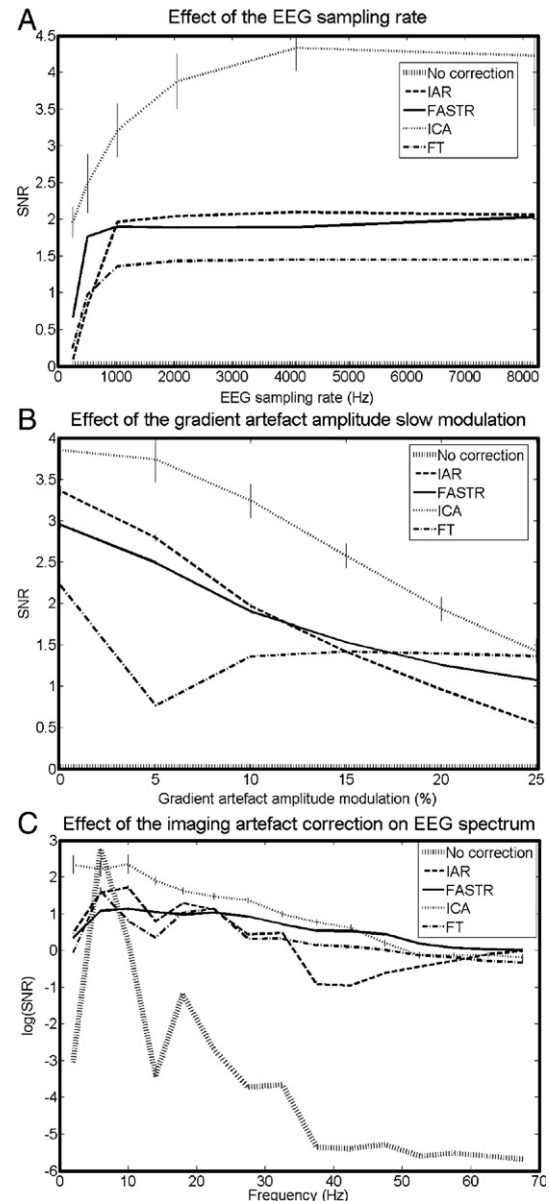


Fig. 4. Plots of the SNR obtained from simulations of the imaging artefact removal. (A) SNR as a function of the EEG acquisition sampling rate (from 256 Hz to 8 kHz). (B) SNR as a function of the artefact amplitude slow modulation (from 0 to 25% of the mean amplitude). (C) Distribution of the SNR as a function of the EEG frequency. Simulation parameters (unless otherwise specified): 20 channels; EEG sampling rate: 1024 Hz; time series duration: 180 s; slow modulation of artefact amplitude: 10% of the mean amplitude.

performances. ICA is by far the method presenting the best results. FASTR and IAR are approximately equivalent, except for low sampling rates (<1 kHz) where FASTR behaves better. FT is significantly less powerful.

Fig. 4B shows the effect of the slow modulation of the gradient artefact amplitude. As intuitively anticipated, the accuracy of the EEG estimation decreases with increasing modulation. Interestingly, the FT approach is much less sensitive than other approaches to this modulation, up to the point that it might become the optimal approach for recordings with large modulation, i.e. with large subject's motion.

Fig. 4C shows the performance of the different methods as a function of the EEG frequency. In the lowest part of the frequency spectrum, ICA appears to be the most powerful on average. However, in high frequencies (>30 Hz), the FASTR approach becomes competitive and might even be optimal for highest frequencies.

Overall, the simulations indicate that ICA performs best for correcting imaging artefacts, on average. However, the standard deviation of ICA results is much higher than that of other approaches, showing that this method is not highly reproducible and might be unstable. We will come back to this issue when analysing experimental data.

Ballistocardiogram

The results obtained for correction of the cardiac artefacts with the methods previously described are summarised in Fig. 5 (see description of algorithms in Materials and methods for parameter values).

Fig. 5A shows the effect of the mean amplitude of the BCG. All methods show a dependency on this parameter, except FASTR. At low field strength, ICA and adaptive filtering appear to represent the best choice. At high field strength, FASTR and adaptive filtering should be clearly favoured. Overall, the AAS method poorly performs in comparison to other methods.

As shown in Fig. 5B, the AAS method also appears to behave poorly for increasing QRS detection jitter. Other methods present much less sensitivity to variations of this parameter. This is particularly the case for adaptive filtering. This technique is not influenced by the jitter because the correction algorithm does not rely upon this type of information. However, if QRS are well detected, then AAS is the optimal approach.

Fig. 5C shows the influence of the BCG removal algorithms on the different frequency bands of the estimated EEG. Above 10 Hz, the corrected EEG is approximately equivalent (for adaptive filtering) or worse (for the other correction methods) to the uncorrected EEG in terms of resemblance with the true EEG. This means that no cardiac correction should be applied when studying frequencies above 10 Hz. The ballistocardiogram removal is useful only for frequencies below 10 Hz.

To sum up, it appears that adaptive filtering is the optimal approach to suppress the ballistocardiogram when assuming some difficulties to perfectly detect QRS events. This technique necessitates the use of an additional motion sensor, however. Also, optimal parameters of the Kalman filter must be estimated, which is relatively easy in the case of simulations because we know a priori the EEG without artefacts. In the case of experimental data, it may be difficult to find optimal filter parameters and the results should be affected by this imprecision. Alternatively, the PCA approach offers a relative robustness. In the case of an ECG of high quality, the AAS technique is by far the most powerful and should be chosen. In any

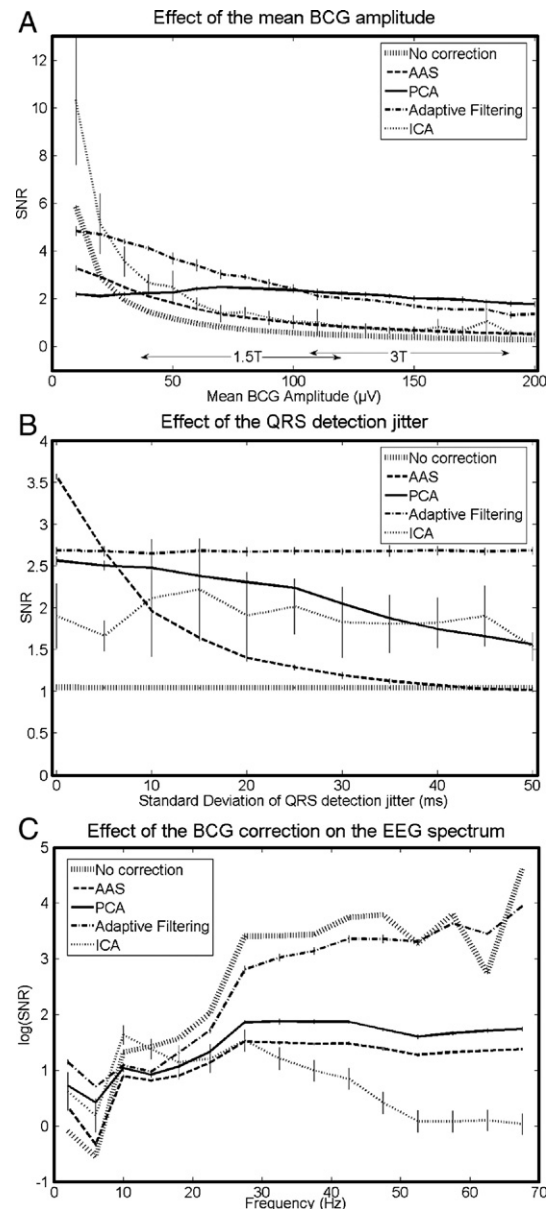


Fig. 5. Plots of the SNR obtained from simulations of the cardiac artefact removal. (A) SNR as a function of the cardiac artefact mean amplitude (from 10 to 200 μV). A rough indication of the corresponding magnetic field strength (1.5 T and 3 T) is provided as a reference. (B) SNR as a function of the QRS detection jitter (from 0 to 50 ms). (C) Distribution of the SNR as a function of the EEG frequency. Simulation parameters (unless otherwise specified): 20 channels; EEG sampling rate: 1024 Hz; time series duration: 180 s; jitter standard deviation: 25 ms.

case, ICA behaves poorly on average for BCG correction. Again, ICA showed high standard deviations in comparison to other methods. This suggests instability issues which might be even more important in experimental data.

Experimental recordings

Alpha rhythm

Fig. 6 shows a good cross-correlation ($r > 0.8$) between the block paradigm and the alpha power (8–12 Hz) after removing

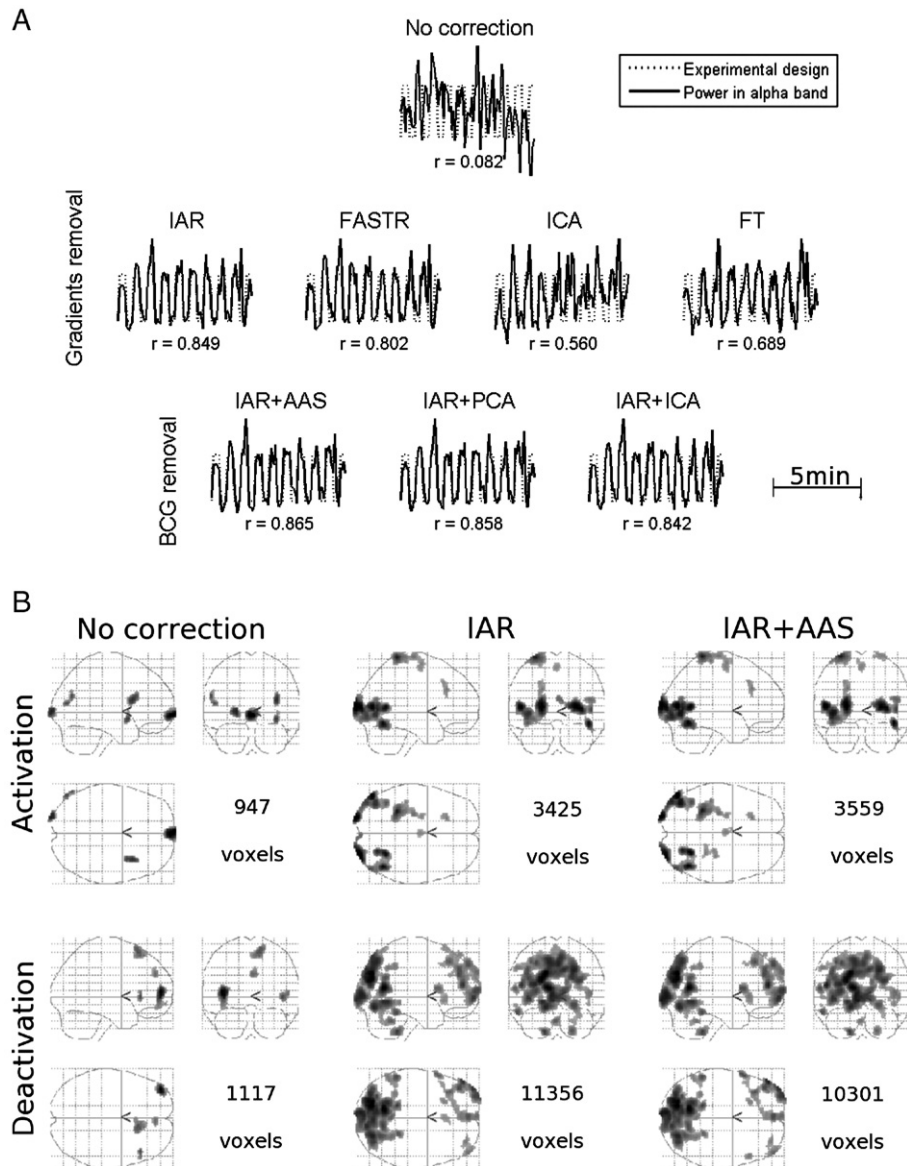


Fig. 6. Alpha rhythm imaging. (A) Comparison between the experimental block-paradigm (eyes closed/eyes open) and the normalised power in the alpha band. Top line: no artefact correction. Middle line: imaging artefact correction. Bottom line: cardiac artefact correction after using IAR imaging artefact removal. To get a picture of the accuracy of the estimated EEG, the cross-correlation coefficient r between the paradigm and the alpha power is indicated below each plot. (B) Glass brains obtained using the power in the alpha band as a regressor convolved with the hemodynamic response ($p=0.005$, uncorrected). Left: without any artefact correction. Middle: using IAR imaging artefact removal. Right: using IAR imaging artefact removal and AAS cardiac artefact removal. As an indication, the number of voxels activated (top line) or deactivated (bottom line) is indicated for each glass brain.

imaging artefacts with IAR or FASTR. The correlation is smaller when using the FT approach ($r=0.689$) or ICA ($r=0.560$). These results are not in line with those obtained from simulations, where ICA was found to be optimal for imaging artefact correction. This suggests that instabilities of ICA results observed in simulations translate into a lack of robustness when applied to experimental data. We will come back to that point in the discussion. Without any correction, no correlation could be detected. Also, as anticipated on the basis of our simulations (BCG correction unnecessary for frequencies around 10 Hz), the BCG correction did not improve the correlation between the paradigm and the modulation of alpha power.

Spike morphology

Fig. 7 shows the average of ten interictal spikes analysed (black curves), following application of different artefact correction approaches. The time series corresponding to one of the spikes is superimposed on the average spike (grey curves). After correction of the imaging artefacts (Fig. 7, middle line), spikes can usually be easily detected between two cardiac events using each method. However, it remains difficult to differentiate them from cardiac artefacts. According to correlation coefficients (mean and standard deviation shown in Fig. 7), averaged subtraction (IAR) and frequency based (FT) methods appear to outperform other approaches. The failure of ICA might again be related to robustness issues of the decomposition. The fact that FASTR is

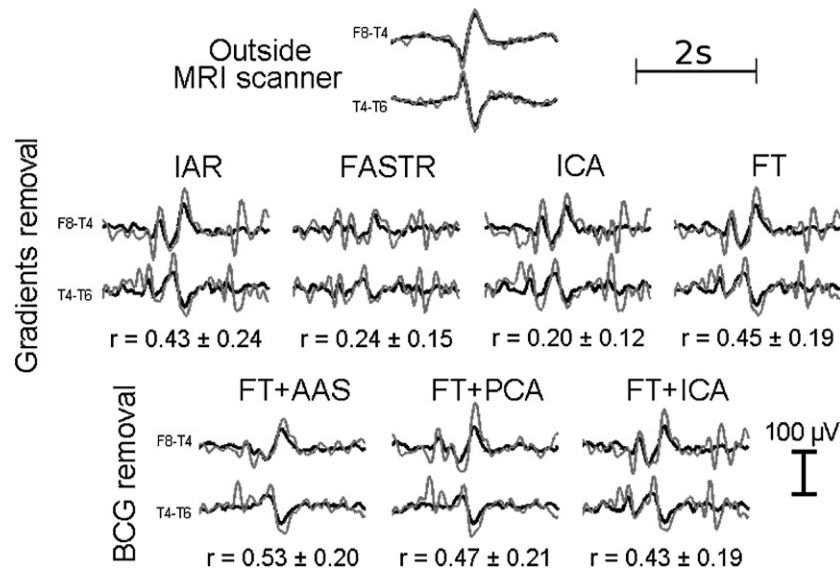


Fig. 7. Spike morphology. Top line: one interictal spike (in grey) and the average over ten interictal spikes (in black) recorded outside the scanner. On the middle and the bottom lines, the same interictal spike (in grey) and the average over the same ten spikes (in grey) are plotted after imaging artefact correction and after cardiac artefact correction (following FT imaging artefact correction), respectively. The mean and standard deviation of the cross-correlation coefficient r between the 10 spikes recorded outside the scanner and the 10 spikes estimated after correction are indicated for each correction method.

less powerful than when analysing a block-design might be related to the fact that interictal spikes are not orthogonal to residual spikes of gradient. PCA is therefore likely to remove too much signal. The curves on the bottom line of Fig. 7 illustrate the benefit obtained from correcting also the BCG, following removal of the imaging artefacts with the frequency based (FT) method (spikes are much more evident than before BCG correction). Clearly, the AAS and PCA are better than ICA in removing the BCG. Besides, these methods do not induce additional distortion of the interictal spike.

Discussion

Fusion of simultaneous EEG and fMRI recordings is an interesting imaging approach to study spontaneous brain activity. However, EEG measurements in a magnetic environment are accompanied with strong cardiac and imaging artefacts. Removal of these artefacts is a crucial step for further data analysis. A large number of correction methods have been proposed in the last 10 years. Template subtraction methods were first proposed, both for pulse artefacts (Allen et al., 1998) and imaging artefacts (Allen et al., 2000). Other approaches were then developed to increase robustness. They used (i) filtering in the frequency domain (Hoffmann et al., 2000), (ii) adaptive filtering (Bonmassar et al., 2002; Wan et al., 2006a), (iii) sets of basis functions based on principal components analysis (Niazy et al., 2005), (iv) independent component analysis (Bénaï et al., 2003; Briselli et al., 2006; Nakamura et al., 2006; Srivastava et al., 2005), (v) nonlinear filtering (Wan et al., 2006b). As suggested by the list of signal processing techniques, the development of new correction methods has been often performed by increasing the algorithm complexity, so as it is now difficult to evaluate what is necessary and what is not.

In this study, we evaluated various imaging and cardiac artefacts removal algorithms, using simulated as well as experimental data. Assessing performance by the means of simulated data presents three main advantages: (i) one can operationally

determine the effects of the removal process on the EEG signal since it is known a priori; (ii) one can test the effects of different experimental or empirical parameters, such as EEG sampling rate, amplitude and stationarity of artefacts or imprecision in heartbeat detection; (iii) the discrepancies between the results obtained from simulations and from experimentations permit to get an insight into the invalidity of certain hypotheses on the signal properties. Besides, the main drawback of using simulated data is the limitation of the model, which can partially explain the differences observed between simulated and experimental data.

EEG forward modelling

Ongoing EEG activity is thought to be mainly, but not only, generated by the depolarisation of apical dendrites of cortical principal cells (Nunez and Srinivasan, 2005). Those cells belong to distributed thalamocortical neural networks. Biophysical models of the neural mass have been proposed to model EEG activity. They can be decomposed into two classes of models: (i) models which consider the cortex as a physical continuum in which travelling and standing waves of neural activity take place (Jirsa and Haken, 1996; Nunez, 2000; Nunez et al., 2001; Robinson et al., 2001; Wilson and Cowan, 1972); (ii) models which adopt a more local approach in which small neuronal clusters generating intrinsic dynamics in certain regions are coupled together (David et al., 2007; David and Friston, 2003; Jansen and Rit, 1995; Sotero et al., 2007; Suffczynski et al., 2001). Once the cortical dynamics has been modelled, it is transferred on the scalp by the means of a head model (Jirsa et al., 2002; Moshier et al., 1999). Such head model is simply a linear combination of the activity of the different neural ensembles, weighted by the properties of propagation of the electric potential in the head. Because true neural networks generating the EEG are extremely complex, and not well understood, biophysical models do not generally capture easily all possible EEG dynamics. Alternatively, one might be interested in modelling the EEG dynamical properties only, with a higher

precision than what biophysical models can generally do. This third class of models is the most common. The simplest model is to suppose that ongoing EEG activity is a random process which generates time series with more power in low frequencies (power spectrum in $1/f^2$). According to those assumptions, a random number generator associated to a low-pass filter is then perfectly sufficient to model EEG. Also, one might go further and generate EEG according to some chaotic assumptions on EEG time series (Perea et al., 2006). All these models are usually evaluated according to spatial–temporal similarities between simulated signals and recorded signals. To do so, visual similarity in the time domain and comparison of power spectra obtained from isolated time series are often used. More rarely, spatial correlation in terms of spatial power spectral density (Freeman et al., 2003) and of synchronisation (Astolfi et al., 2005; David et al., 2004) are also investigated.

Because we were mainly interested in EEG dynamical properties, and not so much in the biophysical origins of EEG, we have chosen to reproduce the spectrum of ongoing EEG activity. To that end, we used a linear mixture of seven Gaussian distributions which were bandpass filtered in different frequency bands.

Simulation results

For imaging artefacts, the simulations indicate that an EEG sampling rate of 1 or 2 kHz is sufficient for most methods, except for ICA in which a sampling rate of at least 4 kHz is required to obtain optimal results. Experimentally, the most efficient solution to reduce the confounding effects of sampling rate is to synchronise EEG and fMRI clocks (Mandelkow et al., 2006). Using such synchronisation, it is possible to reduce further the EEG sampling rate without causing significant deterioration of EEG correction quality. Slow variation of the imaging artefact amplitude during the scan decreases the performance of the algorithms. The frequency-based approach (FT) (Hoffmann et al., 2000) was the less sensitive to this confound. Simulations also suggest that the particular imaging artefact removal algorithm to be used should be chosen according to the frequency band of interest. If one is interested in alpha rhythms, for instance, ICA (Nakamura et al., 2006) or IAR (Allen et al., 2000) appear more suited than FT (Hoffmann et al., 2000) or FASTR (Niazy et al., 2005). For high frequencies (>50 Hz), however, FASTR appears to be the most robust approach.

For cardiac artefact correction, algorithm performances decrease when artefact amplitude increases, except for PCA. PCA thus appears to be the optimal choice when BCG is strongly contaminates recordings (>100 μ V), e.g. usually when recording at high field strength (3 T or more). Template artefact subtraction (AAS) (Allen et al., 1998) is highly sensitive to the QRS detection jitter (temporal imprecision in detecting heart beat by automatic signal analysis). However, when QRS detection is perfect (ECG is of high quality), then AAS outperforms all other approaches. Adaptive filtering (Bonnassier et al., 2002) and ICA (Nakamura et al., 2006) are not affected by the heartbeat detection because these method do not use this kind of information. Simulations also demonstrated that for frequencies higher than 10 Hz, any correction algorithm deteriorates the neuronal component of the EEG. This suggests not trying to remove BCG for experiments aimed at detecting ongoing activity in upper alpha, beta and gamma bands.

Experimental results

Experimental results obtained when studying alpha rhythms modulation in a healthy subject (Fig. 6) confirmed that IAR was particularly robust to detect alpha oscillations after correction of imaging artefacts. Indeed, the correlation between estimated alpha power and the experimental design was best for IAR. Similar results were obtained using FASTR. As anticipated from simulations, further correction of the BCG did not improve significantly estimated alpha power.

Interictal spike identification was successful with all methods used (Fig. 7). IAR (Allen et al., 2000) and FT (modified version of (Hoffmann et al., 2000)) approaches showed the best correlation between spikes recorded outside and inside the MR scanner after imaging artefacts correction. This suggests that both methods were the most efficient to suppress artificial spikes due to remaining gradient artefacts. Note that we noticed that the FT method may tend to remove more signal of interest than IAR does. For that reason, we suggest to use IAR instead of FT to maximise the chance of detecting events of small amplitude, as already shown in (Bénar et al., 2003). Further processing of the BCG was best performed by AAS (Allen et al., 1998). According to simulations, this indicates that QRS events were accurately defined.

Overall, these experimental results agree with simulations except on the fact that ICA, which appeared very efficient on average in simulations (but with a large variability), did show the less satisfactory experimental results, both for imaging and cardiac artefacts. We will come back to that issue in Summary of algorithm properties.

Summary of algorithm properties

Among imaging artefact methods, artefact template subtraction (IAR) (Allen et al., 2000) shows excellent results in experimental data but seems to be very sensitive to distortions according to simulations. FASTR (Niazy et al., 2005), which is based on IAR with the addition of a PCA decomposition for residual artefacts, showed similar results to those of IAR (significant improvement for low sampling rate only). Experimentally, FASTR results were significantly less satisfactory than when IAR was used, in particular for spike reconstruction. This suggests that the assumption of orthogonality between residual artefacts and EEG events was not valid in the case of interictal spikes. In other words, interictal spikes and gradient spikes look the same, and therefore FASTR should not be applied when trying to detect interictal spikes. We found that the frequency-based approach (FT) (Hoffmann et al., 2000) was efficient in experimental data. This would confirm the result obtained from simulation that this method is the less sensitive to modulation of gradient artefact amplitude, which is closely related to subject's motion. However, in the presence of gaps in between EPI acquisition volumes, this method may introduce ringing artefacts due to discontinuities in signals to be corrected (Bénar et al., 2003). Although very seducing in simulations, ICA (Nakamura et al., 2006) behaved badly in experimental data.

For cardiac artefact correction, average artefact template subtraction (AAS) (Allen et al., 1998) showed very interesting results for experimental data. In simulations however, results indicated that it is very sensitive to a bad QRS detection. PCA following AAS (Niazy et al., 2005) allowed getting better results, in the case of poor QRS detection only. ICA (Nakamura et al.,

2006) showed poor results in removing cardiac artefacts both in experimental and simulated data, probably due to the same reasons as for imaging artefacts (see below). Adaptive filtering (Bonmassar et al., 2002) showed interesting results in removing artefact in simulated data and may constitute a very efficient approach. However, we could not use this method experimentally because we did not have the necessary motion sensor. Bad points about this approach are: (i) optimal parameters of Kalman filter may be difficult to determine empirically; (ii) important computational time in comparison to other approaches.

Possible improvements of the forward model

The discrepancies in ICA results between simulation and experimentation highly suggest that the forward EEG model we used is lacking an important property of physiological signals. The most obvious limitation of our EEG model is non-stationarity. Although we introduced some degrees of non-stationarity in the model, we did so mainly at the level of artefacts (a modulation of alpha power was used). It is highly plausible, however, that neural signals are highly non-stationary and, thus, violate underlying assumptions of ICA decomposition.

The notion of statistical independency between imaging/cardiac artefacts and EEG is very compelling and applied well to our forward model for simulated data. Practically, however, it appeared difficult to distinguish the components representing artefacts from those representing the EEG in the experimental data. First, given the much greater variability of ICA results in simulations compared to those obtained with other approaches, this confirms the impression that ICA decomposition with the algorithm we used (runica.m from EEGLAB) show a certain degree of instability. Second, this suggests that the linear mixture model underlying temporal ICA may not be applicable to estimate efficiently independent components in long time series such as those acquired in EEG/fMRI. A theoretical reason for that may be the following. When applying temporal ICA on a time segment, the implicit assumption is that underlying sources are stationary in space. However, we have mentioned above that some biophysical models (Jirsa and Haken, 1996; Nunez, 2000; Nunez et al., 2001; Robinson et al., 2001; Wilson and Cowan, 1972) explain EEG data by the means of travelling waves, the modes of propagation of which are likely to be modified endogenously by fast plastic mechanisms constantly occurring (Turrigiano and Nelson, 2004). Clearly, ICA assumptions do not conform to these biophysical properties. Because ICA was not successful with BCG correction either, a forward model of BCG based on non-stationary propagating waves would probably constitute a significant improvement in forward modelling. To our knowledge, such model does not exist yet.

Therefore, using biophysical models assuming EEG and artefact sources non-stationary in space would be a possibility to increase the similarity between simulated and experimental results.

Conclusion

When data are acquired in ideal conditions, methods based on an average template subtraction (Allen et al., 1998, 2000) are extremely efficient in removing the artefact without deteriorating too much the EEG neuronal component. When one suspects subject's motion or when cardiac events are difficult to detect, more sophisticated approaches are necessary. We found that

sampling the EEG at frequencies higher than 1 kHz or 2 kHz does not improve significantly the EEG estimation and increases unnecessarily the size of the data and the computational burden. We also found that it is unnecessary to correct cardiac artefacts for the detection of alpha or higher rhythms, while it is critical when estimating focal events such as interictal spikes or evoked potentials. In other words, there is no correction algorithm that is generally optimal. Depending on the type of data analysis pursued, certain algorithms may be preferred.

References

- Abacherli, R., Pasquier, C., Odille, F., Kraemer, M., Schmid, J.-J., Felblinger, J., 2005. Suppression of MR gradient artefacts on electrophysiological signals based on an adaptive real-time filter with LMS coefficient updates. *MAGMA* 18, 41–50.
- Allen, P.J., Polizzi, G., Krakow, K., Fish, D.R., Lemieux, L., 1998. Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *NeuroImage* 8, 229–239.
- Allen, P.J., Josephs, O., Turner, R., 2000. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *NeuroImage* 12, 230–239.
- Anami, K., Mori, T., Tanaka, F., Kawagoe, Y., Okamoto, J., Yarita, M., Ohnishi, T., Yumoto, M., Matsuda, H., Saitoh, O., 2003. Stepping stone sampling for retrieving artifact-free electroencephalogram during functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 19, 281–295.
- Astolfi, L., Cincotti, F., Mattia, D., de Vico, F.F., Lai, M., Baccala, L., Salinari, S., Ursino, M., Zavaglia, M., Babiloni, F., 2005. Comparison of different multivariate methods for the estimation of cortical connectivity: simulations and applications to EEG data. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 5, 4484–4487.
- Bell, A.J., Sejnowski, T.J., 1995. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput.* 7, 1129–1159.
- Bénar, C., Aghakhani, Y., Wang, Y., Izenberg, A., Al Asmi, A., Dubeau, F., Gotman, J., 2003. Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 114, 569–580.
- Bonmassar, G., Purdon, P.L., Jaaskelainen, I.P., Chiappa, K., Solo, V., Brown, E.N., Belliveau, J.W., 2002. Motion and ballistocardiogram artifact removal for interleaved recording of EEG and EPs during MRI. *NeuroImage* 16, 1127–1141.
- Briselli, E., Garreffa, G., Bianchi, L., Bianciardi, M., Macaluso, E., Abbafati, M., Grazia Marciani, M., Maraviglia, B., 2006. An independent component analysis-based approach on ballistocardiogram artifact removing. *Magn. Reson. Imaging* 24, 393–400.
- Czisch, M., Wetter, T.C., Kaufmann, C., Pollmacher, T., Holsboer, F., Auer, D.P., 2002. Altered processing of acoustic stimuli during sleep: reduced auditory activation and visual deactivation detected by a combined fMRI/EEG study. *NeuroImage* 16, 251–258.
- David, O., Friston, K.J., 2003. A neural mass model for MEG/EEG: coupling and neuronal dynamics. *NeuroImage* 20, 1743–1755.
- David, O., Cosmelli, D., Friston, K.J., 2004. Evaluation of different measures of functional connectivity using a neural mass model. *NeuroImage* 21, 659–673.
- David, O., Harrison, L., Friston, K.J., 2007. Neuronal models of EEG and MEG. In: Friston, K.J., Ashburner, J.T., Kiebel, S.J., Nichols, T.E., Penny, W.D. (Eds.), *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*, 1st ed. Elsevier, London, pp. 414–440.
- Ellingson, M.L., Liebenthal, E., Spanaki, M.V., Prieto, T.E., Binder, J.R., Ropella, K.M., 2004. Ballistocardiogram artifact reduction in the simultaneous acquisition of auditory ERPs and fMRI. *NeuroImage* 22, 1534–1542.
- Felblinger, J., Slotboom, J., Kreis, R., Jung, B., Boesch, C., 1999. Restoration of electrophysiological signals distorted by inductive effects of magnetic field gradients during MR sequences. *Magn. Reson. Med.* 41, 715–721.

- Freeman, W.J., Burke, B.C., Holmes, M.D., 2003. Aperiodic phase resetting in scalp EEG of beta-gamma oscillations by state transitions at alpha-theta rates. *Hum. Brain Mapp.* 19, 248–272.
- Garreffa, G., Carni, M., Gualniera, G., Ricci, G.B., Bozzao, L., De Carli, D., Morasso, P., Pantano, P., Colonnese, C., Roma, V., Maraviglia, B., 2003. Real-time MR artifacts filtering during continuous EEG/fMRI acquisition. *Magn. Reson. Imaging* 21, 1175–1189.
- Goldman, R.I., Stern, J.M., Engel, J.J., Cohen, M.S., 2000. Acquiring simultaneous EEG and functional MRI. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1974–1980.
- Goldman, R.I., Stern, J.M., Engel Jr., J., Cohen, M.S., 2002. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *NeuroReport* 13, 2487–2492.
- Gotman, J., Benar, C.G., Dubeau, F., 2004. Combining EEG and FMRI in epilepsy: methodological challenges and clinical results. *J. Clin. Neurophysiol.* 21, 229–240.
- Hamandi, K., Salek-Haddadi, A., Fish, D.R., Lemieux, L., 2004. EEG/functional MRI in epilepsy: the Queen Square Experience. *J. Clin. Neurophysiol.* 21, 241–248.
- Hoffmann, A., Jager, L., Werhahn, K.J., Jaschke, M., Noachtar, S., Reiser, M., 2000. Electroencephalography during functional echo-planar imaging: detection of epileptic spikes using post-processing methods. *Magn. Reson. Med.* 44, 791–798.
- Ives, J.R., Warach, S., Schmitt, F., Edelman, R.R., Schomer, D.L., 1993. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 87, 417–420.
- Jansen, B.H., Rit, V.G., 1995. Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns. *Biol. Cybern.* 73, 357–366.
- Jirsa, V.K., Haken, H., 1996. Field theory of electromagnetic brain activity. *Physical. Rev. Lett.* 77, 960–963.
- Jirsa, V.K., Jantzen, K.J., Fuchs, A., Kelso, J.A., 2002. Spatiotemporal forward solution of the EEG and MEG using network modeling. *IEEE Trans. Med. Imag.* 21, 493–504.
- Jung, T.P., Makeig, S., Humphries, C., Lee, T.W., McKeown, M.J., Iragui, V., Sejnowski, T.J., 2000. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology* 37, 163–178.
- Kim, K.H., Yoon, H.W., Park, H.W., 2004. Improved ballistocardiac artifact removal from the electroencephalogram recorded in fMRI. *J. Neurosci. Methods* 135, 193–203.
- Krakow, K., Woermann, F.G., Symms, M.R., Allen, P.J., Lemieux, L., Barker, G.J., Duncan, J.S., Fish, D.R., 1999. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 122 (Pt 9), 1679–1688.
- Krakow, K., Messina, D., Lemieux, L., Duncan, J.S., Fish, D.R., 2001. Functional MRI activation of individual interictal epileptiform spikes. *NeuroImage* 13, 502–505.
- Laufs, H., Kleinschmidt, A., Beyerle, A., Eger, E., Salek-Haddadi, A., Preibisch, C., Krakow, K., 2003. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage* 19, 1463–1476.
- Lemieux, L., Salek-Haddadi, A., Josephs, O., Allen, P., Toms, N., Scott, C., Krakow, K., Turner, R., Fish, D.R., 2001. Event-related fMRI with simultaneous and continuous EEG: description of the method and initial case report. *NeuroImage* 14, 780–787.
- Mandelkow, H., Halder, P., Boesiger, P., Brandeis, D., 2006. Synchronization facilitates removal of MRI artefacts from concurrent EEG recordings and increases usable bandwidth. *NeuroImage* 32, 1120–1126.
- Mosher, J.C., Leahy, R.M., Lewis, P.S., 1999. EEG and MEG: forward solutions for inverse methods. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 46, 245–259.
- Nakamura, W., Anami, K., Mori, T., Saitoh, O., Cichocki, A., Amari, S., 2006. Removal of ballistocardiogram artifacts from simultaneously recorded EEG and fMRI data using independent component analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 53, 1294–1308.
- Negishi, M., Abildgaard, M., Nixon, T., Constable, R.T., 2004. Removal of time-varying gradient artifacts from EEG data acquired during continuous fMRI. *Clin. Neurophysiol.* 115, 2181–2192.
- Niazy, R.K., Beckmann, C.F., Iannetti, G.D., Brady, J.M., Smith, S.M., 2005. Removal of FMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets. *NeuroImage* 28, 720–737.
- Nunez, P.L., 2000. Toward a quantitative description of large-scale neocortical dynamic function and EEG. *Behav. Brain Sci.* 23, 371–398.
- Nunez, P.L., Srinivasan, R., 2005. *Electric Fields of the Brain*, 2nd ed. Oxford Univ. Press, New York.
- Nunez, P.L., Wingeier, B.M., Silberstein, R.B., 2001. Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum. Brain Mapp.* 13, 125–164.
- Perea, G., Marquez-Gamino, S., Rodriguez, S., Moreno, G., 2006. EEG-like signals generated by a simple chaotic model based on the logistic equation. *J. Neural Eng.* 3, 245–249.
- Robinson, P.A., Rennie, C.J., Wright, J.J., Bahramali, H., Gordon, E., Rowe, D.L., 2001. Prediction of electroencephalographic spectra from neurophysiology. *Phys. Rev., E* 63, 021903.
- Salek-Haddadi, A., Friston, K.J., Lemieux, L., Fish, D.R., 2003. Studying spontaneous EEG activity with fMRI. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 43, 110–133.
- Sijbers, J., Michiels, I., Verhoye, M., Van Audekerke, J., Van der Linden, A., Van Dyck, D., 1999. Restoration of MR-induced artifacts in simultaneously recorded MR/EEG data. *Magn. Reson. Imaging* 17, 1383–1391.
- Sijbers, J., Van Audekerke, J., Verhoye, M., Van der Linden, A., Van Dyck, D., 2000. Reduction of ECG and gradient related artifacts in simultaneously recorded human EEG/fMRI data. *Magn. Reson. Imaging* 18, 881–886.
- Sotero, R.C., Trujillo-Barreto, N.J., Iturria-Medina, Y., Carbonell, F., Jimenez, J.C., 2007. Realistically coupled neural mass models can generate EEG rhythms. *Neural Comput.* 19, 478–512.
- Srivastava, G., Crottaz-Herbette, S., Lau, K.M., Glover, G.H., Menon, V., 2005. ICA-based procedures for removing ballistocardiogram artifacts from EEG data acquired in the MRI scanner. *NeuroImage* 24, 50–60.
- Suffczynski, P., Kalitzin, S., Pfurtscheller, G., Lopes da Silva, F.H., 2001. Computational model of thalamo-cortical networks: dynamical control of alpha rhythms in relation to focal attention. *Int. J. Psychophysiol.* 43, 25–40.
- Turrigiano, G.G., Nelson, S.B., 2004. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat. Rev., Neurosci.* 5, 97–107.
- Wan, X., Iwata, K., Riera, J., Kitamura, M., Kawashima, R., 2006a. Artifact reduction for simultaneous EEG/fMRI recording: adaptive FIR reduction of imaging artifacts. *Clin. Neurophysiol.* 117, 681–692.
- Wan, X., Iwata, K., Riera, J., Ozaki, T., Kitamura, M., Kawashima, R., 2006b. Artifact reduction for EEG/fMRI recording: nonlinear reduction of ballistocardiogram artifacts. *Clin. Neurophysiol.* 117, 668–680.
- Wilson, H.R., Cowan, J.D., 1972. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophys. J.* 12, 1–24.

Conclusion

Dans cet article, nous avons comparé les performances de certains algorithmes de correction d'artefacts dans plusieurs conditions expérimentales sur des données simulées puis expérimentales. Cette étude montre que les propriétés des différents algorithmes dépendent des conditions expérimentales (intensité du champ magnétique, mouvement du sujet, ...) et qu'aucun algorithme n'est meilleur que les autres, quelque soit la configuration expérimentale. Le choix de l'algorithme optimal à utiliser va donc dépendre de la situation dans laquelle se déroule l'enregistrement.

Ce travail nous a permis de montrer qu'une correction trop stricte des artefacts pouvait dégrader de façon préjudiciable la qualité du signal EEG. Il est ainsi inutile de corriger le ballistocardiogramme si on s'intéresse à des fréquences supérieures à 10Hz sur l'EEG car ces fréquences sont négligeables dans le spectre de ce type d'artefacts. D'autre part, nous avons conclu que l'amélioration de la performance des algorithmes avec une fréquence d'acquisition supérieure à 2kHz devient négligeable devant l'augmentation considérable de la taille des données et du temps de calcul.

Cette étude nous a donc permis d'utiliser les algorithmes appropriés pour détecter les activités intercritiques dans nos enregistrements à 1.5T et à 3T. A 1.5T l'amplitude des artefacts est moins importante et une approche consistant à soustraire une moyenne glissante de l'artefact (Allen et al., 1998 ; Allen et al., 2000) suffit généralement pour supprimer le ballistocardiogramme et les artefacts de gradients. Ces algorithmes ont l'avantage d'être assez rapides et de ne pas trop dégrader le signal d'intérêt. Pour les acquisitions à 3T ou en cas de non stationnarité des artefacts, les méthodes précédentes ne sont plus suffisantes pour corriger convenablement les algorithmes. Les méthodes décrites par Niazy (Niazy et al., 2005), qui combinent moyennes glissantes et décompositions en modes principaux, apparaissent alors plus performantes et moins sensibles aux distorsions.

Grâce à ce travail de modélisation et de comparaison, nous avons pu prévoir les comportements des algorithmes de correction d'artefacts selon les conditions expérimentales et ainsi utiliser de façon optimale ces algorithmes suivant leurs performances. Aussi, ceci nous a permis d'implémenter sous Matlab différents algorithmes de correction et de s'affranchir ainsi des limites du logiciel d'acquisition de Micromed pour le traitement de nos données, dans le cadre de cette thèse mais aussi des autres projets de recherche de l'équipe.

CHAPITRE 6 : IMAGERIE DE L'ACTIVITÉ SPONTANÉE

PAR IRMf

Ce chapitre concerne la mise en place du dispositif expérimental permettant de réaliser les enregistrements simultanés de l'EEG et de l'IRMf. Nous évoquerons aussi les principales étapes du traitement du signal EEG nécessaires à l'analyse de ces enregistrements simultanés. Après avoir exploré l'activité physiologique lors d'acquisitions préliminaires chez des volontaires sains, nous présenterons les enregistrements que nous avons réalisés chez les patients épileptiques.

1. Dispositif expérimental pour les enregistrements simultanés de l'EEG et de l'IRMf

a. EEG

L'EEG compatible IRM utilisé est le système SD32 MRI de Micromed (Treviso, Italie) incluant les électrodes, l'amplificateur, et le logiciel d'acquisition des données (System Plus 98).

i. Électrodes

Casque 21 électrodes

Nous avons tout d'abord utilisé un casque sous forme de bonnet élastique comportant 21 électrodes EEG positionnées suivant le système 10-20 (Fig. 6.1). Parmi les 21 électrodes présentes, deux électrodes dédiées à la masse et à la terre, sont placées respectivement entre P_z et C_z et au niveau du front. Deux électrodes supplémentaires positionnées en haut du torse permettent d'enregistrer l'électrocardiogramme (ECG). Chaque électrode est reliée en série à une résistance amagnétique de $10k\Omega$ afin de limiter les courants induits (Lemieux et al., 1997). Le bonnet est posé directement sur la tête ce qui permet une mise en place rapide et simple des électrodes, quelque soit la morphologie du crâne du sujet. Les électrodes sont fixées sur le bonnet grâce à des plots en plastique dans lesquels la pâte conductrice, qui assure une bonne conductivité entre l'électrode et le scalp, peut être injectée facilement à l'aide d'une seringue.

L'inconvénient majeur de ce système est que la tête du sujet, allongé dans l'IRM, repose sur ces plots en plastique qui deviennent rapidement douloureux malgré l'utilisation de mousse ou d'un coussin à vide d'air. La plupart des sujets se sont plaints de douleurs à l'arrière de la tête après seulement quelques dizaines de minutes d'acquisition. Cet inconfort favorise les mouvements du sujet qui ne se trouve pas dans

les conditions idéales de repos pour réaliser l'examen de façon sereine. Nous avons donc décidé de nous orienter vers un autre système plus confortable pour poursuivre les acquisitions.

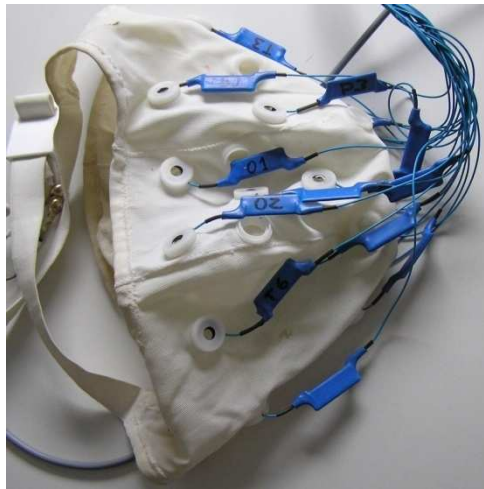


Fig. 6.1 : Casque EEG sous forme de bonnet (21 électrodes).

Électrodes individuelles

Nous avons envisagé d'utiliser des électrodes individuelles qui peuvent être collées directement sur la tête du patient comme celles utilisées lors des enregistrements EEG prolongés effectués dans le service d'épileptologie.

Ce système pilote constitué de 17 électrodes a été réalisé sur commande par la société Micromed (Fig. 6.2). Par rapport au système précédent, quatre électrodes localisées à l'arrière du crâne ont été enlevées (O_1 , O_2 , F_z et P_z). Les électrodes, composées d'un mélange d'argent et de chlorure d'argent (Ag/AgCl), sont en forme de cupules percées.

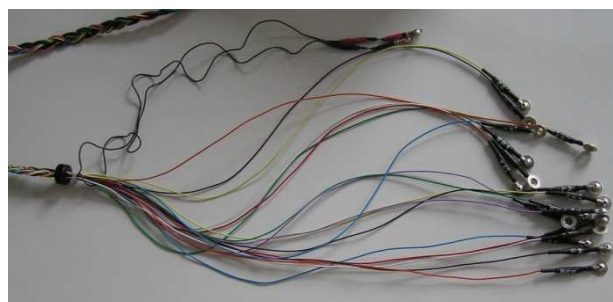


Fig. 6.2 : Système EEG composé de 17 électrodes.

Les câbles reliant les électrodes à l'amplificateur sont tressés ensemble afin de réduire la surface des boucles qui sont génératrices de courants induits. De plus, une

résistance de sécurité de 10k Ω est chargée de limiter ces courants dans chacune des électrodes.

La pose d'électrodes collées est beaucoup plus longue (environ une heure) que celle d'un casque de type bonnet (environ 20 minutes). La première étape consiste à repérer les positions des électrodes sur le crâne conformément au standard 10-20 (Fig. 6.3). A l'emplacement des électrodes, marqué au crayon, le cuir chevelu est découpé avec de la pâte abrasive afin d'assurer une meilleure conductivité. Les cupules sont ensuite remplies d'un gel conducteur, placées sur le scalp à la position déterminée, et recouvertes par une gaze imbibée de Collodion qui va se durcir en séchant pour maintenir l'électrode en contact permanent avec le crâne pendant une longue durée.

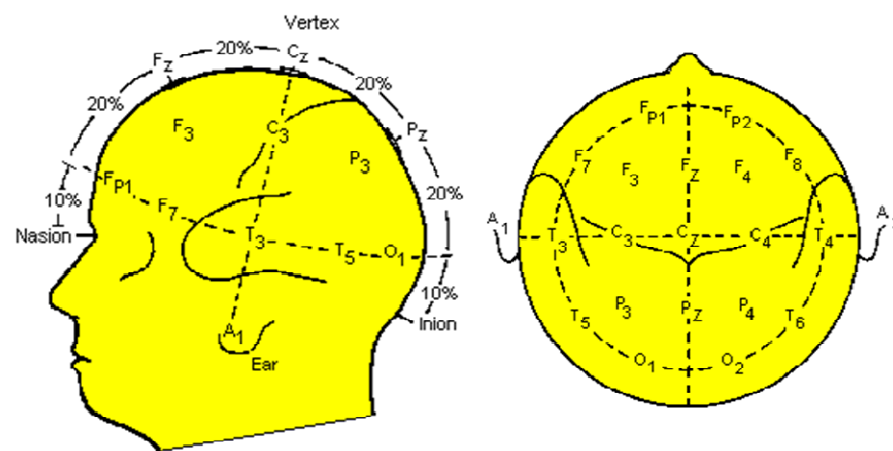


Fig. 6.3 : Positionnement des électrodes suivant le système 10-20.

Après l'examen, le décollage des électrodes est réalisé en imbibant chaque gaze avec un dissolvant. Cette étape est donc elle aussi plus longue qu'avec un EEG conventionnel sous forme de bonnet.

Malgré la durée d'installation et de désinstallation, ce système est intéressant car il permet de maintenir l'électrode en contact direct avec le cuir chevelu de façon durable. Les électrodes sont ainsi beaucoup moins gênantes que sur le système de type bonnet sur lequel les électrodes sont fixées grâce à des plots en plastique. Le meilleur maintien des électrodes a aussi l'avantage d'assurer une meilleure conduction du signal électrique et de diminuer l'amplitude des artefacts liés au mouvement du matériel dans le champ magnétique. Enfin, avec ce système, la position des électrodes peut être ajustée pour éviter que l'une d'entre elles soit source d'inconfort pendant l'examen ou pour privilégier une zone d'intérêt spécifique.

ii. Amplificateur

L'amplificateur compatible IRM utilisé (Micromed, SD32) possède 32 canaux. Il est alimenté par deux blocs distincts de cinq piles d'1,5V et entouré par un blindage permettant de limiter les interférences électromagnétiques avec les acquisitions IRM (Fig. 6.4).



Fig. 6.4 : Amplificateur compatible IRM.

Chaque canal possède un convertisseur analogique-numérique de type sigma-delta qui joue aussi le rôle de filtre anti-repliement afin de réduire l'effet des ondes radiofréquences utilisées pour l'acquisition des images IRM. La fréquence de coupure de ce filtre dépend de la fréquence d'échantillonnage utilisée pour recueillir les signaux EEG. Ainsi, à 1024Hz, la fréquence de coupure du filtre anti-repliement est de 268,8Hz. Le convertisseur permet ensuite de transformer le signal analogique acquis en signal numérique. Ce signal est transmis par fibre optique jusqu'à l'extérieur de la salle IRM afin de préserver l'isolation de la cage de Faraday.

iii. Acquisition

La carte d'acquisition est chargée de la conversion des signaux provenant de la fibre optique afin d'enregistrer les données acquises sur l'ordinateur. Le système que nous utilisons offre la possibilité d'acquérir les données sur 32 canaux avec une fréquence d'acquisition pouvant atteindre 2048Hz. Les différents paramètres liés à l'acquisition peuvent être ajustés à distance depuis l'ordinateur sur lequel sont enregistrées les données. Ces caractéristiques sont transmises à l'amplificateur par une seconde fibre optique.

Une partie de ces paramètres concerne la connexion entre l'amplificateur et les électrodes. Il faut ainsi préciser, pour chacun des 32 canaux, s'ils sont utilisés et les électrodes qui leur sont assignées.

D'autres paramètres agissent sur les propriétés relatives à l'acquisition et à l'enregistrement des données. Il est ainsi possible de fixer la fréquence d'échantillonnage du signal EEG. Ce choix est crucial car une fréquence d'échantillonnage trop faible ne permet pas de corriger convenablement les artefacts de gradients, alors qu'une fréquence élevée augmente considérablement la taille des données et donc le temps de calcul des différents traitements. Pour la plupart de nos enregistrements, nous avons choisi une fréquence d'échantillonnage de 1024Hz permettant un compromis entre qualité du signal et taille des données. Ce choix a été motivé par des simulations présentées au chapitre précédent.

Nous pouvons aussi déterminer la plage d'amplitude d'échantillonnage du signal en choisissant le nombre de bits sur lesquels sera codée chaque valeur mesurée. Pour nos enregistrements, nous avons utilisé l'amplitude maximale possible avec un codage sur 22 bits permettant d'échantillonner un signal électrique compris entre -25,6mV et +25,6mV.

Enfin, le système d'acquisition assure le filtrage des signaux avant leur enregistrement. Ce filtrage ne doit pas être trop important car il est définitif. Nous utilisons donc un filtre passe-haut avec une fréquence de coupure de 0,15Hz qui permet de supprimer la composante continue du signal et d'atténuer les effets des très basses fréquences. Nous avons aussi choisi d'utiliser un filtre coupe-bande à 50Hz pour éliminer, dès l'acquisition, les perturbations provenant du bruit lié au courant électrique du secteur. Les caractéristiques du filtre passe-bas qui est chargé de supprimer les hautes fréquences, provenant en partie des impulsions électromagnétiques utilisées pour les acquisitions IRM, sont définies par la fréquence d'acquisition et ne peuvent donc pas être modifiées manuellement.

La carte d'acquisition peut aussi recevoir des signaux de synchronisation déclenchés par des événements extérieurs tels que l'acquisition des images IRM ou le stimulus présenté au sujet. Ces signaux de synchronisation, appelés « trigger », peuvent être reçus sous forme analogique ou digitale. Nous utilisons l'entrée analogique pour recevoir un signal de type TTL provenant de l'IRM indiquant le début de l'acquisition de chaque volume utilisé pour la suppression des artefacts de gradients. L'entrée digitale est dédiée aux signaux synchronisés sur la présentation des stimuli éventuellement présentés au sujet. Ces signaux qui sont envoyés depuis l'ordinateur de stimulation par un câble série (de type RS232) ont l'avantage de fournir, en plus de l'information temporelle, un code numérique permettant d'identifier différents types d'événements.

iv. Visualisation

Le logiciel SystemPLUS de Micromed fourni avec le matériel d'acquisition permet de visualiser les enregistrements effectués aussi bien pendant qu'après l'acquisition. Le montage permet de modifier la façon dont sont présentées les données en choisissant les dérivations entre les différentes électrodes. Il intervient seulement sur l'affichage et peut donc être changé pendant l'examen ou à tout moment pendant la visualisation des données sans modifier les enregistrements. Les données visualisées peuvent aussi être filtrées à l'aide de filtres passe-bas et passe-haut n'intervenant cette fois-ci que sur la visualisation des enregistrements (par exemple entre 1Hz et 70Hz). Enfin, l'amplitude du signal et la base de temps peuvent être ajustées afin d'obtenir un affichage adéquat.

Le logiciel SystemPLUS permet aussi d'effectuer plusieurs analyses dont le calcul du spectre d'une partie du signal sélectionné afin de déterminer rapidement la fréquence fondamentale d'oscillations de nature physiologique (rythme alpha par exemple) ou de nature épileptique. Ce logiciel développé par Micromed a l'avantage de travailler directement sur les données binaires brutes enregistrées sous le format constructeur défini par Micromed et permet donc une exploration rapide des données. En revanche, ce logiciel étant avant tout dédié à la clinique, ses fonctionnalités sont très limitées pour la recherche.

v. Conversion des données EEG brutes en structure Matlab

Matlab a été utilisé pour effectuer les différents traitements de l'EEG. Toutefois, avant de pouvoir l'utiliser, il faut convertir les données enregistrées sous le format Micromed en structure interprétable sous Matlab. La conversion peut être réalisée grâce à une extension d'EEGLab (<http://www.sccn.ucsd.edu/eeglab/>, Salk Institute, La Jolla, CA, USA) appelée TRCImport (TRC est l'extension des fichiers de données Micromed). Le fichier EEG brut au format constructeur est composé d'un entête et des données au format binaire. Tous les paramètres d'acquisition utiles au décodage des enregistrements binaires sont stockés dans l'entête. Les informations extraites de l'entête et des données sont stockées dans différents champs d'une structure Matlab permettant un accès et un traitement plus rapide.

N'existant pas de convertisseur inverse pour transformer la structure Matlab en fichier interprétable par Micromed, nous avons écrit un script permettant de faire cette opération. Ceci nous est utile pour visualiser les données EEG, dans les services cliniques, avec le programme SystemPLUS après avoir effectué les traitements de correction d'artefacts sur l'EEG sous l'environnement Matlab.

b. IRM

Les acquisitions simultanées de l'EEG et de l'IRM ont été réalisées sur l'IRM de recherche 3T (3T Bruker Biospin, Bruker Medizintechnik GmbH, Ettlingen, Allemagne) et sur l'IRM clinique 1,5T (1,5T Achieva, Philips Medical Systems, Best, Pays-Bas) suivant la disponibilité des machines.

L'utilisation de l'IRM clinique 1,5T a de nombreux avantages pour des acquisitions simultanées chez les patients épileptiques. Cet IRM est beaucoup plus confortable pour le sujet car l'acquisition est nettement moins bruyante et l'environnement intérieur est moins confiné que celui de l'imageur 3T. Ces caractéristiques ont pour conséquence de mettre plus facilement en confiance le sujet entraînant généralement un meilleur déroulement de l'examen. De plus, la présence des manipulateurs radiologiques lors d'acquisitions sur l'imageur clinique rend plus rapide l'installation du patient dans la machine. Enfin, l'amplitude des artefacts sur l'EEG liés à la présence du champ magnétique est d'autant plus importante que l'intensité du champ magnétique est élevée. Toutefois la sensibilité au signal BOLD est meilleure à 3T produisant en théorie des activations plus fortes et plus étendues (Gati et al., 1997 ; Meindl et al., 2008).

i. Installation

Lors de l'installation, nous faisons en sorte que le sujet soit positionné de la façon la plus confortable possible pour éviter toute gêne qui pourrait entraîner des mouvements pendant l'acquisition. La tête du sujet repose sur un support en mousse ou sur un coussin à vide d'air assurant un maintien optimal de la tête. Toutefois, en raison de l'étroitesse des antennes IRM utilisées, l'utilisation de ce coussin n'était pas souvent possible en association avec la présence d'électrodes de scalp. Des cales en mousse et/ou du sparadrap permettent de compléter l'immobilisation de la tête. Les électrodes et les câbles sont maintenus au niveau de la tête du sujet grâce à un filet.

L'amplificateur EEG est placé à l'arrière de l'IRM suffisamment éloigné et dévié par rapport à l'axe de l'aimant de façon à ce que les effets du champ magnétique soient limités. Le câble tressé reliant les électrodes à l'amplificateur est immobilisé à l'aide de sacs de sable afin d'éviter les oscillations et les vibrations de celui-ci dans le champ magnétique.

Une poire d'appel est donnée au sujet avant de rentrer dans l'IRM afin que celui-ci puisse nous avertir en cas d'incidents (échauffement, problème technique, malaise, ...). Aucun sujet ne nous a signalé un échauffement au niveau des électrodes.

ii. Séquences utilisées

L'examen débute par des scans de repérage. Il est suivi par l'acquisition d'une image anatomique en trois dimensions puis par l'acquisition de l'IRMf et de l'EEG simultanés. Il peut être complété par quelques séquences fonctionnelles si besoin.

Séquences utilisées sur l'IRM 3T

Les séquences utilisées pendant l'acquisition simultanée de l'EEG et de l'IRMf sont identiques aux séquences habituelles utilisées chez les volontaires décrites au Chapitre 4. Toutefois, l'acquisition simultanée durant plus longtemps qu'une séquence fonctionnelle classique, nous avons été confronté à des problèmes d'échauffement des fourreaux de gradients. Nous avons donc modifié les paramètres de la séquence habituellement utilisée sur l'IRM 3T. Afin de réduire les échauffements et afin d'avoir une fenêtre sans artefacts sur l'EEG, nous avons choisi de réduire le nombre de coupes des images fonctionnelles. Ainsi, en utilisant 30 coupes à la place des 41 coupes initiales, nous pouvons acquérir un volume cérébral en 1,8 secondes, nous laissant 1,2 secondes sans acquisition à chaque volume, pour un TR de 3 secondes. Ceci nous permet de réaliser des acquisitions de plus de 30 minutes sans constater d'échauffement prohibitif.

En Echo Planar Imaging (EPI), 30 coupes axiales adjacentes entrelacées de 4,8 mm d'épaisseur sont donc acquises en trois secondes (TR=3s, TE=30ms). L'angle de basculement est de 80°, le champ de vue est de $216 \times 216 \text{ mm}^2$ pour une matrice d'acquisition de 72×72 (reconstruite en matrice de 128×128 par zero-filling). La résolution des voxels est donc de $3 \times 3 \times 4,8 \text{ mm}^3$. Les six premiers volumes de chaque séquence ne sont pas enregistrés afin de permettre la stabilisation complète de la magnétisation.

La séquence anatomique est la même que celle utilisée pour la mise au point des paradigmes cognitifs sur volontaire décrite dans le Chapitre 4.

Séquences utilisées sur l'IRM 1,5T

32 coupes EPI axiales adjacentes de 4 mm d'épaisseur sont acquises pour un temps d'acquisition d'un volume cérébral complet de trois secondes (TR=3s, TE=45ms). L'angle de basculement est de 90°, le champ de vue est de $256 \times 256 \text{ mm}^2$ pour une matrice d'acquisition de 64×64 . La résolution des voxels est donc de $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$. Les six premiers volumes de chaque séquence ne sont pas enregistrés afin de permettre la stabilisation complète de la magnétisation.

L'image anatomique est acquise avec une séquence 3D de type TFE pondérée en T_1 avec une résolution de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

2. Imagerie de l'activité physiologique

a. Activité physiologique sur l'EEG

Un EEG normal chez un sujet sain est essentiellement constitué d'une activité rythmique qui peut être divisée classiquement en plusieurs bandes de fréquence (Nunez & Srinivasan, 2005).

i. Delta (inférieur à 3 Hz)

Ces ondes très lentes ont généralement une amplitude importante. Elles sont normalement rencontrées chez l'adulte uniquement pendant le sommeil profond (stades 3 et 4)(Núñez-Molina & Amzica, 2004). Elles sont courantes chez les jeunes enfants de moins d'un an chez qui ces ondes constituent le rythme dominant (Grigg-Damberger et al., 2007).

ii. Thêta (4 à 7 Hz)

Les ondes thêta sont fréquentes chez les enfants jusqu'à 13 ans. Elles peuvent apparaître pendant le sommeil ou pendant des périodes de concentration. Ainsi, l'activité thêta induite par des tâches de calcul mental a été localisée sur la ligne centrale du lobe frontal (Mizuki et al., 1980). Ce type de rythme peut aussi apparaître pendant la méditation (Hebert & Lehmann, 1977) et lors des processus de mémorisation (Yamaguchi et al., 2007).

iii. Alpha (8 à 12 Hz)

Les ondes alpha furent observées dès les premiers enregistrements EEG par Hans Berger au niveau des régions postérieures. Leur apparition est favorisée par la fermeture des yeux et par la relaxation. Elles sont inhibées par l'ouverture des yeux et la concentration mentale (Fig. 6.5).

En plus de ces ondes postérieures, il est possible de distinguer des ondes du même type, appelées rythme mu, dans le cortex sensorimoteur atténuées avec le mouvement du côté controlatéral. Un troisième type de rythme alpha, appelé troisième alpha, ne pouvant pas être observé avec l'EEG de surface, existe dans le lobe temporal moyen et peut être modulé par stimulation auditive (Niedermeyer, 1997).

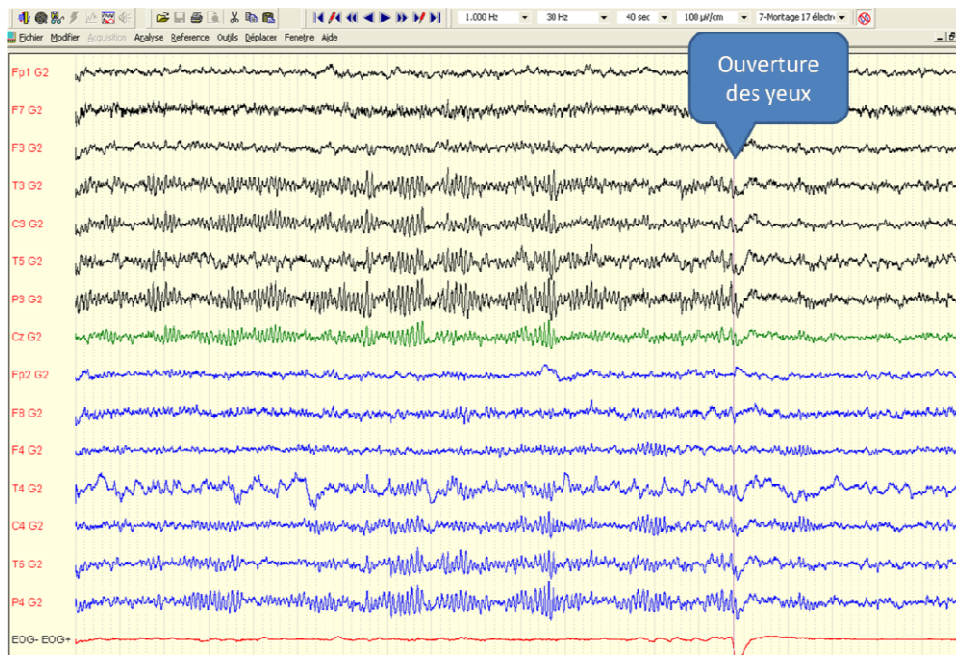


Fig. 6.5 : Enregistrement EEG chez un volontaire sain. Le rythme alpha est facilement reconnaissable jusqu'au moment où le sujet ouvre les yeux.

iv. Bêta (12 à 30 Hz)

Ce rythme peut être associé à l'attention (Wróbel, 2000). Il est souvent rencontré de façon bilatérale dans les régions frontales. Les ondes bêta sont aussi associées aux processus moteurs (Neuper & Pfurtscheller, 2001).

v. Gamma (supérieur à 30 Hz)

Le rythme gamma est difficilement visible en EEG car de plus faible amplitude. Il pourrait permettre la synchronisation entre différentes aires cérébrales impliquées dans un même réseau fonctionnel pour associer les informations nécessaires à l'exécution d'une tâche de haut-niveau (Varela et al., 2001). Par exemple, la perception de contours illusoires est associée à une activité rythmique de type gamma interprétée comme la synchronisation nécessaire entre plusieurs aires visuelles pour parvenir à la représentation d'un objet (liage perceptif) (Tallon-Baudry & Bertrand, 1999).

b. Imagerie du rythme alpha en IRMf/EEG chez les sujets sains

Avant de réaliser des enregistrements simultanés chez les patients épileptiques, nous avons voulu tester le dispositif expérimental sur des volontaires sains. Nous avons choisi de nous intéresser au rythme alpha qui se traduit sur l'EEG par une activité rythmique postérieure, d'amplitude ample visible chez 95% de la population.

i. Génération et localisation du rythme alpha

Des enregistrements intracérébraux de l'activité alpha chez l'animal ont mis en évidence une implication des connexions thalamo-corticales. Le thalamus, et en particulier les corps genouillés latéraux et le pulvinar, sembleraient jouer un rôle important dans la génération du rythme alpha (Lopes da Silva et al., 1980).

Les ondes alpha apparaissent lors de la fermeture des yeux et de la décontraction du sujet mais sont inhibées pendant le sommeil. Même si le rôle de l'activité de type alpha n'est pas encore bien compris, il est évident que la génération de ce type d'ondes est favorisée par la baisse de la vigilance du cerveau associée à l'état de repos.

Depuis qu'il est possible d'enregistrer de façon simultanée l'EEG et l'IRMf, plusieurs études se sont intéressées à la localisation des réseaux impliqués dans la génération des ondes alpha (Goldman et al., 2002 ; Gonçalves et al., 2006 ; Laufs et al., 2003 ; Laufs et al., 2006 ; Moosmann et al., 2003). Ces travaux ont montré que l'augmentation de l'activité alpha est corrélée avec une diminution du signal BOLD dans les régions occipitales et pariéto-frontales. Ces désactivations peuvent être respectivement interprétées comme une diminution de l'activité visuelle et une baisse de l'attention (Laufs et al., 2006). Une activation du thalamus a également été constatée dans certaines études (Goldman et al., 2002 ; Gonçalves et al., 2006 ; Moosmann et al., 2003) confirmant l'implication de celui-ci dans la génération de l'activité alpha.

ii. Acquisitions et protocole expérimental

Nous avons enregistré simultanément l'EEG et l'IRMf pendant 4 minutes et 48 secondes (96TR) pour trois sujets. Ceux-ci avaient l'instruction d'ouvrir et de fermer régulièrement leurs yeux (approximativement toutes les 15 secondes) pendant la durée de l'acquisition. Ce type de tâche a l'avantage de moduler l'activité alpha et d'obtenir facilement un régresseur pour l'analyse de variance des données IRMf. Toutefois, le sujet doit décider de l'ouverture et de la fermeture des yeux à des intervalles de temps à peu près réguliers ce qui impose de garder un certain degré de vigilance pouvant potentiellement réduire la génération du rythme alpha.

iii. Traitements des données

Après suppression des artefacts de gradients (Allen et al., 2000 ; Grouiller et al., 2007), nous pouvons facilement identifier le rythme alpha sur l'EEG sans qu'il soit nécessaire de corriger le ballistocardiogramme (Grouiller et al., 2007 ; Laufs et al., 2003 ; Moosmann et al., 2003). Pour chaque électrode, la densité spectrale de puissance dans la bande alpha (8-12 Hz) est calculée par transformée de Fourier glissante. Une moyenne

de cette puissance est ensuite calculée incluant les électrodes postérieures présentant des ondes alpha d'amplitude significative lors de la fermeture des yeux (P_3 , P_z , P_4 , O_1 et O_2 dans notre cas). Cette moyenne est enfin convoluée par la fonction de réponse hémodynamique canonique pour modéliser le couplage neurovasculaire (Fig.6.6).

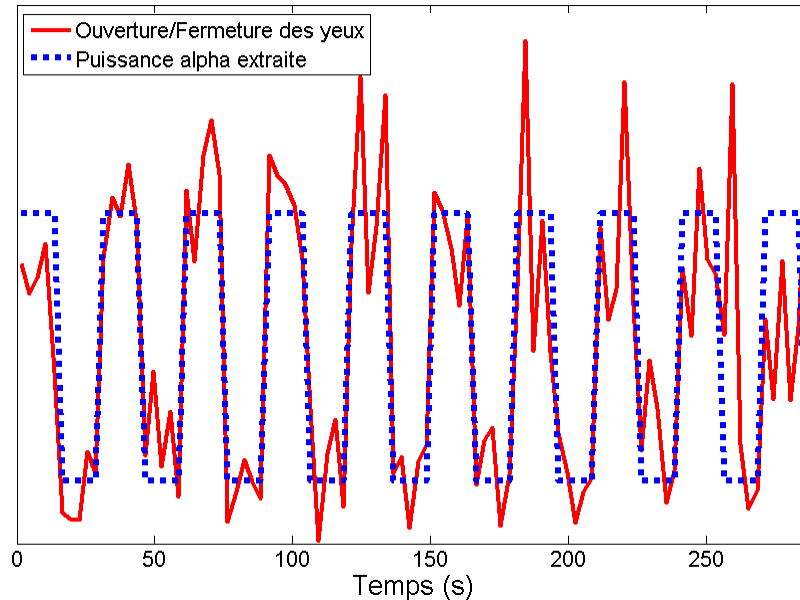


Fig. 6.6 : Puissance dans la bande alpha extraite de l'EEG après correction des artefacts de gradients (en trait continu). Ouverture et fermeture des yeux toutes les 15 secondes (en pointillé).

Les images fonctionnelles subissent les mêmes prétraitements que ceux décrits dans le Chapitre 4 pour les volontaires sains. Le régresseur obtenu par extraction de la puissance dans la bande alpha est utilisé comme entrée pour le modèle linéaire général.

iv. Résultats

Ces tests préliminaires ont été réalisés sur 3 volontaires sains sur les imageurs 1,5T ou 3T. Un sujet a participé à deux sessions distinctes, sur chacun des imageurs. Les activations obtenues chez chacun des volontaires sont décrites dans le Tableau 6.1 et dans la Figure 6.7.

Nous avons observé, chez tous les sujets, une diminution du signal BOLD dans le lobe occipital lorsque l'activité alpha augmente. Cette désactivation est plus ou moins étendue selon les sujets et sa localisation au sein du lobe occipital est variable. Nous pouvons aussi recenser des désactivations dans les lobes frontaux et pariétaux qui ne sont pas reproductibles d'un sujet à l'autre et qui sont assez disparates. Les activations sont beaucoup moins étendues et beaucoup moins robustes. Pour certains sujets, de faibles activations peuvent être localisées au niveau du thalamus mais nécessitent une

grande prudence dans leur interprétation car leur localisation peut être suggestive d'artefacts cardiaques ou respiratoires.

Sujet	IRM	Activations	Désactivations
1	1,5T	Lobe occipital Insula Lobe temporal inférieur	Lobe occipital Cortex orbito-frontal Cortex fronto-pariétal
2	1,5T	Lobe frontal central	Lobe occipital Lobe frontal Cortex moteur primaire
	3T	Ø	Lobe occipital Cortex orbito-frontal Cortex moteur primaire
3	3T	Ø	Lobe occipital

Tableau 6.1 : Activations et désactivation obtenues pendant une tâche modulant le rythme alpha chez des volontaires sains ($p < 0,001$, non corrigé).

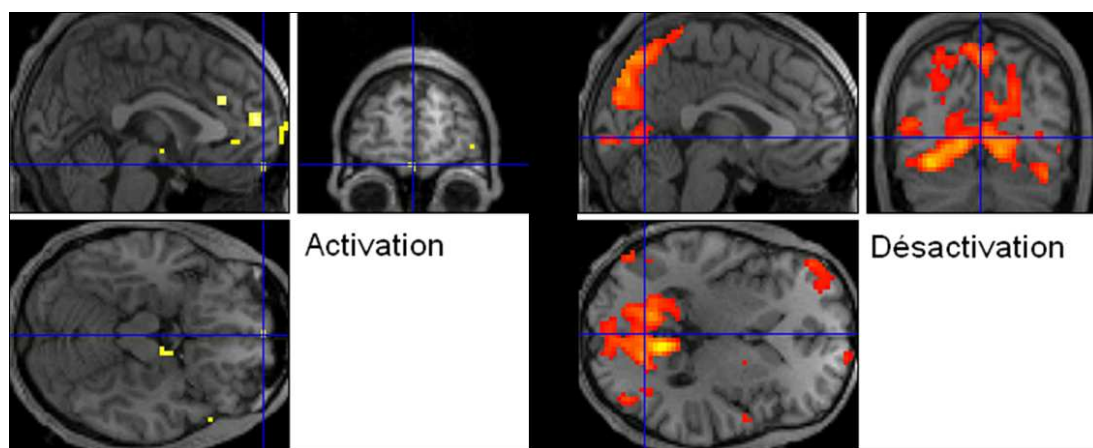


Fig. 6.7 : Activation (à gauche) et désactivation (à droite) obtenues lors d'une tâche modulant le rythme alpha chez le sujet 2 à 1,5T ($p < 0,001$, non corrigé).

Malgré le faible nombre de sujets, nous pouvons constater une variabilité inter et intra sujets dans les résultats obtenus. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par la variation de l'état de repos qui ne peut pas être contrôlé par l'expérimentateur (Gonçalves et al., 2006). Nos résultats concernant les désactivations sont concordants avec ceux obtenus dans la littérature et correspondent essentiellement aux régions associatives du cortex. Contrairement à certaines études (Goldman et al., 2002 ; Gonçalves et al., 2006 ; Moosmann et al., 2003), nous n'obtenons pas d'activation significative du thalamus.

Grâce à cette étude préliminaire, nous avons pu valider le dispositif expérimental utilisé pour les acquisitions simultanées de l'EEG et de l'IRMf. Après correction des artefacts de gradients, l'EEG était suffisamment propre pour retrouver la modulation du

rythme alpha. Ces résultats nous ont permis d'aborder sereinement les acquisitions simultanées chez les patients épileptiques.

3. Imagerie de l'activité épileptique

Les acquisitions simultanées de l'EEG et de l'IRMf chez les patients épileptiques ont pour objectif de localiser l'origine des événements intercritiques détectés sur l'EEG. Cette étude a fait l'objet d'une demande d'agrément acceptée par le CPP du CHU de Grenoble en juin 2006.

a. Recrutement

Les patients épileptiques qui consentent à participer à cette étude sont recrutés par les neurologues du service d'épileptologie lors de leurs visites pour des examens de routine ou pour des suivis post-opératoires (Fig. 6.8).

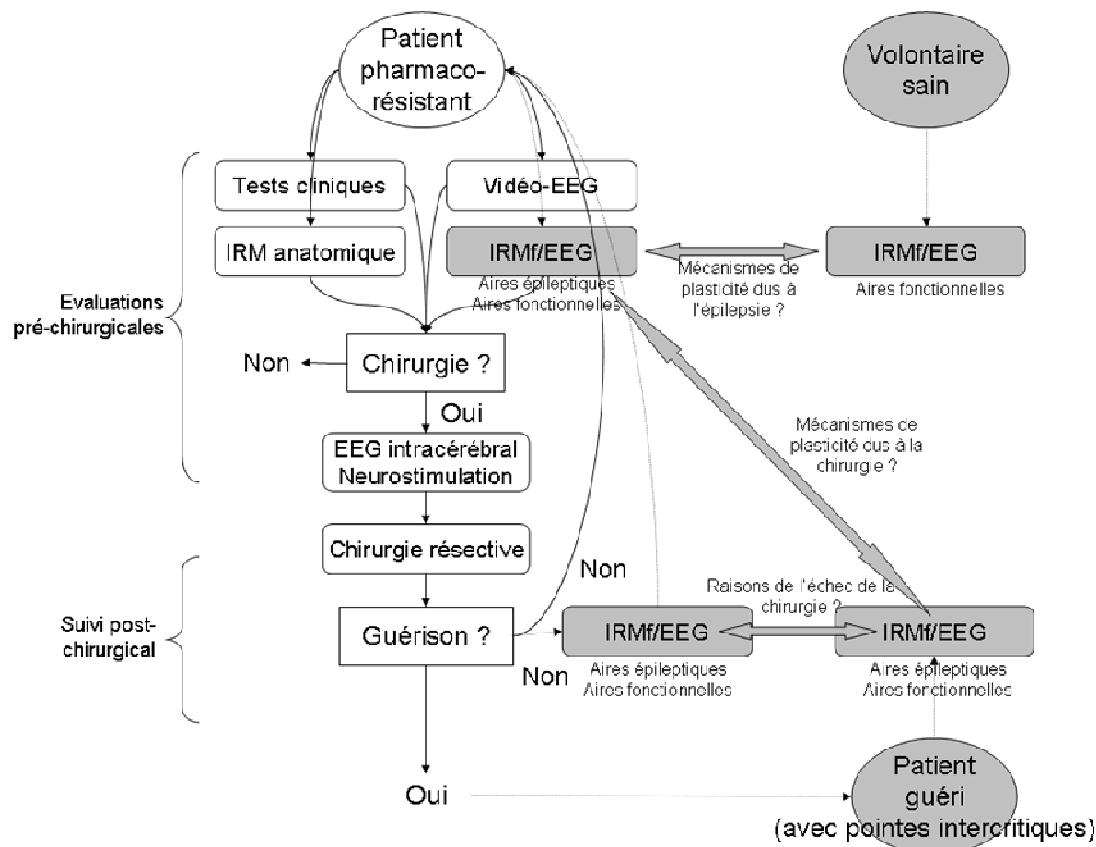


Fig. 6.8 : Schéma du plan expérimental. Le protocole clinique standard est indiqué en blanc. Les parties grisées sont les ajouts nécessaires à la recherche discutée ici. Chaque flèche pleine indique la question d'ordre scientifique ou clinique qui sera abordée par comparaison de résultats.

Les patients recrutés dans le cadre des évaluations préchirurgicales doivent présenter une épilepsie focale pharmacorésistante accompagnée d'une activité

intercritique abondante. Par mesure de sécurité, les patients susceptibles de faire des crises tonico-cloniques pendant l'examen sont exclus. Le recrutement privilégie les patients pour lesquels une exploration intracérébrale est envisagée afin de pouvoir valider *a posteriori* la pertinence des résultats.

Un groupe de patients ayant subi une déconnexion temporale est aussi inclus dans cette étude dans le cadre d'un suivi post-chirurgical. Une partie d'entre eux est guérie alors que l'autre continue à faire des crises. Tous présentent une activité intercritique abondante, visible à l'EEG, provenant ou non du lobe déconnecté. Ce groupe devrait permettre d'évaluer la sensibilité de l'IRMf/EEG.

Un troisième type de patients souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique a été recruté. Ces patients, présentant pour la plupart des crises d'absence, ont une activité rythmique très ample facilement identifiable à l'EEG. Chez ces patients, la détection d'évènements intercritiques, recrutant de nombreuses aires, est aisée.

Entre juin 2006 et juin 2008, 23 patients ont été recrutés : 9 d'entre eux souffraient d'une épilepsie focale pharmacorésistante, 6 présentaient une épilepsie généralisée idiopathique et 8 avaient subi une déconnexion temporale.

b. Activité paroxystique sur l'EEG

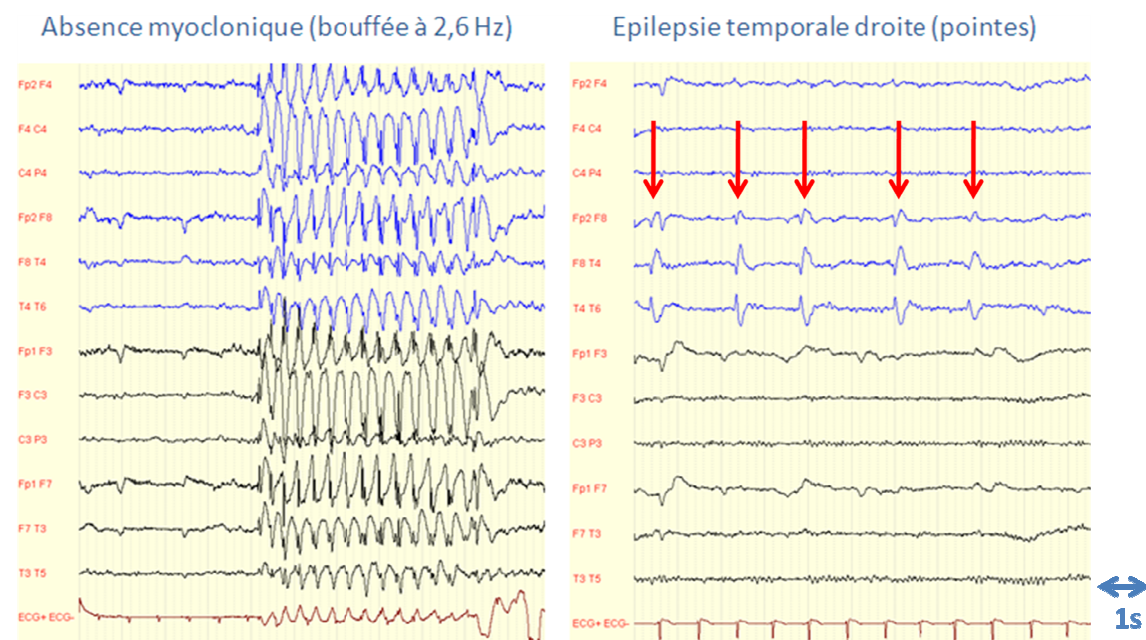


Fig. 6.9 : Activité épileptique enregistrée sur l'EEG en dehors de l'IRM. A gauche : activité de type rythmique, avec une bouffée d'ondes d'amplitude très ample et de fréquence de 2,6Hz, enregistrée chez un patient atteint d'absence myoclonique. A droite : pointes intercritiques fronto-temporales droites (flèches) enregistrées chez un patient souffrant d'épilepsie focale.

L'EEG intercritique des patients épileptiques peut présenter différents types d'anomalies.

Nous pouvons ainsi détecter des pointes intercritiques, qui sont des décharges transitoires généralement localisées spatialement. Lorsque celles-ci sont suivies d'une onde lente, on parle alors de pointe-ondes.

Nous pouvons aussi enregistrer une activité rythmique pathologique associée à l'épilepsie. Dans le cas des épilepsies généralisées idiopathiques, nous retrouvons une activité delta d'amplitude très ample (Fig. 6.9).

Ces deux types d'anomalies peuvent coexister chez un même patient.

c. Création d'un régresseur pour l'IRMf/EEG

Pour analyser les données acquises simultanément, il faut déduire de l'activité épileptique enregistrée avec l'EEG un régresseur pour l'IRMf.

Dans le cas des pointes intercritiques, un neurologue expérimenté détecte manuellement les pointes présentes sur le tracé après correction des artefacts. Des algorithmes de détection automatique des pointes ont été proposés (Frost, 1985 ; Gotman, 1979 ; Phlypo et al., 2006). La fiabilité de ce type de méthodes, appliquée à des enregistrements réalisés en milieu magnétique sur lesquels des artefacts résiduels peuvent subsister, est assez médiocre et impose qu'un expert valide *a posteriori* les pointes détectées. Après quelques tests, nous avons choisi de localiser ces événements manuellement afin d'assurer une détection optimale de l'activité épileptique.

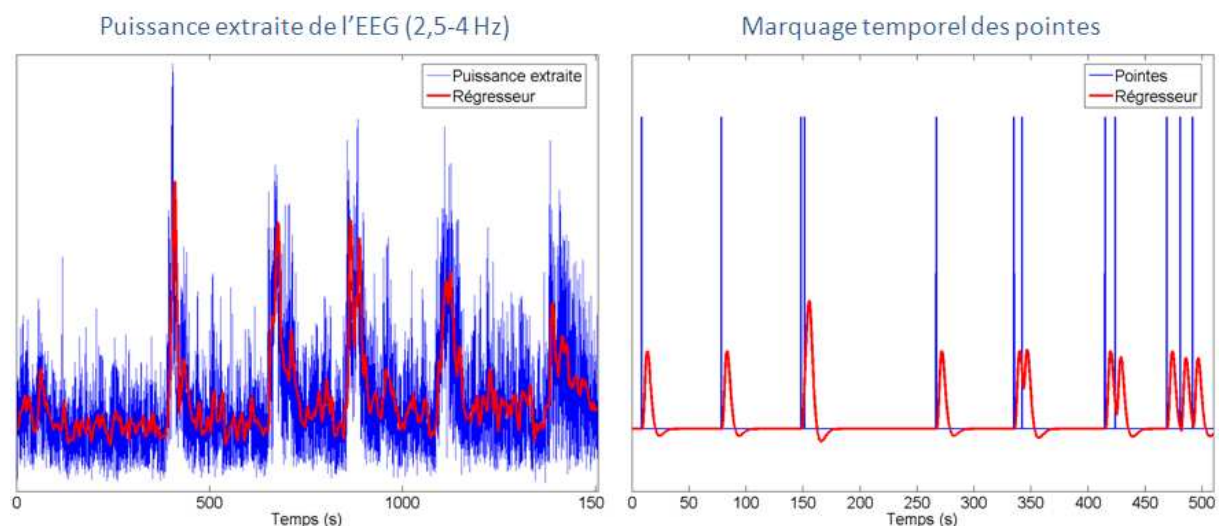


Fig. 6.10 : Création du régresseur. A gauche : puissance extraite sur la bande de fréquence des bouffées d'ondes lentes (en bleu) et le régresseur obtenu par convolution par la réponse hémodynamique (en rouge). A droite : marquage temporel des pointes intercritiques (en bleu) et le régresseur obtenu par convolution par la réponse hémodynamique (en rouge).

Pour les patients présentant une activité rythmique pathologique, un filtrage par transformée de Fourier à fenêtre glissante est utilisé pour extraire la puissance de la bande de fréquence dans laquelle est située la fréquence d'oscillation des ondes en question.

Dans les deux cas, les informations temporelles extraites de l'EEG sont convoluées par la réponse hémodynamique canonique afin d'obtenir un régresseur utilisable pour l'analyse statistique (Fig. 6.10).

d. Traitement des images fonctionnelles

La première étape du traitement des images fonctionnelles consiste à corriger le décalage temporel d'acquisitions entre les coupes par interpolation. Pour l'IRMf événementielle, cette étape est importante car le temps s'écoulant entre l'acquisition de la première coupe et l'acquisition de la dernière coupe n'est pas négligeable devant les variations du signal BOLD. Ceci est d'autant plus important dans le cas d'une acquisition entrelacée pour laquelle deux coupes successives ne sont pas acquises à la suite l'une de l'autre.

Les étapes suivantes du prétraitement des images sont les mêmes que celles décrites pour analyser les expériences cognitives et le rythme alpha chez les volontaires sains. Le régresseur obtenu par convolution de l'activité épileptique par la réponse hémodynamique est utilisée pour l'estimation du modèle linéaire général. Un régresseur contenant la puissance dans la bande alpha est aussi intégré au modèle en tant que variable de non intérêt dans le but d'éviter que les activations obtenues puissent correspondre à une activité rythmique physiologique de type alpha. Ce régresseur est d'autant plus important chez les patients pour lesquels l'activité épileptique apparaît sous forme d'onde extraite sur une bande de fréquence pouvant éventuellement être corrélée avec le rythme alpha.

e. IRMf/EEG chez les patients épileptiques

Lors de leur recrutement, les 23 patients inclus présentaient une activité intercritique abondante. Toutefois, pour 4 d'entre eux, les enregistrements EEG réalisés pendant l'acquisition des images d'IRMf ne présentaient aucune anomalie intercritique apparente après correction des artefacts de gradients et des artefacts cardiaques, si nécessaire. Pour ces patients aucune analyse n'est donc possible.

Pour les autres patients, un régresseur modélisant l'activité épileptique a pu être extrait de l'EEG corrigé. Après une analyse classique des images IRMf avec ce régresseur, seulement 10 patients ont présenté des activations significatives ($p < 0,005$ avec

correction de type FDR). Pour 3 de ces patients, les activations trouvées n'étaient pas concordantes avec le type d'épilepsie dont ils souffraient. Pour les 7 patients restants, au moins un cluster d'activation était concordant avec la localisation présumée du foyer épileptique (Fig. 6.11).

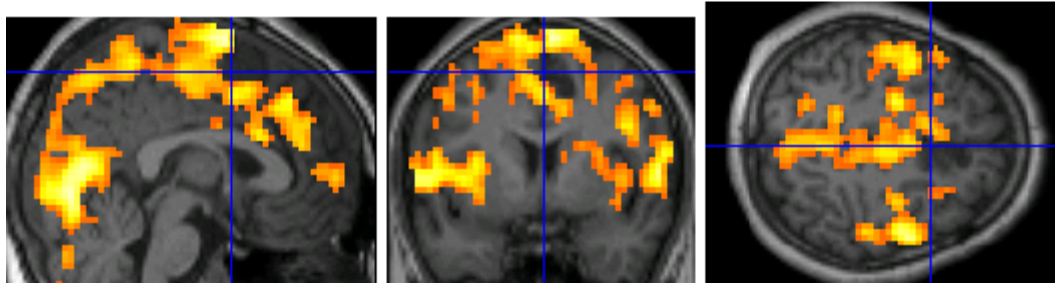


Fig. 6.11 : Exemple de carte d'activation obtenue chez un patient dont une dysplasie frontale est supposée être à l'origine des crises. Nous constatons une large activation entourant la dysplasie (concordant avec la localisation présumée du foyer), mais aussi des clusters d'activation beaucoup plus distants.

Après une analyse classique des données acquises simultanément en EEG et en IRMf, seulement un quart des patients ont présenté des résultats satisfaisants. Près de 75% des examens réalisés étaient donc non concluants ou non concordants avec les résultats attendus. Un tel examen ne peut être utilisé en routine clinique que s'il est fiable, ce qui n'est pas le cas au vu du grand nombre d'examens non concluants.

Le faible nombre de résultats concordants obtenus lors de nos examens et dans d'autres centres (Aghakhani et al., 2006 ; Salek-Haddadi et al., 2006) laissent penser que la modélisation du signal BOLD n'est pas optimale. Une mauvaise détection des événements épileptiques ou une mauvaise spécification de la réponse hémodynamique peuvent en effet alors compromettre le modèle de signal IRMf épileptique et les résultats qui s'en suivent.

Détection des événements épileptiques

La correction des artefacts de gradients et surtout la correction des artefacts cardiaques peuvent laisser des résidus ressemblant à des pointes intercritiques. De plus, le fait d'enregistrer l'EEG dans un environnement magnétique et de corriger les signaux dégradent plus ou moins la qualité des enregistrements. Il est ainsi possible que des pointes intercritiques ne soient pas détectées ou que des artefacts résiduels soient détectés comme des pointes.

Une autre explication peut venir d'un nombre insuffisant de pointes pendant l'enregistrement qui ne permet pas de produire une variation suffisante du signal BOLD pour obtenir une activation significative. Inversement, un patient qui présente une

activité intercritique trop soutenue ne produit pas non plus une modulation suffisante du signal BOLD au cours de l'enregistrement. Ceci pourrait notamment expliquer le manque de résultat pour un des patients inclus qui présentait des pointes intercritiques environ toutes les 2 à 3 secondes.

Enfin, les pointes intercritiques ont une durée très brève et généralement une localisation précise. Le signal BOLD associé à une pointe est donc assez faible et potentiellement difficilement détectable par IRMf, surtout à 1,5 T.

Ces hypothèses peuvent être des explications au manque de sensibilité des examens pour les patients présentant une activité de type pointes mais ne permettent pas d'expliquer pourquoi les enregistrements réalisés chez les patients ayant une activité rythmique ne sont pas toujours concluants. En effet, certains patients souffrant d'absence s'accompagnant d'une activité rythmique abondante, ample et généralisée, dont la durée des bouffées peut atteindre plusieurs secondes, ne présentaient aucune activation. Dans ce cas, les hypothèses proposées ne suffisent pas à expliquer le manque de résultats concordants pour ces patients.

Spécification de la réponse hémodynamique

La réponse hémodynamique utilisée a été estimée pour une stimulation sensorielle chez des volontaires sains. Sa validité en réponse à des événements épileptiques n'est pas triviale. De récentes études ont montré que l'utilisation de plusieurs réponse hémodynamiques décalées dans le temps pouvait permettre d'accroître la sensibilité des examens (Bagshaw et al., 2004 ; Hawco et al., 2007). Ceci suggère que les propriétés hémodynamiques du cerveau épileptique peuvent être modifiées. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé de regarder l'influence du couplage neurovasculaire sur la sensibilité des enregistrements simultanés en EEG et IRMf. Cette étude fait l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE 7 : OPTIMISATION DE LA RÉPONSE HÉMODYNAMIQUE AUX POINTES INTERCRITIQUES

Objectifs

Nous nous sommes interrogés sur la raison pour laquelle un grand nombre d'examens d'IRMf/EEG, issus de notre centre ou d'ailleurs, sont non concluants suivant des techniques classiques d'analyse de données. Nous avons identifié comme principale raison une probable mauvaise spécification du couplage entre séries temporelles provenant de l'EEG et de l'IRMf. En effet, de récentes études ont montré que la fonction de réponse hémodynamique pouvait être modifiée par rapport à la réponse canonique chez les patients épileptiques (Bagshaw et al., 2004 ; Bénar et al., 2002). Certaines études ont même suggéré que le signal BOLD pourrait précéder l'activité neuronale enregistrée sur l'EEG chez certains patients (Hawco et al., 2007 ; Moeller et al., 2008). Toutefois, une étude récente (Lemieux et al., 2008) suggère que la variabilité hémodynamique pourrait ne pas tenir un rôle fondamental.

Par ailleurs, cette fonction de réponse hémodynamique montre une assez grande variabilité chez les sujets sains (Aguirre et al., 1998 ; Buckner, 1998 ; Handwerker et al., 2004 ; Menz et al., 2006 ; Miezin et al., 2000 ; Neumann et al., 2003). Il n'est pas aberrant que celle-ci puisse être modifiée de façon significative entre les zones pathologiques et les zones fonctionnelles.

Nous avons donc choisi d'étudier l'influence du modèle choisi sur la sensibilité des examens d'IRMf/EEG. Nos travaux sont exposés dans un article soumis récemment (Grouiller et al., Submitted), reproduit ci-après. Dans cet article, nous proposons une méthode d'optimisation de la réponse hémodynamique qui consiste à maximiser la puissance statistique des cartes d'activation. La méthode proposée utilise un jeu de fonctions gamma permettant de modéliser les éventuels décalages temporels et déformations de la réponse hémodynamique. L'estimation du nombre de voxels activés par chacune des fonctions nous permet de sélectionner la fonction optimale à utiliser pour les analyses statistiques. Les paramètres hémodynamiques sont ensuite estimés pour chaque voxels activés afin de visualiser la dynamique d'activation et les hétérogénéités de la réponse.

Nous avons tout d'abord testé la méthode décrite sur des enregistrements IRMf simulés pour vérifier que l'algorithme pouvait identifier différents comportements hémodynamiques pendant un examen et que les activations obtenues étaient bien

correctes (absence de faux-positifs). Nous avons ensuite vérifié que la méthode proposée parvenait à retrouver la réponse hémodynamique classique chez des sujets sains réalisant des tâches motrices et visuelles. Nous avons enfin appliqué cette méthode sur les examens d'IRMf/EEG acquis chez les patients épileptiques.

En résumé, en comparant des résultats d'examens fondés sur les hypothèses d'une réponse hémodynamique canonique ou altérée, nous avons évalué si la variabilité hémodynamique chez les patients épileptiques peut expliquer le nombre important d'examens non concluants en IRMf/EEG.

Hemodynamics of the epileptic human brain in the interictal state

Frédéric Grouiller ^{a,b}, Laurent Vercueil ^{a,b,c}, Alexandre Krainik ^{a,b,d}, Christoph Segebarth ^{a,b}, Philippe Kahane ^{a,b,c,e}, Olivier David ^{a,b,e,*}

^a Inserm, U836, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France

^b Université Joseph Fourier, Grenoble, France

^c Laboratoire de Neurophysiopathologie de l'Epilepsie, University Hospital, Grenoble, France

^d Clinique Universitaire de Neuroradiologie et IRM, University Hospital, Grenoble, France

^e CTRS-IDEE, University Hospital, Lyon, France

* Corresponding author:

Olivier David, PhD

Inserm U836, Grenoble Institut des Neurosciences

Chemin Fortuné Ferrini – Bât EJ Safra – CHU

38700 La Tronche, France

Email: odavid@ujf-grenoble.fr

Tel: +33 4 56 52 05 86

Fax: +33 4 56 52 05 98

Submitted to Neuroimage

June 2008

ABSTRACT

In patients, simultaneous functional MRI (fMRI) and electroencephalography (EEG) have been proposed to identify epileptic regions producing interictal activity. As in fMRI studies in healthy subjects, one usually assumes a canonical hemodynamic response function (HRF) to interictal discharges. However, recent studies suggest that the hemodynamic properties of the epileptic brain are likely to differ significantly from physiological responses. Here, we propose a fast and robust approach that estimates optimal HRFs, defined as a limited set of gamma functions, to provide strong activations after standard model-driven statistical analysis at single subject level. The method is first validated for block and event-related paradigms using simulations and experimental data acquired during motor and visual fMRI tasks. Second, interictal EEG/fMRI measured in three patients suffering from epilepsy are analysed. Results show dramatic changes of activation patterns, depending on whether physiological or pathological assumptions are made on the hemodynamics of the epileptic brain. Our study suggests that one cannot reliably assume that HRFs in epilepsy are similar to the canonical model. This would explain why a significant proportion of EEG/fMRI exams are inconclusive after standard data processing. The heterogeneous brain perfusion in epileptic regions indicates that the properties of brain vasculature in epilepsy deserve careful attention.

I INTRODUCTION

Simultaneous recordings in electroencephalography (EEG) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) using the Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) contrast (Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1992) allows to identify the brain regions showing a correlation between interictal epileptiform discharges (IEDs) and hemodynamic signals (Al-Asmi et al., 2003; Baudewig et al., 2001; Gotman et al., 2004; Hamandi et al., 2004; Jäger et al., 2002; Krakow et al., 1999; Lazeyras et al., 2000; Patel et al., 1999; Salek-Haddadi et al., 2006; Seeck et al., 1998; Symms et al., 1999; Warach et al., 1996). This approach might play an important role in the accurate identification of the epileptogenic zone in patients suffering from epilepsy during presurgical evaluations (Rosenow & Lüders, 2001).

Standard EEG/fMRI analyses in epilepsy assume that significant variations of BOLD signals are triggered by interictal EEG activity (Salek-Haddadi et al., 2003). On a modelling point of view, paroxysmic events in the EEG are equivalent to the stimulus function used in cognitive studies: a prediction of the “epileptic BOLD activity” is thus obtained by convolving the series of EEG events by a hemodynamic response function (HRF). Data of large cohorts of epileptic patients have been analysed in such a way, assuming parameters of the HRF similar to the ones used in healthy subjects (Glover, 1999). Recent reviews indicate that an important ratio ($\sim 1/3$) of EEG/fMRI exams show inconclusive results (no activations or activations discordant with the clinical description of the patient)(Salek-Haddadi et al., 2006).

Although a standard model of HRF is commonly assumed, studies in healthy volunteers have shown large variability of the HRF among brain regions, across subjects and over time (Aguirre et al., 1998; Buckner, 1998; Handwerker et al., 2004; Menz et al., 2006; Miezin et al., 2000; Neumann et al., 2003). The departure from the mean of the HRF in epileptic regions is therefore a possible explanation of the relative lack of sensibility of EEG/fMRI for IEDs. Recently, several studies have shown that the HRF is highly variable between epileptic patients and that it is slower for negative than for positive BOLD responses (Bagshaw et al., 2004; Bénar et al., 2002). In addition, long-lasting hemodynamic changes have been shown to occur several minutes prior to seizures (Baumgartner et al., 1998; Federico et al., 2005; Mäkiranta et al., 2005; Weinand et al., 1997). For fast activity associated to IEDs, this observation corresponds to a precedence of the HRF over IEDs (Hawco et al., 2007; Moeller et al., 2008).

Several approaches have been proposed to estimate the HRFs locally (Bagshaw et al., 2004; Buckner et al., 1998; Bénar et al., 2002; Goutte et al., 2000; Josephs et al., 1997; Kang et al., 2003; Kershaw et al., 1999; Lu et al., 2006; Marrelec et al., 2003). To be applied in a clinical routine, important constraints for a method estimating HRFs in EEG/fMRI for epilepsy are (i) to be fully automatic, (ii) to provide relevant information in a limited number of images and (iii) to reach acceptable computational time. This is not the case for most of the approaches listed above.

Because one cannot afford to multiply inconclusive exams in a clinical centre, the aim of this study was to improve dramatically the sensitivity of EEG/fMRI exams in epileptic patients by using patient specific HRFs. The HRFs are selected from a set of basis functions derived from a classical parametric

model so as to maximise the number of activated and deactivated voxels. Using predefined basis functions ensures a fast and robust estimation of HRFs. In this paper, we first validate the proposed method using simulations and experimental data acquired during motor and visual fMRI paradigms in healthy volunteers. We thereby demonstrate that it is unlikely that spurious activations are created because of multiple parametric tests. Second, we show the important increase of sensitivity that can be obtained in three patients suffering from epilepsy, as compared to standard statistical analyses. Interpretation issues are finally discussed.

II MATERIALS AND METHODS

All experiments were approved by the ethical committee of the Grenoble University Hospital and all patients and volunteers gave their informed consent.

II.1 Subjects and patients

Subjects

For fMRI experiments, seven right-handed healthy volunteers (4 males; mean age, 24.9 years; range, 20-30 years) performed the motor task and seven healthy volunteers (5 males; mean age, 25.4 years; range, 23-30 years) performed the visual task. Five volunteers participated in both tasks.

Patients

For simultaneous EEG and fMRI recordings, we selected three patients suffering from frontal lobe epilepsy (n=1) and from idiopathic generalized epilepsy (n=2). They exhibited frequent spiking activity on EEG recordings performed outside the MRI scanner just prior to the EEG/fMRI exam.

Patient 1. Since the age of 6, this 18 year-old woman suffered from drug-resistant focal epilepsy characterised by frequent, brief seizures with polypnea, head version to the right and contraversive eye deviation, followed by agitation and verbal automatisms. Repeated brain MRI failed to disclose any morphological abnormalities, and EEG recordings showed an interictal activity involving the right temporal anterior and basal lobe for the delta slowing, and the right frontopolar and/or frontobasal region for the spiking activity. A FDG PET scan showed a decrease in the right frontobasal metabolism. During depth-electrode EEG, ictal recording demonstrated a wide right frontal lobe involvement.

Patient 2. Since the age of 20, this 58 year-old man suffered from idiopathic generalised epilepsy with rare tonic-clonic seizures. Neither absence nor myoclonic seizures were reported but EEG recordings displayed frequent 3Hz spike-and-wave discharges without associated clinical symptoms. In infancy, he suffered from several febrile seizures.

Patient 3. Since the age of 18, this 24 year-old woman suffered from very frequent absence and rare generalised tonic-clonic seizures. EEG recordings showed typical 3Hz generalised spike-and-waves discharges during absence seizures, which were accompanied by chewing or slight limb movements. A

diagnosis of idiopathic generalised epilepsy (juvenile absence epilepsy) was proposed.

II.2 Data Acquisition

Functional MRI was acquired either at 1.5 Tesla (1.5T Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) or at 3 Tesla (3T Bruker Biospin, Bruker Medizintechnik GmbH, Ettlingen, Germany). Experiments in healthy subjects were performed at 3 Tesla. Functional images were obtained using a single-shot T_2^* gradient-echo Echo Planar Imaging (GE-EPI) sequence (1.5T: TR=3s, voxel size: 4×4×4mm, 32 adjacent slices; 3T: TR=3s, voxel size: 3×3×3.5mm, 41 adjacent slices). A high resolution T1-weighted scan was used for anatomical localisation (1.5T: 3D T1TFE sequence, TR=7.66ms, voxel size: 1×1×1mm; 3T: 3D MPRAGE sequence, TR=10.055ms, voxel size: 1.333×1.750×1.375mm).

EEG data were acquired using a MR compatible EEG amplifier (SD32, Micromed, Treviso, Italy) with 17 c-shaped electrodes positioned according to the 10/20 system (O1 and O2 were not used to preserve subjects' comfort). The EEG acquisition sampling rate was 1024 Hz. An anti-aliasing hardware low-pass filter was implemented by a Sigma-Delta converter at 268.8 Hz. TTL triggers were used for offline temporal co-registration of EEG and MR recordings.

II.3 Statistical analysis of fMRI data using optimal HRFs

fMRI data processing is summarised in Figure 1.

Figure 1 about here

II.3.1 fMRI preprocessing

Standard fMRI preprocessing was performed using the SPM5 software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Spatial preprocessing of functional images included: (i) slice-timing correction, (ii) motion correction using rigid-body coregistration, (iii) normalisation to the MNI space and (iv) spatial smoothing with an isotropic Gaussian kernel of 6 mm FWHM. Finally, fMRI time series were whitened using an auto-regressive filter of order 1 and low-frequency drift was removed using a discrete cosine transform (DCT) basis set with a filter cut-off of 512 s.

II.3.2 HRF optimisation

It is usually assumed that changes in the BOLD signal are induced by changes of synaptic activity which trigger a cascade of metabolic events (Friston et al., 2000). In the general linear model (GLM), the BOLD signal is the output of a linear hemodynamic filter which receives a stimulus as an input. The response of the hemodynamic filter is fully characterised by its impulse response function: the HRF. A typical HRF shows a time-to-peak of about 5 s, which is followed by an undershoot before going back to baseline (Krüger et al., 1996).

Several parameterisations of the HRF have been proposed: Poisson functions (Friston et al., 1994), Gaussian functions (Rajapakse et al., 1998),

gamma functions (Boynton et al., 1996; Friston et al., 1998; Glover, 1999; Lange & Zeger, 1997), among others. In this study, the model of HRF is not critical and small variations in the shape of the different models can be neglected. We have chosen to follow partly the work presented in (Glover, 1999) and modelled the standard HRF as a gamma function without undershoot:

$$h(t) = \left(\frac{t}{ab} \right)^a \exp\left(-\frac{t-ab}{b} \right) \quad (1)$$

where t is the time, $a=6$, $b=0.9$ s. The time-to-peak of the kernel h is equal to ab (5.4 s) and its full width at half-maximum (FWHM) is equal to 5.2s.

The standard HRF in Eq (1) is used to construct a bivariate basis set of HRFs:

$$HRF(t_0, \tau) = h\left(\frac{t-t_0}{\tau} \right). \quad (2)$$

The two parameters (t_0, τ) of this basis set are the time of onset and the scaling time constant of HRFs, respectively. The time of onset t_0 is the delay between the stimulus and the beginning of the hemodynamic response. A precedence of BOLD response over the stimulus corresponds to a negative value of t_0 . The scaling time constant parameter modifies the width of the hemodynamic response: if τ is greater than 1, the standard HRF is time-dilated and if τ is lower than 1, the standard HRF is time-contracted. Parameters corresponding to the canonical HRF are $t_0 = 0$ and $\tau = 1$. We varied simultaneously t_0 from -25 s to 25 s and τ from 0.2 to 4 to generate a large range of HRFs in the parameter space of HRFs (Figure 2). The predicted BOLD signals in response to a stimulus

or to IEDs are obtained by convolving the HRFs with the stimulus function extracted from the experimental paradigm or from the EEG (see below), respectively.

Figure 2 about here

To identify the most relevant HRFs in a given data set, we compute the cross-correlation coefficient r , and its associated p-value testing the null hypothesis of no correlation, between the predicted BOLD signal obtained using each HRF and the preprocessed time series of each brain voxel¹. A voxel is considered as significantly activated if the False Discovery Rate (FDR) issued from the observed p-values is lower than 0.005. As a summary statistic, the number of activated ($r > 0$, $p < 0.005$) and deactivated ($r < 0$, $p < 0.005$) voxels is reported in the HRF space in function of the parameters t_0 and τ . Because HRFs with similar parameters are correlated, the summary statistic in the HRF space is a smooth map (see Results section). Each local maximum in the HRF space can be thought of as representing a hemodynamic mode of brain responses. Largest² local maxima in the HRF space are automatically detected after smoothing the map using a Gaussian kernel of 3 pixels FWHM and corresponding HRFs are selected to construct the optimal design matrix used to get optimal activation maps (see next step).

¹ For time consideration, the brain is downsampled to up to 15000 voxels during this estimation step

² We excluded the smallest local maxima which activated/deactivated ten times fewer voxels than the number of voxels activated/deactivated by the greatest maximum. If two local maxima were nearby, we excluded the smallest one. We considered two local maxima close to each other if the Euclidean distance separating them in the HRF space was smaller than 1.5% of the maximal distance in the HRF space.

Activation maps are obtained from standard GLM analyses as performed in SPM5, using either the standard HRF (Eq 1) as a reference (“classical analysis”), or the HRFs corresponding to each local maximum detected in the HRF space (“optimised analysis”). Activation and deactivation maps of the different hemodynamic modes are obtained using T-contrasts. To capture all regions in a single activation map, optimal HRFs were also grouped together in a large design matrix³ and an F-contrast was applied to the parameter estimates. For EEG/fMRI data, all statistical analyses were performed using the alpha power as a confound variable.

For significant ($p < 0.005$, FDR-corrected) activated voxels in the map taking into account hemodynamic variability (F-contrast), hemodynamic parameters maps (time of onset and scaling time constant) were generated by using, for each activated voxel, the optimal parameters identified from the HRF space. These hemodynamic maps provide useful information to visualise the hemodynamics of brain activation.

II.4 Simulations

Two simulated datasets were constructed to evaluate HRF estimation using an fMRI volume acquired at rest (matrix = 128×128 , 41 slices, voxel size: $3 \times 3 \times 3.5$ mm). This volume was replicated 96 times to mimic a standard fMRI session. Four spherical regions of interest (ROIs) were defined in the brain. Two of them (ROI_1 and ROI_2) had a radius of 8 mm (1031 voxels) and the two others (ROI_3 and ROI_4) had a radius of 6.35 mm (519 voxels). To model activity in the

³ To increase the number of degrees of freedom, a singular value decomposition was applied to the design matrix. Only the first components explaining 90% of the variance were kept.

ROIs, a block design similar to the one used for the experimental tasks described below (6 activation and 6 baseline blocks of 8 repetition time) was first used. Second, an event-related design composed of 15 brief events occurring randomly was tested to simulate the occurrence of IEDs. We convolved the design (either block or event-related) by three different HRFs giving three distinct BOLD responses to the stimulus corresponding to the activation pattern of the ROIs (ROI₃ and ROI₄ are supposed to have the same hemodynamic properties). The parameters of the HRFs were randomly generated in the ranges $-25s \leq t_0 \leq 25s$ and $0.2 \leq \tau \leq 4$. Fifty simulated data sets, for event-related and block paradigms each, were generated in such a way. Gaussian noise was added to the voxel time series to obtain a signal to noise ratio equal to 0.5.

II.5 Experimental data and EEG processing

Experimental paradigms in healthy subjects consisted of 6 activation blocks and 6 baseline blocks. The duration of each block was 24 seconds.

During the motor paradigm, subjects were instructed either to move sequentially each finger of their right hand to the thumb or to stay at rest during the control condition. Instructions (“action” / “rest”) were projected onto a screen viewed by the subject through a mirror attached to the head coil. During the visual paradigm, subjects were shown either a circular checkerboard flickering at 8 Hz or a fixation point. Subjects were instructed to fix their gaze on the centre of the screen.

In patients suffering from epilepsy, simultaneous EEG/fMRI were recorded during 30 minutes. Patients were asked to lie still and awake, with eyes closed. Imaging artefacts and cardiac artefacts in the EEG were removed offline using algorithms described in (Grouiller et al., 2007; Niazy et al., 2005). EEG power in the frequency band of IEDs (e.g. between 2.5 and 3 Hz for idiopathic generalised epilepsy and between 1.5 and 2.5 Hz for the delta activity observed in patient with frontal lobe epilepsy) was estimated and used as a regressor of interest. The power in the alpha band (8-12 Hz) was also extracted and used as confound for fMRI statistical analyses.

III RESULTS

III.1 Simulations

Figure 3 shows a typical result of a simulation for event-related and block designs. For both experimental designs, maps in the HRF space (Figures 3B & 3C) clearly reveal three optimal sets of parameters corresponding to the different HRFs modelled in the dataset (Figure 3A). Detection of local maxima (white crosses in Figures 3B & 3C) provides estimates of the optimal HRF parameters to use in the GLM for activation maps shown in Figure 3D. Using the F-contrast which encompasses all hemodynamic modes, the four activated ROIs are clearly observed. T-contrasts allow to separate the ROIs with different hemodynamic properties. False positives, defined as activated voxels not connected to ROIs, corresponded to less than 0.6% of the total number of voxels in the ROIs.

Figure 3 about here

For each design and for each contrast, the mean ratios of activated voxels in the ROIs and the standard deviations over all the simulations were computed. Analyses using optimal HRFs using T-contrasts activated $61.6\% \pm 14.2\%$ and $64.3\% \pm 13.9\%$ of voxels in all ROIs, for event-related and block designs respectively. F-contrasts activated fewer voxels than T-contrasts and activations were more widespread for block design ($52.8\% \pm 11.9\%$) than for event-related design ($43.2\% \pm 14.0\%$). False positives are infrequent whatever the contrast or the design used (always less than 0.4% of the total number of voxels in the ROIs). Accuracy in estimating the HRFs parameters was evaluated by calculating the mean difference between modelled and estimated HRF parameters. Estimation error of HRF parameters was lower for event-related design ($\epsilon_{t0}=2.5s \pm 1.9s$ & $\epsilon_{\tau}=0.46 \pm 0.32$) than for block design ($\epsilon_{t0}=4.0s \pm 4.8s$ & $\epsilon_{\tau}=0.63 \pm 0.50$).

III.2 Functional mapping in healthy volunteers

For each task tested and for each subject, both classical and optimised GLM analyses of fMRI were performed. HRFs were optimised on a subject basis and the number of activated voxels for both approaches was calculated using T-contrasts ($p < 0.005$, FDR-corrected). Results are summarised in Table 1 for both tasks. Figure 4 shows (i) the map of the ratio of activated voxels in the HRF space averaged across subjects to estimate the optimal HRF over the group

(Motor: $t_0=1s$, $\tau=0.9$; Visual: $t_0=-4s$, $\tau=2$) and (ii) the activation maps at the group level (using the optimal HRF for the group).

The optimal HRF estimated for the motor task was similar to the canonical HRF ($t_0 = 0.7s \pm 4.0s$). The number of activated voxels using the optimised approach was thus only 7% larger than the one using the conventional HRF. As expected, group analysis using either standard HRF or optimised HRFs for each volunteer showed activation of the contralateral motor cortex and of the ipsilateral cerebellum ($p=0.005$, uncorrected).

Activation of the visual cortex was the largest for HRFs a little different from the canonical response (larger FWHM compensated by an early onset: $t_0 = -4.4s \pm 6.9s$). The increase in the number of activated voxels after HRF optimisation was equal to 36% (higher than for the motor task). Activations were found mainly in occipital regions and HRF optimisation corresponded only to an enlargement of activated regions ($p=0.005$, uncorrected).

Figure 4 and Table 1 about here

III.3 fMRI/EEG in patients suffering from epilepsy

Patient 1 suffered from frontal lobe epilepsy. Using a standard HRF, small activation clusters were found in many cortical regions (Figure 5A). On the contrary, for deactivation, large clusters were found in frontomesial, dorsolateral prefrontal, posterior cingular cortices, bilateral superior temporal sulcus and in

subcortical regions (particularly in the head of the caudate nucleus). Maps in the HRF space (Figure 5B) allowed the estimation of optimal HRFs similar to the standard HRF (activation: $t_0 = 1s$, $\tau = 0.7$; deactivation: $t_0 = -4s$, $\tau = 2$). Consequently, activation patterns (Figure 5C) using the standard and optimal HRFs were nearly equivalent although clusters were larger with the optimal analysis (4151/5353 activated voxels, 12800/18963 deactivated voxels, respectively). Hemodynamic parameter maps (Figure 5D) confirmed that optimal HRFs were similar to the standard HRF in most regions.

Patients 2 and 3 suffered from idiopathic generalised epilepsy. In Patient 2, no activation and a small deactivation (429 voxels) were found after a GLM analysis using the classical HRF (Figure 6A). This exam would then be first classified as inconclusive. However, the exploration of the HRF space (Figure 6B) strongly indicates to use modified HRFs (activation: $t_0 = -11s$, $\tau = 1.6$; deactivation: $t_0 = -8s$, $\tau = 1.6$). Reanalysing the data in such a way revealed a small activation (745 activated voxels) and, more importantly, a widespread deactivation (34412 deactivated voxels distributed mainly in prefrontal, parietal, occipital and insular cortices, the cerebellum and bilateral caudate nucleus and right hippocampus)(Figure 6C). Figure 6B and hemodynamic parameter maps (Figure 6D) suggest here homogenous properties of the hemodynamics, in contrast to the following patient.

In Patient 3, fMRI/EEG analysis using the standard HRF activated mainly the thalamus and the occipital cortex (2158 voxels). No deactivation was observed (Figure 7A). Maps of the ratio of activated voxels in the HRF space (Figure 7B, left) revealed the optimal HRF as being shorter ($t_0 = 3s$, $\tau = 0.2$) than

the standard model. This resulted in larger activation patterns (6856 voxels) with a clear involvement of the parietal cortex (Figure 7C). For deactivated voxels (Figure 7B, right), multiple HRFs were identified in the HRF space, with a predominance for a fast HRF ($t_0 = -1s$, $\tau = 0.2$) and a slow HRF ($t_0 = -2s$, $\tau = 3$). Analyses using optimal HRFs (Figure 7C) then revealed a widespread deactivation including most of the cortex (52748 voxels). Hemodynamic parameter maps (Figure 7D) show clearly that deactivation in frontal and parietal lobes ($t_0 = 0s$, $\tau = 0.25$) occurs prior to deactivation in parietal and occipital lobes ($t_0 = 5s$, $\tau = 3$).

Figures 5-7 about here

IV DISCUSSION

To decrease significantly the number of inconclusive fMRI/EEG exams in clinical routine, we proposed in this study an unsupervised parametric method that estimates the HRFs associated to IEDs on a patient basis. Optimal HRFs were defined so that to maximise the number of (de)activated voxels following a standard GLM analysis (e.g. as performed in SPM5). This work was motivated by several studies (Hawco et al., 2007; Moeller et al., 2008) showing that hemodynamics in the epileptic brain might exhibit significant differences as compared to physiological responses to exogenous stimuli. A natural way to find more activations associated to IEDs was thus to adopt a deformable model of HRF in the GLM framework. A gamma function, with classical parameters to

emulate physiological HRF (Glover, 1999), was used as a starting point and was modulated by successive time scaling and translation in time. In other words, we constructed a bi-parametric HRF basis set that constituted a signal subspace in which fMRI signals were projected. Because causal relationships between the EEG and fMRI are not clear (Baumgartner et al., 1998; Federico et al., 2005; Hawco et al., 2007; Moeller et al., 2008; Mäkiranta et al., 2005; Weinand et al., 1997), we assumed causal and *non* causal HRFs (positive and negative values were assumed for the onset of HRFs). The unsupervised method for estimating relevant brain activations operates in two steps: (i) The HRFs that activate the largest brain regions are first identified; (ii) A GLM analysis is performed using the previously identified HRFs.

Our method was first tested on simulated datasets based on event-related and block designs using a Monte-Carlo simulation. Three HRFs, the parameters of which were randomly generated, were used to model activations in different clusters. We demonstrated the possibility to estimate from the data the HRF parameters with good accuracy. ROI-specific responses were obtained using relevant T-contrasts and whole brain activations were derived using an F-contrast combining all estimated HRF modes. Importantly, a small false-positive rate was obtained, thereby demonstrating the low probability to generate spurious activations because of multiple statistical testing inherent to the method.

In healthy volunteers performing visual and motor experiments, activation maps estimated using canonical and optimised HRFs showed primary cortices in both modalities. Because the parameters of optimised HRFs were close to the canonical parameters, activation maps were similar, though the size of activated clusters was larger for optimised HRF, in agreement with the critical assumption

of the method. This result is reassuring again, as it suggests that our method is unlikely to produce spurious activations. It is interesting to note that both experiments elicited only one type of HRF in the brain, maybe because only low-level areas were activated.

For this methodological study, we selected, from the available EEG/fMRI data at the Grenoble University Hospital, three epileptic patients who showed different properties. In Patient 1, who suffered from frontal lobe epilepsy, the estimated HRFs were close to the canonical HRF. The activation maps were thus equivalent, even though more significant activations were obtained after HRF optimisation (Figure 5). The data gathered in this patient suggest that hemodynamics in the epileptic brain might resemble physiological responses, as commonly assumed. However, different results were obtained in the two other patients suffering from idiopathic generalised epilepsy. Using canonical HRF, we indeed found very little or no deactivation of the brain. This finding was in contradiction with other EEG/fMRI studies in idiopathic generalised epilepsy that have shown widespread cortical deactivation (Hamandi et al., 2006; Laufs et al., 2006; Salek-Haddadi et al., 2003). As a matter of fact, massive brain deactivation was only revealed using optimal HRFs in both patients. Besides, it appeared that hemodynamic modes were different in those two patients. Similarly to healthy subjects and Patient 1, Patient 2 revealed homogenous hemodynamic responses (*i.e.* only one hemodynamic mode), although with different HRF parameters than usual: HRFs preceded EEG activity in this patient. The hemodynamics in Patient 3 showed a more complex behaviour: multimodal responses were observed in which a deactivation of the frontal lobe was observed few seconds before the occurrence of more posterior deactivation of the occipital cortex.

By imposing the shape of HRFs, the method described here is much more constrained than the Fourier basis set procedure (Josephs et al., 1997) used in (Lemieux et al., 2008). In this last study, authors suggest that (de)activations issued from non-canonical HRFs in response to epileptic spikes were almost suggestive of artefacts, which is obviously not the case in the activations we obtained here. In our framework, the dynamics of (de)activation of the epileptic brain in the interictal state can be decomposed first by playing with the different contrasts of parameter estimates which correspond to different optimised HRFs. But also, the brain hemodynamics can be captured as a whole in the maps of hemodynamic parameters which are constructed during the optimisation procedure. Clearly, the three patients analysed showed different hemodynamic parameters maps. To know whether these maps can be used either to classify different types of epilepsy, or to indicate potential markers of physiopathological neurovascular coupling, needs further investigation.

The underlying mechanisms producing negative BOLD response to epileptic events are still unknown. Three explanations could be considered for these negative BOLD responses in EEG/fMRI: (i) decrease of cerebral blood flow is induced by a decrease in synaptic activity, (ii) increase in consumption of oxygen is not followed by an increased in cerebral blood flow due to an abnormal neurovascular coupling, (iii) phenomenon of vascular steal from supra-activated areas. This latter is unlikely because negative BOLD responses in epilepsy are not always accompanied by a large activation area. Whereas the uncoupling between cerebral blood flow and BOLD seems to be possible for spiking activity (Breier et al., 1997; Bruehl et al., 1998; Fink et al., 1996; Gaillard et al., 1995), such a phenomenon is not observed in idiopathic generalised epilepsy

(Carmichael et al., 2008; Hamandi et al., 2008; Stefanovic et al., 2005). In this type of epilepsy, a plausible phenomenon should be a decrease in cerebral perfusion similar to the default mode. Indeed, even if neurovascular coupling between perfusion and BOLD is preserved, it was observed small local differences between generalised spike-and-wave discharges periods and rest periods, suggesting that some regional changes in neurovascular coupling occur between the different states (Hamandi et al., 2008). Recently, in a genetic rat model of absence epilepsy, we have found in EEG/fMRI a strong deactivation of the striatum which correlates with the occurrence of spike-and-wave discharges in that structure and a decrease of spiking activity of striatal neurones (David et al., Submitted; Slaght et al., 2004). It is therefore highly plausible that fMRI deactivation indicates as well a decrease of neuronal spiking activity concomitant to IEDs.

More generally, interpreting the hemodynamic maps remains a difficult task because little is known about potential alteration of brain hemodynamics in epilepsy. It is indeed suspected that the supra-normal metabolic demands following ictal and interictal events may render irrelevant the neurovascular coupling mechanisms that apply in the normal conditions (Schwartz, 2007). In the extreme case of lesional epilepsy, such as temporal lobe epilepsy not investigated here, blood brain barrier disruption during seizures might even lead to neurovascular uncoupling because of abnormal angiogenesis and vascular remodelling (Rigau et al., 2007). Finally, the fact that negative HRF onsets were found in this work, as in other studies (Baumgartner et al., 1998; Federico et al., 2005; Hawco et al., 2007; Moeller et al., 2008; Mäkiranta et al., 2005; Weinand et al., 1997), calls for a cautious interpretation of the HRF in the context of epilepsy.

In certain forms of epilepsy, the EEG might well be a poor marker of underlying metabolic and hemodynamic activities. In particular, it is perfectly plausible that non neuronal events, invisible in the EEG but inducing strong hemodynamic changes, such as glial activity (Takano et al., 2006; Tian et al., 2005), might explain why EEG sometimes follows the BOLD signals. In those conditions, interpreting hemodynamic maps derived from the EEG might well be an ill-posed problem.

V CONCLUSION

We showed that the detection of the epileptic network based on EEG interictal activity could fail dramatically when using a prior canonical HRF model. Optimisation of HRFs in response to IEDs is thus required to eliminate uncertainties about model misspecification in fMRI analyses for two reasons: (i) the standard neurovascular model in which the EEG precedes fMRI signals is certainly not always valid; (ii) time constant of HRFs might differ significantly from the one of standard responses. Using our optimising procedure, we successfully obtained coherent and significant activations, but full interpretation of those activations and deactivations remains difficult. Further investigations are needed to learn how to decode the hemodynamics of the epileptic brain.

TABLES

Table 1:

Results of activation sizes obtained from motor and visual tasks. Optimal HRF analyses were performed using the HRF parameters specified for each subject. Mean number of activated voxels using classical HRF and using subject specific HRFs are also indicated for the group.

Subject	Number of activated voxels using classical analysis ($t_0=0s$, $\tau=1$) (FDR<0.005)	Number of activated voxels using optimal HRF (FDR<0.005)	Optimal HRF time of onset (t_0)	Optimal HRF scaling time constant (τ)
Motor task				
1	2387	2882	0s	0.7
2	2042	2255	-8s	2
3	721	730	1s	0.9
4	1095	1146	-4s	1.6
5	10105	10105	0s	1
6	3110	4751	2s	1.2
7	2220	2391	4s	0.3
Group	3097 ± 3192	3466 ± 3203	-0.7s ± 4.0s	1.1 ± 0.6
Visual Task				
1	4202	4613	-10s	2.5
2	1648	1699	-5s	1.8
3	1208	2869	7s	0.7
4	545	702	-1s	1.6
5	1636	1840	-4s	2.5
6	1570	2768	-15s	4
7	2735	2779	-3s	1.6
Group	1935 ± 1193	2467 ± 1228	-4.4s ± 6.9s	2.1 ± 1.0

FIGURE CAPTIONS

Figure 1:

Flowchart of the HRF optimisation procedure: after preprocessing of fMRI and EEG data, activation maps are obtained using a design matrix optimised such as maximising the number of significant voxels. Hemodynamic parameters maps are produced during the optimisation of the design matrix.

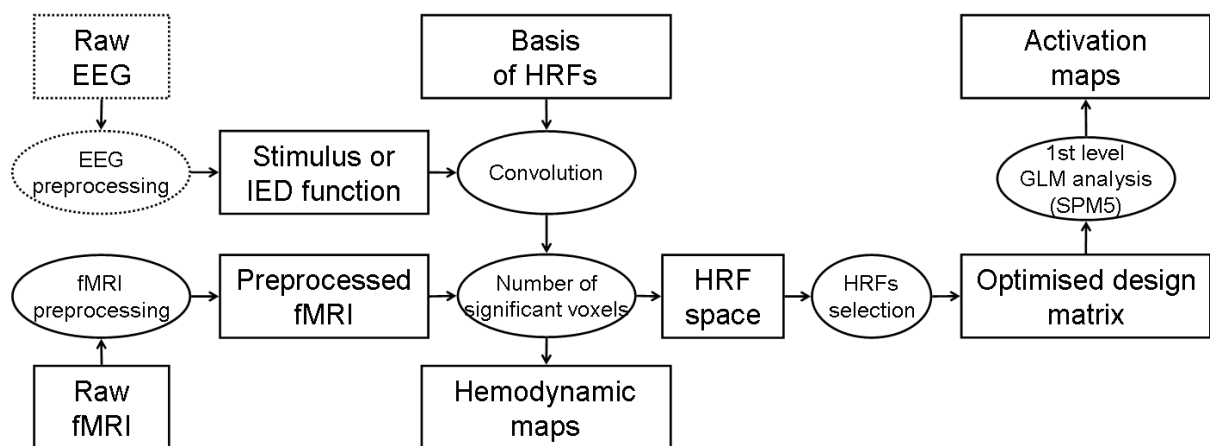


Figure 2:

Generation of the basis of HRFs. Left: Effect of the scaling time constant on the standard HRF. Right: Effect of the time of onset on the standard HRF.

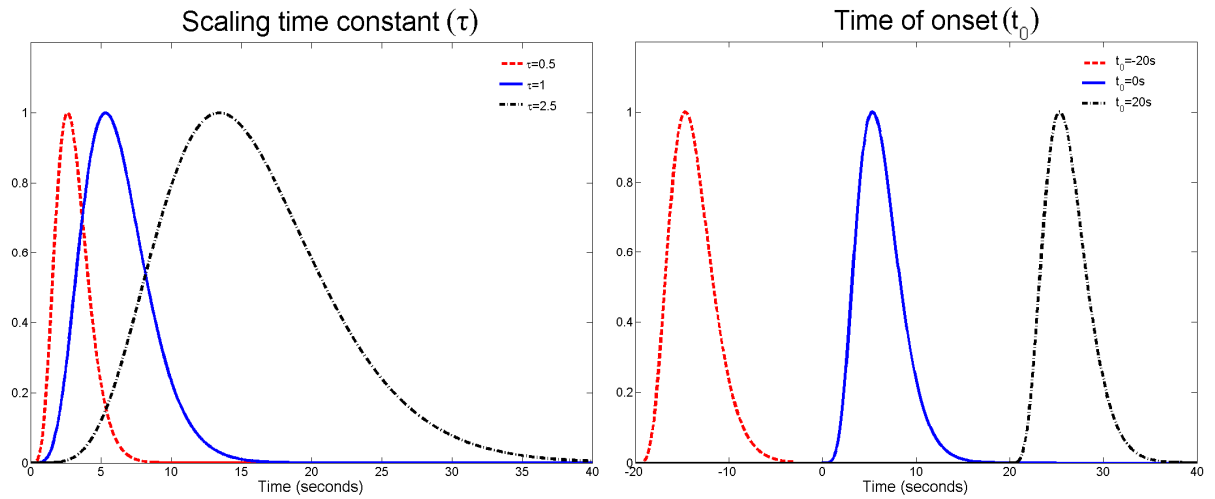


Figure 3:

Example of Monte-Carlo simulation. (A) HRFs used in this simulation (HRF₁: $t_0=-10s$, $\tau=0.25$; HRF₂: $t_0=0s$, $\tau=1$; HRF₃: $t_0=10s$, $\tau=2.5$). (B-C) HRF space estimated from event-related and block time series. White crosses indicate the optimal set of parameters for each cluster. (D) Axial maximum intensity projections of activations obtained from event-related time-series (top) and block time-series (bottom). Three first columns: activations obtained using a T-contrast for each optimised HRFs ($p<0.005$, FDR corrected). Last column: activations obtained using an F-contrast comprising all optimised HRFs (after PCA reduction) ($p<0.005$, FDR corrected).

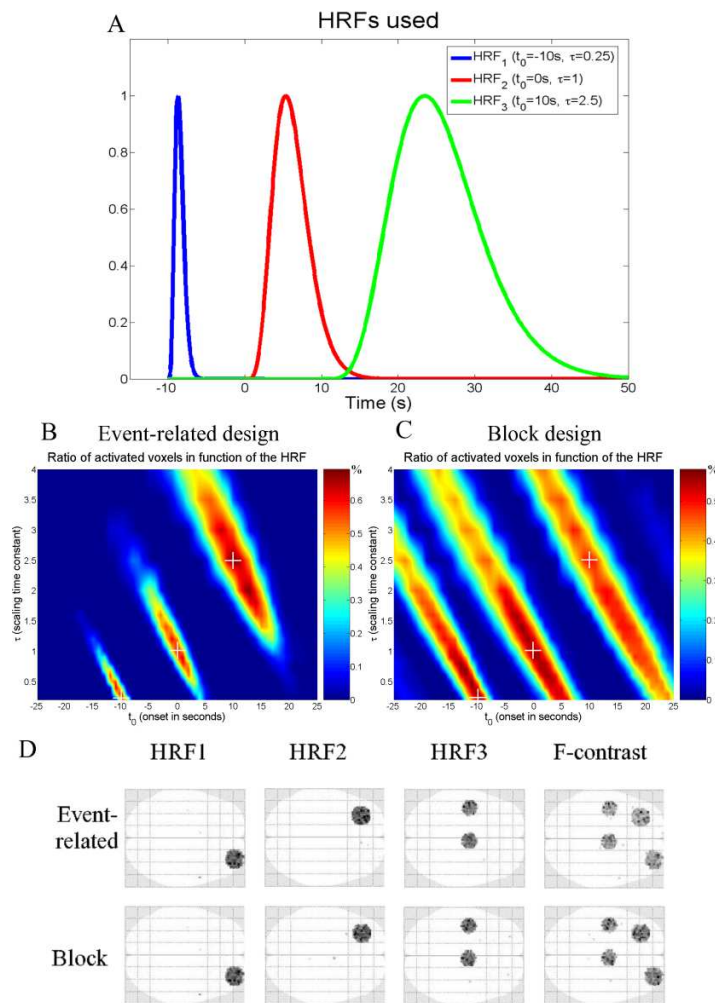


Figure 4:

Motor task (top) and visual task (bottom). Left: mean ratio of activated voxels over all subjects. Right: group study activation ($p=0.005$, uncorrected) comparing classical analysis in yellow ($t_0=0s$, $\tau=1$) and optimised analysis with HRF parameters corresponding to maximum mean ratio of activated voxels in red (Motor: $t_0=1s$, $\tau=0.9$; Visual: $t_0=-4s$, $\tau=2$). Orange areas correspond to voxels activated with both analyses.

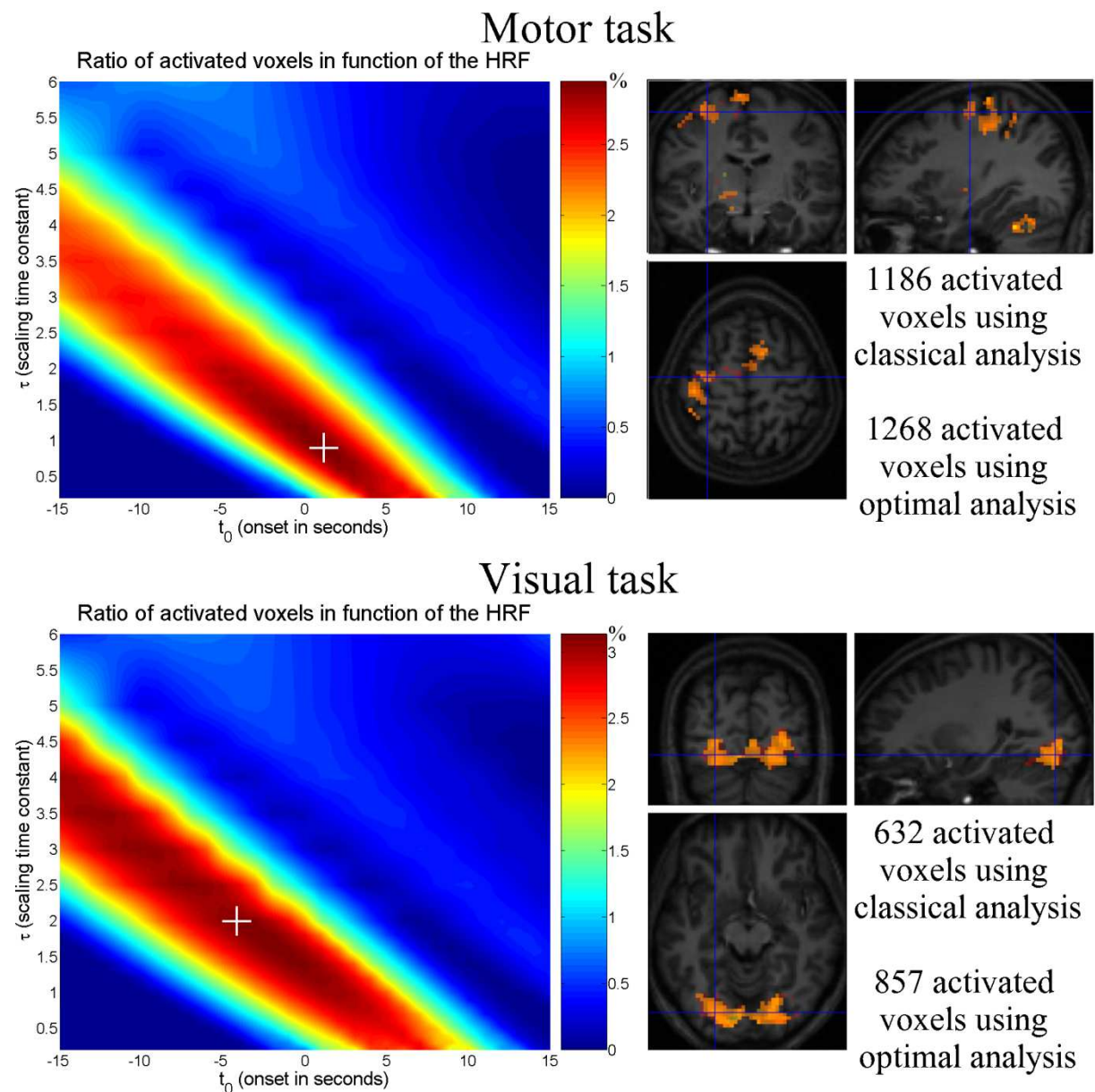


Figure 5:

Patient 1: frontal lobe epilepsy. (A) Activation and deactivation patterns using classical HRF ($p < 0.005$, FDR-corrected). (B) Ratio of activated and deactivated voxels in the HRF space. (C) Activation and deactivation patterns using optimal HRF ($p < 0.005$, FDR-corrected). (D) HRF parameter maps (left: time of onset t_0 ; right: scaling time constant τ).

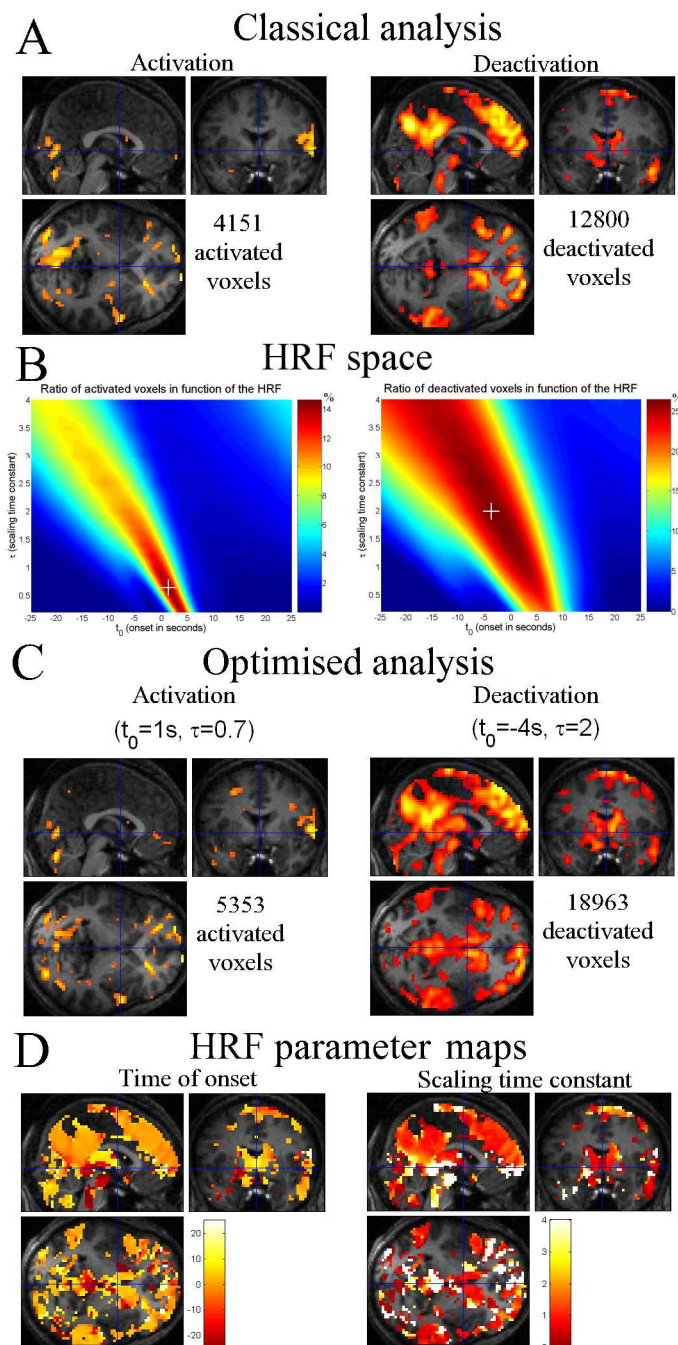


Figure 6:

Patient 2: idiopathic generalised epilepsy. Same format as Figure 5.

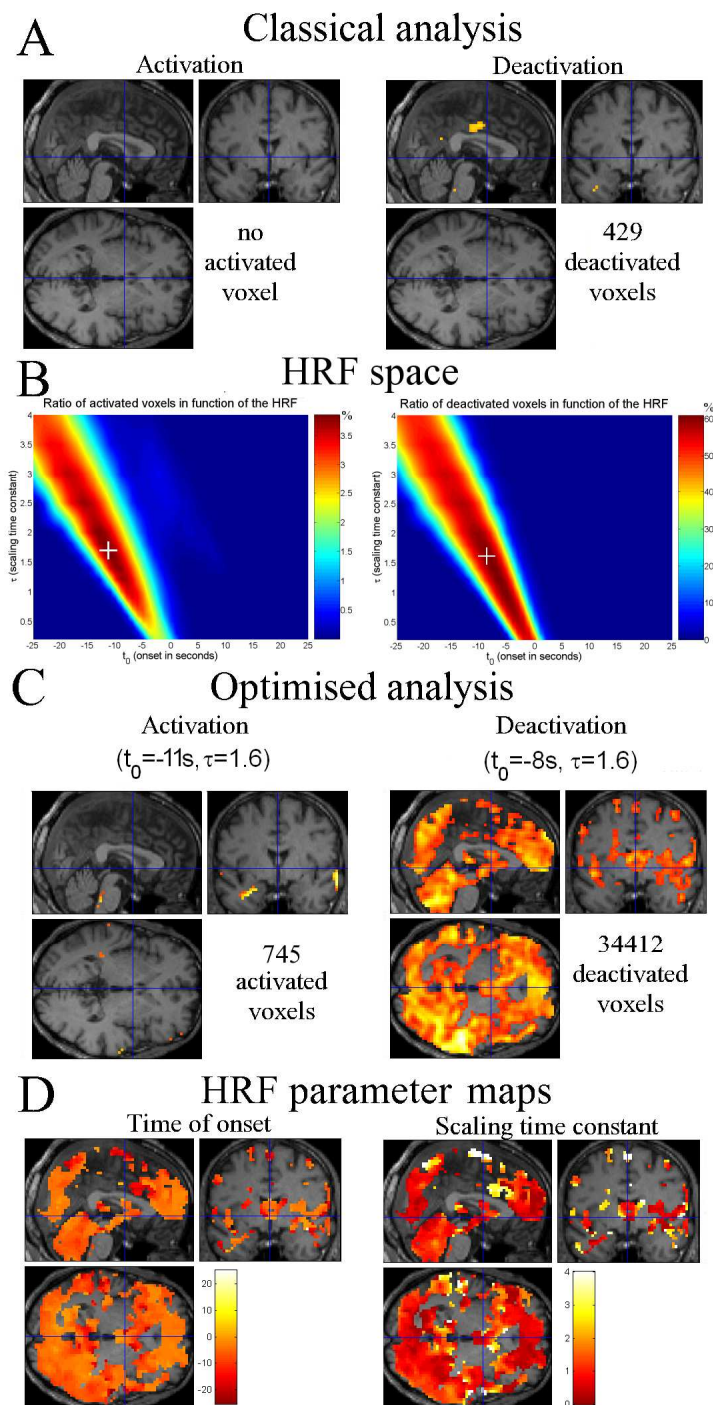
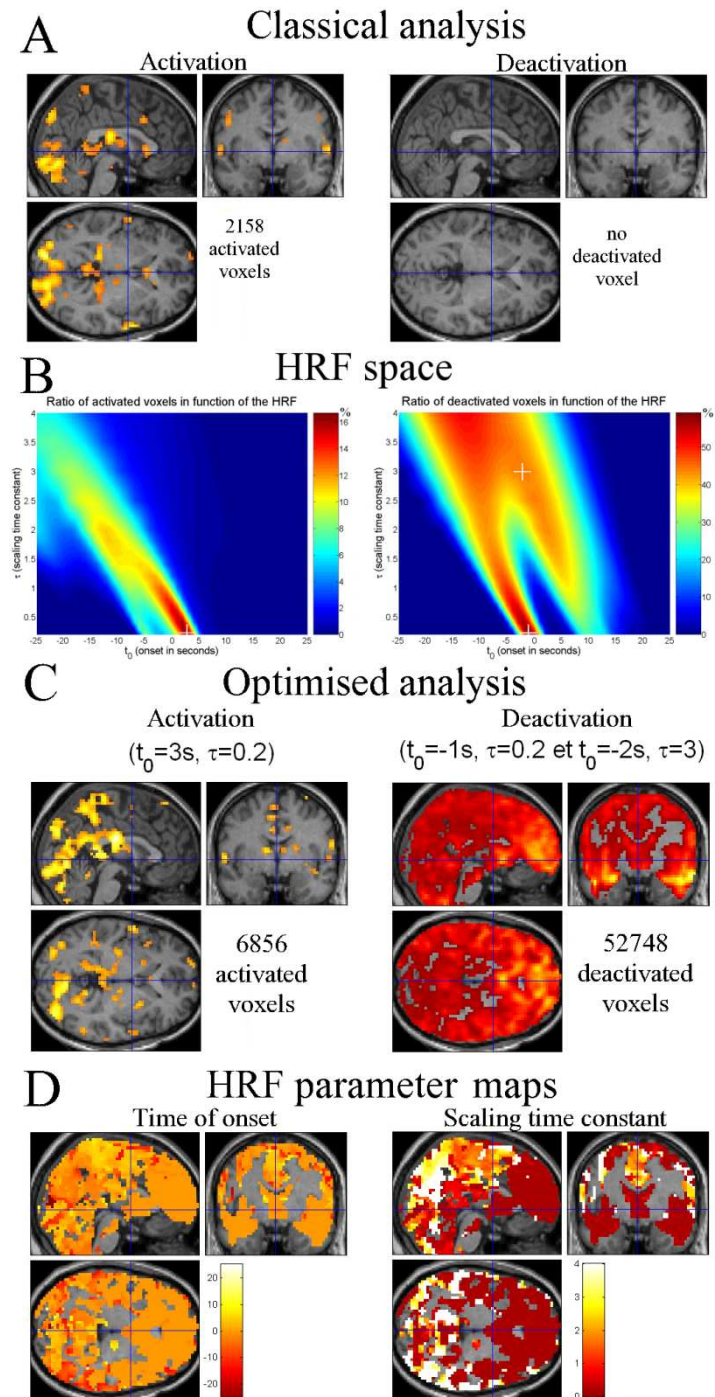


Figure 7:

Patient 3: absence epilepsy. Same format as Figure 5.



Conclusion

Dans cet article, nous avons évalué l'influence de l'altération du couplage neurovasculaire sur les résultats des examens IRMf/EEG simultanés chez les patients épileptiques. Nous avons proposé une méthode qui permet d'évaluer la fonction de réponse hémodynamique optimale.

Grâce à des données d'IRMf simulées, nous avons montré que notre méthode pouvait identifier aisément trois comportements hémodynamiques différents dans le cerveau au cours du même examen. Les tests sur des sujets sains réalisant des tâches motrices et visuelles nous ont permis de retrouver la réponse hémodynamique classique utilisée couramment en IRMf.

L'utilisation de cette méthode d'optimisation de la réponse hémodynamique sur trois patients épileptiques nous a permis d'accroître considérablement la sensibilité des examens. Pour un premier patient qui avait montré des résultats concordants lors de l'analyse classique, nous avons retrouvé sensiblement les mêmes résultats, tout en étant un peu plus robustes. Pour les deux autres patients pour qui nous n'avions pas trouvé d'activations significatives et concordantes en utilisant le modèle canonique, l'optimisation de la réponse hémodynamique nous a permis d'obtenir des activations étendues, significatives et concordantes avec leur type d'épilepsie.

La méthode présentée dans cet article nous a donc permis de dresser des conclusions sur des examens considérés comme non exploitables dans un premier temps. Elle met en évidence que les propriétés hémodynamiques peuvent être modifiées de façon importante dans les zones épileptiques.

Certaines études ont montré qu'il y avait une rupture de la barrière hémato-encéphalique pendant certaines crises d'épilepsie, surtout focales d'origine lésionnelle, et qu'un processus d'angiogénèse pouvait être observé dans les tissus épileptiques (notamment pour les scléroses hippocampiques)(Rigau et al., 2007). Ces phénomènes pourraient expliquer en partie pourquoi la fonction de réponse hémodynamique utilisée pour les études chez des sujets sains s'avère parfois inappropriée pour les zones épileptogènes. De plus, dans un modèle génétique de rat d'épilepsie absence, notre équipe a aussi identifié une variabilité hémodynamique importante, surtout au niveau du foyer cortical (David et al., Submitted). Ceci montre que les processus hémodynamiques sont probablement fortement modifiés en association d'une épilepsie.

L'utilisation d'une méthode permettant d'évaluer les propriétés de la réponse hémodynamique dans le cadre des acquisitions d'IRMf et d'EEG simultanés chez les patients épileptiques nous apparaît donc indispensable pour obtenir des résultats concluants et fiables.

CHAPITRE 8 : RÉSULTATS

La population de patients épileptiques qui a été recrutée lors de ce travail de thèse est très hétérogène (Tableau 8.1). Certains souffrent d'épilepsie généralisée alors que d'autres présentent une épilepsie focale localisée dans des régions cérébrale assez diverses. Nous pouvons toutefois distinguer trois grandes catégories de patients inclus.

Un premier groupe de patients souffre d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI) qui intègre, entre autres, les épilepsies absences. Un deuxième groupe est constitué par les patient ayant subi une déconnexion temporale et qui sont convoqués lors de leur suivi post-chirurgical. Parmi ces patients déconnectés, une partie est libre de crises alors que l'autre continue à avoir des crises. Le dernier groupe englobe tous les patients atteints d'épilepsie focale qui sont recrutés lors des évaluations préchirurgicales.

Patient	Age	Sexe	Type d'épilepsie
01	27	F	Déconnexion temporale gauche
02	23	H	Déconnexionsf temporale droite et frontale
03	24	F	Epilepsie absence de type juvénile
04	56	H	Epilepsie absence
05	39	F	Déconnexion temporale gauche
06	18	F	Epilepsie frontale droite
07	33	F	Déconnexion temporale droite
08	48	F	Déconnexion temporale droite
09	18	F	Syndrome de Rasmussen
10	31	F	Epilepsie réflexe gustative
11	58	M	Epilepsie généralisée idiopathique
12	44	F	Déconnexion temporale gauche
13	42	M	Déconnexion temporale gauche
14	13	F	Epilepsie généralisée idiopathique avec absences myocloniques
15	23	F	Epilepsie réflexe visuelle
16	44	F	Diagnostic non établi
17	50	F	Epilepsie absence
18	36	M	Epilepsie temporale droite
19	20	M	Atrophie de l'aire motrice supplémentaire gauche
20	28	M	Hémi-atrophie hémisphérique gauche
21	12	M	Dysplasie frontale
22	15	M	Epilepsie temporale gauche
23	10	M	Déconnexion temporale droite

Tableau 8.1 : Caractéristiques cliniques des patients inclus.

Étant donné que nous ne pouvons pas réaliser d'étude de groupe à cause du recrutement relativement faible de patients homogènes, et que présenter les résultats obtenus pour chaque patient serait long et rébarbatif, nous allons présenter les résultats obtenus chez quelques patients représentatifs du groupe complétant les résultats présentés dans le chapitre précédent.

1. Épilepsies Généralisées Idiopathiques (EGI)

Nous avons inclus dans ce groupe les patients souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique ne faisant pas de crises tonico-cloniques de façon régulière. Ces patients présentent généralement une activité rythmique, de fréquence inférieure ou égale à 3Hz, survenant par bouffées bilatérales, synchrones et visibles sur l'ensemble des électrodes de l'EEG. Nous nous sommes intéressés à ce type de patient car l'activité présente sur l'EEG est très ample et facilement identifiable même en présence d'artefacts. D'autre part, plusieurs études se sont intéressées à ce type d'épilepsie lors d'enregistrements d'IRMf/EEG simultanés, montrant une désactivation corticale très étendue parfois accompagnée d'une activation du thalamus et/ou du lobe occipital (Hamandi et al., 2006 ; Laufs et al., 2006 ; Salek-Haddadi et al., 2003). Cette cohorte de patients était donc pour nous l'occasion de valider nos développements méthodologiques sur la base de la reproductibilité des résultats obtenus dans la littérature.

Nous avons ajouté à ce groupe, la patiente 16, pour laquelle le diagnostic n'est pas formellement établi. Cette patiente présente des tremblements des membres supérieurs et son EEG montre de nombreuses décharges bilatérales, synchrones et généralisées se produisant par bouffées et dont la fréquence est légèrement inférieure à 3Hz. Toutefois, ces décharges ne semblent pas être corrélées au tremblement et sont similaires aux décharges enregistrées chez les patients souffrant d'EGI. Au vu de son EEG et des résultats obtenus, nous avons donc choisi d'associer cette patiente au groupe des patients présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

Parmi les six patients appartenant à ce groupe, deux d'entre eux n'ont pas présenté d'anomalies sur l'EEG pendant l'acquisition. Lors des tests réalisés hors de l'IRM juste avant l'acquisition, l'EEG de la patiente 17 ne comportait pas non plus d'activité de type épileptique, malgré une stimulation par hyperpnée qui favorise l'apparition de l'activité rythmique dans le cas des épilepsies absences. Ceci peut s'expliquer par une modification de son traitement médicamenteux entre la date d'inclusion et la date de l'examen. Pour le patient 4, chez qui l'activité rythmique était abondante lors des tests réalisés juste avant l'entrée de l'IRM, aucune anomalie n'a été détectée, malgré l'allongement du temps d'acquisition à 50 minutes au lieu des 30 minutes habituelles. Ceci peut s'expliquer par le fait que la survenue de crises d'absence peut être inhibée

par un environnement bruyant ou un climat de stress. C'est pourquoi tous les enregistrements pour ce type de patients ont été réalisés sur l'imageur clinique 1,5T qui est moins bruyant et plus convivial que l'imageur de recherche 3T.

Pour les autres patients, malgré la présence de nombreuses bouffées d'activité rythmique très ample, les résultats de ces examens lors de l'analyse classique ne se sont pas révélés concluants. Seulement deux patients présentent une désactivation assez étendue pour l'un (patient 16) et restreinte au lobe occipital pour l'autre (patient 14). Un troisième patient (patient 3) présente une activation thalamique et occipitale, mais pas de désactivation (Tableau 8.2).

Patient	IRM	EEG	Analyse classique	Analyse après optimisation de la FRH
3	1,5T	Ondes à 2,5-3Hz	Activation : 2158 voxels <i>thalamus, lobe occipital</i> Pas de désactivation	Activation ($t_0=3s$, $\tau=0,2$) : 6856 voxels <i>thalamus, lobe occipital</i> Désactivation ($t_0=-1s$, $\tau=0,2$ et $t_0=-2s$, $\tau=3$) : 52748 voxels <i>ensemble du cortex, thalamus</i>
4	1,5T	Rien		
11	1,5T	Ondes à 2-3Hz	Pas d'activation Désactivation : 429 voxels <i>non significative</i>	Activation ($t_0=-6s$, $\tau=0,9$) : 659 voxels <i>non significative</i> Désactivation ($t_0=-8s$, $\tau=1,6$) : 34412 voxels <i>lobe frontal, régions pariéto-occipitales, cervelet et thalamus</i>
14	1,5T	Ondes à 2,6Hz	Pas d'activation Désactivation : 100 voxels <i>lobe occipital</i>	Activation ($t_0=10s$, $\tau=0,2$) : 4028 voxels <i>régions fronto-pariétales</i> Désactivation ($t_0=13s$, $\tau=0,2$; $t_0=3s$, $\tau=0,5$ et $t_0=4s$, $\tau=2,5$) : 45904 voxels <i>ensemble du cortex, thalamus</i>
16	1,5T	Ondes à 2,8Hz	Activation : 590 voxels <i>suggestif d'artefacts de mouvement</i> Désactivation : 5188 voxels <i>lobes frontal, pariétal et temporaux (bilatéral)</i>	Activation ($t_0=-5s$, $\tau=0,2$) : 13808 voxels <i>régions pariéto-occipitales, thalamus</i> Désactivation ($t_0=-1s$, $\tau=0,2$) : 36911 voxels <i>grande majorité du cortex, cervelet, thalamus</i>
17	1,5T	Rien		

Tableau 8.2 : Résumé des résultats obtenus lors des analyses classiques et après optimisation de la FRH chez les patients assimilés au groupe des épilepsies généralisées idiopathiques ($p=0,005$, correction FDR).

Après optimisation de la réponse hémodynamique, une désactivation très étendue est obtenue pour tous les patients. Nous pouvons constater une activation thalamique pour deux patients. L'estimation des réponses hémodynamiques a donc considérablement augmenté la sensibilité de ces examens.

En examinant, les cartes donnant le pourcentage de voxels activés dans l'espace des FRHs (Fig. 8.1), nous constatons que les FRHs optimales sont souvent décalées par rapport à la FRH conventionnelle ($t_0 = 0s, \tau = 1$) et que deux comportements hémodynamiques très différents peuvent être discernés parmi les quatre patients étudiés.

Pour les patients 11 et 16, les FRHs optimales pour l'activation et la désactivation sont semblables mais en avance par rapport à la FRH canonique. Ainsi, l'activité hémodynamique semble précéder l'activité épileptique enregistrée sur l'EEG.

Le comportement hémodynamique des patients 3 et 14 est assez similaire mais beaucoup plus complexe. Ainsi, pour la désactivation, nous pouvons identifier plusieurs FRHs optimales activant les régions frontales pour la plus rapide et les régions pariétales et occipitales pour la réponse plus tardive. Pour l'activation, la FHR proposée se situe entre les FRHs optimales détectées pour la désactivation. Pour ces patients, nous avons donc trois comportements hémodynamiques optimaux modélisant une succession d'activations et désactivations.

Les résultats des patients 3 et 11 sont détaillés dans le chapitre précédent pour illustrer le processus d'optimisation de la réponse hémodynamique (Fig. 7.7 pour le patient 3 et Fig. 7.6 pour le patient 11).

2. Évaluations post-chirurgicales : patients déconnectés

La déconnexion temporelle est une intervention chirurgicale qui est une alternative à la résection. Cette technique a été développée au CHU de Grenoble pour minimiser les complications de la résection. L'inconvénient majeur de cette technique est la difficulté de pronostic à l'issue de l'intervention. En effet, le lobe déconnecté a toujours une activité épileptique qui peut être enregistrée sur l'EEG de surface. Il est alors difficile de dire si les pointes intercritiques enregistrées proviennent bien de la partie déconnectée ou s'il existe encore une zone irritative en dehors de celle-ci.

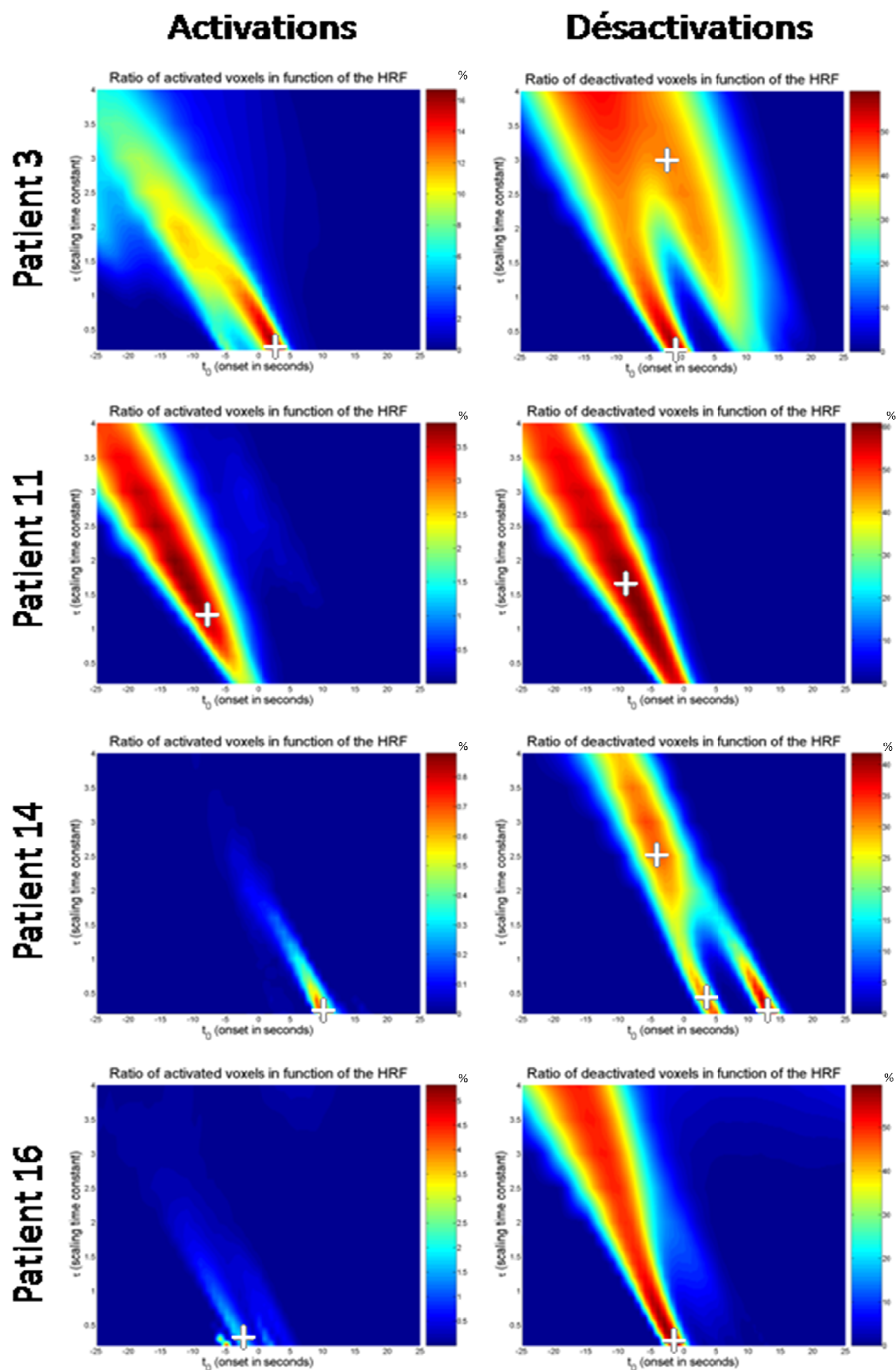


Fig. 8.1 : Optimisation des FRHs pour les patients assimilés au groupe des épilepsies généralisées idiopathiques. A gauche : pourcentage de voxels activés dans l'espace des FRHs pour l'activation. A droite : pourcentage de voxels activés dans l'espace des FRHs pour la désactivation.

Nous avons recruté, lors des évaluations post-chirurgicales, des patients ayant subi une déconnexion. Ce groupe de patients est particulièrement intéressant pour valider les enregistrements simultanés de l'IRMf et de l'EEG car si le patient est libre de crises, nous pouvons espérer obtenir une activation limitée au lobe déconnecté alors que si le patient fait encore des crises, les activations devraient s'étendre au-delà de la déconnexion. L'IRMf/EEG pourrait alors être utilisé lors des évaluations post-chirurgicales pour se prononcer sur le pronostic de l'intervention.

Les résultats obtenus lors de l'enregistrement simultané de l'IRMf/EEG chez 8 patients déconnectés montrent que la localisation de l'activité intercritique et le pronostic n'est pas aussi simple que nous l'espérions (Tableau 8.3).

Les pointes enregistrées chez les patients déconnectés ont généralement une amplitude assez faible. Leur identification lors d'un enregistrement simultané avec l'IRMf est donc délicate d'autant plus que les régions temporales sont souvent favorables aux artefacts cardiaques. Les résidus d'artefacts cardiaques peuvent alors s'apparenter à une pointe intercritique et l'amplitude et/ou la morphologie des pointes peuvent être altérées par les algorithmes de correction. De plus, à distance de l'intervention (plusieurs mois ou plusieurs années dans cette étude), la fréquence et l'amplitude des pointes ont tendance à diminuer.

Ainsi, pour un patient (patient 1), aucune pointe intercritique n'a pu être identifiée dans les données EEG/IRMf ou lors du test réalisé juste avant l'enregistrement simultané. Pour une majorité de patients, les pointes étaient difficilement visibles après correction des artefacts ou pas assez nombreuses pour obtenir une activation en IRMf. Pour ces patients, nous avons donc utilisé l'activité de type delta qui est souvent présente sur l'EEG au niveau des régions déconnectées.

Le patient 2 présente de très nombreuses pointes intercritiques. Pourtant, aucune activation n'a pu être obtenue avec la FRH canonique ou après optimisation de la FRH, malgré la persévérance de crises régulières. Pour ce patient, il est possible que l'activité intercritique abondante (une pointe toutes les 3 secondes en moyenne) entraîne une activation continue de la zone irritative qui ne peut plus être discernable par IRMf (faible variance des signaux IRMf due au lissage hémodynamique qui agit comme un filtre passe-haut).

Enfin, des artefacts dus à la présence de liquide céphalo-rachidien autour du lobe déconnecté s'ajoutent aux artefacts de susceptibilité magnétique habituellement observés lors des acquisitions fonctionnelles au niveau du lobe temporal. Nous pouvons parfois constater une atrophie ou une diminution du signal IRM au niveau du lobe déconnecté. De plus, ce type de patients étant très rare, aucune étude ne s'est intéressée aux propriétés hémodynamiques et neuronales de cette région déconnectée. Il est donc difficile de prévoir les conséquences sur les enregistrements réalisés.

Patient	IRM	EEG	Analyse classique	Analyse après optimisation de la FRH
1	3T	Rien		
2	3T	Pointes fronto-temporales droites	Pas d'activation Pas de désactivation	Pas d'activation Pas de désactivation
5	3T	Rythme delta en temporal gauche (1,5-3Hz)	Pas d'activation Pas de désactivation	Activation ($t_0=-11s$, $\tau=4$) : 1993 voxels <i>lobes temporal gauche (au dessus de la déconnexion), temporal droit et frontal</i> Pas de désactivation
7	3T	Rythme delta en temporal droit (2-4Hz)	Activation : 3356 voxels <i>lobe déconnecté, régions pariéto-frontales</i> Pas de désactivation	Activation ($t_0=1s$, $\tau=0,5$) : 16209 voxels <i>lobe déconnecté, régions pariéto-occipitales</i> Désactivation ($t_0=3s$, $\tau=1,4$) : 25497 voxels <i>étendue à l'ensemble du cortex mais plus robuste au niveau des aires motrices primaires et du thalamus</i>
8	3T	Rythme thêta en temporal droit (3-6Hz)	Pas d'activation Désactivation : 16345 voxels <i>thalamus, régions pariéto-occipitales et fronto-temporales</i>	Activation ($t_0=18s$, $\tau=3$) : 23944 voxels <i>lobe déconnecté, régions frontales et occipitales</i> Désactivation ($t_0=-11s$, $\tau=2$) : 17630 voxels <i>Régions parito-frontales et occipitales</i>
12	1,5T	Pointes fronto-temporales gauches	Pas d'activation Pas de désactivation	Pas d'activation Pas de désactivation
13	1,5T	Pointes fronto-temporales gauches	Activation : 3958 voxels <i>lobes temporaux (bilatéral), aires motrices primaires et supplémentaires</i> Désactivation : 71 voxels <i>non significatif</i>	Activation ($t_0=0s$, $\tau=0,7$) : 7115 voxels <i>lobes temporaux (bilatéral), aires motrices primaires et supplémentaires</i> Désactivation ($t_0=0s$, $\tau=1$) : 71 voxels <i>non significatif</i>
23	1,5T	Rythme delta et thêta en fronto-temporal droit (2-7Hz)	Pas d'activation Pas de désactivation	Activation ($t_0=-4s$, $\tau=1$) : 4321 voxels <i>régions frontale inférieure droite et centrale</i> Désactivation ($t_0=-3s$, $\tau=0,8$) : 6705 voxels <i>régions fronto-pariétale et fronto-temporale droite (de part et d'autre de la déconnexion)</i>

Tableau 8.3 : Résumé des résultats obtenus lors des analyses classiques et après optimisation de la FRH chez les patients déconnectés ($p=0,005$, correction FDR).

Malgré ces difficultés, nous avons obtenu de nombreuses activations lors des analyses classiques et après optimisation de la FRH chez quelques patients. Toutefois ces activations sont rarement limitées au lobe déconnecté, même pour les patients ne faisant plus de crises depuis l'intervention. C'est le cas du patient 7, pour lequel nous avons extrait un rythme lent de type delta localisé au niveau des électrodes temporales droites. Lors de l'analyse avec la FRH canonique et une FRH optimisée, nous obtenons une activation d'une grande partie du lobe déconnecté qui s'accompagne aussi par une activation assez étendue des régions pariéto-frontales (Fig. 8.2).

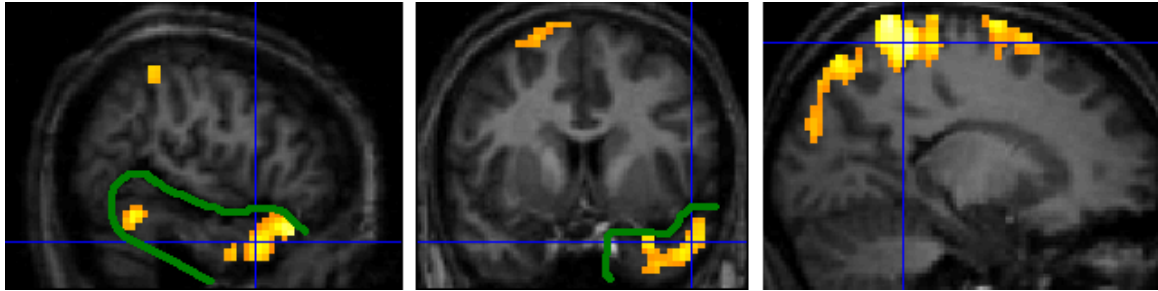


Fig. 8.2 : Activation obtenue avec la FRH canonique chez le patient 7 ($p < 0,005$, correction FDR). Le lobe temporal droit, déconnecté (en vert), est en partie activé ainsi qu'une partie du lobe pariétale.

Pour les patients présentant toujours des crises, nous obtenons généralement des activations en dehors du lobe déconnecté. Ceci concerne notamment le patient 23, qui, depuis sa déconnexion, présente des crises pendant le sommeil. Son EEG montre une activité de type delta localisée au niveau de la région fronto-temporale droite. L'examen IRMf/EEG a mis en évidence une activation frontale inférieure droite se situant au dessus du lobe déconnecté et une désactivation frontale se situant de part et d'autre de la déconnexion (Fig. 8.3).

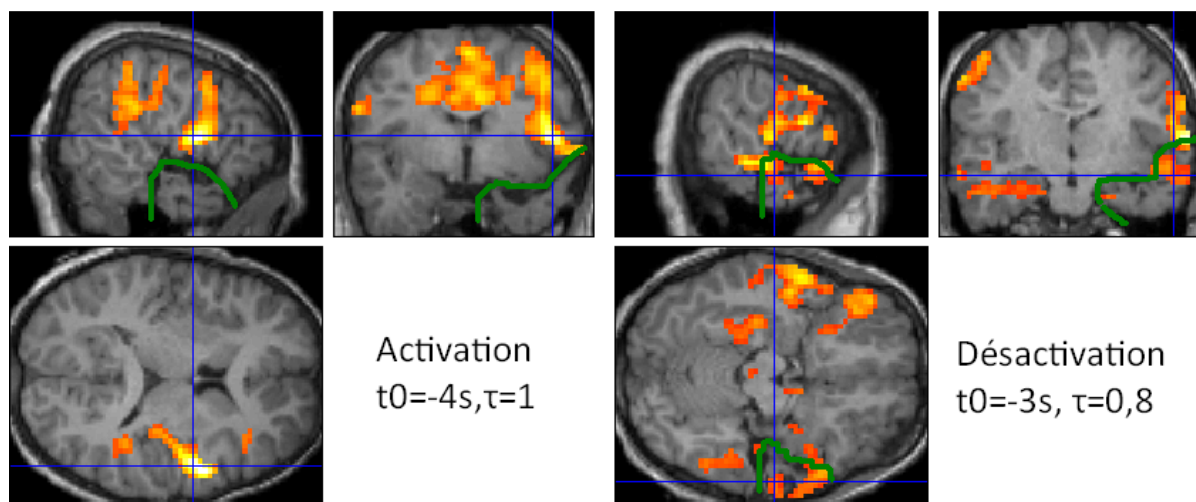


Fig. 8.3 : Activation et désactivation obtenues après optimisation de la FRH chez le patient 23 ($p < 0,005$, correction FDR). Le lobe déconnecté (en vert) n'est pas activé mais partiellement désactivé.

L'étude post-chirurgicale des déconnexions temporales par IRMf/EEG est donc difficile. Contrairement à ce que nous espérions, les examens réalisés chez ce type de patients ne permettent pas de dresser des conclusions sur la fiabilité des activations en IRMf/EEG car les rares fois où des pointes intercritiques ont pu être correctement identifiées, les activations obtenues n'étaient pas assez robustes pour être significatives. La plupart des examens ont donc été analysés avec l'extraction d'une activité lente pathologique qui n'est pas forcément limitée à la zone irritative.

Cependant, les données recueillies pendant ce travail de thèse permettront d'investiguer les propriétés spatio-temporelles des signaux hémodynamiques en absence de couplage neuronal, ceci indépendamment de la présence d'activité épileptique. Cette thématique centrée autour de l'estimation de la connectivité fonctionnelle cérébrale par IRMf n'a pas été abordée dans cette thèse par manque de temps, mais nul doute que nos données originales permettront de mettre en évidence des propriétés intéressantes pour la communauté.

3. Évaluations préchirurgicales : épilepsies focales

Les patients qui constituent ce groupe souffrent d'épilepsie focale et sont inclus dans le cadre des évaluations préchirurgicales. L'IRMf/EEG doit alors pouvoir compléter les examens visant à évaluer la localisation de la zone épileptogène. La localisation des foyers épileptiques est assez variée suivant les patients inclus (Tableau 8.4).

Après optimisation de la FRH, nous avons obtenu une activation et/ou désactivation concordante pour tous les patients qui composent ce groupe. Toutefois, les activations obtenues sont généralement beaucoup plus étendues que la localisation présumée du foyer, activant probablement les régions en relation avec le foyer épileptique. Il est alors très difficile, sur la base de l'IRMf/EEG uniquement, de déterminer la région à cibler préférentiellement lors de la chirurgie résective.

Nous allons détailler les résultats obtenus chez trois patients montrant des activations représentatives. De plus, les résultats obtenus chez le patient 6, souffrant d'épilepsie frontale, ont été présentés dans le chapitre précédent (Fig. 7.5).

Patient	IRM	EEG	Analyse classique	Analyse après optimisation de la FRH
6	3T	Rythme delta en fronto-temporal droit (1,5-3Hz)	Activation : 4151 voxels <i>éparses et discordantes</i> Désactivation : 12800 voxels <i>régions frontales avec prédominance à droite, régions pariétales</i>	Activation ($t_0=1s, \tau=0,7$) : 5353 voxels <i>éparses et discordantes</i> Désactivation ($t_0=-4s, \tau=2$) : 18963 voxels <i>régions frontales avec prédominance à droite, régions pariétales</i>
9	1,5T	Rythme delta très ample, synchrone et bilatéral (2-4Hz)	Pas d'activation Pas de désactivation	Activation ($t_0=-25s, \tau=6$) : 798 voxels <i>temporal droite</i> Désactivation ($t_0=-1s, \tau=0,2$) : 13156 voxels <i>régions fronto-temporales droites, désactivations assez étendues au niveau du lobe sain et aux régions fonctionnelles du lobe atteint</i>
10	3T	Rythme delta et thêta en temporal droit (2-7Hz)	Activation : 161 voxels <i>non significative</i> Pas de désactivation	Activation ($t_0=1s, \tau=0,3$) : 3456 voxels <i>régions fronto-pariétales bilatérales, insula droite, lobe occipital</i> Désactivation ($t_0=-2s, \tau=0,3$) : 1001 voxels <i>régions frontales bilatérales</i>
15	1,5T	Activité rythmique à 3Hz par bouffée, très étendue et bilatérale	Pas d'activation Pas de désactivation	Activation ($t_0=-1s, \tau=0,3$) : 474 voxels <i>lobe occipital</i> Désactivation ($t_0=-1s, \tau=0,2$) : 31 voxels <i>non significative</i>
18	1,5T	Pointes fronto-temporales droites	Activation : 3687 voxels <i>régions pariétales, occipitales et frontales</i> Pas de désactivation	Activation ($t_0=-13s, \tau=4$) : 23346 voxels <i>régions pariétales occipitales, et fronto-temporales (plus particulièrement à droite)</i> Pas de désactivation
19	1,5T	Crises infra-cliniques : activité delta (2-4Hz) d'origine fronto-centrale qui se ralentit progressivement en se généralisant	Activation : 1454 voxels <i>régions frontales médianes et frontales gauches</i> Pas de désactivation	Activation ($t_0=-25s, \tau=2$) : 8401 voxels <i>régions frontales médianes, frontales gauches, fronto-temporales gauches et thalamus gauche</i> Désactivation ($t_0=2s, \tau=4$) : 4093 voxels <i>régions frontales médianes et fronto-temporales bilatérales</i>
		Pointes fronto-centrales	Pas d'activation Désactivation : 1288 voxels <i>lobe frontal médian</i>	Activation ($t_0=-25s, \tau=4$) : 87 voxels <i>non significative</i> Désactivation ($t_0=-19s, \tau=4$) : 13863 voxels <i>lobe frontal médian, régions fronto-temporales</i>
20	1,5T	Rien		
21	1,5T	Rythme thêta prédominant en frontal bilatéral (3-6Hz)	Activation : 11619 voxels <i>large activation frontale entourant la dysplasie, lobe occipital</i> Pas de désactivation	Activation ($t_0=0s, \tau=1$) : 11619 voxels <i>large activation frontale entourant la dysplasie, lobe occipital</i> Désactivation ($t_0=-1s, \tau=6$) : 955 voxels <i>régions frontales</i>
22	1,5T	Rythme gamma en temporal gauche	Pas d'activation Pas de désactivation	Activation ($t_0=-25s, \tau=2,5$) : 658 voxels <i>lobe occipital, temporal gauche</i> Désactivation ($t_0=-25s, \tau=3,5$) : 7610 voxels <i>régions frontales, insula et lobe temporal gauche</i>

Tableau 8.4 : Résumé des résultats obtenus lors des analyses classiques et après optimisation de la FRH chez les patients souffrant d'épilepsie focale ($p=0,005$, correction FDR).

Patient 15

Ce patient présente une photosensibilité aux patterns rayés. Son EEG montre de larges bouffées d'ondes bilatérales et synchrones à 3Hz apparaissant lorsque le patient fixe des motifs composés de rayures.

Pour favoriser l'apparition de cette activité intercritique pendant l'examen, nous avons projeté une succession de motifs rayés. Après extraction de l'activité rythmique induite à 3Hz, l'analyse avec la réponse hémodynamique canonique n'a fournit aucune activation. Après optimisation de la FRH, nous avons obtenu une activation restreinte au lobe occipital (Fig. 8.4).

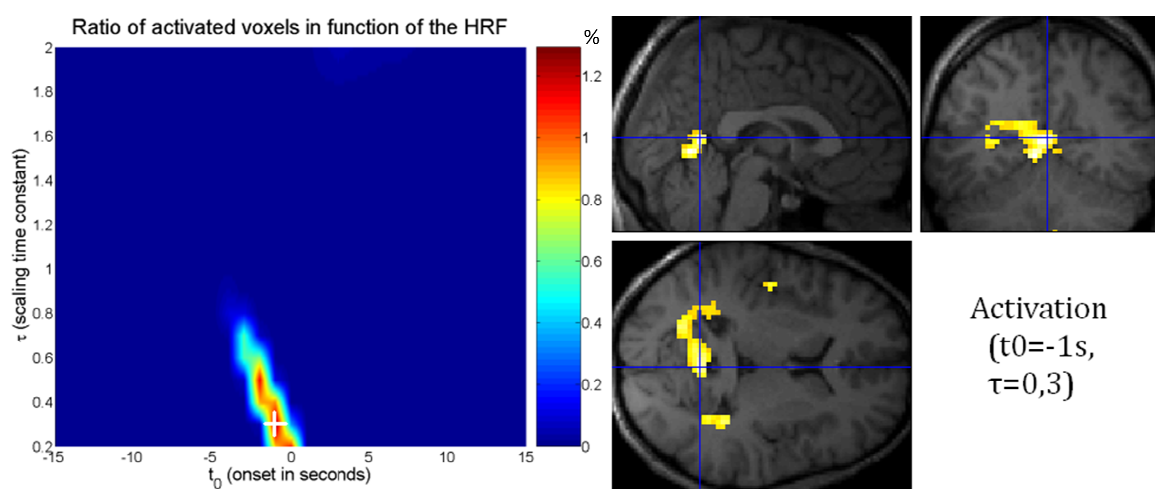


Fig. 8.4 : Activation obtenue après optimisation de la FRH chez le patient 15 ($p < 0,005$, correction FDR).

Patient 21

L'IRM du patient 21 dévoile une dysplasie frontale qui est supposée être à l'origine des crises. L'EEG montre des ondes lentes assez amples localisées dans les régions frontales.

Lors de l'IRMf/EEG, nous obtenons une activation assez étendue qui entoure la dysplasie confirmant l'hypothèse initiale. Néanmoins, nous obtenons une activation qui s'étend jusqu'au lobe occipital qui ne peut pas être expliquée par la présence de la dysplasie et qui ne semble pas être à l'origine des ondes amples localisées sur l'EEG. Nous supposons donc que cette région est connectée avec la zone entourant la dysplasie qui reste le meilleur candidat comme zone épileptogène (Fig. 8.5). Pour ce patient, l'optimisation de la FRH a montré que la FRH optimale correspond à la réponse canonique. Il n'y a donc visiblement pas de modification hémodynamique notable concernant la région épileptogène pour ce patient.

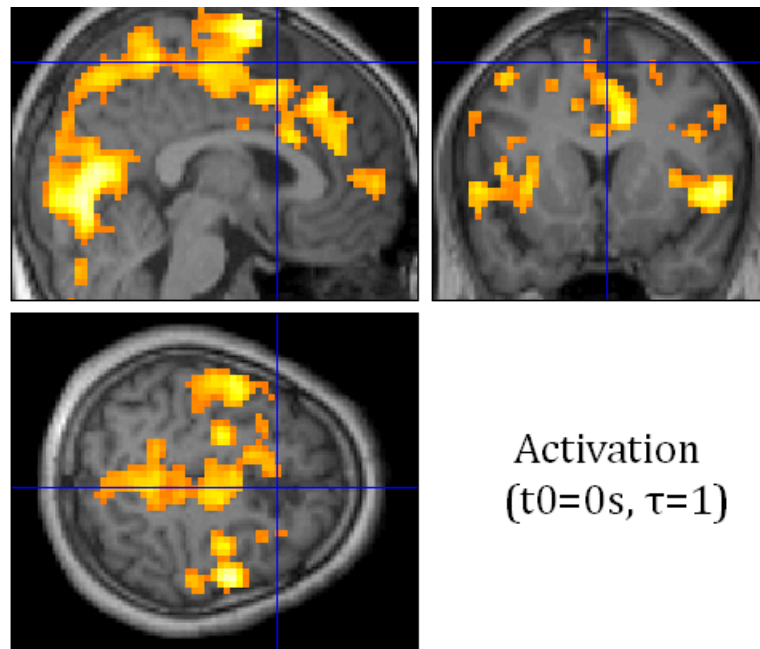


Fig. 8.5 : Activation obtenue avec la FRH canonique chez le patient 21 ($p < 0,005$, correction FDR).

Patient 19

Ce patient présente une atrophie de l'aire motrice supplémentaire à l'IRM qui se traduit cliniquement par une activité motrice anormale de l'hémicorps droit. Nous pouvons identifier à l'EEG de nombreuses pointes et pointe-ondes sur la région frontale paramédiane située en regard de l'anomalie détectée à l'IRM.

Pendant l'acquisition simultanée de l'EEG et de l'IRMf, de nombreuses pointes ont pu être identifiées ainsi que plusieurs crises sans manifestations cliniques. Ces crises sont caractérisées par des ondes lentes (4Hz) qui prennent naissance dans les régions frontales et qui se propagent aux autres régions tout en se ralentissant (jusqu'à 2Hz).

Nous avons donc réalisé deux types d'analyse pour localiser les anomalies critiques et intercritiques. L'analyse basée sur les crises infra-cliniques a révélé une activation très robuste de la face médiane du lobe frontal ainsi que de la partie gauche du lobe frontal confirmant la localisation du foyer épileptique estimée à partir des enregistrements EEG. Nous pouvons noter en observant l'espace des FRHs que la réponse hémodynamique précède la survenue de la crise de plusieurs secondes. Nous obtenons aussi une désactivation frontale dont la réponse hémodynamique est, cette fois-ci, beaucoup plus lente que pour l'activation (Fig. 8.6).

L'analyse des pointes intercritique a mis en évidence une désactivation robuste des régions frontales qui est en partie superposable aux régions activées pendant les crises (Fig. 8.7).

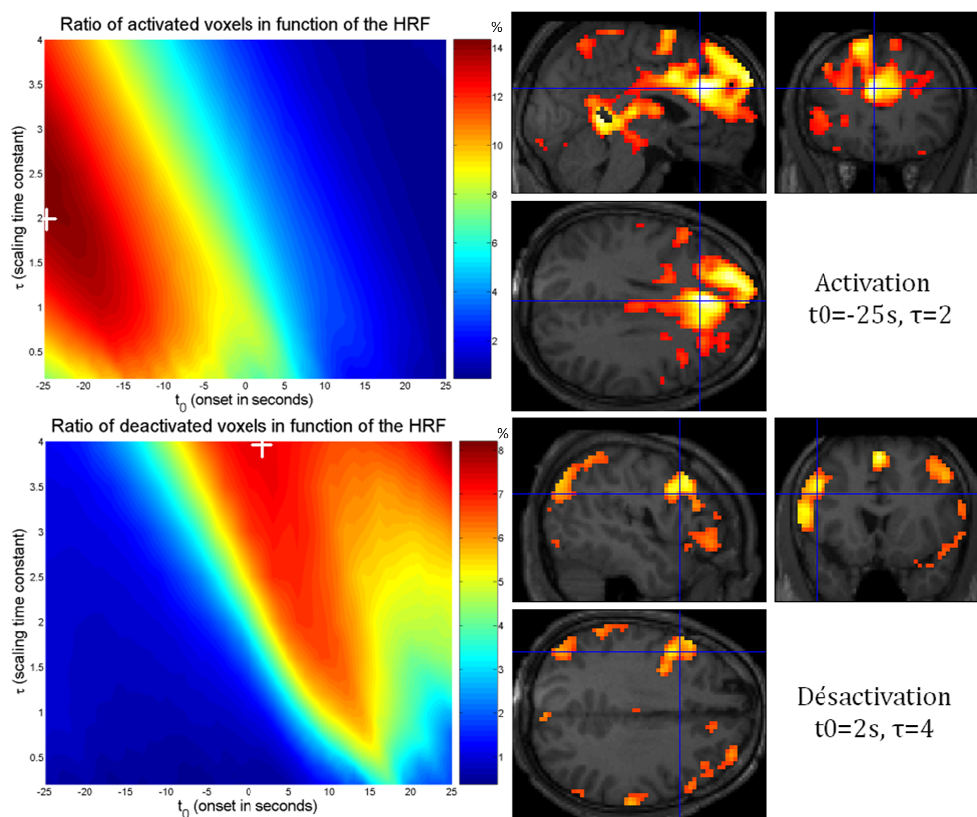


Fig. 8.6 : Activation et désactivation obtenues pendant les crises infra-cliniques chez le patient 19 ($p < 0,005$, correction FDR).

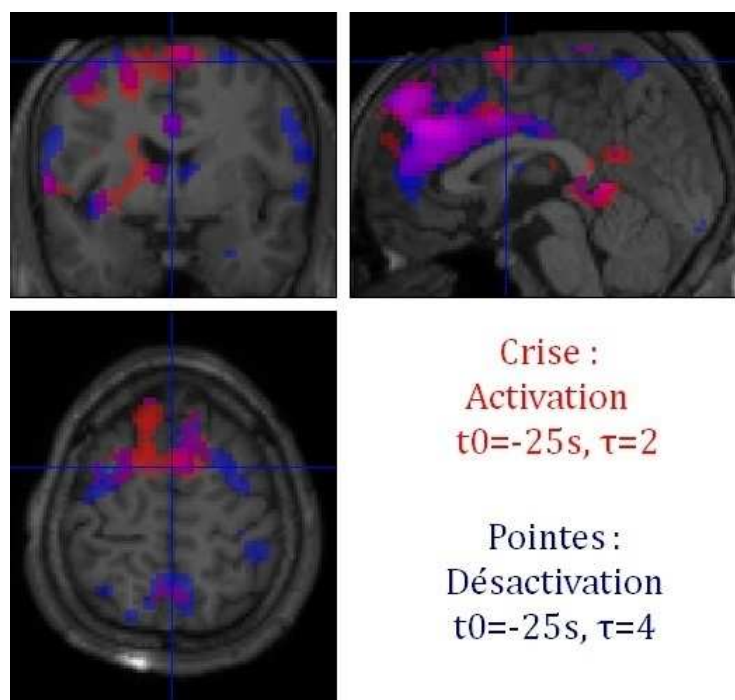


Fig. 8.7 : Activation générée par les crises infra-cliniques (en rouge) et désactivation induite par les pointes intercritiques (en bleu) chez le patient 19 ($p < 0,05$, correction FWE). Les régions de couleur violette correspondent aux régions à la fois activées par les crises infra-cliniques et désactivées par les pointes intercritiques.

Les enregistrements simultanés réalisés chez les patients souffrant d'épilepsies focales ont permis d'activer les régions supposées être le siège de l'activité épileptique. Toutefois, ces activations sont souvent assez étendues et peuvent concerner des régions distantes du foyer qui sont vraisemblablement en relation directe ou indirecte avec la zone épileptogène. L'interprétation des cartes d'activations est donc difficile si la localisation du foyer est totalement inconnue.

4. Cartographies des aires fonctionnelles chez les patients

Pour certains patients, inclus lors des évaluations préchirurgicales ou de leur suivi post-chirurgical, nous avons réalisé des tests cognitifs complétant l'acquisition simultanée de l'EEG et de l'IRMf. Pour les patients pour lesquels une intervention est programmée, ces tests permettent de cartographier les aires fonctionnelles situées à proximité du foyer épileptique et qui doivent être préservées pendant la chirurgie. Pour les patients ayant subi une intervention chirurgicale, ces tests sont l'occasion de vérifier la récupération des fonctions potentiellement altérées par l'intervention et d'observer les mécanismes de plasticité mis en jeu.

a. Patient 19 : aires motrices

Pour ce patient présentant des troubles moteurs de l'hémicorps droit, nous avons réalisé un test moteur en IRMf pendant lequel le sujet avait pour instruction de bouger le pied droit lorsqu'il le lui était indiqué par l'intermédiaire de l'écran. Les aires motrices activées par cette tâche sont voisines des zones activées par les crises infra-cliniques (Fig. 8.8).

b. Patient 15 : aires visuelles

Chez ce patient, nous avons complété l'acquisition simultanée par des tâches visuelles pour localiser les régions corrélées avec l'activité épileptique par rapport aux aires visuelles primaires. Les activations occipitales obtenues lors de l'IRMf/EEG se situent à proximité des aires visuelles activées par cette tâche (Fig. 8.9).

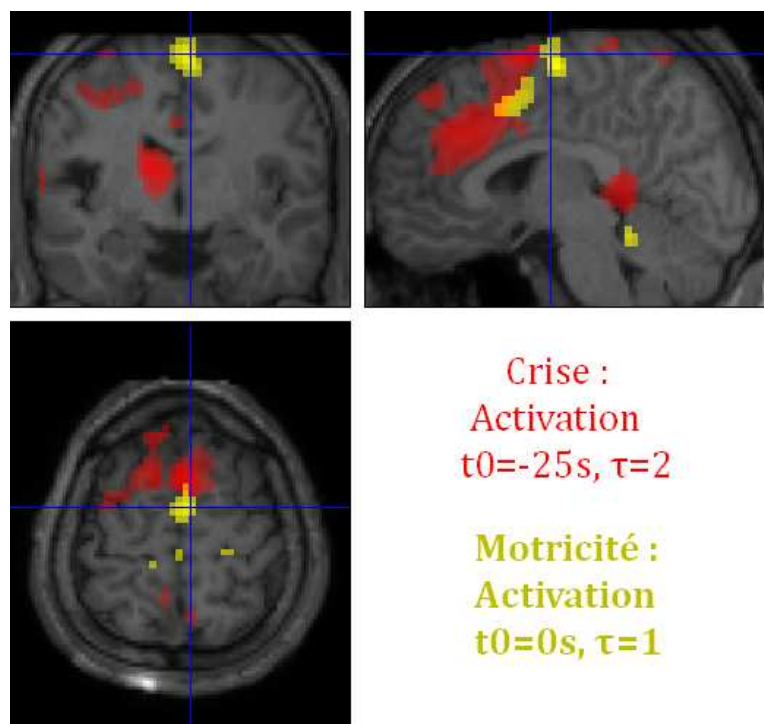


Fig. 8.8 : Activations générées par les crises infra-cliniques (en rouge) et par la tâche motrice (en jaune) chez le patient 19 ($p < 0,05$, correction FWE). Les régions de couleur orange correspondent aux régions à la fois activées par les crises infra-cliniques et les mouvements du pied.

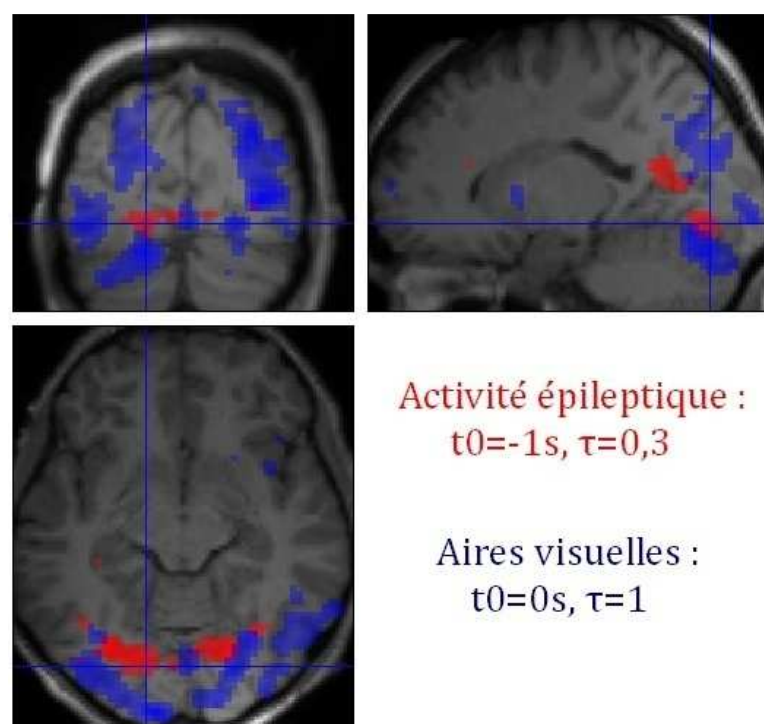


Fig. 8.9 : Activations générées par l'activité épileptique (en rouge) et par la tâche visuelle (en bleu) chez le patient 15 ($p < 0,001$, non corrigé). Les régions de couleur violette correspondent aux régions à la fois activées par l'activité épileptique et la stimulation visuelle.

c. Patient 10 : aires gustatives

Ce patient souffre d'une épilepsie réflexe de type gustatif. Nous avons donc mis au point un test pour cartographier les aires primaires gustatives.

Assez peu d'études ont été réalisées en IRMf du goût car c'est une tâche délicate à mettre en place dans un aimant (Jabbi et al., 2007 ; Marciani et al., 2006 ; Ogawa et al., 2005 ; Smits et al., 2007). Lors de ces études, des activations ont été localisées au niveau de l'insula, de l'amygdale, du lobe frontal et de l'opercule pariétal qui constituent le cortex gustatif primaire. A 3T, Smits et collaborateurs ont obtenu, en plus, une activation du cortex orbito-frontal qui constitue le cortex gustatif secondaire (Smits et al., 2007).

Les principales difficultés pour la réalisation d'une telle tâche sont les mouvements associés à la déglutition et l'acheminement du liquide jusqu'à la bouche. Nous avons utilisé du sirop pour la condition expérimentale et de l'eau pour la condition de contrôle. Nous avons donc réalisé un dispositif assez simple composé de deux circuits distincts assurant l'acheminement et l'injection d'une petite quantité de liquide (1 cm^3 à chaque injection) dans la bouche du sujet. Ce système utilise deux seringues par lesquelles il est possible d'injecter, manuellement, dans le circuit la quantité d'eau ou de sirop nécessaire. Des tuyaux assez fins et de deux mètres de longueur assurent ensuite le transport de ce liquide jusqu'à la bouche du sujet dans laquelle deux embouts fabriqués avec des pailles garantissent un minimum de confort.

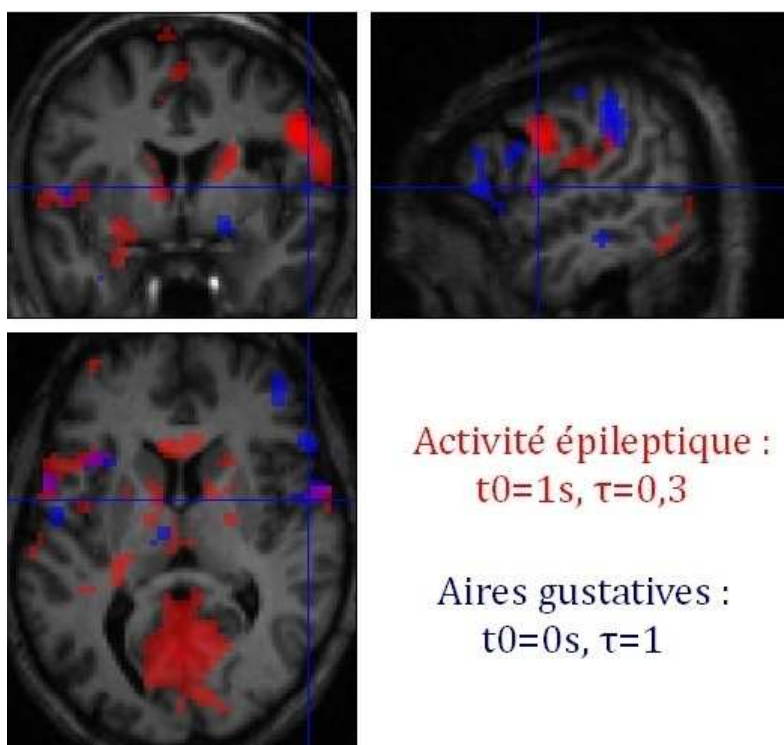


Fig. 8.10 : Activations générées par l'activité épileptique (en rouge) et par la tâche gustative (en bleu) chez le patient 10 ($p<0,001$, non corrigé). Les régions de couleur violette correspondent aux régions à la fois activées par l'activité épileptique et la stimulation gustative.

Le protocole utilisé consiste en 4 alternances de 3 injections d'eau et de 3 injections de sirop. Chaque injection se déroule sur 4 temps de répétition (12 secondes). Pendant les 3 premières secondes un avertissement est affiché pour prévenir le sujet que du liquide va être injecté. Le liquide (eau ou sirop) est injecté à la fin de ces 3 secondes. Le sujet a l'instruction de garder ce liquide en bouche jusqu'à l'apparition du message lui indiquant de déglutir (6 secondes après l'injection). Ce protocole nous permet de contrôler le moment de la déglutition et la durée pendant laquelle le sujet garde le sirop en bouche.

Grâce à ce test, nous avons obtenu des activations assez éparées au niveau du lobe frontal et de l'insula (Fig. 8.10). La faiblesse de ces activations peut s'expliquer par le fait que nous avons utilisé un paradigme assez simple qui possède plusieurs inconvénients : le goût de sirop reste en bouche même après la déglutition et l'eau utilisée pour la condition de repos n'est pas totalement dépourvue de goût.

d. Patient 1 : aires d'encodage mnésique

L'acquisition simultanée pour ce patient a été réalisée dans le cadre des évaluations post-chirurgicales. Celui-ci a été déconnecté au niveau du lobe temporal droit et ne fait plus de crises depuis l'intervention. Nous avons souhaité étudier l'implication de l'hippocampe controlatéral non déconnecté dans les processus d'encodage mnésique. Nous avons alors choisi d'effectuer un test d'encodage mnésique utilisant des scènes visuelles. Les activations obtenues sont alors restreintes à l'hippocampe gauche qui gère seul l'encodage des scènes visuelles (Fig. 8.11).

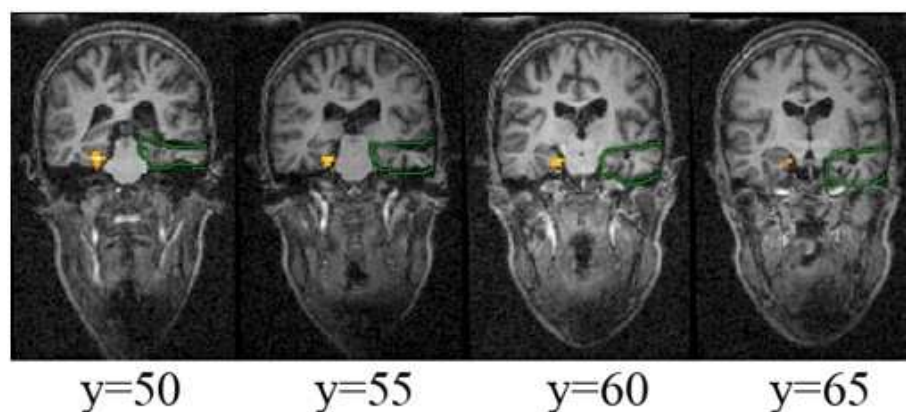


Fig. 8.11 : Activation hippocampique gauche chez le patient 1 déconnecté (en vert) au niveau du lobe temporal ($p < 0,005$, correction FDR).

La réalisation de tests cognitifs en complément de l'acquisition simultanée de l'IRMf et de l'EEG permet de localiser, sur la même carte, les aires fonctionnelles à préserver pendant la chirurgie et les zones liées à l'activité épileptique enregistrée sur l'EEG.

CHAPITRE 9 : DISCUSSION

Avant de conclure, nous allons revenir sur les points stratégiques, de l'acquisition et du traitement des examens simultanés d'IRMf/EEG, chez les patients épileptiques, qui permettent d'accroître les performances de cette technique. Nous aborderons ensuite les limites et les améliorations envisageables pour ce type d'examen avant de proposer quelques orientations et alternatives complémentaires pour la localisation non invasive des réseaux épileptiques.

1. Acquisition simultanée de l'EEG et de l'IRMf : une prouesse technique ?

L'enregistrement de l'EEG dans un environnement aussi hostile que le milieu magnétique de l'IRM relève du défi et requiert beaucoup de rigueur et de précautions pour obtenir un signal de bonne qualité tout en assurant le confort et la sécurité du patient.

a. Confort et sécurité du patient

Le confort du patient est un élément primordial pour obtenir des enregistrements de qualité optimale car celui-ci doit rester allongé dans l'IRM sans bouger pendant toute la durée de l'examen afin de limiter les artefacts. En effet, les moindres mouvements du patient dans le champ magnétique auront des effets considérables sur la qualité du signal EEG et peuvent compromettre la détection des anomalies sur l'EEG. Il est donc essentiel d'immobiliser parfaitement la tête du patient à l'aide de mousses déformables et idéalement d'un coussin à vide d'air et de veiller à ce que rien ne gêne l'appui de la tête. Si le patient est mal installé, il risque de bouger et de se focaliser sur la gêne occasionnée.

Le confort du patient passe aussi par sa condition psychologique. Si le patient est détendu et confiant, il sera dans une condition plus favorable à la survenue d'anomalie épileptique sur l'EEG. Si le patient est stressé, son activité électro-physiologique peut être modifiée allant jusqu'à l'inhibition de l'activité intercritique. C'est probablement une des raisons qui expliquent pourquoi, en général, il y a moins d'évènements intercritiques dans les enregistrements obtenus dans l'IRM qu'en dehors. Il est donc préférable d'utiliser un scanner pas trop bruyant et plutôt accueillant, mais aussi de préparer le patient en lui expliquant clairement le déroulement de l'examen afin de le rassurer.

Il faut aussi noter que travailler avec des patients épileptiques est assez particulier. De par leur maladie invalidante et de longue durée, il arrive souvent de rencontrer des personnes qui ont perdu toute motivation pour « subir » un nouvel examen ou qui présente un déficit mental rendant difficile le déroulement des examens. Dans ces conditions, il est délicat de procéder à des cartographies fonctionnelles précises.

b. Précautions nécessaires à la limitation des artefacts

Pour que les résultats de l'acquisition simultanée de l'IRMf et de l'EEG soient significatifs et cohérents, il faut porter la plus grande attention à chacun des détails qui peuvent permettre d'améliorer la qualité des enregistrements.

Il est donc nécessaire de prendre le temps d'installer de façon optimale le patient dans l'IRM, mais aussi de veiller à l'immobilisation des électrodes et des câbles qui sont dans le champ magnétique. Les électrodes peuvent être maintenues sur la tête du patient avec un filet élastique et les câbles doivent être immobilisés avec des sacs de sable, tout en veillant qu'ils ne soient pas en contact direct avec une pièce susceptible de vibrer pendant les acquisitions. Pour réduire l'effet des artefacts de champ magnétique sur l'EEG, il faut minimiser la longueur des câbles, éviter les boucles de courant et éventuellement utiliser un blindage autour des câbles.

c. Choix du matériel

Le choix du matériel utilisé pour les acquisitions a aussi une place importante dans le succès des enregistrements. Ainsi, les artefacts de susceptibilité magnétique produits par les électrodes sur les images IRM peuvent être très différents d'un matériau à l'autre.

Par ailleurs, les variations du signal BOLD dépendent de l'intensité du champ magnétique. Pour avoir des activations robustes, l'utilisation d'un imageur 3T est alors plus adéquate à condition de pouvoir corriger les artefacts liés au champ magnétiques de façon satisfaisante car eux aussi sont proportionnels à l'intensité du champ magnétique.

d. Choix de la séquence

La synchronisation des séquences IRM peut jouer un rôle primordial dans la correction des artefacts de gradients. Pour certains IRM, le temps de répétition d'un volume n'est pas précis et fluctue légèrement au cours de la séquence, ce qui a des conséquences désastreuses sur la correction des artefacts de gradients. Pour obtenir

une correction idéale de ces artefacts, il est possible de synchroniser les horloges de l'IRM et de l'EEG afin que l'acquisition d'un volume IRM démarre de façon synchrone avec l'acquisition de l'EEG. De plus, la modification des séquences fonctionnelles est envisageable afin que les artefacts générés par les gradients épargnent les fréquences d'intérêt de l'EEG (Anami et al., 2003).

Le choix d'une acquisition continue en IRMf est préférable à l'utilisation de séquences déclenchées sur les événements épileptiques qui présente un certain nombre d'inconvénients majeurs. Toutefois, l'acquisition continue requiert une bonne correction des artefacts de gradients. Pour garder une partie de signal EEG propre sans artefacts de gradients, il est possible de laisser une période silencieuse entre l'acquisition de deux volumes. Ceci permet de comparer le signal EEG après correction au signal sans artefacts pour s'assurer que l'algorithme de correction n'induit pas trop de déformations sur le signal EEG. En contrepartie, la résolution temporelle de l'IRMf est dégradée.

2. Correction des artefacts

L'enregistrement de l'EEG simultané à l'IRMf produit deux types d'artefacts principaux sur le signal EEG : les artefacts de gradients et les artefacts cardiaques. Nous avons vu que la correction des artefacts sur l'EEG était une étape cruciale pour l'analyse des signaux. Même en prenant toutes les dispositions possibles pour limiter la présence de ces artefacts, il est nécessaire de les corriger pour que le signal EEG soit interprétable.

a. Artefacts de gradients

Malgré l'amplitude impressionnante des artefacts de gradients devant l'amplitude du signal EEG, la suppression de ce type d'artefacts n'est, en général, pas trop problématique si les précautions nécessaires ont été prises pour minimiser ces artefacts à l'acquisition. L'utilisation d'un algorithme qui soustrait une moyenne glissante de l'artefact peut donc suffire à corriger le signal de façon satisfaisante. Les algorithmes plus sophistiqués peuvent améliorer la correction mais il faut être prudent car une correction trop forte peut détériorer considérablement le signal EEG d'origine neuronale.

b. Artefacts cardiaques

Les artefacts cardiaques sont, quant à eux, beaucoup plus délicats à corriger bien que leur amplitude soit beaucoup plus faible. Ceci vient du fait que ce type d'artefacts n'est pas stationnaire (leur amplitude, leur morphologie et leur fréquence varient au cours de l'acquisition). L'inconvénient principal de ce type d'artefacts est que leur résidu

après correction peut ressembler à des pointes intercritiques rendant l'identification de celles-ci difficile.

Ces artefacts cardiaques varient, en plus, de façon significative d'un sujet à l'autre et entre les électrodes. Ainsi, pour certains examens ces artefacts ne sont presque pas apparents ou ne concernent pas les électrodes sur lesquelles l'activité épileptique est présente. Pour d'autres patients, les artefacts cardiaques sont très gênants et de forte amplitude, sans qu'il soit possible de le prédire avant de rentrer le patient dans l'IRM.

Les variations de l'amplitude de ces artefacts sont probablement liées à la morphologie du patient ainsi qu'au positionnement des électrodes. L'amplitude des artefacts cardiaques semble souvent plus importante au niveau des électrodes frontales et temporales, ce qui rend plus délicate la localisation des pointes dans le cas des épilepsies temporales et, dans notre étude, chez les patients déconnectés.

c. Validation et choix des algorithmes

La plupart des algorithmes proposés dans la littérature ont été validés en vérifiant uniquement que les artefacts ne sont plus visibles. En revanche, l'intégrité du signal EEG après correction des artefacts n'est généralement pas vérifiée. Nous avons donc proposé une méthode permettant d'évaluer la performance des algorithmes de suppression d'artefacts en prenant en compte leur impact sur la qualité du signal EEG. Cette étude, réalisée à partir de données simulées, nous a permis d'étudier l'effet d'un certain nombre de paramètres expérimentaux sur la correction des artefacts.

Nous en avons conclu que, suivant les conditions expérimentales, les performances des algorithmes n'étaient pas identiques et qu'il n'y avait donc pas d'algorithme parfait pour toutes les configurations. Ces simulations ont montré que l'augmentation de la fréquence d'échantillonnage de l'EEG au-delà de 1kHz n'apportait que très peu d'améliorations sur l'efficacité de la correction devant l'augmentation considérable de la taille des données. Nous préconisons donc d'utiliser une fréquence d'échantillonnage de 1 ou 2kHz pour limiter le temps de calcul des algorithmes. De plus, nous avons déduit qu'il ne faut pas systématiquement corriger les artefacts cardiaques, notamment pour étudier les activités rythmiques supérieures à 8Hz.

3. Détection de l'activité épileptique

L'absence, ou la mauvaise détection, des événements épileptiques sont, sans doute, responsables d'une grande partie des examens non concluants. Il est donc très important de faire en sorte que les événements intercritiques soient suffisamment nombreux et facilement détectables pour éviter de réaliser des examens inutilement.

Lors de leur recrutement, les patients doivent être rigoureusement sélectionnés sur la base de leur taux d'anomalies intercritiques. Pour espérer obtenir une variation de signal IRM significative correspondant à l'activité épileptique, il faut idéalement une trentaine de pointes intercritiques ou au moins trois bouffées d'activité rythmique pendant une acquisition de 30 minutes. Inversement, les patients qui présentent une activité épileptique quasiment continue risquent de ne pas présenter une variation du signal BOLD suffisante pour être détectée en IRMf.

Une solution possible pour les patients n'ayant pas une activité intercritique assez soutenue pourrait être de diminuer le traitement anti-épileptique afin de favoriser l'apparition de celle-ci. Toutefois, ceci risque d'augmenter considérablement le risque que le patient fasse une crise dans l'IRM et peut remettre en cause sa sécurité.

La durée de l'acquisition simultanée doit être suffisamment longue pour enregistrer assez d'événements épileptiques, tout en restant raisonnable pour éviter les mouvements excessifs et pour que ce type d'examen soit réalisable en routine clinique. Ainsi, une acquisition d'une trentaine de minutes est un bon compromis.

Avant de rentrer dans l'IRM, une étape à ne pas négliger est l'acquisition de l'EEG seul. Ceci permet de vérifier la qualité du signal EEG et de repérer la morphologie et la localisation de l'activité épileptique sur l'EEG. Si une électrode est mal posée et que le signal est altéré avant l'entrée dans l'IRM, il y a de forte chance que l'enregistrement réalisé sur cette électrode dans l'IRM soit fortement parasité au point d'être inexploitable. De même, la localisation de l'activité épileptique avant l'entrée dans l'IRM est importante pour l'identifier plus facilement après correction des artefacts sur l'EEG acquis simultanément avec l'IRMf.

4. Couplage neurovasculaire

a. Optimisation de la fonction de réponse hémodynamique

Nous avons proposé une méthode qui permet de sélectionner une réponse hémodynamique optimale parmi un jeu de fonctions possibles. Cette optimisation introduit la possibilité de modéliser une modification dans la réponse hémodynamique induite par les événements épileptiques repérés sur l'EEG. Les analyses réalisées, ensuite, avec les fonctions de réponse hémodynamique estimée pour chaque patient ont augmenté de façon significative la pertinence des résultats tout en limitant le nombre d'examen non concluants. Ainsi, nous avons pu obtenir des activations et/ou des désactivations concordantes (ou partiellement concordantes) pour la plupart des patients pour lesquels une activité épileptique avait pu être identifiée pendant l'acquisition.

b. Modification de la réponse hémodynamique

L'optimisation de la fonction de réponse hémodynamique chez les patients épileptiques a montré que celle-ci pouvait être significativement modifiée par rapport à la réponse canonique habituellement observée lors des tâches cognitives sur des volontaires sains.

Nous pouvons alors distinguer les cas pour lesquels la réponse hémodynamique est plus rapide par rapport à la réponse habituelle et les cas pour lesquels la réponse hémodynamique est plus lente.

Ainsi, nous avons obtenu pour plusieurs patients une réponse hémodynamique en avance par rapport à la réponse canonique, pouvant même aller jusqu'à une précédence de la réponse hémodynamique sur l'activité épileptique. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce phénomène. La première 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 (Federico et al., 2005 ; Weinand, 2000). La 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 hypothèse serait 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 (Takano et al., 2006 ; Tian et al., 2005).

Pour d'autres patients, la réponse hémodynamique est plus lente que d'habitude 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 rupture 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 (Rigau et al., 2007).

Enfin, il est important de noter que nous n'avons pas tenu compte du traitement pharmaceutique des patients. Il est possible que les antiépileptiques aient un effet sur la perfusion cérébrale et sur la réponse hémodynamique (Jokeit et al., 2001). Il serait donc intéressant d'étudier l'impact de ces médicaments sur le couplage neurovasculaire.

c. Vasoréactivité

Pour pouvoir interpréter correctement les résultats des examens d'IRMf/EEG, il serait opportun de mieux comprendre ces modifications hémodynamiques observées chez certains patients. 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 de type pointe intercritique (Breier et al., 1997 ; Bruehl et al., 1998 ; Fink et al., 1996 ; Gaillard et al., 1995), le couplage entre le signal BOLD et le débit sanguin cérébrale serait préservé pour les épilepsies généralisées idiopathiques (Carmichael et al., 2008 ; Hamandi et al., 2008 ; Stefanovic et al., 2005).

Nous pensons donc qu'il pourrait être intéressant d'étudier la vasoréactivité cérébrale à l'hypercapnie chez les patients épileptiques afin d'obtenir plus d'information sur les modifications hémodynamiques constatées chez certains patients. En collaboration avec le Dr. Alexandre Krainik, nous avons donc systématiquement réalisé des acquisitions en contraste BOLD de la vasoréactivité à l'hypercapnie, en utilisant du carbogène (7% de CO₂ et 93% d'O₂), en fin de chaque séance d'IRMf/EEG. L'hypercapnie entraîne une augmentation du signal BOLD dans la substance grise. Un de nos objectifs futurs est donc de mieux comprendre l'origine de la variabilité des réponses hémodynamiques au sein des réseaux épileptiques grâce à ces mesures de vasoréactivité. Par exemple, dans la figure ci-dessous (Fig. 9.1) la réponse de l'ensemble du cortex à l'hypercapnie montre une vasoréactivité d'aspect normal, chez le patient présentant une épilepsie réflexe au goût montrée en Fig 8.10. Malheureusement, nous n'avons pas eu le temps dans ce travail de thèse d'analyser plus en détails les interrelations potentielles entre la vasoréactivité et les activations liées à l'épilepsie.

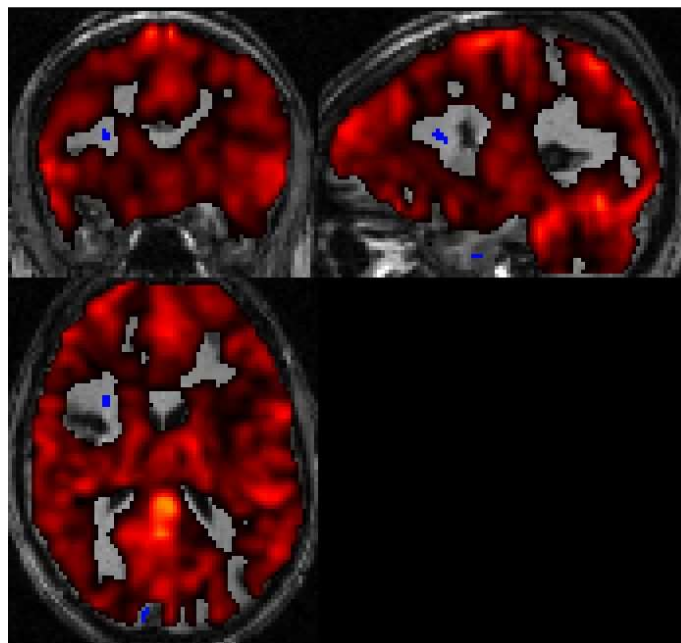


Fig. 9.1 : Carte de vasoréactivité à l'hypercapnie obtenue chez un patient souffrant d'épilepsie réflexe au goût (en rouge : activation induite par l'hypercapnie ; en bleu : désactivation induite par l'hypercapnie).

5. Interprétations des activations

a. Activations des réseaux épileptiques

Les activations obtenues, après optimisation de la FRH, lors des examens simultanés d'IRMf/EEG sont généralement assez étendues et ne se limitent pas à la zone épileptogène dans le cas des épilepsies focales ou des déconnexions.

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 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 observé chez l'animal (Biella et al., 1996 ; Khalilov et al., 2003) et chez le patient épileptique lors des enregistrements intra-cérébraux (Catenio et al., 2005 ; David et al., 2008).

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 pas permettre de cartographier la propagation de l'activité épileptique, de l'ordre de la dizaine de millisecondes. Toutefois, la solution pourrait résider dans les cartes de paramètres hémodynamiques générées lors de l'optimisation de la FRH. En effet, nous pouvons supposer que le foyer épileptique a un comportement hémodynamique différent par rapport aux régions activées secondairement (David, 2008). 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.

b. Significations des désactivations

Une autre difficulté dans l'interprétation des résultats vient des désactivations. Pour de nombreux patients, nous avons obtenu des désactivations étendues. Or, l'apparition d'une décharge épileptique, due à une activité neuronale synchrone d'une large population de neurones, devrait intuitivement induire l'effet inverse. Il est donc légitime de s'interroger sur l'origine de ces désactivations.

Une première hypothèse justifiant la présence d'une désactivation serait une diminution du débit sanguin cérébral induit par une baisse de l'activité neuronale. Une seconde 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, une troisième interprétation pourrait s'expliquer par l'appropriation du débit sanguin par des zones très actives.

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 les épilepsies absences (Carmichael et al., 2008 ; Hamandi et al., 2008 ; Stefanovic et al., 2005) pour lesquelles seule l'hypothèse de diminution de l'activité neuronale reste plausible.

Concernant les épilepsies focales, une altération du couplage neurovasculaire (Breier et al., 1997 ; Bruehl et al., 1998 ; Fink et al., 1996 ; Gaillard et al., 1995) 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.

6. Analyse « data-driven »

En IRMf, nous utilisons généralement des techniques d'analyse dites « model-driven » qui détectent les voxels activés d'après les informations connues *a priori* sur le modèle de l'expérience. D'autres techniques, dites « data-driven » permettent d'extraire des informations à partir des données sans connaissance du modèle biophysique, mais en utilisant un modèle statistique. Avec ce type d'analyse, la détection des événements épileptiques et le choix de la réponse hémodynamique ne seraient plus des sources de biais dans les analyses.

a. Approches par clustering

Ces techniques consistent à regrouper les voxels dont les décours temporels sont similaires afin d'obtenir un certain nombre de clusters.

L'algorithme « K-means » peut ainsi s'appliquer facilement aux données d'IRMf avec un temps de calcul très rapide (Goutte et al., 1999). Après initialisation, aléatoire ou non, de K clusters parmi les voxels constituant le cerveau, chaque voxel est assigné au cluster dont le décours temporel est le plus proche. Les décours temporels moyens de chaque cluster sont mis à jour et le processus est réitéré jusqu'à stabilisation.

D'autres méthodes plus élaborées ont été proposées, basées sur la logique floue (Buerki et al., 2003), sur les réseaux neuronaux (Martinetz et al., 1993) ou sur le regroupement hiérarchique (Heller et al., 2006).

b. Analyse en composantes indépendantes (ACI)

Cette méthode statistique permet de résoudre le problème de séparation de sources. Dans le cadre de l'IRMf, nous pouvons considérer qu'il y a un certain nombre de sources dans le cerveau générant le signal BOLD. La séparation aveugle de sources cherche à estimer ces sources d'après les signaux issus d'une combinaison linéaire de ces sources et mesurés dans chaque voxel (Jutten & Hérault, 1991). La méthode d'ACI fait l'hypothèse que les sources sont indépendantes pour résoudre ce problème.

c. Faisabilité

Nous pensons que ces méthodes pourraient être une alternative à l'approche classique car le signal BOLD généré par l'activité épileptique est caractéristique et devrait pouvoir être identifié dans un cluster. L'inconvénient de ces méthodes est que les résultats sont fournis par un certain nombre de clusters d'activation parmi lesquels se trouve probablement un cluster décrivant l'activité épileptique. La sélection du cluster correspondant à l'activité épileptique est impossible sans *a priori* sur la localisation ou sur le signal attendu. Pour les épilepsies focales, des hypothèses peuvent être faites pour prévoir la localisation du cluster mais plus généralement, la résolution de ce problème implique l'utilisation d'informations sur le déroulement temporel attendu, par exemple en utilisant l'EEG.

Nous avons fait quelques tests préliminaires sur une tâche visuelle chez un volontaire sain (Fig. 9.1) et sur un enregistrement intercritique chez un patient épileptique (Fig. 9.2). Ces tests, réalisés sur une seule coupe IRM avec l'algorithme « K-means » et avec la méthode d'analyse en composantes indépendantes, montrent que ces approches peuvent être intéressantes comme alternative ou comme complément à l'IRMf/EEG.

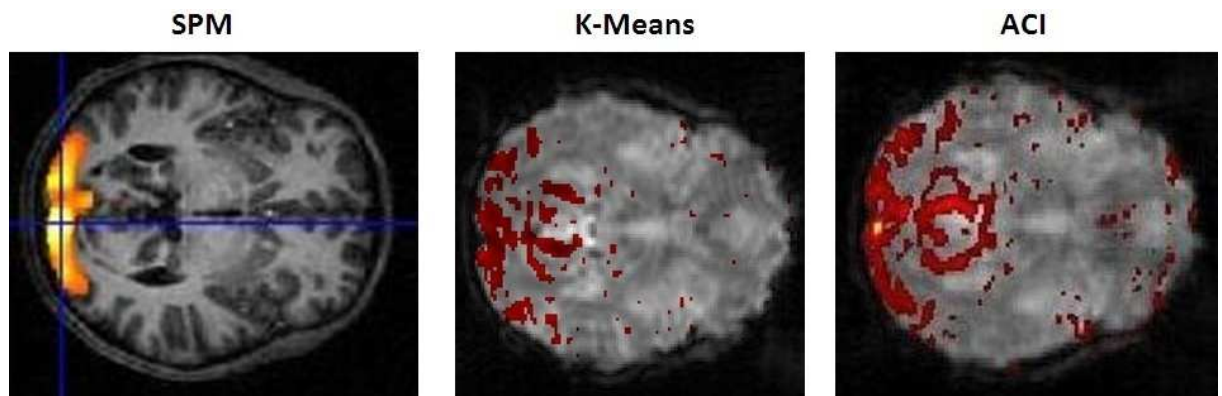


Fig. 9.1 : Résultats d'un test visuel obtenus par analyse classique (SPM), par clustering (algorithme K-means) et par analyse en composantes indépendantes (ACI).

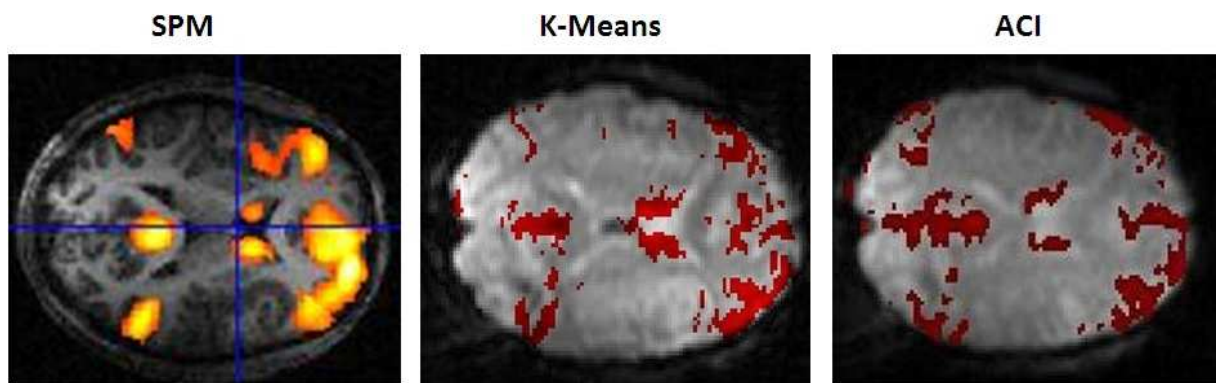


Fig. 9.2 : Résultats obtenu chez un patient épileptique lors d'une acquisition d'IRMf/EEG avec l'analyse classique (SPM) puis en utilisant seulement l'IRMf avec une analyse par clustering (K-means) et par analyse en composantes indépendantes (ACI).

CONCLUSION

Ce travail de thèse a montré la faisabilité d'utiliser l'IRMf/EEG 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. Après correction des artefacts et estimation de la réponse hémodynamique, nous avons montré que la plupart des examens cliniques permettaient d'obtenir des activations robustes.

Toutefois, les activations obtenues sont rarement restreintes au foyer épileptique et s'étendent à des régions connectées. L'interprétation des cartes et la localisation du foyer épileptique peut alors être délicate. Une meilleure caractérisation des modifications hémodynamiques dans les régions épileptiques devrait permettre de mieux pouvoir interpréter les résultats. De tels progrès, couplés avec des améliorations techniques au niveau des séquences et du matériel d'acquisition devraient rapidement pouvoir permettre une bonne localisation et la visualisation de la propagation de l'activité épileptique dans le cerveau. L'IRMf/EEG pourrait alors devenir un outil incontournable pour les investigations préchirurgicales qui permettraient à la fois de localiser le foyer épileptique à enlever et les aires fonctionnelles à préserver.

La neuroimagerie est un domaine important des neurosciences qui n'a pas fini de délivrer son potentiel pour mieux comprendre le fonctionnement du cerveau et de ses pathologies. La recherche en neurosciences requiert des compétences multiples dans divers domaines et en font un champ d'investigation passionnant dans lequel j'ai apprécié de réaliser ma thèse.

BIBLIOGRAPHIE

- Adam, C., Clémenceau, S., Semah, F., Hasboun, D., Samson, S., Dormont, D. et al., 1997. Strategy of evaluation and surgical results in medial temporal lobe epilepsy. *Rev. Neurol. (Paris)* 153, 641-51.
- Aghakhani, Y., Bagshaw, A.P., Bénar, C.G., Hawco, C., Andermann, F., Dubeau, F. et al., 2004. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 127, 1127-44.
- Aghakhani, Y., Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Hawco, C., Bénar, C.G., Dubeau, F. et al., 2006. Cortical and thalamic fMRI responses in partial epilepsy with focal and bilateral synchronous spikes. *Clin. Neurophysiol.* 117, 177-91.
- Aguirre, G.K., Zarahn, E., D'esposito, M., 1998. The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage* 8, 360-9.
- Al-Asmi, A., Bénar, C., Gross, D.W., Khani, Y.A., Andermann, F., Pike, B. et al., 2003. fMRI activation in continuous and spike-triggered EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *Epilepsia* 44, 1328-39.
- Allen, P.J., Josephs, O., Turner, R., 2000. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage* 12, 230-9.
- Allen, P.J., Polizzi, G., Krakow, K., Fish, D.R., Lemieux, L., 1998. Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage* 8, 229-39.
- Anami, K., Mori, T., Tanaka, F., Kawagoe, Y., Okamoto, J., Yarita, M. et al., 2003. Stepping stone sampling for retrieving artifact-free electroencephalogram during functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 19, 281-95.
- Annegers, J.F., Hauser, W.A., Lee, J.R., Rocca, W.A., 1995. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 36, 327-33.
- Annegers, J.F., Hauser, W.A., Elveback, L.R., 1979. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 20, 729-37.
- Archer, J.S., Abbott, D.F., Waites, A.B., Jackson, G.D., 2003. fMRI "deactivation" of the posterior cingulate during generalized spike and wave. *Neuroimage* 20, 1915-22.
- Ashburner, J., Friston, K.J., 1999. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum. Brain Mapp.* 7, 254-66.
- Baciu, M., Kahane, P., Minotti, L., Charnallet, A., David, D., Le Bas, J.F. et al., 2001. Functional MRI assessment of the hemispheric predominance for language in epileptic patients using a simple rhyme detection task. *Epileptic Disord.* 3, 117-24.
- Bagshaw, A.P., Aghakhani, Y., Bénar, C., Kobayashi, E., Hawco, C., Dubeau, F. et al., 2004. EEG-fMRI of focal epileptic spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. *Hum. Brain Mapp.* 22, 179-92.
- Baillet, S., Mosher, J.C., Leahy, R.M., 2001. Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal Processing Magazine* 18(6), 14-30.

- Baudewig, J., Bittermann, H.J., Paulus, W., Frahm, J., 2001. Simultaneous EEG and functional MRI of epileptic activity: a case report. *Clin. Neurophysiol.* 112, 1196-200.
- Baumgartner, C., Serles, W., Leutmezer, F., Patariaia, E., Aull, S., Czech, T. et al., 1998. Preictal SPECT in temporal lobe epilepsy: regional cerebral blood flow is increased prior to electroencephalography-seizure onset. *J. Nucl. Med.* 39, 978-82.
- Behrens, E., Schramm, J., Zentner, J., König, R., 1997. Surgical and neurological complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures. *Neurosurgery* 41, 1-9; discussion 9-10.
- Ben-Menachem, E., 2002. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol.* 1, 477-82.
- Benabid, A.L., Minotti, L., Koudsié, A., de Saint Martin, A., Hirsch, E., 2002. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luyi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report. *Neurosurgery* 50, 1385-91; discussion 1391-2.
- Bénar, C., Aghakhani, Y., Wang, Y., Izenberg, A., Al-Asmi, A., Dubeau, F. et al., 2003. Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 114, 569-80.
- Bénar, C.G., Gross, D.W., Wang, Y., Petre, V., Pike, B., Dubeau, F. et al., 2002. The BOLD response to interictal epileptiform discharges. *Neuroimage* 17, 1182-92.
- Benjamini, Y., Yekutieli, D., 2001. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann. Stat.* 29, 1165-88.
- Berg, A.T., Shinnar, S., 1991. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 41, 965-72.
- Berger, H., 1929. Über das Electrenkephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 87, 527-70.
- Biella, G., Forti, M., de Curtis, M., 1996. Propagation of epileptiform potentials in the guinea-pig piriform cortex is sustained by associative fibres. *Epilepsy Res.* 24, 137-46.
- Binder, J.R., Bellgowan, P.S.F., Hammeke, T.A., Possing, E.T., Frost, J.A., 2005. A comparison of two fMRI protocols for eliciting hippocampal activation. *Epilepsia* 46, 1061-70.
- Binnie, C.D., Elwes, R.D., Polkey, C.E., Volans, A., 1994. Utility of stereoelectroencephalography in preoperative assessment of temporal lobe epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 57(1), 58-65.
- Bonmassar, G., Anami, K., Ives, J., Belliveau, J.W., 1999. Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T fMRI. *Neuroreport* 10, 1893-7.
- Bonmassar, G., Purdon, P.L., Jääskeläinen, I.P., Chiappa, K., Solo, V., Brown, E.N. et al., 2002. Motion and ballistocardiogram artifact removal for interleaved recording of EEG and EPs during MRI. *Neuroimage* 16, 1127-41.
- Bonmassar, G., Schwartz, D.P., Liu, A.K., Kwong, K.K., Dale, A.M., Belliveau, J.W., 2001. Spatiotemporal brain imaging of visual-evoked activity using interleaved EEG and fMRI recordings. *Neuroimage* 13, 1035-43.
- Born, A.P., Law, I., Lund, T.E., Rostrup, E., Hanson, L.G., Wildschjødzt, G. et al., 2002. Cortical deactivation induced by visual stimulation in human slow-wave sleep. *Neuroimage* 17, 1325-35.

- Boynton, G.M., Engel, S.A., Glover, G.H., Heeger, D.J., 1996. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J. Neurosci.* 16, 4207-21.
- Breier, J.I., Mullani, N.A., Thomas, A.B., Wheless, J.W., Plenger, P.M., Gould, K.L. et al., 1997. Effects of duration of epilepsy on the uncoupling of metabolism and blood flow in complex partial seizures. *Neurology* 48, 1047-53.
- Briselli, E., Garreffa, G., Bianchi, L., Bianciardi, M., Macaluso, E., Abbafati, M. et al., 2006. An independent component analysis-based approach on ballistocardiogram artifact removing. *Magn. Reson. Imaging* 24, 393-400.
- Bruehl, C., Hagemann, G., Witte, O.W., 1998. Uncoupling of blood flow and metabolism in focal epilepsy. *Epilepsia* 39, 1235-42.
- Buckner, R.L., 1998. Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Hum. Brain Mapp.* 6, 373-7.
- Buckner, R.L., Koutstaal, W., Schacter, D.L., Dale, A.M., Rotte, M., Rosen, B.R., 1998. Functional-anatomic study of episodic retrieval. II. Selective averaging of event-related fMRI trials to test the retrieval success hypothesis. *Neuroimage* 7, 163-75.
- Buerki, M., Lovblad, K.O., Oswald, H., Nirkko, A.C., Stein, P., Kiefer, C. et al., 2003. Multiresolution fuzzy clustering of functional MRI data. *Neuroradiology* 45, 691-9.
- Bullmore, E., Brammer, M., Williams, S.C., Rabe-Hesketh, S., Janot, N., David, A. et al., 1996. Statistical methods of estimation and inference for functional MR image analysis. *Magn. Reson. Med.* 35, 261-77.
- Buxton, R.B., Wong, E.C., Frank, L.R., 1998. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn. Reson. Med.* 39, 855-64.
- Carmichael, D.W., Hamandi, K., Laufs, H., Duncan, J.S., Thomas, D.L., Lemieux, L., 2008. An investigation of the relationship between BOLD and perfusion signal changes during epileptic generalised spike wave activity. *Magn. Reson. Imaging*.
- Catenoix, H., Magnin, M., Guénot, M., Isnard, J., Mauguière, F., Ryvlin, P., 2005. Hippocampal-orbitofrontal connectivity in human: an electrical stimulation study. *Clin. Neurophysiol.* 116, 1779-84.
- Chabardès, S., Kahane, P., Minotti, L., Koudsie, A., Hirsch, E., Benabid, A., 2002. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord.* 4 Suppl. 3, S83-93.
- Chen, W., Kato, T., Zhu, X.H., Ogawa, S., Tank, D.W., Ugurbil, K., 1998. Human primary visual cortex and lateral geniculate nucleus activation during visual imagery. *Neuroreport* 9, 3669-74.
- Cho, J., Seo, D.W., Joo, E.Y., Tae, W.S., Lee, J., Hong, S.B., 2007. Neural correlates of musicogenic epilepsy: SISCOP and FDG-PET. *Epilepsy Res.* 77, 169-73.
- Cohen, D., 1968. Magnetoencephalography: Evidence of magnetic fields produced by alpha rhythm currents. *Science* 161, 784-6.
- Connelly, A., Jackson, G.D., Duncan, J.S., King, M.D., Gadian, D.G., 1994. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 44, 1411-7.
- Cormack, A.M., 1973. Reconstruction of densities from their projections, with applications in radiological physics. *Phys. Med. Biol.* 18, 195-207.

- Cousin, E., Peyrin, C., Pichat, C., Lamalle, L., Le Bas, J., Baciú, M., 2007. Functional MRI approach for assessing hemispheric predominance of regions activated by a phonological and a semantic task. *Eur. J. Radiol.* 63, 274-85.
- Czisch, M., Wehrle, R., Kaufmann, C., Wetter, T.C., Holsboer, F., Pollmächer, T. et al., 2004. Functional MRI during sleep: BOLD signal decreases and their electrophysiological correlates. *Eur. J. Neurosci.* 20, 566-74.
- Damadian, R., 1971. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 171, 1151-3.
- David, O., 2008. Imagerie des réseaux épileptiques par IRMf et EEG. *Neurologies* 107(11-3), 13-7.
- David, O., Guillemain, I., SAILLET, S., REYT, S., DERANSART, C., SEGEARTH, C. et al., Submitted. Identifying neural drivers and circuitry with functional MRI: An electrophysiological validation. *Neuron*.
- David, O., Woźniak, A., Minotti, L., Kahane, P., 2008. Preictal short-term plasticity induced by intracerebral 1 Hz stimulation. *Neuroimage* 39, 1633-46.
- De Curtis, M., Avanzini, G., 2001. Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Prog. Neurobiol.* 63, 541-67.
- Deichmann, R., Good, C.D., Josephs, O., Ashburner, J., Turner, R., 2000. Optimization of 3-D MP-RAGE sequences for structural brain imaging. *Neuroimage* 12, 112-27.
- Desmond, J.E., Gabrieli, J.D., Wagner, A.D., Ginier, B.L., Glover, G.H., 1997. Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J. Neurosci.* 17, 9675-85.
- Detre, J.A., Sirven, J.I., Alsop, D.C., O'Connor, M.J., French, J.A., 1995. Localization of subclinical ictal activity by functional magnetic resonance imaging: correlation with invasive monitoring. *Ann. Neurol.* 38, 618-24.
- Ding, L., Worrell, G.A., Lagerlund, T.D., He, B., 2006. 3D source localization of interictal spikes in epilepsy patients with MRI lesions. *Phys. Med. Biol.* 51, 4047-62.
- Duncan, J.S., 1997. Imaging and epilepsy. *Brain* 120 (Pt 2), 339-77.
- Ellingson, M.L., Liebenthal, E., Spanaki, M.V., Prieto, T.E., Binder, J.R., Ropella, K.M., 2004. Ballistocardiogram artifact reduction in the simultaneous acquisition of auditory ERPS and fMRI. *Neuroimage* 22, 1534-42.
- Engel, J.J., 1993. Intracerebral recordings: organization of the human epileptogenic region. *J. Clin. Neurophysiol.* 10, 90-8.
- Evans, A.C., Collins, D.L., Mills, E.D., Brown, R.L., Kelly, R.L., Peters, T.M., 1993. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proc. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, 1813-7.
- Federico, P., Abbott, D.F., Briellmann, R.S., Harvey, A.S., Jackson, G.D., 2005. Functional MRI of the pre-ictal state. *Brain* 128, 1811-7.
- Felblinger, J., Slotboom, J., Kreis, R., Jung, B., Boesch, C., 1999. Restoration of electrophysiological signals distorted by inductive effects of magnetic field gradients during MR sequences. *Magn. Reson. Med.* 41, 715-21.

- Fink, G.R., Pawlik, G., Stefan, H., Pietrzyk, U., Wienhard, K., Heiss, W.D., 1996. Temporal lobe epilepsy: evidence for interictal uncoupling of blood flow and glucose metabolism in temporomesial structures. *J. Neurol. Sci.* 137, 28-34.
- Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. et al., 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46, 470-2.
- Fojtiková, D., Brázdil, M., Horký, J., Mikl, M., Kuba, R., Krupa, P. et al., 2006. Magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in patients with typical absence epilepsy. *Seizure* 15, 533-40.
- Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A., Sillanpää, M., 2005. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur. J. Neurol.* 12, 245-53.
- Friston, K.J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M.D., Turner, R., 1998. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage* 7, 30-40.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Poline, J.B., Grasby, P.J., Williams, S.C., Frackowiak, R.S. et al., 1995. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 2, 45-53.
- Friston, K.J., Jezzard, P., Turner, R., 1994. Analysis of functional MRI time-series. *Hum. Brain Mapp.* 1, 153-71.
- Friston, K.J., Mechelli, A., Turner, R., Price, C.J., 2000. Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. *Neuroimage* 12, 466-77.
- Friston, K.J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R.S., Turner, R., 1996. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn. Reson. Med.* 35, 346-55.
- Frost, J.D.J., 1985. Automatic recognition and characterization of epileptiform discharges in the human EEG. *J. Clin. Neurophysiol.* 2, 231-49.
- Gaillard, W.D., Fazilat, S., White, S., Malow, B., Sato, S., Reeves, P. et al., 1995. Interictal metabolism and blood flow are uncoupled in temporal lobe cortex of patients with complex partial epilepsy. *Neurology* 45, 1841-7.
- Gaitatzis, A., Sander, J.W., 2004. The mortality of epilepsy revisited. *Epileptic Disord.* 6, 3-13.
- Garnero, L., Baillet, S., Marin, G., Renault, B., Guérin, C., Meunier, G., 1999. Introducing priors in the EEG/MEG inverse problem. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol. Suppl.* 50, 183-9.
- Garreffa, G., Carnì, M., Gualniera, G., Ricci, G.B., Bozzao, L., De Carli, D. et al., 2003. Real-time MR artifacts filtering during continuous EEG/fMRI acquisition. *Magn. Reson. Imaging* 21, 1175-89.
- Gati, J.S., Menon, R.S., Ugurbil, K., Rutt, B.K., 1997. Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue. *Magn. Reson. Med.* 38, 296-302.
- Gazzaniga, M.S., Ivry R B, Mangun G R. Cognitive Neuroscience. The Biology of the Mind. W. W. Norton & Company (Ed.). 1998.
- Gitelman, D.R., Nobre, A.C., Sonty, S., Parrish, T.B., Mesulam, M., 2005. Language network specializations: an analysis with parallel task designs and functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 26, 975-85.

- Glover, G.H., 1999. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *Neuroimage* 9, 416-29.
- Golby, A.J., Poldrack, R.A., Illes, J., Chen, D., Desmond, J.E., Gabrieli, J.D.E., 2002. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia* 43, 855-63.
- Goldman, R.I., Stern, J.M., Engel, J.J., Cohen, M.S., 2000. Acquiring simultaneous EEG and functional MRI. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1974-80.
- Goldman, R.I., Stern, J.M., Engel, J.J., Cohen, M.S., 2002. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport* 13, 2487-92.
- Gonçalves, S.I., de Munck, J.C., Pouwels, P.J.W., Schoonhoven, R., Kuijer, J.P.A., Maurits, N.M. et al., 2006. Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: inter-subject variability. *Neuroimage* 30, 203-13.
- Gotman, J., Ives, J.R., Gloor, P., 1979. Automatic recognition of inter-ictal epileptic activity in prolonged EEG recordings. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 46(5), 510-20.
- Gotman, J., Bénar, C., Dubeau, F., 2004. Combining EEG and FMRI in epilepsy: methodological challenges and clinical results. *J. Clin. Neurophysiol.* 21, 229-40.
- Goutte, C., Nielsen, F.A., Hansen, L.K., 2000. Modeling the haemodynamic response in fMRI using smooth FIR filters. *IEEE Trans. Med. Imaging* 19, 1188-201.
- Goutte, C., Toft, P., Rostrup, E., Nielsen, F., Hansen, L.K., 1999. On clustering fMRI time series. *Neuroimage* 9, 298-310.
- Grigg-Damberger, M., Gozal, D., Marcus, C.L., Quan, S.F., Rosen, C.L., Chervin, R.D. et al., 2007. The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. *J. Clin. Sleep Med.* 3, 201-40.
- Grouiller, F., Vercueil, L., Krainik, A., Segebarth, C., Kahane, P., David, O., 2007. A comparative study of different artefact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI. *Neuroimage* 38, 124-37.
- Grouiller, F., Vercueil, L., Krainik, A., Segebarth, C., Kahane, P., David, O., Submitted. Hemodynamic properties of the epileptic human brain in the interictal state. *Neuroimage*.
- Guaralha, M.S., Garzon, E., Buchpique, C.A., Tazima, S., Yacubian, E.M., Sakamoto, A.C., 2005. Hyperventilation revisited: physiological effects and efficacy on focal seizure activation in the era of video-EEG monitoring. *Epilepsia* 46(1), 69-75.
- Hajnal, J.V., Bryant, D.J., Kasuboski, L., Pattany, P.M., De Coene, B., Lewis, P.D. et al., 1992. Use of fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences in MRI of the brain. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 16, 841-4.
- Hajnal, J.V., Myers, R., Oatridge, A., Schwieso, J.E., Young, I.R., Bydder, G.M., 1994. Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain. *Magn. Reson. Med.* 31, 283-91.
- Hamandi, K., Laufs, H., Nöth, U., Carmichael, D.W., Duncan, J.S., Lemieux, L., 2008. BOLD and perfusion changes during epileptic generalised spike wave activity. *Neuroimage* 39, 608-18.
- Hamandi, K., Salek-Haddadi, A., Fish, D.R., Lemieux, L., 2004. EEG/functional MRI in epilepsy: The Queen Square Experience. *J. Clin. Neurophysiol.* 21, 241-8.

- Hamandi, K., Salek-Haddadi, A., Laufs, H., Liston, A., Friston, K., Fish, D.R. et al., 2006. EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies. *Neuroimage* 31, 1700-10.
- Handwerker, D.A., Ollinger, J.M., D'Esposito, M., 2004. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *Neuroimage* 21, 1639-51.
- Hawco, C.S., Bagshaw, A.P., Lu, Y., Dubeau, F., Gotman, J., 2007. BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG. *Neuroimage* 35, 1450-8.
- Hebert, R., Lehmann, D., 1977. Theta bursts: an EEG pattern in normal subjects practising the transcendental meditation technique. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 42, 397-405.
- Heller, R., Stanley, D., Yekutieli, D., Rubin, N., Benjamini, Y., 2006. Cluster-based analysis of fMRI data. *Neuroimage* 33, 599-608.
- Hoffmann, A., Jäger, L., Werhahn, K.J., Jaschke, M., Noachtar, S., Reiser, M., 2000. Electroencephalography during functional echo-planar imaging: detection of epileptic spikes using post-processing methods. *Magn. Reson. Med.* 44, 791-8.
- Hounsfield, G.N., 1973. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br. J. Radiol.* 46, 1016-22.
- I.L.A.E., 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 22, 489-501.
- I.L.A.E., 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 30, 389-99.
- Ives, J.R., Warach, S., Schmitt, F., Edelman, R.R., Schomer, D.L., 1993. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 87, 417-20.
- Jabbi, M., Swart, M., Keysers, C., 2007. Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex. *Neuroimage* 34, 1744-53.
- Jackson, G.D., Connelly, A., Cross, J.H., Gordon, I., Gadian, D.G., 1994. Functional magnetic resonance imaging of focal seizures. *Neurology* 44, 850-6.
- Jackson, J.H. On the anatomical, physiological, and pathological investigations of epilepsies. West Riding Lunatic Asylum (Ed.). 1873.
- Jackson, J.H. On the scientific and empirical investigation of epilepsies. Medical Press and Circular (Ed.). 1874.
- Jäger, L., Werhahn, K.J., Hoffmann, A., Berthold, S., Scholz, V., Weber, J. et al., 2002. Focal epileptiform activity in the brain: detection with spike-related functional MR imaging--preliminary results. *Radiology* 223, 860-9.
- Jokeit, H., Okujava, M., Woermann, F.G., 2001. Carbamazepine reduces memory induced activation of mesial temporal lobe structures: a pharmacological fMRI-study. *BMC Neurol.* 1, 6.
- Josephs, O., Turner, R., Friston, K., 1997. Event-Related fMRI. *Human Brain Mapp.* 5, 243-8.
- Josephson, B., 1962. Possible new effects in superconductive tunneling. *Physics Letters* 1, 251-3.

- Jutten, C., Héroult, J., 1991. Blind separation of sources. Part I: An adaptive algorithm based on a neuromimetic architecture. *Signal Processing* 24, 1-10.
- Kahane, P., Merlet, I., Grégoire, M.C., Munari, C., Perret, J., Mauguière, F., 1999. An H(2) (15)O-PET study of cerebral blood flow changes during focal epileptic discharges induced by intracerebral electrical stimulation. *Brain* 122 (Pt 10), 1851-65.
- Kang, J.K., Bénar, C.G., Al-Asmi, A., Khani, Y.A., Pike, G.B., Dubeau, F. et al., 2003. Using patient-specific hemodynamic response functions in combined EEG-fMRI studies in epilepsy. *Neuroimage* 20, 1162-70.
- Keene, D.L., Whiting, S., Ventureyra, E.C., 2000. Electrocorticography. *Epileptic Disord.* 2(1), 57-63.
- Kershaw, J., Ardekani, B.A., Kanno, I., 1999. Application of Bayesian inference to fMRI data analysis. *IEEE Trans. Med. Imaging* 18, 1138-53.
- Khalilov, I., Holmes, G.L., Ben-Ari, Y., 2003. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nat. Neurosci.* 6, 1079-85.
- Kim, D.Y., Rho, J.M., 2008. The ketogenic diet and epilepsy. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 11, 113-20.
- Kim, K.H., Yoon, H.W., Park, H.W., 2004. Improved ballistocardiac artifact removal from the electroencephalogram recorded in fMRI. *J. Neurosci. Methods* 135, 193-203.
- Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Grova, C., Dubeau, F., Gotman, J., 2006. Negative BOLD responses to epileptic spikes. *Hum. Brain Mapp.* 27, 488-97.
- Krakov, K., Allen, P.J., Symms, M.R., Lemieux, L., Josephs, O., Fish, D.R., 2000. EEG recording during fMRI experiments: image quality. *Hum. Brain Mapp.* 10, 10-5.
- Krakov, K., Lemieux, L., Messina, D., Scott, C.A., Symms, M.R., Duncan, J.S. et al., 2001. Spatio-temporal imaging of focal interictal epileptiform activity using EEG-triggered functional MRI. *Epileptic Disord.* 3, 67-74.
- Krakov, K., Woermann, F.G., Symms, M.R., Allen, P.J., Lemieux, L., Barker, G.J. et al., 1999. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 122 (Pt 9), 1679-88.
- Krings, T., Töpper, R., Reinges, M.H., Foltys, H., Spetzger, U., Chiappa, K.H. et al., 2000. Hemodynamic changes in simple partial epilepsy: a functional MRI study. *Neurology* 54, 524-7.
- Kruggel, F., Wiggins, C.J., Herrmann, C.S., von Cramon, D.Y., 2000. Recording of the event-related potentials during functional MRI at 3.0 Tesla field strength. *Magn. Reson. Med.* 44, 277-82.
- Krüger, G., Kleinschmidt, A., Frahm, J., 1996. Dynamic MRI sensitized to cerebral blood oxygenation and flow during sustained activation of human visual cortex. *Magn. Reson. Med.* 35, 797-800.
- Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Chesler, D.A., Goldberg, I.E., Weisskoff, R.M., Poncelet, B.P. et al., 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 5675-9.
- Lange, N., Zeger, S.L., 1997. Non-linear Fourier time series analysis for human brain mapping by functional magnetic resonance imaging (with discussion). *J. Royal Stat. Soc., Appl. Stat.* 46, 1-29.
- Laufs, H., Holt, J.L., Elfont, R., Krams, M., Paul, J.S., Krakow, K. et al., 2006. Where the BOLD signal goes when alpha EEG leaves. *Neuroimage* 31, 1408-18.

- Laufs, H., Kleinschmidt, A., Beyerle, A., Eger, E., Salek-Haddadi, A., Preibisch, C. et al., 2003. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *Neuroimage* 19, 1463-76.
- Laufs, H., Lengler, U., Hamandi, K., Kleinschmidt, A., Krakow, K., 2006. Linking generalized spike-and-wave discharges and resting state brain activity by using EEG/fMRI in a patient with absence seizures. *Epilepsia* 47, 444-8.
- Lauterbur, P.C., 1973. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242, 190-1.
- Lazeyras, F., Blanke, O., Perrig, S., Zimine, I., Golay, X., Delavelle, J. et al., 2000. EEG-triggered functional MRI in patients with pharmacoresistant epilepsy. *J. Magn. Reson. Imaging* 12, 177-85.
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., Laval-Jeantet, M., 1986. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161, 401-7.
- Lemieux, L., Allen, P.J., Franconi, F., Symms, M.R., Fish, D.R., 1997. Recording of EEG during fMRI experiments: patient safety. *Magn. Reson. Med.* 38, 943-52.
- Lemieux, L., Laufs, H., Carmichael, D., Paul, J.S., Walker, M.C., Duncan, J.S., 2008. Noncanonical spike-related BOLD responses in focal epilepsy. *Hum. Brain Mapp.* 29, 329-45.
- Lemieux, L., Salek-Haddadi, A., Josephs, O., Allen, P., Toms, N., Scott, C. et al., 2001. Event-related fMRI with simultaneous and continuous EEG: description of the method and initial case report. *Neuroimage* 14, 780-7.
- Livingstone, M., Hubel, D., 1988. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 240, 740-9.
- Loiseau, J., Loiseau, P., Guyot, M., Duche, B., Dartigues, J.F., Aublet, B., 1990. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 31, 391-6.
- Lopes da Silva, F.H., Vos, J.E., Mooibroek, J., Van Rotterdam, A., 1980. Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 50, 449-56.
- Lu, Y., Bagshaw, A.P., Grova, C., Kobayashi, E., Dubeau, F., Gotman, J., 2006. Using voxel-specific hemodynamic response function in EEG-fMRI data analysis. *Neuroimage* 32, 238-47.
- Lövblad, K.O., Thomas, R., Jakob, P.M., Scammell, T., Bassetti, C., Griswold, M. et al., 1999. Silent functional magnetic resonance imaging demonstrates focal activation in rapid eye movement sleep. *Neurology* 53, 2193-5.
- Mansfield, P., 1977. Multi-Planar image formation using NMR spin echoes. *J. Phys. C* 10, L55-L58.
- Mansfield, P., Pykett, I.L., Morris, P.G., 1978. Human whole body line-scan imaging by NMR. *Br. J. Radiol.* 51, 921-2.
- Marciani, L., Pfeiffer, J.C., Hort, J., Head, K., Bush, D., Taylor, A.J. et al., 2006. Improved methods for fMRI studies of combined taste and aroma stimuli. *J. Neurosci. Methods* 158, 186-94.

- Marrelec, G., Benali, H., Ciuciu, P., Pélérini-Issac, M., Poline, J., 2003. Robust Bayesian estimation of the hemodynamic response function in event-related BOLD fMRI using basic physiological information. *Hum. Brain Mapp.* 19, 1-17.
- Martinetz, T.M., Berkovich, S.G., Schulten, K.J., 1993. Neural-gas network for vector quantization and its application to time-series prediction. *IEEE Trans. Neural Netw.* 4, 558-69.
- McIntosh, A.M., Kalnins, R.M., Mitchell, L.A., Fabinyi, G.C.A., Briellmann, R.S., Berkovic, S.F., 2004. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 127, 2018-30.
- Meindl, T., Born, C., Britsch, S., Reiser, M., Schoenberg, S., 2008. Functional BOLD MRI: comparison of different field strengths in a motor task. *Eur. Radiol.* 18, 1102-13.
- Menz, M.M., Neumann, J., Müller, K., Zysset, S., 2006. Variability of the BOLD response over time: an examination of within-session differences. *Neuroimage* 32, 1185-94.
- Michel, C.M., Grave de Peralta, R., Lantz, G., Gonzalez Andino, S., Spinelli, L., Blanke, O. et al., 1999. Spatiotemporal EEG analysis and distributed source estimation in presurgical epilepsy evaluation. *J. Clin. Neurophysiol.* 16, 239-66.
- Miezin, F.M., Maccotta, L., Ollinger, J.M., Petersen, S.E., Buckner, R.L., 2000. Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage* 11, 735-59.
- Mishkin, M., Ungerleider, L.G., Macko, K.A., 1983. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends Neurosci.* 6, 414-7.
- Mizuki, Y., Tanaka, M., Isozaki, H., Nishijima, H., Inanaga, K., 1980. Periodic appearance of theta rhythm in the frontal midline area during performance of a mental task. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 49, 345-51.
- Moeller, F., Siebner, H.R., Wolff, S., Muhle, H., Boor, R., Granert, O. et al., 2008. Changes in activity of striato-thalamo-cortical network precede generalized spike wave discharges. *Neuroimage* 39, 1839-49.
- Moosmann, M., Ritter, P., Krastel, I., Brink, A., Thees, S., Blankenburg, F. et al., 2003. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *Neuroimage* 20, 145-58.
- Mountcastle, V.B., 1997. The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120 (Pt 4), 701-22.
- Mäkiranta, M., Ruohonen, J., Suominen, K., Niinimäki, J., Sonkajärvi, E., Kiviniemi, V. et al., 2005. BOLD signal increase precedes EEG spike activity--a dynamic penicillin induced focal epilepsy in deep anesthesia. *Neuroimage* 27, 715-24.
- Nakamura, W., Anami, K., Mori, T., Saitoh, O., Cichocki, A., Amari, S., 2006. Removal of ballistocardiogram artifacts from simultaneously recorded EEG and fMRI data using independent component analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 53, 1294-308.
- Negishi, M., Abildgaard, M., Nixon, T., Constable, R.T., 2004. Removal of time-varying gradient artifacts from EEG data acquired during continuous fMRI. *Clin. Neurophysiol.* 115, 2181-92.
- Neumann, J., Lohmann, G., Zysset, S., von Cramon, D.Y., 2003. Within-subject variability of BOLD response dynamics. *Neuroimage* 19, 784-96.

- Neuper, C., Pfurtscheller, G., 2001. Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. *Int. J. Psychophysiol.* 43, 41-58.
- Newton, M.R., Berkovic, S.F., Austin, M.C., Rowe, C.C., McKay, W.J., Bladin, P.F., 1992. Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 55, 891-4.
- Niazy, R.K., Beckmann, C.F., Iannetti, G.D., Brady, J.M., Smith, S.M., 2005. Removal of fMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets. *Neuroimage* 28, 720-37.
- Niedermeyer, E., 1997. Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int. J. Psychophysiol.* 26, 31-49.
- Nunez, P.L. *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG.* Oxford University Press (Ed.), New York. 1981.
- Nunez, P.L., Silberstein, R.B., 2000. On the relationship of synaptic activity to macroscopic measurements: does co-registration of EEG with fMRI make sense? *Brain Topogr.* 13, 79-96.
- Nunez, P.L., Srinivasan, R. *Electric fields of the brain*, 2 ed. Oxford University Press N (Ed.). 2005.
- Núñez-Molina, A., Amzica, F., 2004. The mechanisms behind the generation of the slow oscillations found in EEG recordings during sleep. *Rev. Neurol.* 39, 628-33.
- Ogawa, H., Wakita, M., Hasegawa, K., Kobayakawa, T., Sakai, N., Hirai, T. et al., 2005. Functional MRI detection of activation in the primary gustatory cortices in humans. *Chem. Senses* 30, 583-92.
- Ogawa, S., Tank, D.W., Menon, R., Ellermann, J.M., Kim, S.G., Merkle, H. et al., 1992. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 5951-5.
- Ojemann, G., Ojemann, J., Lettich, E., Berger, M., 1989. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J. Neurosurg.* 71, 316-26.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113.
- Patel, M.R., Blum, A., Pearlman, J.D., Yousuf, N., Ives, J.R., Saeteng, S. et al., 1999. Echo-planar functional MR imaging of epilepsy with concurrent EEG monitoring. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 20, 1916-9.
- Penfield, W., Rasmussen, T. *The Cerebral Cortex of Man: a Clinical Study of Localisation and Functions.* New York: Macmillan (Ed.). 1957.
- Penry, J.K., Dean, J.C., 1990. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 31 Suppl. 2, S40-3.
- Phlypo, R., Van Hese, P., Hallez, H., Boon, P., Van de Walle, R., D'Asseler, Y. et al., 2006. Extracting the spike process from the EEG by spatially constrained ICA. *Conf Proc IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 1, 5286-9.
- Polard, A. *L'épilepsie du sujet.* L'Harmattan (Ed.). 2004.
- Poldrack, R.A., Wagner, A.D., Prull, M.W., Desmond, J.E., Glover, G.H., Gabrieli, J.D., 1999. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage* 10, 15-35.

Portas, C.M., Krakow, K., Allen, P., Josephs, O., Armony, J.L., Frith, C.D., 2000. Auditory processing across the sleep-wake cycle: simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. *Neuron* 28, 991-9.

Price, C.J., 2000. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J. Anat.* 197 Pt 3, 335-59.

Raichle, M.E., 1994. Visualizing the mind. *Sci. Am.* 270, 58-64.

Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 676-82.

Rajapakse, J.C., Kruggel, F., Maisog, J.M., von Cramon, D.Y., 1998. Modeling hemodynamic response for analysis of functional MRI time-series. *Hum. Brain Mapp.* 6, 283-300.

Rao, S.M., Binder, J.R., Bandettini, P.A., Hammeke, T.A., Yetkin, F.Z., Jesmanowicz, A. et al., 1993. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 43, 2311-8.

Richardson, M.P., Strange, B.A., Thompson, P.J., Baxendale, S.A., Duncan, J.S., Dolan, R.J., 2004. Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain* 127, 2419-26.

Rigau, V., Morin, M., Rousset, M., de Bock, F., Lebrun, A., Coubes, P. et al., 2007. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain* 130, 1942-56.

Rosenow, F., Lüders, H., 2001. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 124, 1683-700.

Rugg-Gunn, F.J., 2007. Diffusion imaging in epilepsy. *Expert Rev. Neurother.* 7(8), 1043-54.

Salek-Haddadi, A., Diehl, B., Hamandi, K., Merschhemke, M., Liston, A., Friston, K. et al., 2006. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Res.* 1088, 148-66.

Salek-Haddadi, A., Friston, K.J., Lemieux, L., Fish, D.R., 2003. Studying spontaneous EEG activity with fMRI. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 43, 110-33.

Salek-Haddadi, A., Lemieux, L., Merschhemke, M., Friston, K.J., Duncan, J.S., Fish, D.R., 2003. Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures. *Ann. Neurol.* 53, 663-7.

Salek-Haddadi, A., Merschhemke, M., Lemieux, L., Fish, D.R., 2002. Simultaneous EEG-Correlated Ictal fMRI. *Neuroimage* 16, 32-40.

Schmitt, F., Stehling, M.K., Turner, R. *Echo-Planar Imaging: Theory, Technique and Application*. Springer (Ed.). 1998.

Schwartz, T.H., 2007. Neurovascular coupling and epilepsy: hemodynamic markers for localizing and predicting seizure onset. *Epilepsy Curr.* 7, 91-4.

Scoville, W.B., Milner, B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 20, 11-21.

Seeck, M., Lazeyras, F., Michel, C.M., Blanke, O., Gericke, C.A., Ives, J. et al., 1998. Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 106, 508-12.

- Siegel, A.M., 2004. Presurgical evaluation and surgical treatment of medically refractory epilepsy. *Neurosurg. Rev.* 27, 1-18; discussion 19-21.
- Sijbers, J., Michiels, I., Verhoye, M., Van Audekerke, J., Van der Linden, A., Van Dyck, D., 1999. Restoration of MR-induced artifacts in simultaneously recorded MR/EEG data. *Magn. Reson. Imaging* 17, 1383-91.
- Sijbers, J., Van Audekerke, J., Verhoye, M., Van der Linden, A., Van Dyck, D., 2000. Reduction of ECG and gradient related artifacts in simultaneously recorded human EEG/MRI data. *Magn. Reson. Imaging* 18, 881-6.
- Slaght, S.J., Paz, T., Chavez, M., Deniau, J.M., Mahon, S., Charpier, S., 2004. On the activity of the corticostriatal networks during spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy. *J. Neurosci.* 24(30), 6816-25.
- Smits, M., Peeters, R.R., van Hecke, P., Sunaert, S., 2007. A 3 T event-related functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of primary and secondary gustatory cortex localization using natural tastants. *Neuroradiology* 49, 61-71.
- Srivastava, G., Crottaz-Herbette, S., Lau, K.M., Glover, G.H., Menon, V., 2005. ICA-based procedures for removing ballistocardiogram artifacts from EEG data acquired in the MRI scanner. *Neuroimage* 24, 50-60.
- Stefanovic, B., Warnking, J.M., Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Hawco, C., Dubeau, F. et al., 2005. Hemodynamic and metabolic responses to activation, deactivation and epileptic discharges. *Neuroimage* 28, 205-15.
- Sterman, M.B., Egner, T., 2006. Foundation and practice of neurofeedback for the treatment of epilepsy. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* 31, 21-35.
- Strehl, U., Kotchoubey, B., Trevorrow, T., Birbaumer, N., 2005. Predictors of seizure reduction after self-regulation of slow cortical potentials as a treatment of drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 6, 156-66.
- Symms, M.R., Allen, P.J., Woermann, F.G., Polizzi, G., Krakow, K., Barker, G.J. et al., 1999. Reproducible localization of interictal epileptiform discharges using EEG-triggered fMRI. *Phys. Med. Biol.* 44, N161-8.
- Takano, T., Tian, G., Peng, W., Lou, N., Libionka, W., Han, X. et al., 2006. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat. Neurosci.* 9, 260-7.
- Talairach, J., Tournoux, P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Stuttgart - New York: Thieme Medical Publishers (Ed.). 1988.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., 1999. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 3, 151-62.
- Theodore, W.H., Fisher, R.S., 2004. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol.* 3, 111-8.
- Tian, G., Azmi, H., Takano, T., Xu, Q., Peng, W., Lin, J. et al., 2005. An astrocytic basis of epilepsy. *Nat. Med.* 11, 973-81.
- Tootell, R.B., Hadjikhani, N.K., Vanduffel, W., Liu, A.K., Mendola, J.D., Sereno, M.I. et al., 1998. Functional analysis of primary visual cortex (V1) in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 811-7.
- Varela, F., Lachaux, J.P., Rodriguez, E., Martinerie, J., 2001. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 229-39.

- Wan, X., Iwata, K., Riera, J., Kitamura, M., Kawashima, R., 2006. Artifact reduction for simultaneous EEG/fMRI recording: adaptive FIR reduction of imaging artifacts. *Clin. Neurophysiol.* 117, 681-92.
- Wan, X., Iwata, K., Riera, J., Ozaki, T., Kitamura, M., Kawashima, R., 2006. Artifact reduction for EEG/fMRI recording: nonlinear reduction of ballistocardiogram artifacts. *Clin. Neurophysiol.* 117, 668-80.
- Warach, S., Ives, J.R., Schlaug, G., Patel, M.R., Darby, D.G., Thangaraj, V. et al., 1996. EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* 47, 89-93.
- Weinand, M.E., 2000. Vascular steal model of human temporal lobe epileptogenicity: the relationship between electrocorticographic interhemispheric propagation time and cerebral blood flow. *Med. Hypotheses* 54, 717-20.
- Weinand, M.E., Carter, L.P., el-Saadany, W.F., Sioutos, P.J., Labiner, D.M., Oommen, K.J., 1997. Cerebral blood flow and temporal lobe epileptogenicity. *J. Neurosurg.* 86, 226-32.
- Wells, W.M., Viola, P., Atsumi, H., Nakajima, S., Kikinis, R., 1996. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Med. Image Anal.* 1, 35-51.
- Whittingstall, K., Stroink, G., Schmidt, M., 2007. Evaluating the spatial relationship of event-related potential and functional MRI sources in the primary visual cortex. *Hum. Brain Mapp.* 28, 134-42.
- Worsley, K.J., Cao, J., Paus, T., Petrides, M., Evans, A.C., 1998. Applications of random field theory to functional connectivity. *Hum. Brain Mapp.* 6, 364-7.
- Worsley, K.J., Evans, A.C., Marrett, S., Neelin, P., 1992. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 12, 900-18.
- Worsley, K.J., Friston, K.J., 1995. Analysis of fMRI time-series revisited--again. *Neuroimage* 2, 173-81.
- Wróbel, A., 2000. Beta activity: a carrier for visual attention. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)* 60, 247-60.
- Yamaguchi, Y., Sato, N., Wagatsuma, H., Wu, Z., Molter, C., Aota, Y., 2007. A unified view of theta-phase coding in the entorhinal-hippocampal system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 197-204.

ANNEXE : COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

Articles:

Grouiller F., Vercueil L., Krainik A., Segebarth C., Kahane P., David O. (2008). Hemodynamic properties of the epileptic human brain in the interictal state. *Submitted to Neuroimage*.

Grouiller F., Vercueil L., Krainik A., Segebarth C., Kahane P., David O. (2007). A comparative study of different artefact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI. *Neuroimage*, 38: 124-137.

Communications orales :

Grouiller F., Vercueil L., Krainik A., Segebarth C., Kahane P., David O. Comparison of different algorithms for correcting MR artefacts in EEG using simulated data. Application to spike detection at 3T. *Micromed EEG/fMRI User Meeting*, Mogliano Veneto, Italie, 26-27 Octobre 2006.

Posters :

Grouiller F., Vercueil L., Krainik A., Segebarth C., Kahane P., David O. Étude de la variabilité de la réponse hémodynamique chez les patients épileptiques par EEG et IRMf simultanés. *12^{ème} Congrès du GRAMM*, Lyon, France, 26-28 Mars 2008.

Grouiller F., Vercueil L., Krainik A., Segebarth C., Kahane P., David O. Evaluation of the hemodynamic response function for interictal epileptiform discharges. *13th Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping*, Chicago, USA, 10-14 Juin 2007.

Grouiller F., Vercueil L., Krainik A., Segebarth C., Kahane P., David O. Électroencéphalographie et IRM fonctionnelle simultanées pour l'épilepsie. *Journées de la Recherche Médicale*, Grenoble, France, 20-21 Avril 2007.

Grouiller F.^{1,2}, Vercueil L.^{1,3}, Krainik A.^{1,3}, Segebarth C.^{1,2}, Kahane P.^{1,3}, David O.^{1,2}

¹ Grenoble Institut des Neurosciences (GIN), INSERM U 836-UJF-CEA-CHU

² Université Joseph Fourier, Grenoble

³ CHU Grenoble

Grenoble Institut des Neurosciences, Centre de Recherche INSERM U 836-UJF-CEA-CHU (C. Feuerstein)

Équipe Neuroimagerie Fonctionnelle et Métabolique (C. Segebarth)

CHU Pavillon B, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9

Tel. : 04.76.76.57.48 Fax : 04.76.76.58.96 Mail : frederic.grouiller@ujf-grenoble.fr

INTRODUCTION

La cartographie des réseaux épileptiques est particulièrement importante chez les patients pharmaco-résistants (30%) candidats à la chirurgie résective.

De récentes avancées en neuroimagerie ont permis l'émergence d'acquisitions simultanées en IRM fonctionnelle (IRMf) et électroencéphalographie (EEG). L'IRMf/EEG apparaît comme une technique de choix pour la cartographie des régions épileptiques et fonctionnelles.

En effet, cette méthode non invasive permet de mesurer simultanément l'activité hémodynamique et l'activité électrique du cerveau, et de combiner une haute résolution spatiale avec l'IRMf et une excellente résolution temporelle avec l'EEG.

Depuis plus d'un an, nous avons développé cette technique au CHU de Grenoble sur la plate-forme IRM clinique (1,5T) et de recherche (3T). Ce travail est le fruit d'une collaboration entre les services de Neuroradiologie et de Neurologie (Epileptologie), et deux équipes de recherche de Grenoble Institut des Neurosciences (anciennement Inserm U594 et U704).

OBJECTIF SCIENTIFIQUE

Notre objectif est d'utiliser les techniques d'IRMf/EEG afin de localiser les régions cérébrales dont l'activité hémodynamique corrèle avec l'activité paroxystique de l'EEG.

L'utilisation de ce nouvel outil lors des évaluations préchirurgicales pourrait alors permettre l'identification des réseaux épileptiques impliqués dans les différentes formes d'épilepsie pour estimer de façon non-invasive les cibles chirurgicales optimales, pour la résection ou la neurostimulation.

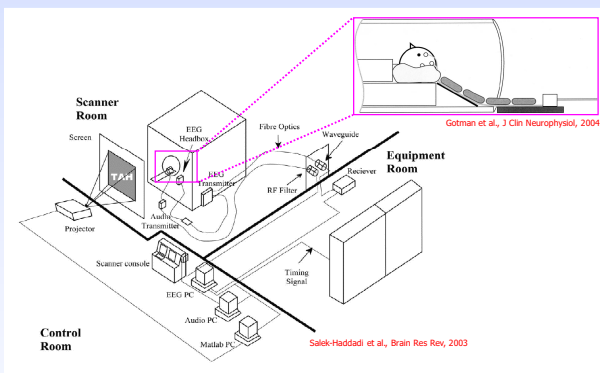


Figure 1 : Mise en place de l'IRMf/EEG

METHODES

Les patients sont équipés d'un EEG compatible avec l'environnement magnétique de l'IRM. Ils sont au repos dans l'IRM pendant l'acquisition des données.

Un traitement du signal EEG permet de supprimer les artefacts dus à l'acquisition des images IRMf. Il est alors possible de détecter l'activité épileptique intercritique. Ceci permet de prédire le signal IRMf correspondant à une activité d'origine épileptique.

Nous pouvons ainsi cartographier avec l'IRMf les régions cérébrales corrélées avec l'activité paroxystique. Six patients épileptiques ont à ce jour bénéficié d'un examen IRMf/EEG au CHU de Grenoble.

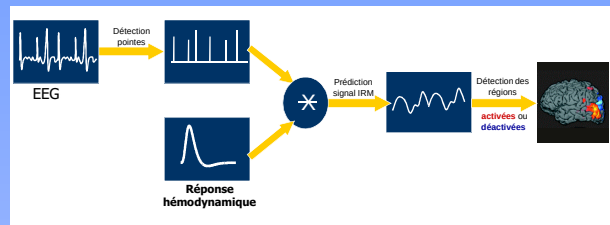


Figure 2 : Principe de l'IRMf/EEG appliquée à l'épilepsie

RESULTATS

■ Pour trois patients, les résultats n'ont pas pu être exploités en raison de l'absence d'activité épileptique durant l'examen IRMf/EEG.

■ Les résultats obtenus chez une patiente atteinte d'une épilepsie absence de type juvénile sont montrés sur la figure 3. L'IRMf/EEG montre une activation relativement limitée mais une déactivation étendue à presque tout le cortex, en accord avec la notion de généralisation associée à ce type d'épilepsie.

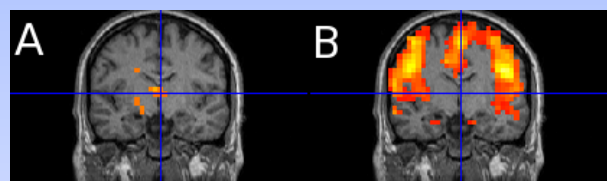


Figure 3 : Résultats obtenus en IRMf/EEG chez une patiente atteinte d'une épilepsie absence de type juvénile. (A) Activation (non corrigé, $p=0,001$). (B) Déactivation (non corrigé, $p=0,001$).

■ L'examen postchirurgical d'un patient ayant encore une activité intercritique importante montre des activations beaucoup plus focales en accord avec son type d'épilepsie.

■ L'examen préchirurgical d'une patiente souffrant d'une épilepsie du lobe frontal avec une prédominance à droite montre notamment une déactivation importante de cette région (figure 4).

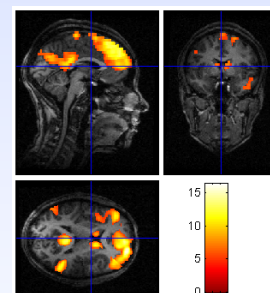


Figure 4 : Déactivations obtenues en IRMf/EEG chez une patiente atteinte d'une épilepsie du lobe frontal avec prédominance à droite (FWE, $p=0,05$).

CONCLUSIONS

Malgré une mise en place technique longue et complexe, l'IRMf/EEG apparaît donc comme une méthode d'imagerie non invasive très prometteuse.

Nous sommes en cours de recrutement de patients supplémentaires pour continuer à développer cette activité de recherche au CHU.

Notre objectif est de mettre au point un outil exploitable pour des examens préchirurgicaux chez les patients épileptiques.

REFERENCES

■ Grouiller, F., Vercueil, L., Krainik, A., Segebarth, C., Kahane, P., David, O., 2007. A comparative study of different artifact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI. Submitted in Neuroimage.

PURPOSE

In simultaneous EEG/fMRI, identification of epileptic regions largely depends on the model of hemodynamic response function (HRF) to interictal epileptiform discharges (IEDs).

We evaluated the dependency of statistical maps to the shape of assumed HRFs in response to IEDs in two patients suffering from epilepsy.

MATERIALS AND METHODS

Patients

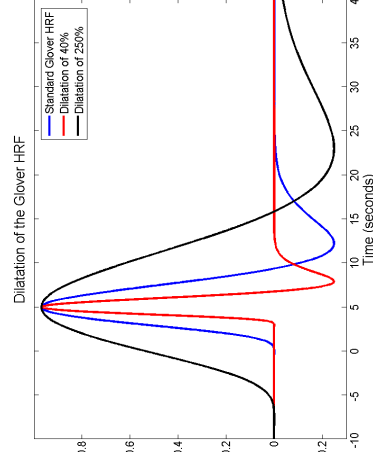
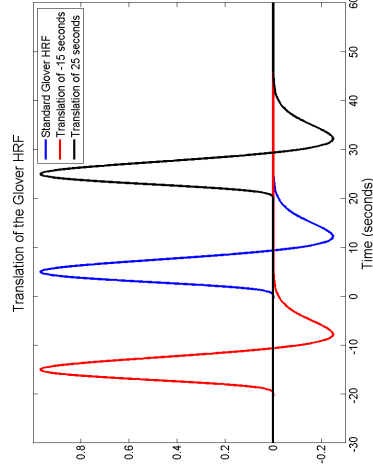
- *Patient 1*: 23 year-old woman with juvenile absence epilepsy.
- *Patient 2*: 18 year-old woman with frontal lobe epilepsy.

■ Data Acquisition

- MR compatible EEG (SD32, Micromed, Treviso, Italy) with 17 electrodes (10/20 system without O1 and O2).
- 1.5T MRI scanner (patient 1) and 3T MRI scanner (patient 2).
- fMRI/EEG acquisition with patient at rest (eyes closed) during 30 minutes. GE-EPI sequence (TR = 3s, voxel dimensions 3 x 3 x 4.8 mm, 32 slices).

■ Analysis

- Removal of imaging and cardiac artefacts from EEG [1].
- Deformation of the standard Glover HRF [2] to get a large number of HRFs: (i) dilatation or compression (from 20% to 400%); (ii) translation (time to peak from -25 to 35 seconds).
- fMRI regressors obtained after convolution of EEG epileptic activity with the HRFs.
- Estimation of the number of activated voxels by applying a threshold on the cross-correlation between fMRI regressors and voxel time series of motion-corrected and smoothed (FWHM = 8mm) functional volumes.



RESULTS

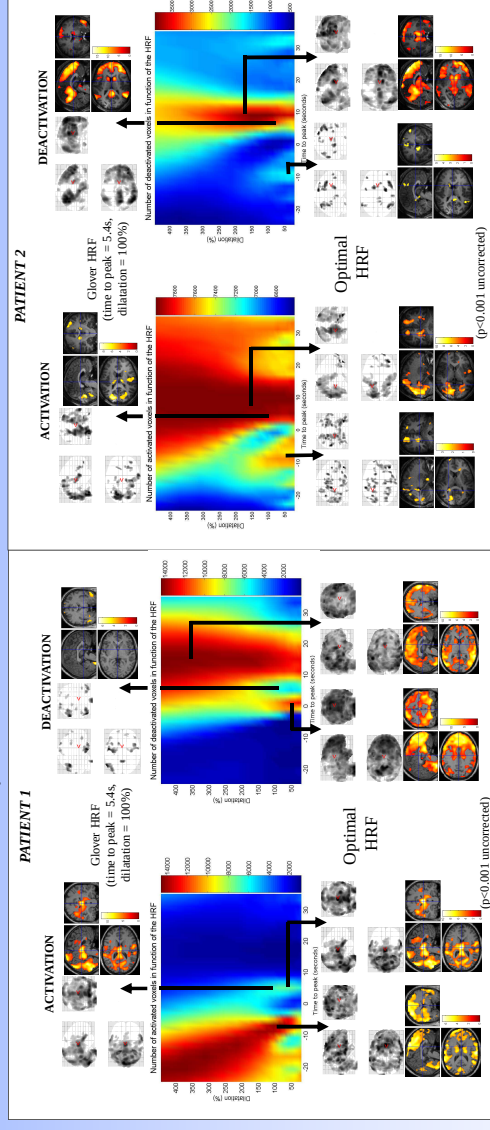
- Standard Glover HRF:

- Patient 1: 46 510 activated voxels, 3 758 deactivated voxels.
- Patient 2: 12 750 activated voxels, 43 671 deactivated voxels.

■ Patient 1:

- **Activation:** time to peak = -7 s; dilatation = 85%, 66 668 activated voxels.
 - **Deactivation:** time to peak = 13 s; dilatation = 400%, 105 766 deactivated voxels.
- tient 2:
- **Activation:** time to peak = 9 s; dilatation = 215%, 20 247 activated voxels.
 - **Deactivation:** time to peak = 9 s; dilatation = 125%, 60880 deactivated voxels.

Optimal HRF parameters



CONCLUSIONS

- HRF to IEDs may strongly differ from the standard HRF.
- Optimal HRF for activation and for deactivation are usually different.
- Similarly to [3], our study suggests that BOLD changes could occur before the IEDs (patient 1).
- Our results suggest that optimisation of the HRF should be systematically done in epileptic patients to improve the sensitivity of simultaneous EEG/fMRI.

REFERENCES

1. Grouiller, F., Vercueil, L., Krainik, A., Segebarth, C., Kahane, P., David, O., 2007. A comparative study of different artifact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI. *Neuroimage*. In revision.
2. Glover, H., 1999. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *Neuroimage* **9**:416-429.
3. Hawco, C.S., Bagshaw, A.P., Lu, Y., Dubeau, F., Gotman, J., 2007. BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG. *Neuroimage* **35**:1450-1458.

Grouiller F.^{1,2}, Vercueil L.^{1,3}, Krainik A.^{1,3}, Segebarth C.^{1,2}, Kahane P.^{1,3,4}, David O.^{1,2,4}

¹ Grenoble Institut des Neurosciences, INSERM U836, Grenoble ; ² Université Joseph Fourier, Grenoble ; ³ CHU de Grenoble ; ⁴ CTRS-IDEE, CHU de Lyon



Grenoble Institut des Neurosciences, Centre de Recherche INSERM U 836-UJF-CEA-CHU
Équipe Neuroimagerie Fonctionnelle et Métabolique
Université Joseph Fourier, Site Santé La Tronche, BP 170, 38042 Grenoble Cedex 9
Mail : frederic.grouiller@ujf-grenoble.fr



INTRODUCTION

L'IRMf/EEG simultané [1] permet de cartographier les réseaux épileptiques dans le cadre des évaluations préchirurgicales chez les patients.

Dans cette étude, nous étudions l'influence de la fonction de réponse hémodynamique (HRF) sur les activations obtenues en IRMf/EEG.

MÉTHODES

Patients

- **Patient 1** : femme de 18 ans avec une épilepsie frontale.
- **Patient 2** : femme de 23 ans avec une épilepsie absence juvénile.

Acquisition

- EEG compatible IRM avec 17 électrodes (SD32, Micromed).
- IRM 3T Bruker (patient 1) et IRM 1.5T Philips (patient 2).
- Acquisition IRMf/EEG continue de 30 minutes (patient au repos, yeux fermés). Séquence GE-EPI (TR=3s, voxels 3x3x4.8mm, 32 slices).

Analyses

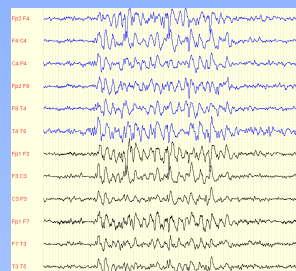


Fig. 1 : EEG du patient 1 pendant l'IRMf (après correction des artefacts).

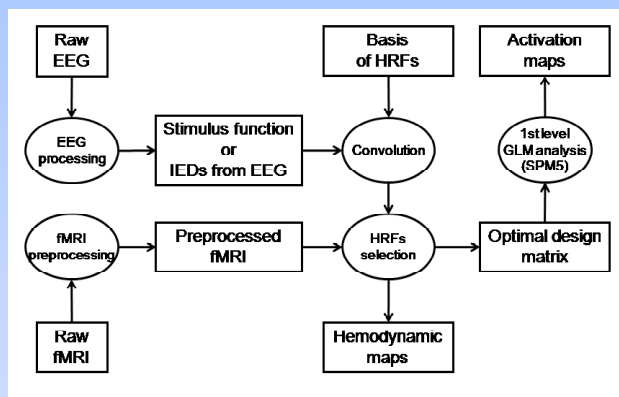


Fig. 2 : Schéma fonctionnel de la méthode proposée

- Suppression des artefacts [2].
- Pré-traitement spatial des images IRMf avec Statistical Parametric Mapping (SPM5, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm5).
- Construction d'une base d'HRFs par déformation d'une HRF classique.

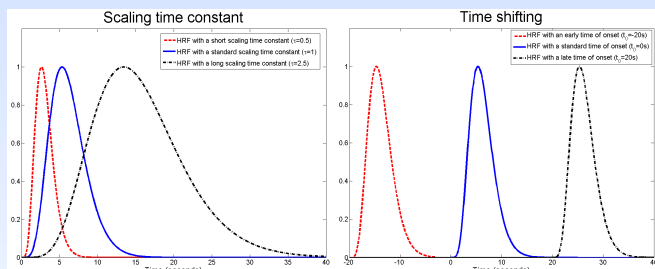


Fig. 3 : Construction de la base de HRFs

- Estimation du nombre de voxels dé/activés en utilisant chacune des HRFs de la base.
- Choix des HRFs activant le plus de voxels :
 - Cartes statistiques SPM5 avec les HRFs sélectionnées.
 - Génération de cartes de paramètres hémodynamiques.

RÉSULTATS

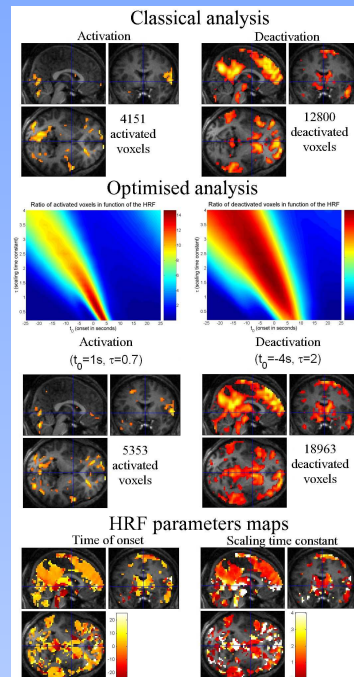


Fig. 4 : Résultats obtenus pour le patient 1

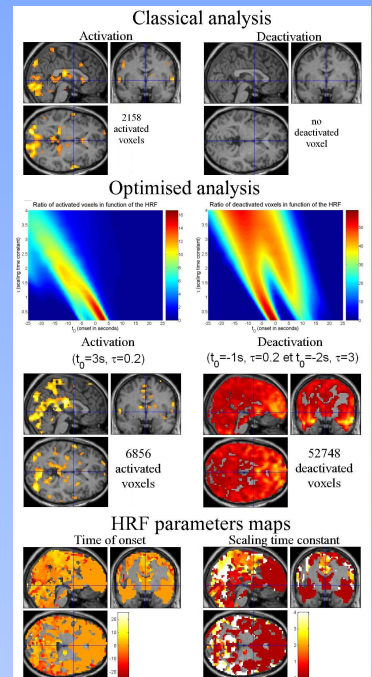


Fig. 5 : Résultats obtenus pour le patient 2

Patient 1

Peu de différences entre une analyse classique et une analyse avec estimation des HRFs :

- HRFs optimales proches de la HRF classique.
- Peu de différence au niveau des activations.
- Paramètres hémodynamiques proches des conditions physiologiques.

Patient 2

- IRMf/EEG non concluante avec la HRF classique (pas d'activations).
- Deux HRFs optimales pour la désactivation, correspondant à deux types de réponse.
- Après optimisation, désactivation étendue à l'ensemble du cortex typique des épilepsies absences [3].
- Deux comportements dans les cartes de paramètres hémodynamiques : désactivation frontale et temporelle précoce puis désactivation pariétale et occipitale plus tardive.

CONCLUSIONS

- Il existe une modification des propriétés hémodynamiques et du couplage neurovasculaire pour certains patients épileptiques.
- La sensibilité des examens d'IRMf et d'EEG simultanés est donc significativement améliorée après optimisation de la HRF.

RÉFÉRENCES

- [1] Salek-Haddadi, A., Diehl, B., Hamandi, K., Merschhenke, M., Liston, A., Friston, K. et al., 2006. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Res.* 1088, 148-166.
- [2] Grouiller, F., Vercueil, L., Krainik, A., Segebarth, C., Kahane, P., David, O., 2007. A comparative study of different artefact removable algorithms for EEG signals acquired during functional MRI. *Neuroimage* 38(1), 124-37.
- [3] Laufs, H., Lengler, U., Hamandi, K., Kleinschmidt, A., Krakow, K., 2006. Linking generalized spike-and-wave discharges and resting state brain activity by using EEG/fMRI in a patient with absence seizures. *Epilepsia* 47, 444-448.