

ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE  
UNIVERSITÉ DU QUÉBEC

THÈSE PAR ARTICLES PRÉSENTÉE À  
L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE

COMME EXIGENCE PARTIELLE  
À L'OBTENTION DU  
DOCTORAT EN GÉNIE  
Ph.D.

PAR  
Younes ZEROUALI BOUKHAL

LOCALISATION DE L'ACTIVITÉ CÉRÉBRALE SYNCHRONE EN NEUROIMAGERIE  
ÉLECTROMAGNÉTIQUE ET CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

MONTRÉAL, LE 2 JUILLET 2014

© Tous droits réservés, Younes Zerouali, 2014

© Tous droits réservés

Cette licence signifie qu'il est interdit de reproduire, d'enregistrer ou de diffuser en tout ou en partie, le présent document. Le lecteur qui désire imprimer ou conserver sur un autre media une partie importante de ce document, doit obligatoirement en demander l'autorisation à l'auteur.

**PRÉSENTATION DU JURY**

CETTE THÈSE A ÉTÉ ÉVALUÉE

PAR UN JURY COMPOSÉ DE:

M. Jean-Marc Lina, directeur de thèse  
Département de génie électrique à l'École de Technologie Supérieure

Mme Boutheina Jemel, codirectrice  
École d'orthophonie à l'Université de Montréal

M. Jacques de Guise, président du jury  
Département de génie électrique à l'École de Technologie Supérieure

M. Sylvain Baillet, examinateur externe  
Institut Neurologique de Montréal à l'Université McGill

M. Tien Dai Bui, examinateur externe  
Département de génie informatique et logiciel à l'Université Concordia

M. Saad Maarouf, membre du jury  
Département de génie de la production automatisée à l'École de Technologie Supérieure

ELLE A FAIT L'OBJET D'UNE SOUTENANCE DEVANT JURY ET PUBLIC

LE 28 AVRIL 2014

À L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE



## **REMERCIEMENTS**

Mes premiers mots sont pour mes directeurs, Boutheina et Jean-Marc, dont l'apport durant les cinq dernières années va bien au-delà du contenu de cette thèse. Etudier sous la direction de professeurs aussi généreux et compréhensifs n'aura pas seulement été une chance mais un privilège.

J'ai également pu compter sur un soutien familial indéfectible et auquel je ne pourrais rendre justice en quelques lignes. A ma famille et ma belle-famille, vos encouragements et votre aide m'auront été précieux. A mes enfants, Idriss et Neyla, vous aurez été une source inépuisable de motivation ; j'ai trouvé en vous l'énergie nécessaire pour avancer. Je réserve mes derniers mots à celle avec qui ceci a commencé, Nihel, dont le support et le dévouement m'ont permis de garder le cap.



# LOCALISATION DE L'ACTIVITÉ CÉRÉbraLE SYNchrone EN NEUROIMAGERIE ÉLECTROMAGNÉTIQUE ET CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

Younes ZEROUALI BOUKHAL

## RÉSUMÉ

Le cerveau est l'interface physiologique permettant à un organisme de générer des comportements adaptés à son environnement. Il intègre les influx sensoriels de diverses modalités, telles la vision et l'audition, et génère une représentation de son environnement, encodée dans les neurones. Les théories actuelles postulent que cet encodage est un processus actif qui implique un échantillonnage sélectif des influx sensoriels. Le mécanisme par lequel diverses populations neuronales, portant chacune une information parcellaire sur l'environnement sensoriel, génèrent une représentation cohérente constitue la question majeure de cette thèse.

Cette question est abordée ici sous le thème de la connectivité fonctionnelle, soit la mise en place de réseaux dynamiques de connectivité qui permettent le partage d'informations entre une sélection de populations neuronales distantes. La connectivité fonctionnelle vise ainsi à identifier les corrélats neurophysiologiques des fonctions cérébrales par l'étude des interactions entre les décours temporels de l'activité neuronale.

Cette approche fait l'objet, à l'heure actuelle, d'un effort de recherche majeur en neurosciences. Celle-ci a pris naissance dans les travaux de Gray *et al.* (1989) démontrant que les interactions à l'échelle du neurone, enregistrées au moyen d'électrodes intracellulaires, marquent des processus cognitifs qui ne sont pas forcément reflétés dans leur taux de décharge. A l'échelle du cerveau, des enregistrements de l'activité hémodynamique cérébrale ont également montré que certains patrons d'interactions neuronales sont spécifiques à des fonctions particulières, d'où le terme "connectivité fonctionnelle". Cependant, l'activité hémodynamique cérébrale a une échelle temporelle 1000 fois supérieure à celle des interactions neuronales. Cette lacune limite fortement notre capacité à comprendre la dynamique temporelle de la connectivité.

En revanche, l'activité électromagnétique cérébrale offre une résolution temporelle suffisamment fine pour explorer la dynamique de la connectivité fonctionnelle. Cependant, les modalités d'imagerie électromagnétique offrent une résolution spatiale limitée car elles nécessitent la résolution d'un problème inverse indéterminé. L'objectif principal du travail présenté consiste à démontrer l'utilité des méthodes d'imagerie électromagnétique pour l'étude de la connectivité fonctionnelle cérébrale. La méthodologie développée ici vise, dans un premier temps, à repousser les limites spatiales de l'imagerie électromagnétique par deux approches complémentaires : un filtrage adaptatif du signal qui met en évidence l'activité neuronale synchrone et l'adaptation de la méthode de résolution du problème inverse aux signaux filtrés. Le fil-

trage proposé exploite la représentation temps-fréquences, au moyen d'ondelettes analytiques, des signaux cérébraux. Ces représentations sont utilisées pour extraire les modes oscillatoires dominants par la méthode des "ridges". Ces modes, exprimés sous la forme de signaux analytiques complexes, sont caractéristiques des réseaux neuronaux qui sous-tendent la connectivité fonctionnelle.

Dans un second temps, la méthodologie développée vise à reconstituer les réseaux neuronaux synchrones à partir des signaux analytiques obtenus, et ce au moyen de l'imagerie électromagnétique. Ces derniers ont la propriété d'exprimer la phase instantanée de l'activité des neurones, ce qui permet de décrire leur interaction sous la forme de synchronies de phase. Cette approche est appliquée à l'étude des réseaux neuronaux qui sous-tendent les fuseaux du sommeil.

**Mot-clés :** connectivité fonctionnelle, synchronie, problème inverse, électroencéphalographie, magnétoencéphalographie, ondelettes analytiques, ridges

# LOCALIZATION OF SYNCHRONOUS BRAIN ACTIVITY IN ELECTROMAGNETIC IMAGING AND FUNCTIONAL CONNECTIVITY

Younes ZEROUALI BOUKHAL

## ABSTRACT

The brain is the physiological interface through which adaptive behavior can be generated in a complex environment. It integrates sensory inputs from different modalities such as vision and audition, and generates internal representations of its environment, encoded in neuronal activity. Modern theories in neuroscience suggest that neural encoding is a selective process aiming at enhancing functionally relevant informations. The mechanisms through which various neural populations, each encoding particular features of sensory inputs, generate an integrated neural representation are the major question behind this thesis. This question is here tackled from the perspective of functional connectivity, i.e. dynamical networks of distributed neural populations sharing information. The goal of functional connectivity is thus to identify neural correlates of brain functions by studying the interactions among the time course of neural activity.

This approach is currently a major research field in neuroscience. The pioneering work of Gray *et al.* (1989) led to the idea that neural synchronization, instead of discharge rate, is a reliable physiological marker of cognitive processes. They showed that a pair of neurons, recorded intracellularly, displays synchronous discharge patterns when encoding functionally related visual information. At a larger scale, recordings of brain hemodynamic activity also showed patterns of neural interactions associated with specific brain functions, thus called functional connectivity. However, neural hemodynamics have much larger time scale than neural interactions which limits their use for understanding neural functional connectivity.

In turn, electromagnetic brain activity offers a sufficient temporal resolution for exploring the dynamics of functional connectivity. However, imaging modalities that record electromagnetic activity lack a good spatial resolution because they require solving an underdetermined inverse problem. The main objective of this work is to demonstrate the usefulness of electromagnetic imaging for studying neural functional connectivity. The methodology proposed here aims at pushing the spatial limits of electromagnetic imaging through two complementary approaches : the design of an adaptive filter that reveals synchronous neural activity and tuning the inverse problem solving technique towards adaptively filtered signals. The proposed filtering is based on time-frequency representation of brain signals using complex analytic wavelets. These representations are then used to extract dominant oscillatory modes through the "ridges" techniques. These oscillatory modes, expressed as a complex analytic signal, characterize the neural networks involved in functional connectivity.

Subsequently, the developed methodology aims at recovering the synchronous neural networks from the analytical brain signals yielded by electromagnetic imaging. These signals readily express the instantaneous phase and amplitude of neural activity, which allows to characterize neural interactions from the perspective of phase synchrony. This methodology was used to reveal the functional connectivity associated with sleep spindles in humans.

**Keywords:** functional connectivity, synchrony, inverse problem, electroencephalography, magnetoencephalography, analytic wavelets, ridges

## TABLE DES MATIÈRES

	Page
<b>INTRODUCTION.....</b>	1
0.1    Contexte général : les oscillations neuronales .....	1
0.2    Le support neuroanatomique des oscillations cérébrales .....	4
0.2.1    Ségrégation : les connexions neuronales locales .....	6
0.2.2    Intégration : les connexions neuronales distantes et les réseaux .....	9
0.3    Le support neurophysiologique des oscillations cérébrales.....	12
0.3.1    L'interface de communication .....	12
0.3.2    Les interneurones et la diversité des réseaux .....	14
0.4    Les oscillations des réseaux synchrones .....	15
0.4.1    La synchronie dans le cortex .....	15
0.4.2    La synchronie thalamocorticale .....	18
0.5    Le lien entre la fréquence d'oscillation et la taille des réseaux .....	21
0.6    Objectifs de la thèse .....	23
0.6.1    Objectif 1 : L'analyse temps-fréquences des enregistrements électromagnétiques .....	23
0.6.2    Objectif 2 : Détection et localisation des sources synchrones .....	24
0.6.3    Objectif 3 : Synchronie corticale et réseaux fonctionnels .....	25
0.6.4    Objectif 4 : Implémentation logicielle .....	25
0.7    La structure de la thèse .....	25
0.8    Originalité de la thèse.....	26
<b>REVUE DE LITTÉRATURE.....</b>	29
0.9    Localisation de sources .....	29
0.9.1    Problème inverse.....	29
0.9.1.1    La modélisation des sources cérébrales : un problème direct ..	30
0.9.1.2    Solveurs algébriques.....	34
0.9.2    Maximum d'entropie sur la moyenne .....	38
0.9.2.1    Maximum d'entropie .....	38
0.9.2.2    Maximum d'entropie sur la moyenne.....	41
0.9.2.3    MEM et localisation de sources .....	42
0.9.2.4    Définition de la loi de référence.....	44
0.9.2.5    Initialisation du MEM .....	46
0.9.3    Récapitulatif .....	48
0.10    Les ondelettes : un bref rappel .....	48
0.10.1    Ondelettes discrètes .....	50
0.10.1.1    Ondelette et fonction d'échelle.....	50
0.10.1.2    Multirésolution.....	53
0.10.1.3    Débruitage .....	57
0.10.2    Ondelettes continues.....	58
0.10.2.1    Ondelettes continues réelles.....	59

0.11	0.10.2.2 Ondelettes continues analytiques .....	61
0.10.3	Récapitulatif .....	63
0.11	La synchronie par les ondelettes .....	64
0.11.1	Principe des ridges.....	65
0.11.1.1	Erreurs d'estimation .....	67
0.11.1.2	Choix d'ondelettes .....	72
0.11.1.3	Validation du choix de l'ondelette.....	73
0.11.1.4	Ridges multivariés .....	75
0.11.2	Récapitulatif .....	75
0.12	Synchronie et connectivité fonctionnelle .....	76
0.12.1	Cohérence imaginaire .....	78
0.12.2	Verrouillage de phases.....	80
0.12.3	Connectivité fonctionnelle .....	81
0.12.3.1	Graphes et métriques .....	81
<b>CHAPITRE 1 EXTENSION AUX SOURCES SYNCHRONES ET LEUR CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE .....</b>		<b>85</b>
1.1	Sommaire des contributions méthodologiques .....	85
1.2	Localisation de sources synchrones .....	86
1.2.1	Le MEM sur un signal complexe .....	89
1.2.2	La covariance des capteurs pour un signal complexe .....	90
1.2.3	Le signal analytique dans un espace de faible dimension .....	91
1.3	Etude d'oscillations synchrones dynamiques.....	93
1.3.1	Ondelettes adaptées aux fuseaux du sommeil .....	93
1.3.2	Analyse par ridges d'une bande spectrale .....	94
1.3.3	Supplément : Topologie des réseaux.....	96
<b>CHAPITRE 2 LOCALIZATION OF SYNCHRONOUS CORTICAL SOURCES .....</b>		<b>101</b>
2.1	Introduction .....	101
2.1.1	Localizing synchronous activity : state of the art .....	102
2.1.2	Contributions .....	103
2.2	Synchronization.....	103
2.3	Detection and Quantification of Synchrony .....	104
2.3.1	Ridge-based synchrony detection.....	104
2.3.2	Data-driven synchrony thresholding .....	105
2.3.3	Synchrony measures .....	106
2.4	Localization of Synchronous brain networks .....	107
2.4.1	Non-targeted reconstruction of synchronous sources .....	107
2.4.2	Targeted reconstruction of synchronous sources .....	108
2.4.3	Mapping networks of synchronous sources .....	109
2.5	Simulation of synchronies in brain signals .....	110
2.6	Results .....	112
2.6.1	Simulated data sets .....	112
2.6.2	Real data sets .....	118

2.7	Discussion .....	121
2.8	Conclusions .....	123
<b>CHAPITRE 3 A TIME-FREQUENCY ANALYSIS OF CORTICAL GENERATORS OF SLEEP SPINDLES FROM MEG-EEG RECORDINGS .....</b> 125		
3.1	Abstract.....	125
3.2	Introduction .....	126
3.3	Materials and methods.....	128
3.3.1	Protocol, MEG recordings, and anatomical MRI .....	128
3.3.2	Wavelet analysis .....	130
3.3.3	Synchrony in the time-frequency domain .....	130
3.3.4	Imaging cortical synchrony .....	133
3.3.5	Group-level synchronous networks .....	133
3.3.5.1	Power of synchronous sources .....	134
3.3.5.2	Phase-locking of synchronous sources .....	135
3.4	Results .....	136
3.4.1	MEG synchrony during spindles (ridges in sensor time-frequency results)	136
3.4.2	Timing of MEG synchrony during spindles .....	137
3.4.3	Central frequency of synchrony in spindles .....	138
3.4.4	Activation maps.....	139
3.4.5	Significant regions of cortical synchrony during sleep spindles.....	141
3.4.6	Short- and long-range synchrony during sleep spindles .....	142
3.4.7	Synchronous networks during spindles.....	143
3.5	Discussion .....	145
3.5.1	Validation of ridges for the study of synchrony .....	145
3.5.1.1	Detectability of spindles synchrony .....	146
3.5.1.2	MEG spindle dynamics.....	147
3.5.2	New insights from functional connectivity .....	148
3.5.2.1	Sources of synchrony : connectivity .....	148
3.5.2.2	Sources of synchrony : dynamics .....	149
3.5.2.3	Implications for studies on the functional role of spindles ....	150
3.6	Conclusion .....	150
3.7	Acknowledgements .....	151
3.8	Appendix .....	152
<b>CHAPITRE 4 IMPLÉMENTATION LOGICIELLE .....</b> 155		
4.1	Prétraitement des données .....	155
4.1.1	Activité stable spatialement : cMEM .....	156
4.1.2	Activité oscillatoire : wMEM .....	157
4.1.3	Activité synchrone : rMEM .....	158
4.2	Localisation de sources spécifiques .....	158
4.2.1	Les <i>a priori</i> du cMEM .....	158
4.2.2	Les <i>a priori</i> du wMEM.....	160
4.2.3	Les <i>a priori</i> du rMEM .....	161

4.3	Aspects logiciels .....	162
4.3.1	Prétraitement des données.....	162
4.3.2	Loi de référence.....	165
4.3.3	Solveur numérique.....	167
<b>CHAPITRE 5 OPTIMAL EYE-GAZE FIXATION POSITION FOR FACE-RELATED NEURAL RESPONSES .....</b>		<b>169</b>
5.1	Introduction .....	169
5.2	Materials and Methods .....	172
5.2.1	Participants.....	172
5.2.2	Stimuli.....	172
5.2.3	Eye-tracking apparatus .....	172
5.2.4	Procedure .....	173
5.2.5	Electrophysiological recordings .....	173
5.2.6	ERP data analyses .....	175
5.2.7	Heat maps .....	175
5.2.8	Source reconstruction .....	176
5.3	Results.....	176
5.3.1	N170 amplitude and fixation position .....	177
5.3.2	P100 amplitude and fixation position.....	180
5.3.3	Asymmetrical ERP responses .....	180
5.3.4	ERP Face inversion effect .....	182
5.3.5	Neural sources activity .....	183
5.4	Discussion .....	183
5.4.1	Optimal fixation point for face processing .....	185
5.4.2	Where do the eyes stand ? .....	186
5.4.3	Vertical asymmetry in neural face representations .....	188
5.4.4	Retinotopy in face-responsive areas .....	189
5.5	Conclusion .....	191
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE .....</b>		<b>193</b>
ANNEXE I	MORSE WAVELET COEFFICIENTS ALONG THE RIDGE .....	197
ANNEXE II	THE MAXIMUM ENTROPY ON THE MEAN PRINCIPLE .....	199
ANNEXE III	DÉMONSTRATION DU FONCTIONNEMENT DU LOGICIEL BEST	201
ANNEXE IV	LISTE DES OPTIONS DU LOGICIEL BEST .....	209
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>218</b>

## LISTE DES FIGURES

	Page	
Figure 0.1	Illustration des principales structures cérébrales .....	5
Figure 0.2	Cellule pyramidale du cortex du chat colorée à la préparation de Golgi et agrandie 500 fois .....	6
Figure 0.3	Homonculus humain de Penfield et Rasmussen (1950) illustrant l'espace dans le cortex somatosensoriel dédié à chaque région du corps .....	8
Figure 0.4	Illustration de l'organisation du cortex visuel humain, situé dans la partie mésiale du lobe occipital .....	9
Figure 0.5	Fibres neuronales à longue distance par imagerie du tenseur de diffusion ...	10
Figure 0.6	Réseaux de connectivité entre 20 noeuds en utilisant 40 liens ; la fraction de connexions de chaque réseau est croissante de gauche à droite..	11
Figure 0.7	Schéma électrique simplifié des potentiels post-synaptiques d'un neurone ; le courant axonal (PA) n'est pas schématisé .....	13
Figure 0.8	Illustration du phénomène de "binding" visuel au moyen de visages de type "mooney" (gauche), ainsi que de la réponse cérébrale induite .....	16
Figure 0.9	Exemple de fuseau du sommeil (surligné) enregistré par l'électrode centrale (Cz) pendant le sommeil lent d'un sujet adulte et marqué (temps 0) par un expert .....	20
Figure 0.10	Spectre en 1/f moyen calculé sur des segments de signaux acquis durant le sommeil lent chez un sujet sain, acquis avec une fréquence d'échantillonnage de 1200 Hz, filtrés passe-bas à 100 Hz ( $\approx e^{4.60}$ ) .....	22
Figure 0.11	Illustration de l'appareillage d'électroencéphalographie (gauche) et de magnétoencéphalographie (droite) .....	31
Figure 0.12	Illustration du modèle de dipôle électrique comme générateur des signaux EEG et MEG .....	35
Figure 0.13	Illustration, sur l'axe d'entropie relative, de l'entropie relative maximale (correspondant à $S_\mu(\mu) = 0$ ), de l'information apportée par les données (vert) et de l'information manquante (rouge) .....	40

Figure 0.14	Illustration de l'ondelette et de la fonction d'échelle de Haar (a), de l'ondelette contractée par un facteur 2 (b) et de leurs propriétés de filtrage (c) .....	51
Figure 0.15	Propriétés de filtrage des ondelettes de Daubechies (a) et effet de la contraction de facteur 2 (b) en fonction du nombre de moments nuls .....	55
Figure 0.16	Schéma de filtrage multirésolution au moyen des ondelettes .....	56
Figure 0.17	Débruitage par les seuillages 'hard' et 'soft' (c,d) d'un signal synthétique corrompu par du bruit Gaussien et en $1/f$ de forte amplitude (RSB=1dB) .....	58
Figure 0.18	Dérivées d'une Gaussienne d'ordre 1 et 2, appelées chapeaux mexicains ...	60
Figure 0.19	Résolutions temporelle et spectrale (exprimées en FWHM : Full Width at Half Max) de deux ondelettes de Morlet avec une fréquence centrale de 40 Hz et des paramètres $\sigma$ de 2 et 8 .....	62
Figure 0.20	Résolutions temporelle et spectrale (exprimées en FWHM : Full Width at Half Max) de deux ondelettes de Morse avec des paramètres $\beta$ et $\gamma$ de 4 et 10 .....	63
Figure 0.21	Ondelettes de morse paramétrées avec différentes valeurs de $(\beta, \gamma)$ affichées au bas de chaque ondelette .....	64
Figure 0.22	Simulation d'un chirp et estimation du signal analytique .....	66
Figure 0.23	Exemple de détection de lignes de ridges superposées sur un signal constitué de deux oscillations pures ( $\omega_1 = 16$ Hz, $\omega_2 = 40$ Hz) .....	68
Figure 0.24	Analyse d'un signal océanographique au moyen des ondelettes de Morse ..	74
Figure 0.25	Illustration du calcul de l'indice de verrouillage de phases entre deux signaux analytiques avec des phases instantanées $\phi_1(t)$ et $\phi_2(t)$ .....	81
Figure 1.1	Schéma récapitulatif de la stratégie de localisation des sources synchrones développée dans le chapitre 2 .....	88
Figure 1.2	Illustration de différentes formes de "ridges" multivariés calculés sur des signaux de fuseau du sommeil dont la fréquence est soit constante (a), croissante (b), décroissante (c) ou mixte (d) .....	92
Figure 1.3	Test de validité de différentes ondelettes de Morse pour l'extraction du signal analytique des fuseaux du sommeil .....	95

Figure 1.4	Illustration de l'erreur de détection de ridges induite par la troncation du plan temps-fréquences.....	96
Figure 1.5	Représentation de l'indice de nodalité des régions définies pour l'étude de la connectivité fonctionnelle .....	97
Figure 1.6	Calcul de l'indice de réorganisation de la topologie des réseaux de connectivité fonctionnelle .....	99
Figure 2.1	Threshold determination method for selecting ridge curves with significant strength, based on the distribution of the strength of ridges extracted from the baseline .....	106
Figure 2.2	Simulation of a set of 6013 asynchronous sources with Rössler oscillators (a) and associated scalp EEG on central electrodes (b) .....	111
Figure 2.3	Simulation of two sets of oscillatory sources using coupled Rössler oscillators (a) associated scalp EEG on central electrodes (b).....	113
Figure 2.4	Unbiased estimated of the Area Under the Curve from the comparison of reconstructed synchronous sources vs actual ones .....	114
Figure 2.5	Source reconstruction of simulated EEG data as obtained with a realistic simulation of 2 clusters of synchronous sources .....	115
Figure 2.6	Simulation of three clusters of synchronized oscillatory sources.....	116
Figure 2.7	Source reconstruction of simulated EEG data as obtained with the realistic simulation of 3 clusters of synchronous sources, as show in figure 2.6 .....	116
Figure 2.8	Unbiased estimate of the Area Under the Curve from the comparison of reconstructed synchronous sources vs the simulation displayed in figure 2.6 .....	117
Figure 2.9	Multivariate ridge maps of two trials with face perception and two trials without face perception in the gamma-band on the Mooney task .....	118
Figure 2.10	Source reconstruction of the ridges extracted from the 2 trials shown on figure 2.9 using non-targeted (left) and targeted (right) approaches .....	119
Figure 2.11	Source reconstruction of ridge signals extracted from 30 trials of each condiditon from the real dataset using targeted source reconstruction	120
Figure 3.1	Example of wavelet ridge analysis on a simulated spindle .....	131

Figure 3.2	Analysis of a real spindle with wavelet ridges.....	132
Figure 3.3	Cortical parcels derived from the Tzourio-Mazoyer atlas and registered with the MNI template for the computation of large-scale functional connectivity .....	134
Figure 3.4	Example of FDR statistical thresholding of the distribution of PLVs during a SE (blue) using the distribution of PLVs during baseline signal (red) .....	137
Figure 3.5	Results for Synchrony Events (SE) in MEG sensor data during spindles ...	137
Figure 3.6	Probability density plot of the onset time of the first synchrony event (SE) in MEG relative to the spindle onset time at Cz in the EEG, for each participant.....	138
Figure 3.7	Distribution of the central frequency of all SEs (dashed line), early SEs (blue line), and late SEs (red line) .....	139
Figure 3.8	Activation maps associated with early (upper left) and late (upper right) SEs displayed with Otsu 's threshold for easier visual comparison... .....	140
Figure 3.9	Onset time descriptive statistics (left) and functionnal connectivity statistics (right) for early or late events, with fast or slow oscillations .....	140
Figure 3.10	Activation maps associated with each of the 4 categories of SEs normalized to a common scale and displayed using Otsu's threshold.....	141
Figure 3.11	Non-parametric statistical threshold on activation maps for the early fast SEs (left) and the late slow SEs (right) .....	142
Figure 3.12	Connectivity profile associated with early (left) and late (right) SEs .....	143
Figure 3.13	Connectivity profile associated with early fast (upper left), early slow (bottom left), late fast (upper right) and late slow (bottom right) SEs .....	144
Figure 3.14	Connectivity profiles of individual subjects associated with early (upper row) and late (bottom row) SEs .....	145
Figure 3.15	Time course (left) and frequency spectrum (right) of Morse wavelet parameterized with $\beta = 4$ and $\gamma = 4$ .....	152
Figure 4.1	Interface graphique du MEM sous Brainstorm .....	163
Figure 4.2	Interface graphique du MEM avec les options spécifiques au rMEM .....	165

Figure 5.1	Illustration of the experimental paradigm of gaze-contingent visual evoked responses.....	174
Figure 5.2	Spatial resolution of face images and visual field map coverage, along with visual field quadrants, when each of the seven fROIs is foveated by the observer.....	177
Figure 5.3	N170 ERP responses over PO7 and PO8 scalp sites are shown as a function of eye-gaze landing positions on face stimuli .....	178
Figure 5.4	Heat maps for upright and inverted faces where color code indicates the relative strength of N170 response as a function of viewpoint .....	179
Figure 5.5	Sensitivity of the P100 waveform to fixation position .....	181
Figure 5.6	Heat maps for the P100 responses elicited by upright and inverted faces...	182
Figure 5.7	ERP face inversion effects.....	184
Figure 5.8	Reconstruction of the time course of sources active during the N170 evoked potential using the MEM technique .....	185
Figure 5.9	Source cancellation simulations in the inferior temporal gyrus potentially explaining larger amplitude to isolated eyes than to whole faces.....	188



## **LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES**

ETS	Ecole de Technologie Supérieure
HRDP	Hôpital Rivière-Des-Prairies
CERNEC	Centre de Recherche en Neuropsychologie Et Cognition
MNI	Institut Neurologique de Montréal (Montreal Neurological Institute)
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
EEG	ElectroEncéphaloGraphie
MEG	MagnétoEncéphaloGraphie
BEst	Brain Entropy in space and time
MEM	Maximum d'Entropie sur la Moyenne
PLV	Indice de Verrouillage de Phases (Phase-Locking Value)
MSP	Prélocalisation Multivariée de Sources (Multivariate Source Prelocalisation)
FDR	False-Discovery Rate
SE	Evènement synchrone (Synchronous Event)
RSB	Rapport Signal sur Bruit
NREM	Sommeil lent (Non-Rapid Eye Movement)
NSC	Noyau Suprachiasmatique
PA	Potentiel d'Action
PPS	Potentiel Post-Synaptique
GABA	Acide Gamma-Aminobutyrique (Gamma-aminobutyric acid)



## LISTE DES SYMBOLES ET UNITÉS DE MESURE

$Hz$	Hertz
$cm$	Centimètre
$mV$	milliVolt
$ms$	milliseconde
$f$	fréquence
$\Psi$	Ondelette
$\Phi$	Fonction d'échelle
$x_+(t)$	Expression analytique de $x(t)$
$H_x(t)$	Transformée de Hilbert de $x(t)$
$\phi(t)$	Phase instantanée
$\Im(x_+(t))$	Partie imaginaire du signal analytique
$\Re(x_+(t))$	Partie Réelle du signal analytique
$\hat{X}(\omega)$	Transformée de Fourier de $x(t)$
$G$	Matrice de gain
$\varepsilon$	Bruit de mesure
$J$	Courant
$B$	Champ magnétique
$X'$	Transposée de $X$
$\overline{X}$	Conjuguée complexe de $X$
$S\mu(p)$	Entropie relative de la loi de probabilités $p$

$E[p]$	Espérance de la loi de probabilités $p$
$\tilde{\Psi}_n(\omega)$	Dérivée d'ordre $n$ de la transformée de Fourier de $\Psi(t)$
$\delta_{N_t}$	Indic de stabilité du signal dans la fenêtre $N_t$
$\tilde{\rho}_n$	Fonction de modulation instantanée d'ordre $n$
$C_{i,j}$	Cohérence complexe des signaux $i$ et $j$
$Q$	Indice de modularité d'un réseau
$H_p$	Degré nodal
$dB$	Décibels
$fT$	femto Teslas

## INTRODUCTION

### 0.1 Contexte général : les oscillations neuronales

Dans les modèles cognitifs classiques, le cerveau au repos est perçu comme un système inactif dont l'activité spontanée consiste en des fluctuations dépourvues de structure ou de fonction particulières, autrement dit un bruit physiologique. L'émergence de structure dans un tel système est forcément conséquente à un facteur externe. Autrement dit, l'activité cérébrale est structurée par le stimulus. Dans ce modèle, l'activité cognitive, telle que la perception et l'intégration visuelles, résulte de l'activation séquentielle de diverses structures cérébrales par un stimulus visuel. Ce traitement est supposé invariant, c'est-à-dire qu'un stimulus donné est traité par les mêmes structures à chaque présentation de celui-ci.

Cette conception de l'activité cérébrale est cependant remise en question par les travaux de Sokoloff (1991) démontrant que l'activité hémodynamique globale du cerveau, qui reflète sa consommation en énergie, est au même niveau durant une tâche cognitive intense que durant le repos. Pourquoi le cerveau au repos consommerait-il autant d'énergie pour ne générer que du bruit ? Aujourd'hui, il est de plus en plus suggéré que l'étude de l'activité spontanée est fondamentale pour notre compréhension du fonctionnement cérébral.

Il est largement admis que cette activité prend la forme d'oscillations spontanées. Celles-ci sont observées à toutes les échelles spatiales, du potentiel électrique microscopique mesuré à l'échelle d'une cellule nerveuse aux champs macroscopiques enregistrés à la surface du scalp et qui intègrent l'activité de millions de cellules. Un exemple type d'oscillateurs cérébraux est le noyau suprachiasmique (NSC). Par le biais d'une population de photorécepteurs rétiniens spécialisés, celui-ci est informé des fluctuations de lumière ambiante et initie les processus de régulation de notre activité diurne lorsque cette lumière diminue. Le rôle premier du NSC est donc d'arrimer l'horloge interne corporelle au cycle diurne, soit l'alternance jour-nuit sur une période de 24 heures. Ce processus est primordial pour notre métabolisme car il régule un grand nombre de fonctions physiologiques, comme la plasticité cérébrale (Walker et Stickgold (2006)), la croissance (Takahashi *et al.* (1968)) et le système immunitaire (Besedovsky

*et al.* (2012)). Il est intéressant de noter que l'activité cyclique du NSC n'est pas totalement contrôlée par une stimulation externe ; en effet, les neurones individuels dans des coupes chirurgicales du NSC montrent une activité cyclique avec une période variant de 20 à 28 heures (Welsh *et al.* (1995)). L'activité dans le NSC illustre comment les oscillations cérébrales permettent d'adapter efficacement notre comportement en exploitant les propriétés cycliques de notre environnement.

En réalité, la plupart des types connus de neurones ont la capacité de générer une activité oscillatoire<sup>1</sup> et celle-ci consiste dans le filtrage, le traitement et la transmission de l'information cérébrale. De plus, les oscillations cérébrales sont également un support efficace pour la prédiction d'évènements cycliques. En effet, la phase des oscillations spontanées est un indicateur important des prédictions internes sur les stimulations externes. Par exemple, la phase des oscillations dans la bande de fréquences gamma (30-80 Hz) au moment de la présentation d'un stimulus influence tant la réponse cérébrale (van Dijk *et al.* (2008)) que la réponse comportementale (Romei *et al.* (2008)) subséquentes d'un sujet. De plus, la phase des oscillations spontanées est contrôlée par des processus internes de sorte à atténuer ou à amplifier la réponse cérébrale à un stimulus selon des critères endogènes. Ces processus de sélection déterminent des fenêtres temporelles durant lesquelles un stimulus est attendu, d'où la notion de prédiction<sup>2</sup>. Ghitza et Greenberg (2009) ont d'ailleurs montré que la régularité temporelle d'un influx auditif, par conséquent le caractère prédictible de ce stimulus, est plus importante que la qualité sonore pour la perception du langage. Autrement dit, le cerveau ne représente pas fidèlement un stimulus sensoriel, mais en extrait les caractéristiques pertinentes au regard de ses prédictions. Cette propriété supporte l'idée selon laquelle le cerveau est un système dynamique complexe : un même stimulus peut évoquer des réponses différentes selon ses prédictions, qui elles-mêmes évoluent dans le temps. Bar (2007) suggère d'ailleurs que l'effort de prédiction

---

1. Les mécanismes cellulaires sur lesquels reposent les oscillations sont décrits à la section 0.3.

2. La notion de prédiction temporelle ou "predictive coding" est décrite en détail dans Engel *et al.* (2001) et Morillon *et al.* (2010).

constitue l'essentiel de notre activité cognitive : le cerveau générerait continuellement des estimations des aspects importants de notre futur et n'utilise les informations sensorielles que pour corriger ses estimations. Pour résumer, l'échantillonnage de notre environnement sensoriel est un processus cérébral actif guidé par nos prédictions et nos objectifs. Ce processus sélectionne et encode un ensemble de caractéristiques pertinentes de notre environnement sous forme d'oscillations.

Tel que discuté dans la section 0.2, les neurones sont densément interconnectés et l'information portée par un neurone est également partagée au sein d'un réseau de neurones. En retour, l'activité du réseau influence l'activité de ses constituants par des mécanismes de rétroaction. Au sein d'un tel réseau, Rabinovich *et al.* (2001) suggèrent que les neurones se comportent comme des oscillateurs qui interagissent dynamiquement dans un processus de "compétition". Chaque oscillateur tente de dominer le comportement du réseau, c'est-à-dire d'imposer sa fréquence d'oscillation ; on parle alors d'un attracteur du système dynamique. Dans cette thèse, nous adoptons l'idée selon laquelle la synchronisation des phases d'oscillateurs constitue le mécanisme de constitution des réseaux cérébraux, permettant l'intégration à grande échelle de caractéristiques du monde extérieur encodées par des oscillateurs distincts. Il est aujourd'hui largement admis que ces réseaux sont le support physiologique des fonctions cérébrales complexes, d'où la notion de "réseaux de connectivité fonctionnelle" (Sporns *et al.* (2004); Fox *et al.* (2005); Bullmore et Sporns (2009)). Des études détaillant l'importance de ces réseaux pour les fonctions cognitives sont présentées à la section 0.4.

L'assemblage de neurones en réseaux est un processus dynamique avec deux propriétés fondamentales. Premièrement, ce processus est dit *flexible* car un neurone peut être dynamiquement recruté au sein de différents réseaux au cours du temps. Deuxièmement, ce processus est *rapide* ; il permet de coordonner l'activité des neurones avec une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde. Comment alors caractériser la dynamique spatiotemporelle de réseaux cérébraux qui supportent certaines fonctions cognitives ? Cette question constitue le thème central de ce travail et nous y répondons par un développement méthodologique original ainsi que deux applications importantes en neurosciences. Les prochaines sections discutent du substrat

neurophysiologique des oscillateurs cérébraux ainsi que des mécanismes neurophysiologiques d'assemblage des réseaux. En outre, il sera question des mécanismes de synchronisation d'oscillateurs, ainsi que du rôle des réseaux synchrones dans certaines fonctions cognitives.

## 0.2 Le support neuroanatomique des oscillations cérébrales

Le cerveau humain est le résultat de millions d'années d'évolution, ayant acquis de nouvelles capacités au cours de celles-ci. MacLean (1952) suggère qu'il existe deux singularités nettes au cours de l'évolution cérébrale, marquant chacune l'apparition d'un "nouveau" cerveau à partir d'un cerveau primitif : le limbique et le néocortex, ces deux derniers formant le cortex (voir illustration à la figure 0.1). Le cerveau primitif assure la survie de l'individu. Il régule les fonctions métaboliques et influence donc principalement la physiologie corporelle. Dans le prolongement de la moelle épinière dans la boîte crânienne, il est constitué principalement du tronc cérébral, du cervelet, de l'hypothalamus et du thalamus. Ce dernier est un noyau cérébral fondamental, car il sert de relais à toute l'information sensorielle (sauf l'audition) et proprioceptive<sup>3</sup>. Il partage un nombre important de projections réciproques avec le cortex cérébral et joue un rôle important dans certains processus oscillatoires corticaux.

Le cortex, ou matière grise, est considéré comme le support anatomique des fonctions les plus évoluées, notamment les fonctions cognitives. Il est constitué de deux types de cellules, les neurones et cellules gliales. Ces cellules sont réparties en 6 couches dont l'épaisseur totale varie entre 1.5 et 4.5 mm. La superficie corticale totale est estimée à  $2500 \text{ cm}^2$  et sa gyration<sup>4</sup> est imposée par la contrainte du volume restreint de la boîte crânienne. D'ailleurs, les plis principaux, ou scissures, délimitent les lobes corticaux. On estime à 100 milliards le nombre de neurones du cerveau, dont 20 milliards dans le cortex, et autant de cellules gliales<sup>5</sup>.

- 
3. La proprioception est la capacité de superviser la position spatiale et l'état de contraction des muscles et tendons par des stimuli internes. Notamment, les fuseaux neuromusculaires sont des structures spécialisées qui transmettent au cerveau l'état de contraction des fibres musculaires.
  4. Le cortex humain présente de nombreux plis permettant de maximiser la surface corticale dans une espace de faible volume tel que la boîte crânienne. Les plis superficiels sont dits *gyri* tandis que les plis profonds sont dits *sulci*.
  5. Le rôle des cellules gliales est traditionnellement associé au support du métabolisme neuronal, la régulation de la matrice extracellulaire et la protection des neurones. Cependant, des études plus récentes de Metea et Newman (2006); Haydon et Carmignoto (2006) montrent que ces cellules sont éventuellement impliquées dans le couplage neurovasculaire et la modulation à long terme de l'activité neuronale.

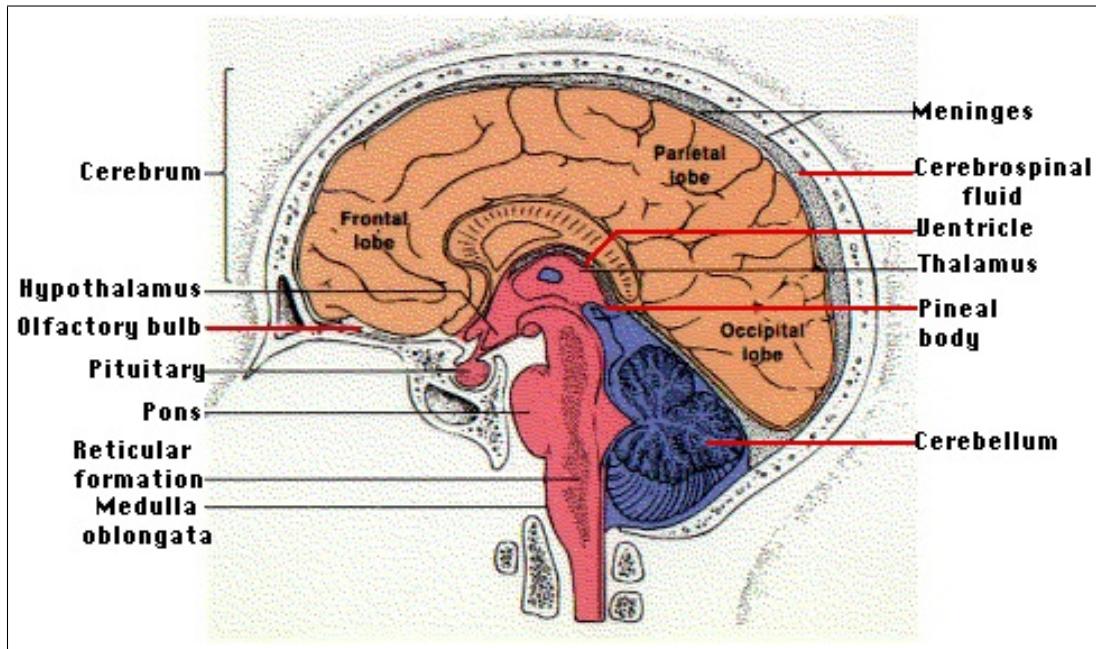


Figure 0.1 Illustration des principales structures cérébrales  
Tirée de <http://www.users.rcn.com>, consulté le 21 octobre 2013

La structure typique d'un neurone consiste en un corps cellulaire dont émanent deux prolongements : un compartiment récepteur, les dendrites, et un compartiment émetteur, l'axone (voir illustration à la figure 0.2). Parmi les cellules neuronales, on distingue également deux types principaux : les cellules principales (80%), dont les cellules pyramidales et les interneurones. Les cellules pyramidales ont une organisation spatiale assez caractéristique ; les dendrites et l'axone sont projetés perpendiculairement à la surface du cortex dans des directions opposées. L'architecture parallèle des cellules pyramidales est, par ailleurs, un facteur très important pour la détection de l'activité électromagnétique cérébrale, telle que discutée à la section 0.9.1.1. Les interneurones ont, quant à eux, une structure extrêmement variable et il est souvent difficile de distinguer dendrites et axone d'un interneurone sur une coupe histologique.

Encapsulées par le cortex, les projections neuronales, ou axones occupent une part importante du volume cérébral. Celles-ci sont enrobées de myéline, un isolant de nature protéique qui accélère la conduction électrique des axones. La myéline est à l'origine de la couleur blanche des fibres axonales. Par le volume occupé par la matière blanche dans le cerveau, on réalise

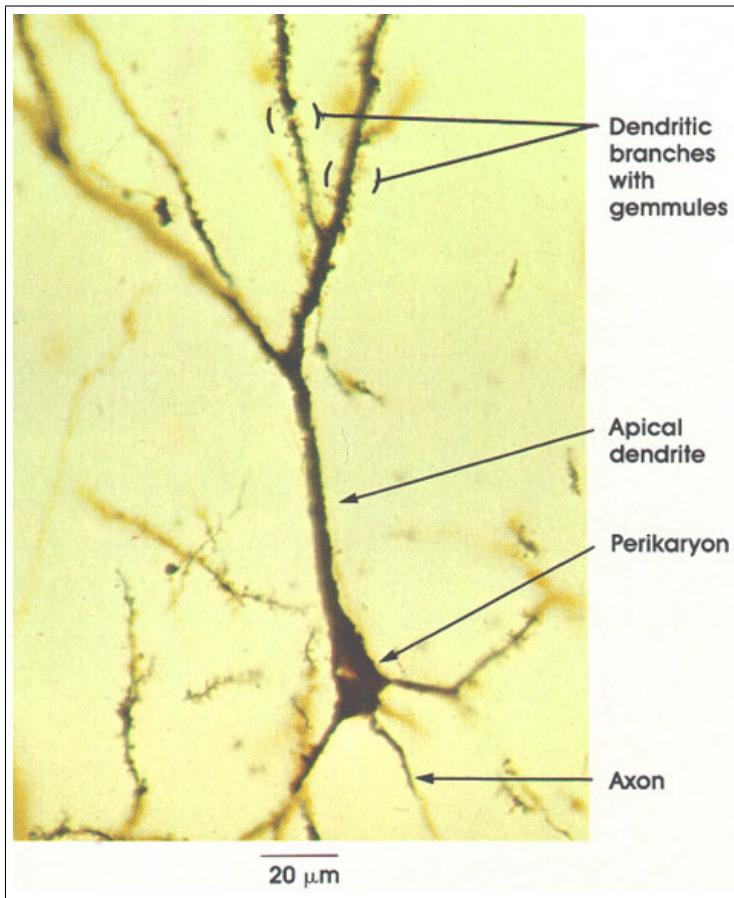


Figure 0.2 Cellule pyramidale du cortex du chat colorée à la préparation de Golgi et agrandie 500 fois  
 Tirée de <http://www.anatomyatlases.org>, consultée le 21 octobre 2013

la densité des connexions neuronales. En réalité, on estime le nombre de connexions à 200 billions ( $2 * 10^{14}$ ), soit en moyenne 5000 connexions par neurone. La distribution spatiale de ces connexions est en lien avec les deux principaux mécanismes fonctionnels cérébraux. D'une part, la *ségrégation* qui est le traitement de l'information cérébrale au sein de populations neuronales locales et, d'autre part, l'*intégration* de cette information distribuée par la mise en place de réseaux fonctionnels.

### 0.2.1 Ségrégation : les connexions neuronales locales

Le cortex a une organisation modulaire et certains modules constituent le support anatomique d'un traitement spécialisé de l'information. L'unité de base de la modularité selon Mount-

castle (1997) est la microcolonne, constituée d'une centaine de cellules qui regroupent tous les phénotypes de neurones. Les neurones d'une microcolonne sont répartis au sein des différentes couches corticales et partagent des connexions principalement verticales (à travers les couches). La composition des microcolonnes et leur architecture varient très peu d'un endroit à l'autre du cortex. La modularité du traitement cortical n'est donc pas une propriété des microcolonnes mais de leur connectivité au sein de macrocolonnes, qui constituent un module de traitement spécifique. Il est largement admis que la connectivité au sein d'une macrocolonne est beaucoup plus dense qu'entre les macrocolonnes elles-mêmes (van den Heuvel *et al.* (2008)). D'une façon générale, van den Heuvel *et al.* (2008) notent que la probabilité de connectivité entre deux neurones décroît exponentiellement en fonction de leur distance. L'architecture du cerveau mature favorise donc une organisation modulaire avec une forte connectivité intramodulaire.

Il est également important de noter que la connectivité locale est particulièrement adaptée à la représentation topographique du monde extérieur. Ceci est surtout vrai dans les aires sensorielles primaires, où la disposition bidimensionnelle des neurones reflète une cartographie cohérente des afférences sensorielles. Par exemple, le pouce et le poignet ont des représentations neuronales adjacentes dans le cortex somatosensoriel primaire, alors que la cheville est représentée à un endroit éloigné. Cette densité locale des connexions neuronales répond à deux pressions évolutives : la minimisation du volume occupé par la matière blanche et la nécessité de produire une réponse adaptée et rapide aux stimuli. La seconde contrainte peut être illustrée par l'exemple suivant : un insecte se pose sur le pouce et remonte le long du bras. Afin de localiser efficacement l'insecte, la forte connectivité corticale entre neurones somatosensoriels adjacents permet un traitement précis de sa trajectoire (voir illustration à la figure 0.3). De plus, la vitesse de conduction à travers les connexions neuronales étant limitée, une longueur de fibres minimale favorise un traitement rapide et local de l'information, dans le but de produire une réponse appropriée.

Les macrocolonnes les plus étudiées sont certainement celles des aires visuelles primaires. Chez l'Homme, celles-ci sont situées le long de la scissure calcarine dans la partie occipitale du

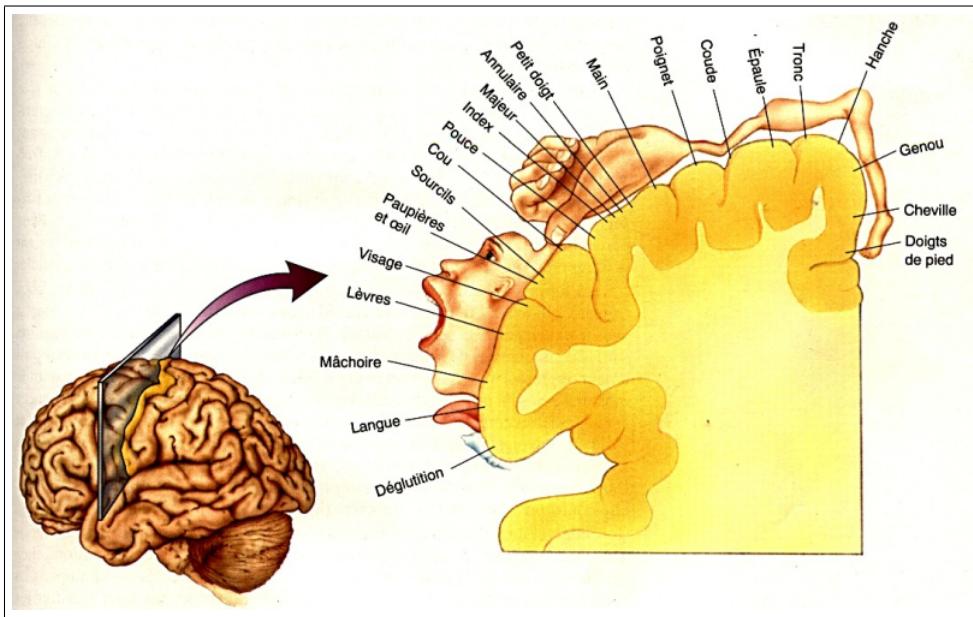


Figure 0.3 Homunculus humain de Penfield et Rasmussen (1950) illustrant l'espace dans le cortex somatosensoriel dédié à chaque région du corps  
Tirée de Jouvin (2006)

cortex, bilatéralement (voir illustration à la figure 0.4). Lorsqu'une électrode intracrânienne est insérée perpendiculairement à la surface corticale chez le macaque, celle-ci sonde des neurones sensibles à la même orientation. Cependant, lorsque l'angle de pénétration de l'électrode est non nul, on observe des sauts quantiques dans l'orientation préférée des neurones en fonction de la profondeur de l'électrode. En réalité, les macrocolonnes des aires visuelles primaires sont des assemblées neuronales en charge du traitement d'un aspect particulier des influx visuels, comme l'orientation, la texture ou le relief. Il existe également des assemblées neuronales spécialisées dans la perception de la couleur. Ces assemblées se mêlent aux macrocolonnes et partagent leur représentation topographique du champ visuel, mais sont insensibles à l'orientation. En résumé, l'architecture des connexions neuronales au sein des aires sensorielles favorise un traitement modulaire de l'information. Les modules sont le support fonctionnel de la ségrégation locale de l'information. La prochaine section décrit le support anatomique de l'intégration de cette information par des réseaux distribués.

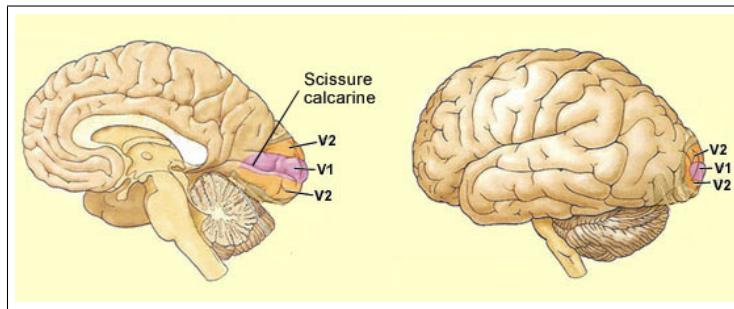


Figure 0.4 Illustration de l'organisation du cortex visuel humain, situé dans la partie mésiale du lobe occipital  
 Tirée de <http://lecerveau.mcgill.ca>, consultée le 23 octobre 2013

### 0.2.2 Intégration : les connexions neuronales distantes et les réseaux

La connectivité locale a l'avantage de permettre un traitement rapide des aspects spécifiques de l'information cérébrale au sein de modules dédiés. Cependant, elle est insuffisante à la production de comportements adaptatifs, car elle ne peut supporter le partage d'informations entre régions éloignées. Par exemple, les tâches de mémorisation d'objets visuels impliquent un réseau regroupant des régions aussi éloignées que les cortex préfrontal et occipital dans Halgren *et al.* (2002). La propagation d'information entre ces régions par les connexions locales nécessiterait de traverser environ 1000 fibres de faible calibre. Compte tenu du délai de conduction dans celles-ci (0.3 à 0.41 m/s, Hirsch et Gilbert (1991); Lohmann et Rorig (1994); Telfeian et Connors (2003)), le temps de propagation d'une extrémité à l'autre du réseau prendrait entre 500 et 600 ms, ce qui représente quatre fois le temps de propagation de l'information entre ces deux régions (Halgren *et al.* (2002)). Une coordination rapide à grande échelle peut donc difficilement émerger d'un tel schéma de connectivité.

En revanche, plusieurs études, dont Gilbert et Wiesel (2008); Felleman et Van Essen (1991); Scanell *et al.* (1999), ont montré l'existence de connexions distantes entre régions corticales. Ces connexions entre régions éloignées du cerveau consistent dans des faisceaux de fibres traversant la matière blanche avec de nombreux embranchements servant à innérer diverses cibles neuronales. Les progrès récents en imagerie de diffusion, notamment Vemuri *et al.* (2001); Jellison *et al.* (2004); Giot *et al.* (2012), ont d'ailleurs permis de produire des images

très révélatrices de l'architecture de ces connexions (voir illustration à la figure 0.5). Bien que leur nombre soit beaucoup plus faible que les connexions locales, les connexions distantes jouent un rôle primordial dans l'efficacité de la propagation de l'information à grande échelle dans le cortex.

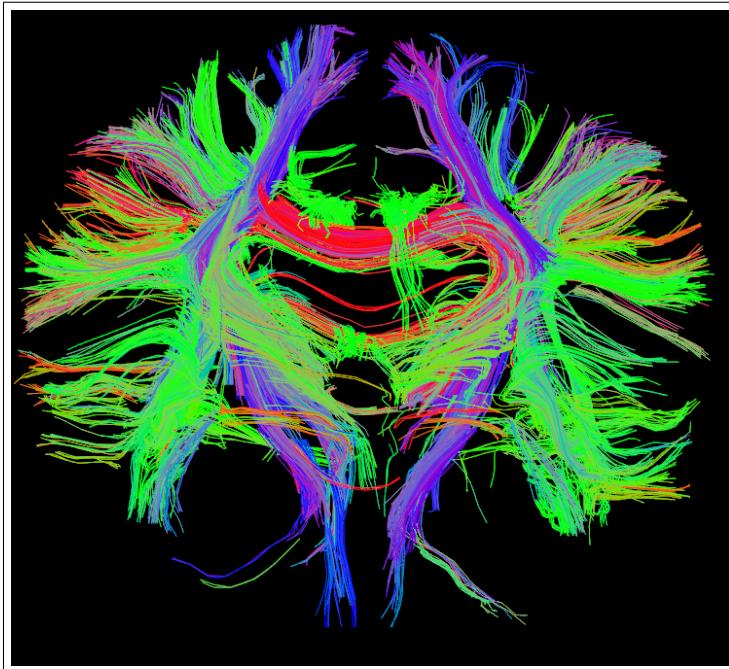


Figure 0.5 Fibres neuronales à longue distance

par imagerie du tenseur de diffusion

Tirée de <http://www.martinos.org>, consulté le 23 octobre 2013

Quelle est l'architecture d'un réseau qui doit être optimal à la fois pour ségrégner l'information dans des modules spécialisés et pour distribuer celle-ci à grande échelle ? Des progrès significatifs ont été accomplis dans la compréhension de l'architecture globale du réseau cérébral depuis les travaux de Watts et Strogatz (1998). Ces derniers ont étudié la structure de réseaux avec une architecture allant de l'ordre maximal (figure 0.6, gauche) à complètement aléatoire (figure 0.6, droite). Leur paradigme est le suivant : à partir d'une architecture totalement ordonnée, consistant exclusivement en des connexions locales, on remplace une fraction  $p$  de connexions locales par des connexions aléatoires. Lorsque  $p = 0$  (aucune reconnexion, donc

produisant un réseau totalement modulaire<sup>6</sup>), le parcours entre paires de noeuds choisis aléatoirement dans le réseau est typiquement long. En revanche, lorsque  $p = 1$  (réseau aléatoire), le parcours entre deux noeuds est court et la modularité est proche de 0. Le résultat le plus important de cette étude a été de montrer qu'il existe une zone de transition de phase ( $p$  entre 0.01 et 0.1) dans laquelle la modularité reste pratiquement constante alors que le chemin le plus long diminue drastiquement. En d'autres mots, un nombre même faible de connexions aléatoires dans un réseau fortement modulaire permet d'augmenter drastiquement la rapidité du transfert d'information à longue distance. Ce type d'architecture est dit "small-world" (figure 0.6, centre) et caractérise une variété de réseaux dans notre environnement, incluant les réseaux cérébraux (voir section 0.12.3), les réseaux sociaux et le web. Selon Sporns *et al.* (2000), cette organisation serait le support optimal pour les processus complexes, facilitant notamment l'intégration et la synchronisation à grande échelle des oscillations à travers le cerveau. Cette idée est développée à la section 0.4.

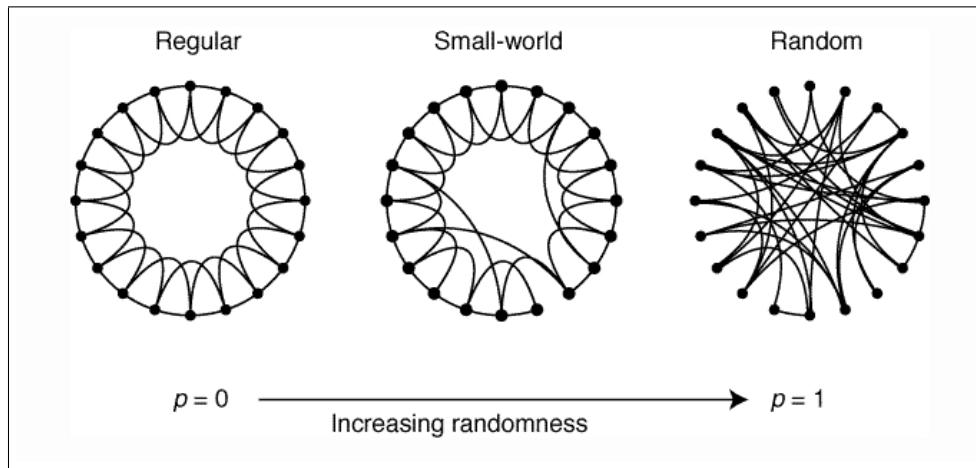


Figure 0.6 Réseaux de connectivité entre 20 noeuds en utilisant 40 liens ; la fraction de connexions de chaque réseau est croissante de gauche à droite  
Tirée de Watts et Strogatz (1998)

6. L'indice de modularité décrit la tendance d'un réseau à se subdiviser naturellement en sous-réseaux. Son calcul est présenté à la section 0.12.3.1.

### 0.3 Le support neurophysiologique des oscillations cérébrales

Les sections précédentes ont exposé le support anatomique des opérations de ségrégation et d'intégration de l'information cérébrale. Bien que fondamentale pour la compréhension des processus cognitifs, cette information est statique et ne permet pas de comprendre l'assemblage dynamique de sous-réseaux dotés de capacités fonctionnelles. L'exploration des dynamiques cérébrales, particulièrement les oscillations et leur synchronisation, fait l'objet des prochaines sections

#### 0.3.1 L'interface de communication

Du point de vue électrique, la matrice extracellulaire dans laquelle baignent les neurones est essentiellement une solution ionique. Le rôle principal de la membrane cellulaire est de maintenir une différence de concentration ionique entre un milieu intracellulaire chargé négativement et la matrice chargée positivement, en pompant les ions sodiques ( $\text{Na}^+$ ) vers l'extérieur et les ions chlorure ( $\text{Cl}^-$ ) vers l'intérieur du neurone. La différence de potentiel aux bornes de ce "condensateur" est mesurée entre  $-60$  et  $-80\text{mV}$  et permet deux types de courants, transversal (à travers la membrane) et axial (le long de la dendrite). Le courant transversal repose sur des canaux ioniques passifs (courant résistif) et actifs (courant capacitif). Les canaux passifs sont responsables d'un très faible flux continu, dit courant de "fuite", tandis que les canaux actifs déclenchent un influx ionique massif dans la dendrite (voir le modèle électrique à la figure 0.7).

Le courant axial résulte de l'influx ionique massif dans la dendrite et peut être soit positif soit négatif, selon le type de charges. Ce courant circule à travers deux compartiments en série : une résistance (dendrite) et un condensateur (corps cellulaire). Le processus d'activation des canaux ioniques membranaires et l'induction de courants qui en résulte ont lieu à travers la synapse. Celle-ci est l'interface physiologique permettant l'échange unidirectionnel d'information entre le compartiment émetteur (i.e. le corps cellulaire par le biais de son axone) d'un neurone présynaptique et le compartiment récepteur (i.e. les dendrites) d'un neurone postsynaptique. Le flux transsynaptique d'information se traduit par la sécrétion de neurotransmetteurs par le neurone

émetteur. Ces substances chimiques activent les canaux ioniques au niveau des dendrites du neurone postsynaptique et induisent ainsi un courant transversal. Selon le type de neurotransmetteur sécrété et par conséquent du type de flux ionique, le condensateur cellulaire peut être soit chargé soit déchargé. Lorsque le flux ionique est positif, le condensateur est chargé et on parle alors de potentiel postsynaptique excitateur (EPSP). A l'opposé, un flux ionique négatif résulte d'un potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI). Il est important de noter qu'un neurone reçoit les influx synaptiques simultanés de milliers d'autres neurones ; le potentiel postsynaptique consiste en réalité en la sommation temporelle et spatiale de tous ces potentiels. Lorsque le condensateur accumule une charge suffisante, autrement dit lorsque le seuil de dépolarisation ( $\approx 40$  mV) du neurone est atteint, un potentiel d'action (PA) est généré. Ce dernier est une impulsion électrique qui se propage de façon unidirectionnelle, du corps cellulaire aux terminaisons synaptiques du neurone.

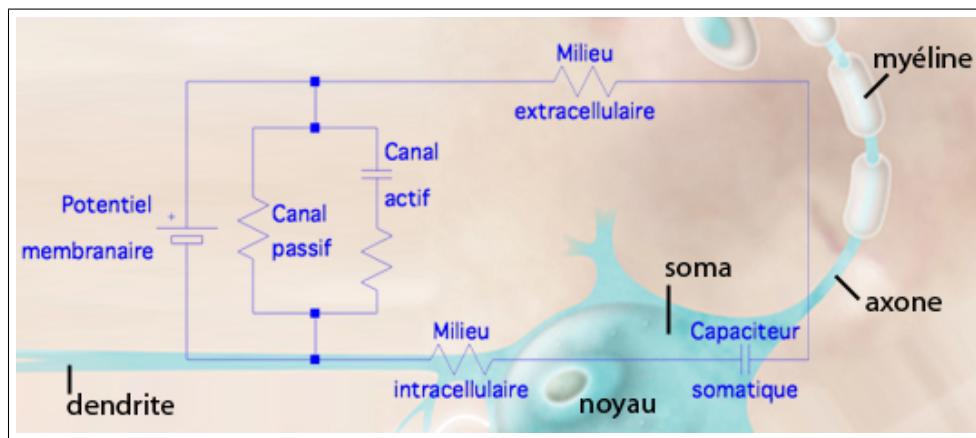


Figure 0.7 Schéma électrique simplifié des potentiels post-synaptiques d'un neurone ; le courant axonal (PA) n'est pas schématisé  
Adaptée de <http://www.brainfacts.org>, consultée le 27 octobre 2013

Les potentiels postsynaptiques (PPS) et les PAs, respectivement responsables de la réception (dendrite) et de la transmission (axone) d'informations dans un neurone, sont produits dans des compartiments cellulaires distincts. Ils possèdent aussi différentes caractéristiques temporelles : alors que le PA est de très brève durée ( $<1$  ms), la durée des PPS est en général plus longue (de l'ordre de 10 ms). Par conséquent, lorsqu'un groupe de neurones s'active dans une

réion du cerveau, un décalage temporel subtil de leur activité induit une sommation des PPS mais certainement pas au niveau des PA. Pour cette raison, il est généralement admis que les PPS constituent l'origine de l'activité neuroélectrique cérébrale mesurable à distance.

### 0.3.2 Les interneurones et la diversité des réseaux

Les oscillations cérébrales reposent en grande partie sur des boucles de rétroaction neuronale, qui sont des connexions synaptiques réciproques. En d'autres mots, un neurone transmettant un influx à un neurone cible reçoit également un influx en retour. Afin d'illustrer ce mécanisme, considérons une paire de neurones, 1 et 2, formant une boucle de rétroaction. Si les deux neurones partagent des connexions strictement excitatrices, leur activation se renforce mutuellement et les deux neurones déchargent jusqu'à déplétion complète de leur stock de neurotransmetteurs. Un tel mécanisme, généralisé à une population neuronale, pourrait modéliser des bouffées transitoires de PAs mais serait totalement inefficace pour soutenir des oscillations cérébrales stables. A présent, considérons que le neurone 2 soit de type inhibiteur. Le neurone 1 excite le neurone 2, qui inhibe le neurone 1 en retour. Par conséquent, le neurone 2 perd ses influx excitateurs et s'inactive. Le neurone 1 n'est alors plus inhibé par le neurone 2 et peut à nouveau s'activer. La répétition de ce patron produit des fluctuations périodiques de l'activité des deux neurones. Il est donc facile d'imaginer que l'introduction de neurones inhibiteurs dans un ensemble de neurones excitateurs permet de générer un grand nombre des patrons d'oscillations stables dans le temps.

Les neurones excitateurs (cellules pyramidales) sécrètent principalement le glutamate, un neurotransmetteur qui déclenche l'ouverture des canaux sodiques, provoquant ainsi un influx d'ions positifs dans le neurone cible, donc un PPSE. A l'inverse, les neurones inhibiteurs (interneurones) sécrètent surtout du GABA, un neurotransmetteur qui provoque un influx d'ions chlorure négatifs et donc un PPSI. En termes de proportions, les neurones excitateurs, aussi appelés cellules pyramidales, sont plus nombreux que les neurones inhibiteurs (80% vs 20%), aussi appelés interneurones. Cependant, les interneurones sont beaucoup plus connectés à leur voisinage ; on estime que chaque interneurone possède entre 5000 et 50 000 synapses avec des neurones voisins. Pour cette raison, il est souvent suggéré que les interneurones jouent un rôle

central dans la génération de rythmes oscillatoires cérébraux, en coordonnant localement l'activité de groupes de neurones excitateurs.

## 0.4 Les oscillations des réseaux synchrones

Les premières observations du rôle cognitif des oscillations dans la bande de fréquences gamma ( $>30\text{Hz}$ ) datent de la fin des années 80. En effet, Gray *et al.* (1989) ont montré que deux neurones de l'aire visuelle primaire du chat anesthésié peuvent montrer un patron de décharges synchrones lorsqu'activés par le même stimulus. Parallèlement à la synchronie des décharges individuelles, les potentiels électriques de champ, qui intègrent l'activité d'une population de neurones sous une électrode apposée sur le cortex, montrent une forte augmentation de l'énergie spectrale dans la bande gamma. Ils ont également démontré que la synchronie et l'énergie associée dans la bande gamma ne sont pas verrouillées temporellement à la présentation du stimulus, suggérant que ce phénomène est initié de façon endogène dans le cortex. Cette hypothèse a été confirmée par la suite par une expérience similaire chez le singe éveillé. Deux neurones dans la partie sensible au mouvement de la région pariétale médiane sont synchrones lorsqu'une barre unique traverse leurs champs récepteurs respectifs. En revanche, lorsque chaque neurone est stimulé par une barre différente, aucune synchronie n'est détectée malgré une augmentation du taux de décharge dans les deux neurones (Singer (1993)). Ces expériences ont été parmi les premières à suggérer que les oscillations synchrones dans la bande de fréquences gamma reflètent des processus cognitifs importants. En synchronisant les oscillations de neurones qui encodent des aspects complémentaires d'un même objet, ces processus confèrent à l'objet en question un poids important dans le traitement cognitif et le comportement subséquent.

### 0.4.1 La synchronie dans le cortex

Dans les années 90, un nombre important d'études se sont penchées sur le rôle de la synchronie dans la bande gamma chez l'humain au moyen d'enregistrements électromagnétiques (EEG et MEG ; voir la section 0.9.1.1 pour une description de ces deux techniques). Ces études ont principalement montré que la bande gamma est associée à des processus cognitifs localisés

dans pratiquement toutes les régions du cortex. Par exemple, on observe une augmentation de l'énergie dans la bande gamma dans le cortex frontal lors d'une tâche de rotation mentale (Bhattacharya *et al.* (2001)), dans l'aire motrice primaire lors de la préparation du mouvement (Lu et Ashe (2005)) et dans l'aire visuelle primaire lors de la perception d'objets (Castelhano *et al.* (2013)) ou de visages (Rodriguez *et al.* (1999)) ambigus (voir illustration à la figure 0.8). Un point commun intéressant entre ces études est que la fenêtre temporelle de l'augmentation d'énergie dans la bande gamma est entre 150 et 300 ms après la stimulation, soit la période de traitement cérébral durant laquelle un stimulus prend un sens selon Näätänen (1975); Näätänen et Picton (1987). Ces résultats ont été interprétés comme la démonstration que la bande gamma chez l'humain reflète un processus endogène de sélection et d'intégration, ou "binding", d'un ensemble de neurones participant à un acte cognitif cohérent.

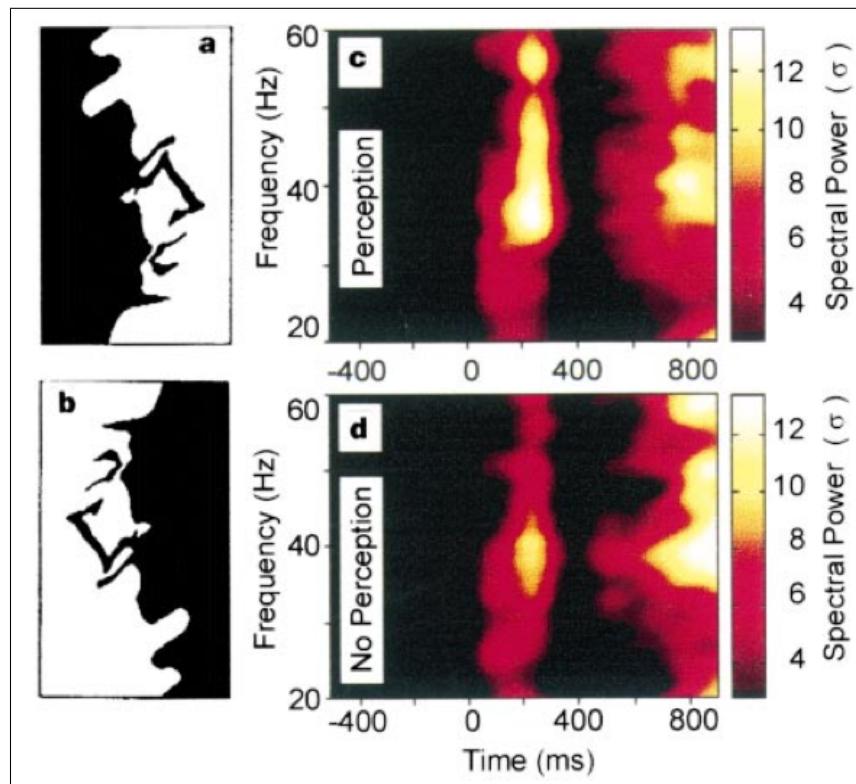


Figure 0.8 Illustration du phénomène de "binding" visuel au moyen de visages de type "mooney" (gauche), ainsi que de la réponse cérébrale induite  
Tirée de Rodriguez *et al.* (1999)

Les études citées précédemment montrent une activité gamma importante sur de nombreux capteurs, suggérant que les générateurs de ces oscillations sont spatialement étendus. Afin de vérifier l'étendue spatiale de ces générateurs, Tallon-Baudry *et al.* (2005) ont enregistré l'activité électrique intracrânienne grâce à des électrodes insérées dans le gyrus fusiforme et la région latérale occipitale lors d'une tâche d'attention. Leurs résultats ont montré que la puissance spectrale gamma émerge dans ces deux régions lorsque l'attention des patients est dirigée vers un stimulus. Cependant, l'étendue spatiale des générateurs est limitée à un rayon de 5mm autour du point de contact de l'électrode montrant la puissance gamma maximale. Cette étude a donc permis de confirmer que les oscillations synchrones dans la bande gamma reflètent une coordination temporelle d'assemblées neuronales locales.

D'un autre côté, plusieurs études d'intégration multimodale<sup>7</sup> ont montré que la synchronie des oscillations gamma peut recruter des aires cérébrales distribuées. Notamment, Doesburg *et al.* (2007) ont montré que les oscillations gamma produites dans le cortex visuel primaire et dans d'autres régions associatives corticales se synchronisent lorsque l'attention est portée dans le champ visuel contralatéral. De plus, Kanayama *et al.* (2007) ont montré, lors d'une tâche d'illusion sensorielle impliquant une information visuelle trompeuse, une synchronisation des cortex visuel et sensoriel primaires. Par quel mécanisme cette synchronie peut-elle s'installer à grande échelle ? Traub *et al.* (1996) proposent un modèle mathématique exploitant les connexions à longue distance évoquées à la section 0.2.2. Les auteurs proposent que, par ces connexions, une région puisse stimuler les interneurones d'une région distante du cerveau. Lorsque ces deux régions oscillent dans la bande de fréquences gamma et que la stimulation par les connexions à longue distance atteint un seuil critique, les interneurones répondent par un doublet de PAs. Lorsque le délai entre les deux PAs est contenu dans une plage entre 5 et 10 ms, soit la moitié d'un cycle d'oscillation dans le gamma, les deux régions éloignées entrent en synchronie de phases. Ce résultat de simulation est conforté par l'observation de doublets de PAs dans l'hippocampe lorsque la synchronisation dans la bande gamma recrute des neurones distants de plusieurs millimètres.

---

7. Les paragraphes précédents discutent de l'intégration de diverses caractéristiques, notamment visuelles, d'un stimulus pour la construction d'un représentation cohérente. L'intégration multimodale assemble des caractéristiques issues de diverses modalités sensorielles caractérisant un même objet.

Pour résumer, certains réseaux corticaux synchrones permettent de réaliser des processus cérébraux complexes qui nécessitent l'intégration de l'information de régions distribuées. Ces réseaux ont des fréquences de résonance propres qui sont caractéristiques de la taille des régions impliquées (cette idée est approfondie à la section 0.5). En particulier, la synchronie des oscillations dans la bande de fréquences gamma recrute des régions relativement focales et permet les processus cognitifs telles la perception visuelle ou la mémoire à court terme.

#### 0.4.2 La synchronie thalamocorticale

En plus de leur rôle important au cours des processus cognitifs, les oscillations cérébrales sont également prépondérantes dans les états de bas niveau de conscience, notamment durant le sommeil (voir Columbus (2003) pour une revue détaillée). Celles-ci sont généralement observées à des échelles spatiales très étendues, à la fois dans le cortex cérébral, mais aussi dans le thalamus. Cette section a pour but d'exposer les principaux rythmes oscillatoires du sommeil humain, et plus particulièrement les "fuseaux", dont les propriétés synchrones font l'objet de l'étude présentée au chapitre 3.

**L'activité à très basse fréquence :** DéTECTée dans la bande la plus lente du spectre ( $<0.1$  Hz), cette activité est à ce jour très peu documentée. Cependant, on observe sur des coupes histologiques qu'elle est générée par des neurones corticaux. Bien qu'il soit difficile de mesurer de l'activité synchrone entre neurones à l'échelle temporelle de l'ordre de dizaines de secondes, il est admis que des oscillations à très basse fréquence participent à la synchronisation de rythmes plus rapides, notamment dans le cadre de l'épilepsie (Vanhatalo *et al.* (2004)).

**Les ondes lentes :** Ces ondes reflètent un phénomène de synchronisation à grande échelle où toute la surface corticale peut être impliquée. Bien qu'elles ne soient pas purement oscillatoires, elles reflètent l'alternance entre un état d'excitabilité corticale prolongé, la phase "active", et un état d'inhibition transitoire, la phase "silencieuse". Des études du champ de potentiel local<sup>8</sup> par Timofeev et Steriade (1996); Steriade *et al.* (1993) dans le cortex et le thalamus ont démon-

---

8. "Local field potential" (LFP) ou champs de potentiel local désigne une modalité invasive dénregistrement de l'activité neuroélectrique. Au moyen d'une électrode apposée sur la surface du cortex, on enregistre les fluctuations simultanées du potentiel électrique de millions de neurones.

tré que les ondes lentes peuvent être générées par le premier (cortex) mais pas par le second (thalamus). Cette onde se propage sur le cortex et son point d'émergence évolue spatialement au cours du processus de maturation du cerveau, passant du lobe occipital chez les adolescents au cortex frontal chez les adultes. Walker (2009) suggère que les ondes lentes peuvent jouer un rôle important dans certains processus mnésiques<sup>9</sup> impliquant l'hippocampe<sup>10</sup>.

**Les fuseaux :** Les fuseaux du sommeil sont des oscillations dans la bande de fréquences sigma (10-16 Hz) avec une amplitude caractéristique ressemblant à un fuseau (voir figure 0.9). Ils jouent notamment un rôle important dans la consolidation de diverses formes de mémoire à long terme (Morin *et al.* (2001); Walker et Stickgold (2006); Barakat *et al.* (2011); Fogel *et al.* (2012)). Leur durée est typiquement d'une seconde et ils sont principalement détectés à l'EEG sur les électrodes centrales. Leur génération implique l'interaction entre deux noyaux thalamiques, le noyau réticulé et le relai thalamocortical, et le cortex selon Timofeev et Bazhenov (2005). A l'initiation d'un fuseau, les volées de décharges produites dans le noyau réticulé produisent des IPSPs dans le relais thalamocortical, suivis d'un rebond d'hyperpolarisation qui active ces derniers. Le relais thalamocortical, par des projections excitatrices, stimule le noyau réticulé (boucle de rétroaction) ainsi que le cortex. Le cycle perdure lorsque le noyau réticulé est suffisamment activé pour produire des volées de décharges, produisant ainsi un fuseau sur le cortex. Il est à noter que l'activité corticale durant le fuseau est essentielle pour synchroniser les décharges thalamiques, et ainsi assurer la persistance temporelle du fuseau Contreras et Steriade (1996). Bien que le thalamus soit capable de produire des fuseaux en l'absence d'influx cortical, ces derniers sont en général plus courts et moins coordonnés. La synchronie corticale est donc un processus capital dans la physiologie des fuseaux.

Les études sur la synchronie durant le fuseau montrent des résultats différents selon qu'elles enregistrent les potentiels électriques (EEG) ou les champs magnétiques (MEG) cérébraux. En EEG, la cohérence entre paires d'électrodes est élevée durant les fuseaux (~0.7) alors qu'elle est très faible entre capteurs MEG (~0.3). Ceci suggère que les fuseaux visibles en EEG sont

---

9. relatifs à la mémoire.

10. L'hippocampe est une structure sous-corticale localisée dans la partie mésiale du lobe temporal. Il fait partie du cerveau "limbique" et est impliqué dans les processus mnésiques à long terme et dans la navigation spatiale.

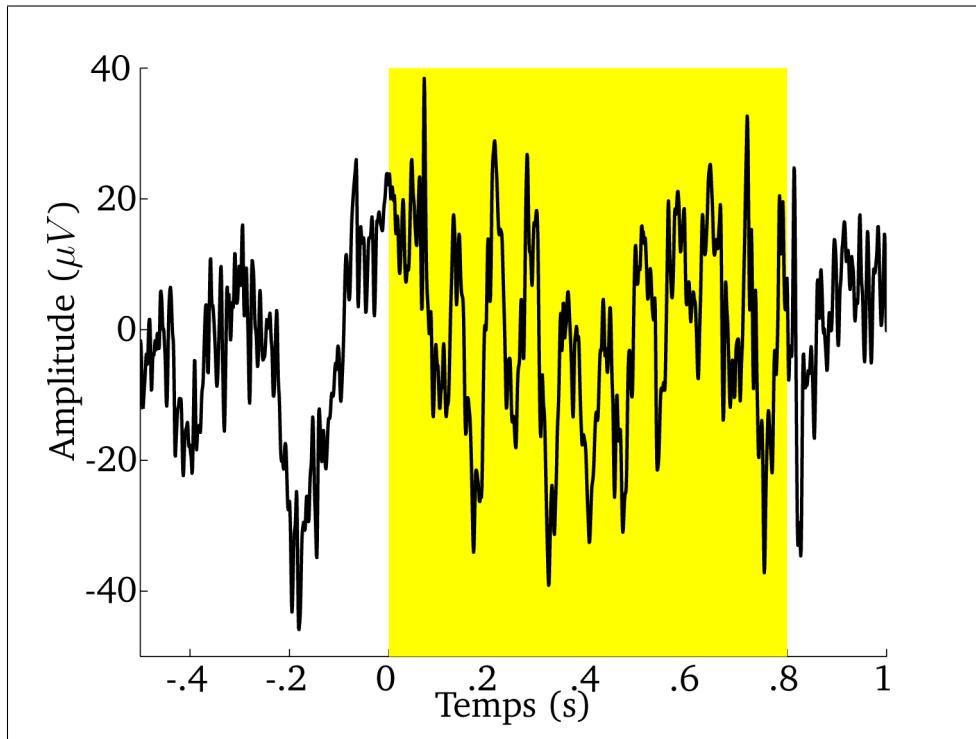


Figure 0.9 Exemple de fuseau du sommeil (surligné) enregistré par l'électrode centrale (Cz) pendant le sommeil lent d'un sujet adulte et marqué (temps 0) par un expert

générés par des régions synchronisées sur une grande étendue spatiale alors que ceux visibles en MEG sont générés par de multiples régions focales asynchrones. Bonjean *et al.* (2012) proposent une explication de ce phénomène fondée sur deux systèmes cellulaires thalamiques, les systèmes "matrix" et "core". Ces deux systèmes innervent respectivement les couches corticales superficielles (qui produisent des oscillations synchrones) et les couches plus profondes (qui produisent des oscillations asynchrones durant le fuseau). Grâce à des simulations numériques, ces auteurs ont montré que le système "core", dont les projections corticales sont surtout détectées en MEG, se synchronise environ 100-200 ms avant le système "matrix", dont les projections corticales sont surtout détectées en EEG. Ce modèle sera validé par nos travaux sur la localisation corticale des fuseaux de sommeil présentés au chapitre 3.

De plus, les fuseaux ont une dynamique temporelle, spatiale et spectrale particulière. Il est démontré que le même fuseau peut être détecté sur les électrodes centro-pariétales jusqu'à 500ms avant d'être visible sur les électrodes frontales, ce qui suggère une évolution temporelle

de leurs générateurs. De plus, Dehghani *et al.* (2010) observent que la fréquence d'oscillation est généralement plus élevée durant la phase précoce que durant la phase tardive des fuseaux, ce qui suggère que ces oscillations ont une dynamique spectrale complexe. Cependant, aucune étude ne s'est intéressée à la dynamique de la synchronie durant le fuseau, et cette question fait l'objet du chapitre 3.

## 0.5 Le lien entre la fréquence d'oscillation et la taille des réseaux

Le caractère non périodique de l'activité cérébrale spontanée peut être démontré par une analyse spectrale du signal ; celle-ci fait l'objet de la section suivante. Le spectre fréquentiel des signaux neuronaux montre un profil exponentiel décroissant en  $1/f^\alpha$  (voir exemple à la figure 0.10), où  $\alpha$  est un exposant caractéristique de l'activité des systèmes complexes. Ces systèmes génèrent des observations statistiquement corrélées, et la loi en  $1/f^\alpha$  caractérise cette dépendance. Pour illustrer cette loi, imaginons un vase qui s'écrase et éclate sur le plancher. En triant les morceaux par taille, on s'aperçoit que la distribution de celle-ci suit une loi exponentielle, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de taille caractéristique de la distribution (p. ex. la moyenne). Toutefois, la distribution n'est pas uniforme ; la majorité des morceaux sont de petite taille et très peu sont de grande taille.

Dans le contexte des oscillations cérébrales, le comportement en  $1/f^\alpha$ , tel que rapporté dans He *et al.* (2010) et Ciuciu *et al.* (2012), suggère l'existence d'un lien physiologique entre la fréquence d'un oscillateur et l'amplitude du signal qu'il génère. Autrement dit, la majorité des oscillateurs ont une fréquence élevée et génèrent un signal de faible amplitude (faible étendue spatiale) alors que les oscillateurs à plus basse fréquence sont rares, mais génèrent un signal de forte amplitude (grande étendue spatiale). Une hypothèse expliquant la relation entre fréquence et extension spatiale des oscillateurs repose sur les propriétés cinétiques des neurones participant à une assemblée synchrone, constituée d'une mosaïque de cellules pyramidales et d'interneurones. Il existe deux types principaux d'interneurones, que l'on peut classifier selon le type de protéine GABA sécrété : le type GABA<sub>A</sub> à action rapide et GABA<sub>B</sub> à action lente. Selon Buzsaki (2006), la densité de ces deux types de neurotransmetteurs dans une assemblée neuronale détermine la constante de temps de celle-ci, et donc une fréquence de résonance.

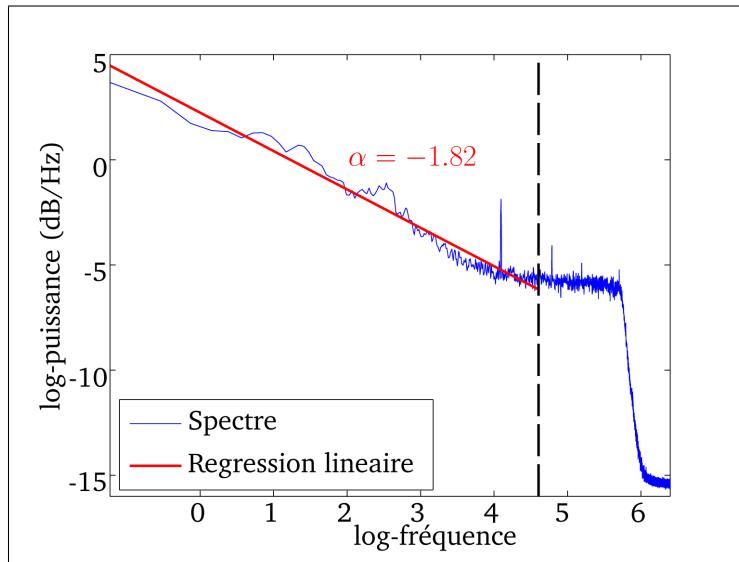


Figure 0.10 Spectre en  $1/f$  moyen calculé sur des segments de signaux acquis durant le sommeil lent chez un sujet sain, acquis avec une fréquence d'échantillonnage de 1200 Hz, filtrés passe-bas à 100 Hz ( $\approx e^{4.60}$ )

Cette constante de temps limite également la taille de l'assemblée neuronale. En effet, la mise en place d'une activité cohérente nécessite la sommation spatiale des PPSs ; une constante de temps plus grande favorise la synchronisation des PPSs sur une région plus étendue spatialement et donc une assemblée de grande taille. A l'inverse, une constante de temps plus petite ne permet pas de sommation spatiale étendue, car elle ne permet la synchronisation que de neurones partageant un nombre important de connexions latérales, donc proches.

Pour résumer, le spectre en  $1/f^\alpha$  de l'activité au repos reflète la combinaison de différents oscillateurs avec des fréquences et des amplitudes caractéristiques dans un système complexe. En revanche, on observe des pics sur le spectre lors de la réalisation de tâches cognitives (tel que discuté à la section 0.4), ou plus simplement lorsque l'on ferme les yeux à l'éveil (rythme alpha, 8-12 Hz). L'entraînement de l'activité cérébrale dans un rythme oscillatoire dominant peut d'ailleurs être interprétée comme une diminution de la complexité du système.

## 0.6 Objectifs de la thèse

L'objectif principal de cette thèse est de **développer** et de **valider** une méthodologie et les outils numériques associés permettant d'étudier la **synchronie et la connectivité fonctionnelle** (ce concept est exposé à la section 0.12) **à partir d'enregistrements électromagnétiques**. Le premier objectif sera de localiser les oscillateurs corticaux associés à la synchronie et d'estimer le décours temporel de leur activité. Le second objectif sera d'utiliser les décours temporels des oscillateurs pour obtenir le schéma de connectivité des réseaux cérébraux. En marge de ces travaux, l'utilisation et la diffusion de cette méthodologie innovante a fait l'objet d'une implémentation dans l'environnement de calcul Matlab® pour une distribution au sein de la communauté neuroscientifique.

### 0.6.1 Objectif 1 : L'analyse temps-fréquences des enregistrements électromagnétiques

La méthode classique pour analyser les rythmes oscillatoires cérébraux consiste à projeter le signal temporel dans le domaine de Fourier. Ce domaine est défini par la base de fonctions harmoniques pures (les exponentielles complexes) qui expriment le contenu oscillatoire du signal. L'analyse d'un signal  $x(t)$  par ces harmoniques s'écrit :

$$X(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int x(t)e^{-i\omega t} dt. \quad (0.1)$$

Cette équation montre que l'analyse de Fourier consiste dans la démodulation du signal par les exponentielles complexes  $e^{-i\omega t}$  qui oscillent à la pulsation  $\omega$ .  $X(\omega)$  est complexe et l'on s'intéresse généralement à son énergie  $|X(\omega)|^2$ , soit le spectre fréquentiel du signal. Un exemple de spectre fréquentiel est montré à la figure 0.10. L'activité d'un oscillateur particulier se traduit par un pic dans le spectre. Etant donné le profil en  $1/f^\alpha$  de ce spectre durant les périodes de repos, on révèle une activité oscillatoire spécifique en comparant le spectre d'un signal à un spectre au repos. L'analyse de Fourier permet de déterminer la présence d'oscillateurs spécifiques à une condition particulière, sans pour autant pouvoir caractériser leur dynamique (enveloppe et décours temporel de la phase). La dynamique des oscillateurs peut être décrite par

l'utilisation de représentation temps-fréquences et nous produirons celles-ci au moyen d'ondelettes. La description de la méthode d'analyse par ondelettes est détaillée à la section 0.10.

### 0.6.2 Objectif 2 : Détection et localisation des sources synchrones

Sous certaines conditions, il est possible d'estimer le décours temporel de la phase et l'amplitude d'un oscillateur par la transformée analytique du signal. Le signal analytique  $x_+(t) = x(t) + iH_x(t)$  est un signal complexe à partir duquel on calcule l'amplitude  $a(t) = |x_+(t)|$  et la phase  $\phi(t) = \arctan \Im(x_+(t))/\Re(x_+(t))$  instantanées de  $x(t)$ . Sa partie réelle correspond au signal initial et sa partie imaginaire est la transformée de Hilbert  $H_x(t)$  de celui-ci. Elle est définie comme  $H_x(t) = \int \frac{x(\tau)}{t-\tau} d\tau$ . Le signal analytique  $x_+(t)$  a la propriété d'avoir des coefficients nuls sur la partie négative du spectre de Fourier :

$$X_+(\omega) = \begin{cases} 2X(\omega), & \text{si } \omega > 0 \\ 0, & \text{autrement} \end{cases} \quad (0.2)$$

Il est important de noter que l'amplitude et la phase instantanées obtenues par la transformée de Hilbert ne sont valides que si le signal contient un seul oscillateur principal, donc que la phase a un attracteur unique. L'estimation de la phase instantanée peut aussi être corrompue par la présence de bruit dans le signal. Afin d'éviter ces limitations, il est d'usage d'appliquer un filtrage à bande étroite sur le signal avant d'en calculer l'expression analytique ; la fréquence centrale du filtre peut par ailleurs être adaptée aux pics du spectre fréquentiel. Cette approche a été appliquée avec succès par Le Van Quyen *et al.* (2001) à l'étude du décours temporel des oscillateurs cérébraux, et notamment leur synchronie de phase (voir section 0.12.2).

La méthode originale développée dans cette thèse a la particularité d'extraire spécifiquement les composantes synchrones d'un ensemble de signaux. Etant donné que ce type d'activité est caractéristique de processus cérébraux intégratifs, cette méthode est particulièrement adaptée à l'étude de la connectivité cérébrale. Pour cela, l'activité synchrone est d'abord détectée au niveau des enregistrements électromagnétiques de surface au moyen des ondelettes analytiques, puis exprimée sous la forme d'un signal complexe. Par la suite, les sources corticales de ce

signal sont localisées par la résolution du problème inverse, obtenant ainsi la phase instantanée des sources. Nous faisons l'hypothèse que cette approche permet de localiser plus précisément les sources de l'activité synchrone que les méthodes de localisation standard et, de ce fait, d'estimer plus précisément leurs décours temporels.

#### **0.6.3 Objectif 3 : Synchronie corticale et réseaux fonctionnels**

Les localisations réalisées à la section précédente seront utilisées pour étudier la connectivité fonctionnelle cérébrale durant les fuseaux du sommeil. Nous développerons une procédure de seuillage statistique pour évaluer les liens entre les différents oscillateurs cérébraux, dans l'optique de produire des cartes des réseaux de connectivité. Nous faisons l'hypothèse que cette méthode permet d'étudier les changements de connectivité associés au décours temporel des fuseaux.

#### **0.6.4 Objectif 4 : Implémentation logicielle**

La méthode mise au point a été implémentée sous Matlab et arrimée au logiciel Brainstorm, développé par Tadel *et al.* (2011), qui regroupe les outils principaux de traitement de signal en neurosciences et diffusé à grande échelle ( $> 5000$  utilisateurs). L'utilisation des outils mis au point dans cette thèse sera facilitée par une interface graphique intégrée dans Brainstorm.

### **0.7 La structure de la thèse**

Cette thèse s'articule autour de 5 chapitres, précédés d'une revue de littérature couvrant les concepts théoriques nécessaires à la compréhension de la méthodologie, et suivis d'une conclusion générale. Les principales contributions méthodologiques proposées dans cette thèse sont mises en évidence dans le chapitre 1. La conception d'un algorithme de localisation des sources synchrones, tel que discuté au point 0.6.1, ainsi que sa validation dans le cadre d'une étude portant sur les réseaux synchrones qui sous-tendent la perception visuelle chez les personnes autistes font l'objet du chapitre 2. Par la suite, l'application de l'algorithme à l'étude de la connectivité corticale dynamique durant les fuseaux fait l'objet du chapitre 3. L'implémentation logicielle de l'ensemble des outils développés est par la suite décrite au chapitre 4, puis

nous présentons au chapitre 5 une application du logiciel implémenté sur la localisation de sources dans le cadre de la perception des visages.

## 0.8 Originalité de la thèse

**Chapitre 1.** La méthodologie présentée dans ce chapitre a la particularité de reconstruire spécifiquement le décours temporel des sources corticales synchrones des signaux électromagnétiques. Cette spécificité est due à un pré-traitement original sur les données, au moyen d'un filtre non-linéaire, permettant de filtrer les composantes synchrones. Cet échantillonnage des données sous l'angle de la synchronie est une approche novatrice du point de vue neuroscientifique. De plus, il est à noter que le filtre non-linéaire que nous proposons est issu d'une représentation du signal au moyen d'ondelettes continues (voir la section pour une description des ondelettes et représentations continue). Cet aspect est en soi original du point de vue du traitement du signal, car il existe très peu d'applications exploitant les représentations par ondelettes continues.

**Chapitre 2.** Nous appliquons la méthodologie développée au chapitre 1 à l'étude de la dynamique synchrone durant les fuseaux du sommeil. En échantillonnant différentes phases du processus de fuseau, nous révélons, pour la première fois, la dynamique temporelle de la synchronie corticale associée aux fuseaux du sommeil. Nous mettons également au point une méthode statistique permettant de révéler les réseaux de connectivité qui exhibent une activité synchrone. Ces avancées constituent une base importante pour la caractérisation subséquente des réseaux de connectivité.

**Chapitre 3.** La méthodologie développée dans les chapitres 1 et 2 est implémentée sous Matlab® et intégrée dans le logiciel Brainstorm (Tadel *et al.* (2011)). Le logiciel implémenté a la particularité de proposer 3 approches d'échantillonnage des données afin de cibler la reconstruction des décours temporels de sources statiques, oscillantes ou synchrones.

**Chapitre 4.** L'implémentation de la méthodologie d'imagerie proposée au chapitre 3 est illustrée sur des données réelles issues d'un protocole de stimulation visuelle et de perception des visages. Cette étude montre que la méthodologie implémentée permet de reconstruire l'activité

des régions cérébrales responsables de la perception visuelle et de caractériser la perception consciente à partir de l'activité reconstruite.



## REVUE DE LITTÉRATURE

Les quatre prochaines sections exposent les concepts méthodologiques à la base des nouveaux développements dont cette thèse fait l'objet. En premier lieu, nous aborderons l'imagerie électromagnétique cérébrale, c'est-à-dire l'estimation du décours temporel des sources cérébrales à partir d'enregistrements du signal neuroélectrique et neuromagnétique qu'elles génèrent en surface. Nous présenterons ensuite l'analyse au moyen d'ondelettes analytiques et la représentation du signal enregistré celui-ci par un plan temps-fréquences. La suite de la revue de littérature montre une stratégie de filtrage non linéaire, dite "par ridges", appliquée à la représentation temps-fréquences d'un ensemble de signaux et qui isole une composante synchrone de ceux-ci. La combinaison de l'imagerie électromagnétique et du filtrage par ridges, qui sera abordée dans le chapitre 2, nous permettra d'estimer spécifiquement le décours temporel des sources cérébrales synchrones. Finalement, nous nous intéresserons aux méthodes d'analyse quantitative de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux à partir du décours temporel de sources synchrones ; l'application de ces concepts est abordée dans le chapitre 3.

### 0.9 Localisation de sources

#### 0.9.1 Problème inverse

L'imagerie de l'activité cérébrale à partir des signaux électromagnétiques enregistrés à l'extérieur de la tête est un problème mathématique complexe. Pour aborder ce problème, nous écrivons le modèle de génération des données suivant :

$$m(t) = Gq(t) + \varepsilon(t) \quad (0.3)$$

où  $q(t)$  est le signal sur les sources,  $\varepsilon(t)$  est un bruit de mesure et  $G$  est l'opérateur qui projette l'activité des sources dans l'espace des capteurs. Le calcul de  $G$ , soit le problème direct, repose principalement sur la configuration neuroanatomique du système d'imagerie et sa résolution est abordée à la section 0.9.1.1. Remarquons que ce modèle est linéaire ; nous faisons donc l'hypothèse que les données résultent de la sommation des contributions de sources in-

dépendantes. La résolution du problème inverse consiste en l'inversion de (0.3) pour estimer  $q(t)$ , ce qui nécessite une modélisation sophistiquée de l'activité électromagnétique cérébrale, soit la résolution du problème direct. Celui-ci est abordé à la section 0.9.1.1. Les approches les plus communes pour la résolution de celui-ci et les difficultés associées à chacune sont, elles, présentées à la section 0.9.1.2.

### 0.9.1.1 La modélisation des sources cérébrales : un problème direct

Le but de cette section est de modéliser les sources des signaux électrique et magnétique générés à l'extérieur de la tête et d'exprimer ce modèle sous la forme d'un opérateur linéaire  $G$  qui permet de projeter l'activité des sources dans l'espace des capteurs. Cette opération nécessite de modéliser à la fois les propriétés biophysiques de l'activité neuronale perceptible par les enregistrements extra-crâniens et l'organisation spatiale du système d'imagerie.

**Des neurones aux sources cérébrales dipolaires :** Pour rappel, l'échange d'informations entre un neurone émetteur et un neurone récepteur se produit à travers la synapse sous forme de courants ioniques (lire la section 0.3.1). En effet, la sécrétion de neurotransmetteurs par le neurone émetteur induit un flux ionique local à travers les dendrites du neurone récepteur et donc un changement local de son potentiel transmembranaire. Le flux ionique à travers les dendrites du neurone postsynaptique induit un courant axial, dit "courant primaire", se propageant à l'intérieur du neurone, des dendrites au compartiment émetteur.

Les courants primaires sont fondamentaux d'un point de vue électrophysiologique car ils sont à la base des potentiels électriques et du flux magnétique enregistrés en surface. Lorsqu'un neurone reçoit un influx synaptique, le courant intracellulaire primaire généré entre les dendrites et le corps cellulaire donne lieu, d'une part, à un champ magnétique primaire. Ce champ magnétique diffuse sans influence des tissus biologiques jusqu'à l'extérieur de la tête où il est enregistré en magnétoencéphalographie (MEG<sup>11</sup>).

---

11. L'appareil de la MEG est installé dans une pièce faisant office de cage de Faraday et dont les murs, blindés de couches métalliques, isolent la pièce du champ magnétique externe. A l'intérieur de l'appareil, des bobines supraconductrices sont immergées dans de l'hélium liquide et disposées en forme de casque. La tête du sujet est installée dans le casque et l'activité neuromagnétique est enregistrée sous forme d'un signal continu par les bobines. Voir l'illustration à la figure 0.11.

D'autre part, le courant primaire donne aussi lieu à des courants extracellulaires secondaires, de direction opposée, par le principe de conservation de charges. Ce courant se propage à travers les tissus biologiques, créant des lignes de courant qui se referment au niveau du scalp. La différence de potentiel électrique entre une zone du scalp proche d'un neurone activé et une zone éloignée de l'activité neuronale est alors enregistrée par des électrodes métalliques sous forme d'électroencéphalogramme (EEG, voir illustration à la figure 0.11). Comme nous le verrons un peu plus loin, la modélisation des potentiels de surface mesurés en EEG est difficile en raison de la forte influence des tissus biologiques sur la propagation des courants.

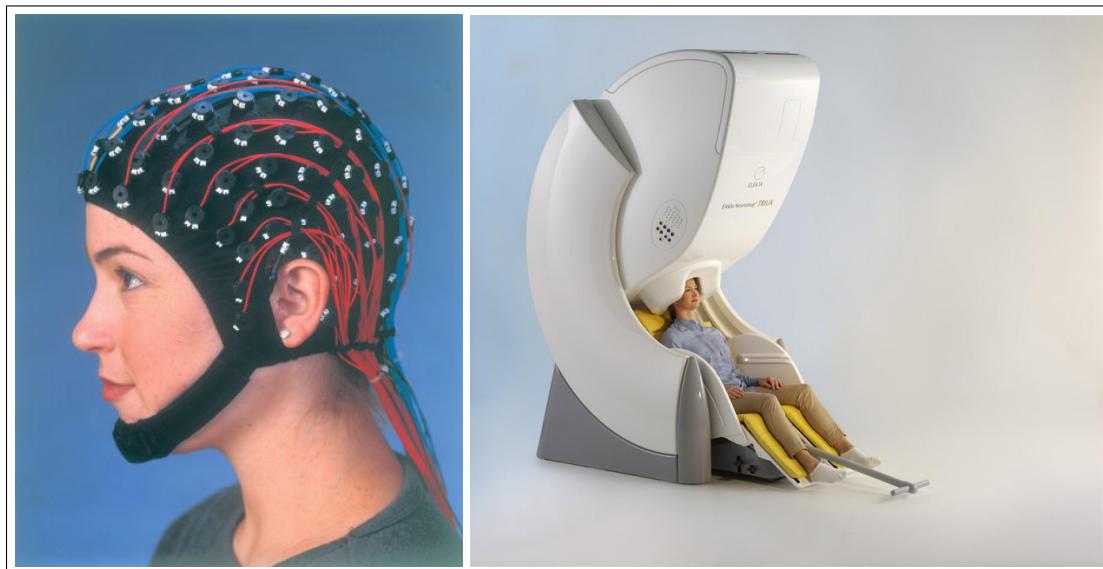


Figure 0.11 Illustration de l'appareillage d'électroencéphalographie (gauche) et de magnétoencéphalographie (droite)

Tirées respectivement de <http://biomedandelectronics.wordpress.com/tag/eeg> et <http://supraconductivite.fr>, consultées le 27 octobre 2013

De plus, lorsque la direction du courant primaire entre les compartiments dendritique et émetteur d'un neurone peut être représentée par un vecteur, le neurone peut être modélisé par un dipôle de courant. Cette entité électrique a des propriétés intéressantes pour la modélisation des signaux EEG et MEG. Comme nous le verrons à la prochaine section, il existe des formulations simplifiées du problème direct pour un dipôle électrique immergé dans un milieu conducteur. Il est important de noter qu'en pratique l'activité simultanée et cohérente de dizaines de mil-

liers de neurones est nécessaire pour produire des signaux perceptibles à l'extérieur de la tête ; un dipôle de courant modélise donc des dizaines des milliers de neurones orientés de façon parallèle. Parmi les types de neurones recensés, les cellules pyramidales de la couche 5 corticale présentent une cytoarchitecture idéale pour le modèle dipolaire, soit un compartiment dendritique distant du compartiment émetteur et orienté de façon perpendiculaire à la surface corticale. Il est généralement accepté que cette couche cellulaire produit l'essentiel des signaux enregistrés en EEG et en MEG.

**Modèle de sources de l'EEG et de la MEG :** L'activité électrique neuronale s'étale sur une large bande de fréquences bien en-deçà de 1000Hz. Pour cette raison, la physique des signaux MEG et EEG peut être entièrement décrite par l'approximation quasi-statique des équations de Maxwell (Nunez et Srinivasan (2006)). Le courant quasi-statique  $J(r')$  au point  $r'$  peut alors être relié au champ magnétique  $B(r)$  au point  $r$  par l'équation de Biot-Savard :

$$B(r) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int J(r') \times \frac{r - r'}{\|r - r'\|^3} dv' \quad (0.4)$$

où  $\mu_0$  est la perméabilité magnétique du vide. Nous avons vu que le courant généré par un dipôle cérébral peut être décomposé en un courant primaire, que l'on note  $J^p(r')$ , et un courant secondaire  $J^s(r')$  :

$$\begin{aligned} J(r') &= J^p(r') + J^s(r') \\ &= J^p(r') + \sigma(r') E(r') \\ &= J^p(r') - \sigma(r') \nabla V(r') \end{aligned} \quad (0.5)$$

où  $\sigma(r')$  est la conductivité des tissus traversés par le courant, et  $E(r')$  et  $V(r')$  sont le champ électrique et le potentiel électrique, respectivement. Le champ magnétique  $B(r)$  et le potentiel électrique  $V(r)$ , en tenant compte de la contribution des courants primaires et secondaires propagés à travers les couches de tissus  $S_{ij}$ , s'écrivent alors sous la forme :

$$B(r) = B_0(r) + \frac{\mu_0}{4\pi} \sum ij (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(r') \frac{r - r'}{\|r - r'\|^3} dS'_{ij} \quad (0.6)$$

$$(\sigma_i + \sigma_j) V(r) = 2\sigma_0 V_0(r) - \frac{1}{2\pi} \sum ij (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(r') \frac{r - r'}{\|r - r'\|^3} dS'_{ij} \quad (0.7)$$

En considérant un courant primaire unitaire  $J^p(r') = 1$ , on peut calculer le potentiel électrique et le champ magnétique primaires :

$$\begin{aligned} V_0(r) &= \frac{1}{4\pi\sigma_0} \int J^p(r') \frac{r-r'}{\|r-r'\|} dr', \\ B_0(r) &= \frac{\mu_0}{4\pi} \int J^p(r') \frac{r-r'}{\|r-r'\|} dr', \end{aligned} \quad (0.8)$$

En résolvant (0.8), il est possible de calculer pour un courant unitaire le potentiel électrique en tout point  $r$  en résolvant (0.7), puis le champ magnétique en résolvant (0.6). Autrement dit, les équations (0.7) et (0.6) permettent de calculer le vecteur des gains  $g_{r'}$  sur l'ensemble des capteurs en  $r$  de la source en  $r'$ . Il est à noter que ces solutions sont spécifiques à une configuration particulière des sources et des capteurs, donc doivent être calculées pour chaque individu et chaque session d'enregistrement. En effet, bien que la position et l'orientation des sources dans le cortex sont invariantes pour un individu, la position de la tête par rapport aux capteurs varie d'une installation à l'autre. La position et l'orientation des sources cérébrales sont déterminées par des images anatomiques T1<sup>12</sup> en résonance magnétique, desquelles les surfaces du cortex, du crâne et du scalp sont segmentées<sup>13</sup>. Pour ce type de surfaces, il n'existe pas de solutions analytiques au problème direct, et ces équations doivent être résolues numériquement<sup>14</sup>.

- 
12. L'appareil de résonance magnétique est essentiellement un aimant produisant un fort champ magnétique uniforme. Dans cet aimant, les protons du corps sont polarisés et leur moment magnétique est parallèle à la direction du champ. Lorsqu'une pulsation d'onde électromagnétique transversale au champ, émise par une antenne radiofréquence, est absorbée par ces protons, leur moment magnétique est momentanément perpendiculaire au champ de l'aimant. Après la pulsation, les protons précessent pour retrouver l'état de polarisation initial. Durant cette précession, la composante transversale de leur moment magnétique diminue tandis que la composante longitudinale augmente à un taux déterminé par leur constante de relaxation. L'imagerie par résonance magnétique est basée sur le fait que les différents tissus possèdent différentes constantes de relaxation pour ces deux composantes, ce qui permet d'observer des contrastes. L'imagerie par contraste T1 est basée sur la constante de relaxation de la composante longitudinale du moment magnétique et permet de distinguer, entre autres, la matière blanche de la matière grise cérébrales.
  13. Dans ce travail, la segmentation est réalisée par un algorithme non supervisé implémenté dans le logiciel BrainVisa, développé par Cointepas *et al.* (2001).
  14. La solution du problème pour des surfaces réalistes a été obtenue au moyen du programme OpenMEEG, de Gramfort *et al.* (2011), intégré dans le logiciel Brainstorm.

**Formulation adaptée au problème inverse :** Lorsque le point de mesure  $r$  est suffisamment éloigné du dipôle, le courant électrique peut être représenté comme une source ponctuelle  $J^p(r') = \mathbf{q}\delta(r - r')$ , où  $\delta(r)$  est la distribution de Dirac. Il est possible de réécrire les équations (0.6) et (0.7) en factorisant le moment  $q = \|\mathbf{q}\|$  du dipôle de son orientation  $\Theta = \mathbf{q}/q$ . En pratique, la position des dipôles est donnée par les noeuds du maillage de la surface corticale segmentée et leur orientation est fixée perpendiculairement à la surface (voir illustration à la figure 0.12). Etant donné que la solution du problème inverse est une fonction linéaire de  $q$ , le potentiel électrique ou le champ magnétique au point de mesure  $r'$  peut s'écrire  $m_{r'} = g(r, r', \Theta)q_r$ , où  $g(r', r, \Theta)$  est la solution du problème direct pour un dipôle au point  $r$ , d'orientation  $\Theta$  et mesuré au point  $r'$ . Cette notation se généralise à une configuration de  $N_c$  capteurs et  $N_s$  sources sous forme matricielle :

$$\begin{aligned} m &= \begin{bmatrix} m(r'_1) \\ \vdots \\ m(r'_{N_c}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g(r'_1, r_1, \Theta_1) & \cdots & g(r'_1, r_{N_s}, \Theta_{N_s}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ g(r'_{N_c}, r_1, \Theta_1) & \cdots & g(r'_{N_c}, r_{N_s}, \Theta_{N_s}) \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} q_1 \\ \vdots \\ q_{N_s} \end{bmatrix} \\ &= Gq \end{aligned} \quad (0.9)$$

où  $G$  est la matrice de gain qui relie un ensemble de  $N_s$  sources aux  $N_c$  points de mesure. À présent, il est possible d'inverser numériquement le modèle de génération des données pour estimer les moments  $q$  des dipôles.

### 0.9.1.2 Solveurs algébriques

A la section précédente, la position et l'orientation des sources cérébrales ont été contraintes, respectivement, aux noeuds du maillage cortical et à la direction prépendiculaire à la surface corticale. Typiquement, les maillages corticaux sont composés de quelques milliers de sources, soit un compromis empirique entre la représentation de la complexité topologique corticale et l'imprécision de la segmentation. Ce type de modélisation, dite distribuée, est à la base des techniques d'imagerie de l'activité cérébrale, où l'on estime simultanément la contribution de l'ensemble des sources cérébrales aux mesures.

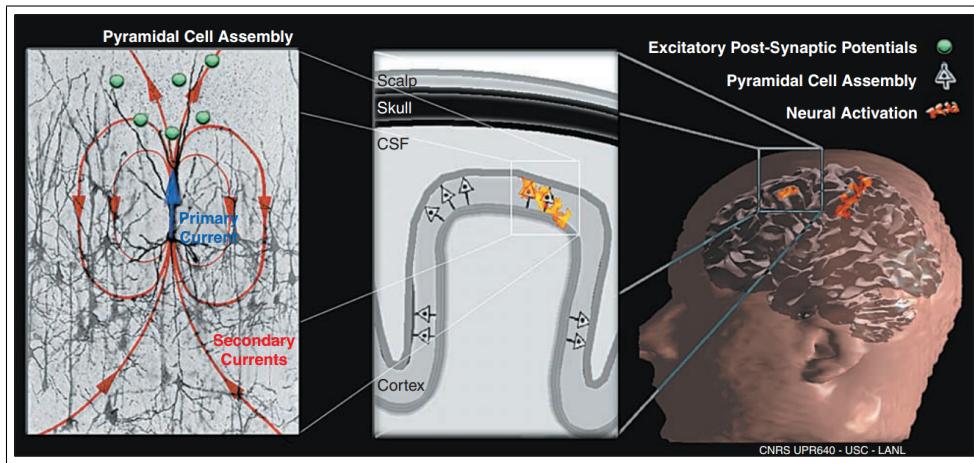


Figure 0.12 Illustration du modèle de dipôle électrique comme générateur des signaux EEG et MEG  
Tiré Baillet *et al.* (2001)

### Méthodes ponctuelles

Il est important de souligner que d'autres modèles, dits paramétriques, sont aussi répandus dans la littérature, avec notamment des applications cliniques. Le modèle du "dipole fit" fait l'hypothèse que les données peuvent être expliquées par un nombre très restreint de dipôles de position ( $x, y, z$ ), d'orientation ( $\theta, \phi$ ) et d'amplitude ( $q$ ) inconnues. L'algorithme consiste à optimiser numériquement l'ensemble de paramètres du modèle (6 par dipôle) avec comme contrainte de minimiser l'erreur quadratique  $\|m - G(r, \tilde{r}_q, \tilde{\Theta})\tilde{q}\|^2$ , où  $\tilde{r}_q, \tilde{\Theta}$  et  $\tilde{q}$  sont respectivement les positions, orientations et amplitudes estimées. Le "dipole fit" est en pratique difficile à maîtriser, car la solution dépend fortement du nombre arbitraire de dipôles considérés. De plus, la fonction d'optimisation étant non convexe, le risque de converger vers un minimum local de cette fonction impose une initialisation judicieuse des paramètres du modèle.

D'autre part, la technique du "beamformer" consiste à estimer la contribution d'un voisinage restreint de cortex aux enregistrements. Pour cela, on construit un filtre spatial  $W'$  sous deux contraintes : 1) un gain unitaire pour les sources dans le voisinage de  $r_q$  et 2) un gain minimal pour les autres sources. En définissant la matrice de covariance des données  $C_m = E[mm']$  et la matrice de covariance des dipôles estimés  $C_q = E[qq'] = W'C_mW$ , le filtre  $W'$  doit

minimiser  $tr\{C_y\}$  avec  $W'G(r_q) = 1$ . La solution est donnée par Van Veen et Buckley (1988) :

$$W = [G(r_q)'C_m^{-1}G(r_q)]^{-1}G(r_q)'C_m^{-1} \quad (0.10)$$

La technique du "beamformer" permet donc de "scanner" le volume cérébral pour estimer l'activité de sources en tout point de façon exploratoire. Toutefois, le beamformer estime l'activité dans un volume en minimisant la contribution de sources éloignées. Deux sources éloignées fortement corrélées auront donc tendance à s'annuler par construction même du filtre. Bien que, *a priori*, le "beamformer" ne s'adresse pas à la localisation de sources synchrones, Van Veen *et al.* (1997); Spencer *et al.* (1992); Gross *et al.* (2001) montrent qu'il est tout de même possible de localiser des sources modérément corrélées. Cependant, le signal de ridges que nous désirons localiser porte de l'information entre sources oscillant à des fréquences instantanées communes, donc possiblement fortement corrélées. Il est important de noter que l'utilisation du "beamformer" pour localiser ce type d'activité cérébrale n'a pas été validée.

## Méthodes distribuées

Le reste de cette section décrit les principales méthodes distribuées de résolution du problème inverse. D'ores et déjà, on remarque que le nombre d'inconnues du modèle, le nombre de sources (de l'ordre de  $10^4$ ) est largement supérieur au nombre d'observations (de l'ordre de  $10^2$  capteurs). L'opérateur  $G$  n'est donc pas inversible algébriquement ; on dit alors que l'inversion de (0.3) est un problème mal posé. Le schéma numérique d'inversion le plus simple consiste à calculer la pseudoinverse  $G^+$ , définie comme  $G'(GG')^{-1}$  et qui vérifie la condition  $GG^+ = I$ . Cependant, cette solution est insatisfaisante car elle explique autant le signal que le bruit dans les données et peut produire des estimations  $\tilde{q} = G^+m$  très éloignées de la solution. La régularisation de la pseudoinverse permet d'injecter de l'information *a priori* afin de restreindre l'espace de solutions. La solution régularisée  $W$  est obtenue par Dale et Sereno (1993) :

$$W = C_qG'(GC_qG' + \lambda C_m)^{-1} \quad (0.11)$$

où  $C_q$  et  $C_m$  sont l'information *a priori* injectée sur les sources du modèle et le bruit dans les données, respectivement, sous forme de matrices de covariance, et  $\lambda$  est un paramètre permettant de pondérer la régularisation. Il est à noter que d'autres approches ont été proposées pour l'injection d'informations *a priori*, notamment les approches Bayesiennes. Ces approches permettent des schémas de régularisation plus flexibles et plus complexes (voir Trujillo-Barreto *et al.* (2008)).

**Solutions de norme minimale (MNE) :** La solution à norme minimale, introduite par Hämäläinen et Ilmoniemi (1984), est obtenue en posant  $C_q = I$  et  $C_m = I$ , ce qui signifie que nous ne disposons d'aucune information *a priori* sur les sources ni sur les capteurs. Par conséquent, les sources sont considérées comme étant indépendantes et de poids égal dans la solution et les capteurs également. La solution  $\tilde{q} = Wm$  avec  $W = G'(GG' + \lambda I)^{-1}$  explique les données sous contrainte de minimiser l'énergie des sources. Cette technique est un standard dans la localisation de sources, et nous utiliserons la solution à norme minimale comme comparatif pour le maximum d'entropie sur la moyenne, qui sera décrite dans la prochaine section.

**Solutions de régularité maximale :** Telle que décrite dans Pascual-Marqui *et al.* (1994), la solution de régularité maximale est une forme de régularisation (0.11) où la covariance des sources est déterminée par leur proximité, ou corrélation, spatiale. Prenons  $C$ , une matrice diagonale de dimension  $N_q$  et où chaque valeur  $C_{i,i}$  sur la diagonale est donnée par la norme euclidienne du gain associée à la source  $q_i$ , soit  $C_{i,i} = \|g_i\|^2$ . Prenons  $B$  comme Laplacien surfacique, encodant les corrélations spatiales entre sources d'un voisinage. L'estimation  $\tilde{q}$  est alors donnée par :

$$\tilde{q} = (CB'BC)^{-1}G'(G(CB'BC)^{-1}G')^+m \quad (0.12)$$

où la covariance des capteurs  $C_m$  est nulle et  $CB'BC$  est l'équivalent de  $C_q$  dans (0.11). L'équation (0.12) donne l'estimation de  $q$  qui explique les données avec la régularité maximale, i.e. le maximum de corrélation spatiale entre les sources. Bien qu'il ait été montré que cette méthode a une "erreur de localisation nulle" de la source d'intensité maximale, y compris en présence de bruit de mesure, sa très faible résolution spatiale la rend à toute fin pratique difficile à utiliser pour étudier la connectivité fonctionnelle au niveau des sources. En effet, la

forte interférence entre les sources, qui est introduite explicitement dans le calcul de la solution, a pour effet d'introduire des corrélations artificielles.

### 0.9.2 Maximum d'entropie sur la moyenne

La méthode du maximum d'entropie sur la moyenne (MEM) est une approche de résolution du problème inverse issue de la théorie de l'information. Dans ses grandes lignes, le MEM propose une description probabiliste d'un processus en fonction de son comportement attendu, i.e. le modèle *a priori*, et de son comportement observé, les données. C'est donc un formalisme Bayesien. La principale force du MEM est de trouver une loi de densité de probabilités qui offre le compromis le plus objectif entre conformité au modèle et attache aux données (Jaynes (1957)). Les prochaines sections déclinent les idées principales sur lesquelles repose le MEM, telles qu'énoncées dans Amblard *et al.* (2004).

#### 0.9.2.1 Maximum d'entropie

Avant de s'intéresser à un modèle réaliste de l'activité cérébrale, considérons qu'une source se comporte comme un dé. Cette variable aléatoire a 6 états possibles  $i = 1, 2, \dots, 6$ , soit la valeur tirée à chaque lancer du dé. Après  $n$  tirages, on observe une distribution  $n_1, n_2, \dots, n_6$  avec  $\sum_{i=1}^6 n_i = n$ . Quelle est la probabilité d'observer une distribution particulière  $P(n_1, n_2, \dots, n_6)$  des états du dé compte tenu du modèle *a priori* de celui-ci ? Cette probabilité est dite conditionnelle au modèle, exprimé sous la forme d'une distribution *a priori*  $P(m_1, m_2, \dots, m_6)$  avec  $\sum_{i=1}^6 m_i = n$ , et peut s'écrire comme une loi de Poisson :

$$p_{m_i}(n_i) = \frac{m_i^{n_i}}{n_i!} e^{-m_i} \quad (0.13)$$

Cette loi impose que le dé se comporte en moyenne tel qu'attendu, soit  $E[n_i] = m_i$ . Pour les grandes valeurs de  $n_i$ , on a l'approximation  $n_i! \simeq n_i^{n_i} e^{-n_i}$  et  $p_{m_i}$  peut s'écrire :

$$\begin{aligned} p_{m_i} &\simeq \frac{m_i^{n_i}}{n_i^{n_i} e^{-n_i}} e^{-m_i} \\ &\simeq \left(\frac{m_i}{n_i}\right)^{n_i} e^{n_i - m_i} \\ &\simeq e^{-n_i \log \frac{m_i}{n_i} + n_i - m_i} \end{aligned} \quad (0.14)$$

En faisant l'hypothèse d'indépendance statistique entre les états  $i$ , la probabilité d'observer une distribution particulière  $P(n_1, n_2, \dots, n_6)$  s'écrit comme le produit des probabilités  $p(n_i)$  calculées en (0.14) :

$$\begin{aligned} P(n_1, n_2, \dots, n_6) &\simeq e^{-\sum_{i=1}^{N=6} n_i \log \frac{n_i}{m_i} - \sum_{i=1}^{N=6} (m_i - n_i)} \\ &\simeq e^{-\sum_{i=1}^{N=6} n_i \log \frac{n_i}{m_i}} \end{aligned} \quad (0.15)$$

où  $\sum_{i=1}^{N=6} (m_i - n_i) = \sum_{i=1}^{N=6} (m_i) - \sum_{i=1}^{N=6} (n_i) = 0$ . En écrivant  $S_\mu(p) = -\sum_{i=1}^{N=6} p_i \log \frac{p_i}{\mu_i}$ , où  $p_i = n_i/n$  et  $\mu_i = m_i/n$  sont des densités de probabilité. L'équation (0.15) peut se réécrire sous la forme :

$$P(n_1, n_2, \dots, n_6) \simeq e^{nS_\mu(p)} \quad (0.16)$$

La quantité  $S_\mu(p)$  est appelée l'entropie relative de Shannon, ou divergence de Kullback-Liebler, et peut être interprétée comme une distance statistique entre deux distributions de probabilités, ici  $p_i$  et  $\mu_i$ . En l'absence de données, la meilleure distribution est bien entendu la loi *a priori*, auquel cas l'entropie vaut :

$$\begin{aligned} S_\mu(\mu) &= -\sum_{i=1}^{N=6} p_i \log \frac{\mu_i}{\mu_i} \\ &= -\sum_{i=1}^{N=6} p_i \log 1 \\ &= 0 \end{aligned} \quad (0.17)$$

Comme le montre cette équation, l'entropie est nulle pour  $p_i = \mu_i$  et négative, autrement (voir figure 0.13). Ceci implique que la meilleure distribution de probabilité  $p_i^*$  pour décrire le dé est celle qui maximise  $P(n_1, n_2, \dots, n_6)$ , donc qui maximise l'entropie relative, c'est-à-dire  $p_i^* = \text{argmax } S_\mu(p)$ . On peut vérifier que  $p_i^* = \mu_i$  en maximisant l'entropie sous la contrainte que  $p_i^*$  est une distribution de probabilités, donc  $\sum_{i=1}^{N=6} p_i^* = 1$ . Cette contrainte peut s'exprimer par un multiplicateur de Lagrange et la fonction à minimiser s'écrit :

$$L_\mu(p, \kappa) = -S_\mu(p) + \kappa \left( \sum_{i=1}^{N=6} p_i - 1 \right) \quad (0.18)$$

et

$$p^* = \text{argmax } L_\mu(p, \kappa) \quad (0.19)$$

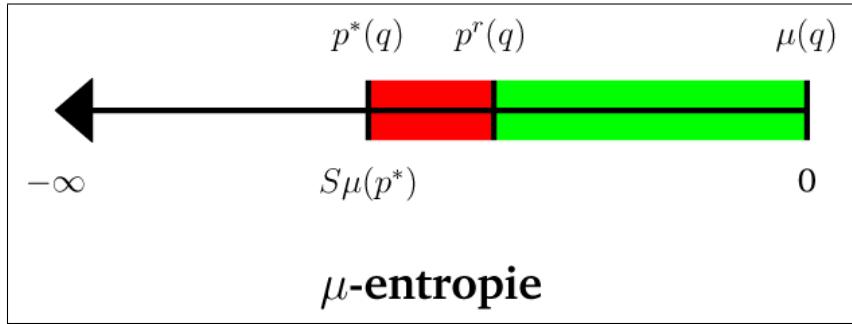


Figure 0.13 Illustration, sur l’axe d’entropie relative, de l’entropie relative maximale (correspondant à  $S_\mu(\mu) = 0$ ), de l’information apportée par les données (vert) et de l’information manquante (rouge)

Minimiser  $L_\mu(p, \kappa)$ , et par conséquent  $-S\mu(p)$ , revient à maximiser l’entropie sous la contrainte énoncée en 0.18. A partir des dérivées partielles de  $L(p, \kappa)$ ,

$$\begin{aligned} \frac{\partial L(p, \kappa)}{\partial p} &= -\frac{dS\mu(p)}{dp} + \frac{d\kappa \sum_{i=1}^{N=6} p_i - 1}{dp} \\ &= \log \frac{p_i}{\mu_i} + \kappa + 1 \\ \frac{\partial L(p, \kappa)}{\partial \kappa} &= \sum_{i=1}^{N=6} p_i - 1 \end{aligned} \tag{0.20}$$

on obtient les deux contraintes,

$$\begin{aligned} p_i &= \mu_i e^{-\kappa-1} \\ \sum_{i=1}^{N=6} p_i &= 1 \end{aligned} \tag{0.21}$$

que l’on combine pour obtenir la valeur du paramètre  $\kappa$ ,

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^{N=6} \mu_i e^{-\kappa-1} &= 1 \\ e^{\kappa+1} &= \sum_{i=1}^{N=6} \mu_i \\ e^{\kappa+1} &= 1 \\ \kappa &= -1 \end{aligned} \tag{0.22}$$

En remplaçant la valeur obtenue pour  $\kappa$  dans (0.26), on obtient finalement l'équation :

$$\begin{aligned} p_i &= \mu_i e^{-\kappa-1} \\ p_i &= \mu_i e^0 \\ p_i &= \mu_i \end{aligned} \tag{0.23}$$

### 0.9.2.2 Maximum d'entropie sur la moyenne

Considérons à présent que l'on joue avec le dé selon la règle suivante : à chaque tirage, le joueur gagne deux fois la valeur du dé. Après  $n$  tirages, le gain moyen du joueur peut s'écrire sous la forme  $E[m] = GE[p]$ , où l'espérance du dé est  $E[p] = \sum_{i=1}^{N=6} ip_i$ ,  $G = 2$  et le gain moyen  $E[m]$  est un scalaire. Afin de simplifier la notation, prenons  $\bar{m} \equiv E[m]$  et  $q \equiv E[p]$ . Si le dé se comporte comme attendu, c'est-à-dire  $p = \mu$ , le gain doit être  $\bar{m} = 2 * \sum_{i=1}^{N=6} i/6 = 1/3N(N - 1)/2 = 7$ . Tout autre gain que  $\bar{m} = 7$  apporte une information nouvelle sur le dé ; dans ce cas, la meilleure distribution de probabilités sur le dé ne peut donc être  $\mu$ . La meilleure distribution  $p^*$  est celle d'entropie maximale qui explique la donnée moyenne observée, d'où le principe du maximum d'entropie sur la moyenne.

**Formulation duale :** Ce problème s'écrit de manière analogue à (0.18) avec un multiplicateur de Lagrange supplémentaire qui introduit le terme d'attache aux données, autrement dit la contrainte  $\bar{m} - Gq = 0$  :

$$L_\mu(p, \kappa, \lambda) = -S\mu(p) + \kappa\left(\sum_{i=1}^{N=6} p_i - 1\right) + \lambda(\bar{m} - Gq) \tag{0.24}$$

En suivant le même raisonnement qu'en (0.20), Amblard *et al.* (2004) démontrent que le problème de minimisation de  $L_\mu(p, \kappa, \lambda)$  a une solution  $p^*$  de la forme :

$$p_i^* = \mu_i \frac{e^{\lambda^* G q_i}}{Z(\lambda^*)} \tag{0.25}$$

Cette équation montre que le MEM trouve la solution  $p_i^*$  en corrigeant le modèle *a priori*  $\mu_i$ . Le paramètre  $\lambda^*$  est obtenu en maximisant la formulation duale  $D(\lambda)$  de l'équation (0.24) qui

s'écrit :

$$D(\lambda) = \bar{m}\lambda - \log Z(\lambda) \quad (0.26)$$

Cette nouvelle fonctionnelle a l'avantage d'être convexe donc le problème dual a une solution unique. La fonction  $Z(\lambda)$ , appelée fonction de partition, est donnée par :

$$Z(\lambda) = e^{F_\mu(G\lambda)} \quad (0.27)$$

et l'énergie libre se calcule

$$F_\mu(s) = \log \sum_{i=1}^N \mu_i e^{sq_i} \quad (0.28)$$

On remarque que les observations n'interviennent pas dans le calcul de l'énergie libre ; celle-ci est fonction uniquement des connaissances *a priori* sur le système. En théorie de l'information, l'énergie libre est définie comme une mesure du degré d'inférence du système, soit sa capacité prédictive. En minimisant l'énergie libre, le MEM limite la capacité prédictive du système et le pousse à se conformer à son modèle génératif, sa distribution attendue. Dans le cas du dé, le MEM trouve la distribution **réelle** de probabilités ( $p^* = p_{\text{réelle}}$ ) car les données sont parfaites. Les signaux numériques, en revanche, sont typiquement entâchés par un bruit de mesure. Ce bruit additif peut être interprété comme de l'information supplémentaire incorporée dans la solution  $p^*$  du problème inverse électromagnétique, d'où l'entropie plus négative que celle de la distribution réelle. Cette idée est développée à la section suivante.

### 0.9.2.3 MEM et localisation de sources

Une source cérébrale est bien entendu une variable aléatoire continue, contrairement au dé, et ses états  $x \in \mathfrak{R}$ , ou intensités de courant, sont caractérisés par une loi de densité de probabilités  $x = p(x)dx$ . L'espérance de la source s'écrit alors comme une intégrale sur cette loi et les observations sont obtenues par  $m = G \int xp(x)dx$ . On peut alors réécrire l'énergie libre de la source :

$$F_\mu(s) = \log \int_{\mathfrak{R}} e^{sx} \mu(x) dx \quad (0.29)$$

**Observations bruitées :** Les signaux électromagnétiques cérébraux sont entachés de bruit de mesure et de bruit physiologique. Le modèle génératif des signaux bruités s'écrit  $m = GE[x] + \Sigma\varepsilon$ , où  $\Sigma$  est l'écart-type du bruit. Le bruit est incorporé dans le problème via sa contribution à l'énergie libre :

$$\begin{aligned}
 F_\mu(s) &= \ln \int \int \cdots \int_{N_s} e^{sx} e^{s\varepsilon} \mu(x) \mu(\varepsilon) dx d\varepsilon \\
 &= \underbrace{\ln \int \int \cdots \int_{N_s} e^{sx} \mu(x) dx}_{\text{sources}} + \underbrace{\ln \int \int \cdots \int_{N_s} e^{s\varepsilon} \mu(\varepsilon) d\varepsilon}_{\text{bruit}} \\
 &= \underbrace{F_\mu(s)}_{\text{sources}} + \underbrace{F_\varepsilon(s)}_{\text{bruit}}
 \end{aligned} \tag{0.30}$$

En faisant l'hypothèse que le bruit de mesure est distribué normalement ( $\varepsilon \sim N(0, Id)$ ), la composante liée au bruit de l'énergie libre se simplifie à  $F_\varepsilon(s) = 1/2s^2$ . On peut donc écrire la fonctionnelle à optimiser :

$$\begin{aligned}
 D(\lambda) &= \lambda' \bar{m} - F_\mu(G' \lambda) - F_\varepsilon(\Sigma \lambda) \\
 &= \lambda' \bar{m} - F_\mu(G' \lambda) - 1/2 \lambda' \Sigma^2 \lambda
 \end{aligned} \tag{0.31}$$

Cette dernière équation montre que la fonctionnelle  $D(\lambda)$  est convexe car seul le dernier terme est quadratique. Le MEM a donc une solution unique sous sa formulation duale.

**Sources et capteurs multiples :** Tel que mentionné à la section 0.9.1.1, une surface corticale est généralement modélisée avec  $N_s$  sources, avec  $N_s = O(10^4)$ . De plus, l'activité cérébrale est généralement enregistrée avec un ensemble  $N_c$  de capteurs, avec  $N_c = O(10^2)$ . Dans ce cas, les lois jointes  $p(q)d(q)$  et  $\mu(q)d(q)$  sont  $N_s$ -dimensionnelles et la fonctionnelle peut s'écrire :

$$D(\lambda) = \lambda' m - F_\mu(G' \lambda) - 1/2 \lambda' \Sigma^2 \lambda \tag{0.32}$$

où  $\lambda$  et  $m$  sont des vecteurs de dimension  $N_c$ ,  $G$  est une matrice telle que définie à la section 0.9.1.1 et  $\Sigma^2$  est la matrice de variance-covariance des capteurs. Le calcul de cette matrice est propre au type de signal à localiser. Le signal à localiser dans cette thèse ainsi que la matrice de covariance associée sont présentés au chapitre 2. A noter que la fonctionnelle convexe est optimisée dans un espace de dimension égale au nombre de capteurs.

#### 0.9.2.4 Définition de la loi de référence

Jusqu'à présent, nous avons considéré une loi de référence de la forme générale  $\mu(q)dq$  où les sources  $q$  sont supposées être statistiquement indépendantes. Autrement dit, cette loi de référence  $N_s$ -dimensionnelle peut s'écrire comme un produit de loi unidimensionnelles  $\mu(q)dq = \mu_1(q_1)dq_1 \times \mu_2(q_2)dq_2 \times \cdots \times \mu_{N_s}(q_{N_s})dq_{N_s}$ . Or, tel que discuté à la section 0.2.1, l'activité cérébrale est modulaire, c'est-à-dire qu'il existe de fortes corrélations locales, à la fois anatomiques et fonctionnelles, entre les sources d'un voisinage. Cette architecture fonctionnelle peut être modélisée par une variable d'état partagée au sein d'un voisinage de sources, ou parcellle. Cette variable n'est pas directement mesurable ; elle sera décrite par un modèle de Markov tel qu'introduit par Lapalme *et al.* (2006). En pratique, le cortex est divisé en  $K$  parcelles homogènes  $N_k$ , chacune décrite par sa variable d'état  $S_k$  qui peut s'écrire :

$$S_k = \begin{cases} 1, & \text{parcelle active} \\ 0, & \text{inactive} \end{cases} \quad (0.33)$$

L'activité de la parcellle  $P_k$  peut alors être décrite comme un mélange entre ces deux états selon une loi de mixture :

$$\mu_p(q) = (1 - \alpha_k)\mu_{k,0}(q) + \alpha_k\mu_{k,1}(q) \quad (0.34)$$

où  $\mu_{k,0}(k)$  et  $\mu_{k,1}(k)$  sont les lois de référence de la parcellle  $k$  aux états inactif et actif, respectivement. La mixture est contrôlée par le paramètre  $\alpha_k$  qui est la probabilité que la parcellle  $k$  soit à l'état actif. Notons ici que  $\mu_{k,0}(k)$  est modélisée par une Gaussienne centrée à 0 et de variance  $\sigma_0^2$  tandis que  $\mu_{k,1}(k)$  est modélisée par une Gaussienne centrée à  $m_k$  et de variance  $\Sigma_k$ . L'initialisation des paramètres  $\sigma_0$ ,  $m_k$  et  $\Sigma_k$  fait l'objet de la prochaine section. Les parcelles étant statistiquement indépendantes dans ce modèle, l'énergie libre totale des sources peut s'écrire comme la somme des énergies libres de chaque parcellle :

$$\begin{aligned} F_\mu(s) &= \int \int \cdots \int_{N_k} e^{s'_1 x + s'_2 x + \cdots + s'_{N_k} x} \mu_1(q_1) \mu_2(q_2) \cdots \mu_{N_k}(q_{N_k}) dx_1 dx_2 \cdots dx_{N_k} \\ &= \int e^{s'_1 x} \mu_1(q_1) dx_1 + \int e^{s'_2 x} \mu_2(q_2) dx_2 + \cdots + \int e^{s'_{N_k} x} \mu_{N_k}(q_{N_k}) dx_{N_k} \\ &= F_{\mu_1}(s_1) + F_{\mu_2}(s_2) + \cdots + F_{\mu_{N_k}}(s_{N_k}) \end{aligned} \quad (0.35)$$

La fonctionnelle  $D(\lambda)$  peut alors être réécrite :

$$D(\lambda) = \lambda' m - F_{\mu_p}(G'_p \lambda) - \sum_{k=1}^{N_k} F_{\mu_p}(G'_p \lambda) - \frac{1}{2} \lambda' \Sigma^2 \lambda \quad (0.36)$$

On remarque dans cette équation que le modèle comprend  $N_k + 1$  parcelles. En réalité, la parcelle  $k = 0$  a un sens particulier, car elle est caractérisée par  $\alpha_0 = 0$ . Cette parcelle peut être vide. Dans le cas contraire, elle contient les sources qui ne participent pas, *a priori*, à la solution. La définition de la méthode de parcellisation, incluant la définition de la parcelle nulle, est couverte à la prochaine section. Après avoir trouvé  $\lambda^*$  à partir de (0.36), on insère (0.34) dans l'expression de l'énergie libre  $F_{\mu_p}^*(G'_p \lambda)$  et on obtient, pour chaque parcelle, une solution de la forme :

$$q_p^* = \alpha_p^* \omega_p + (1 - \alpha_p^*) \sigma_0 G'_p \lambda^* + \alpha_p^* \Sigma_p G''_p \lambda^* \quad (0.37)$$

où  $\alpha_p^*$  est la probabilité corrigée pour la parcelle d'être à l'état actif :

$$\alpha_p^* = \frac{\alpha_p}{\alpha_p + (1 - \alpha_p) e^{-\Delta F_p^*}} \quad (0.38)$$

et :

$$\Delta F_p^* = \frac{1}{2} \lambda^* \mathbf{T} G_p (\Sigma_p - \sigma_0 I) G'_p \lambda^* + \lambda^* \mathbf{T} G_p \omega_p \quad (0.39)$$

On remarque, d'une part, dans l'équation (0.38), que si  $\alpha_p = 0$  alors  $\alpha_p^* = 0$ ; autrement dit, les parcelles *a priori* inactives sont également inactives dans la solution finale. D'autre part, l'équation (0.39) montre que la solution finale (0.37) du MEM est obtenue sans avoir estimé  $p(q)d(q)$ ; bien que cette distribution soit importante conceptuellement, en pratique on calcule directement son espérance. Grova *et al.* (2006), Chowdhury *et al.* (2013a), Chowdhury *et al.* (2013b) et Lemay (2010) montrent que cette solution est très robuste, tant sur des simulations que sur des données réelles, et surtout qu'elle permet d'estimer l'extension spatiale des générateurs corticaux de façon beaucoup plus précise que les méthodes standard, à la fois en EEG, en MEG et dans un schéma de fusion MEEG. Notons finalement la méthodologie décrite jusqu'ici permet de localiser les sources d'observations instantanées  $m$ . Le décours temporel des sources

$q(t)$  pour un signal donné est obtenu en calculant la solution du MEM pour chaque échantillon temporel de  $m(t)$ .

#### 0.9.2.5 Initialisation du MEM

**Probabilité de l'état actif :** Tel que discuté dans la section précédente, chaque parcelle est décrite par une variable d'état cachée  $S_k$  dont la probabilité d'être égale à 1 est notée  $\alpha_k$ , et cette probabilité est corrigée durant l'optimisation du MEM pour refléter la participation de chaque parcelle à la solution finale. L'initialisation des  $\alpha_k$  repose sur une méthode de préclassification des sources, nommée "multivariate source prelocalization" (MSP, introduite par Mattout *et al.* (2005)), qui attribue un score pour chaque source indiquant sa probabilité de participer à la solution  $p^*(q)dq$ . Les scores MSP sont ensuite moyennés au sein de chaque parcelle pour obtenir les probabilités  $\alpha_k$ .

Cette initialisation est discutable, car les scores sont appris des données alors que la loi de référence est en principe définie en absence d'observations. Notons que cette initialisation ne change pas dramatiquement la solution finale et que, pour une initialisation aléatoire, l'optimisation converge vers une solution semblable ; le MEM est donc en mesure de corriger suffisamment des probabilités initiales aléatoires. La différence la plus notable est observée au niveau du nombre d'itérations de la fonction d'optimisation ; plus l'initialisation est proche de la solution finale, plus rapide sera l'optimisation. Toutefois, il est important de remarquer dans (0.38) que les probabilités initiales sont corrigées par un terme multiplicatif, ce qui implique qu'une parcelle dont la probabilité est initialisée à 0 aura une probabilité finale nulle, donc ne participera à la solution finale. Nous nous servons de cette propriété pour appliquer un seuil  $T_\alpha$  sur les probabilités initiales tel que :

$$\alpha_k = \begin{cases} 0, & \text{si } \alpha_k < T_\alpha \\ \alpha_k, & \text{autrement} \end{cases} \quad (0.40)$$

Ce seuil détermine un compromis entre la spécificité de la solution et sa sensibilité; nous appliquerons le seuil  $T_\alpha = .2$  dans toutes nos manipulations expérimentales. Notons ici que la définition même des parcelles fait l'objet de la section 4.2.

**Moyenne et variance à l'état actif :** La moyenne  $m_k$  de l'activité à l'état actif d'une parcelle est initialisée à 0, donc aucune information *a priori* sur l'intensité des sources n'est incorporée dans le modèle. Cependant, la matrice  $\Sigma_k$  contient de l'information réaliste sur la covariance des sources au sein de la parcelle  $k$ . A partir de la matrice d'adjacence spatiale  $A$  ( $A_{ij} = 1$  si  $i$  et  $j$  sont voisins,  $A_{ij} = 0$  sinon), nous calculons d'abord la fonction de Green discrète proposée par Harrison *et al.* (2007) :

$$\Gamma(\rho) = \sum_{n=0}^L \rho^n \frac{\tilde{A}^n}{n!} \quad (0.41)$$

où  $\tilde{A}$  est un Laplacien discret d'ordre 1 ( $\tilde{A}_{i,j} = A_{i,j}$  et  $\tilde{A}_{i,i} = -\sum_j A_{i,j}$ ),  $\rho$  est un paramètre contrôlant le degré de corrélation spatiale au sein des parcelles et  $L$  est l'ordre géodésique de la corrélation. Celle-ci, pour chaque parcelle, est donnée par :

$$\Sigma_k^2 = \Omega_k \Gamma(\rho)'_k \Gamma(\rho)_k \quad (0.42)$$

L'équation (0.42) montre que  $\Sigma_k$  dépend de la corrélation spatiale des sources ainsi que du terme  $m_k$ , qui encode l'information *a priori* sur la variance des sources. Ce terme est un *a priori* fort, car il détermine la plage de variation de la moyenne  $\mu_k$  dans le processus d'optimisation. L'estimation de  $\Omega_p$  est une fraction arbitraire (ici 5%) d'une densité de courant  $q_p$  connue *a priori* sur les sources. Nous calculons la densité de courant des sources  $i \in Q_k$  en prenant la solution à norme minimale locale, soit en résolvant le problème :

$$q_k^{NormMin} = G'_k (G_k G'_k + \lambda \Sigma_d)^{-1} m \quad (0.43)$$

où  $G_k$  est la sous-matrice de gain spécifique à la parcelle  $k$ . On obtient ainsi :

$$\Sigma_k^2 = 0.05 (q_k^{NormMin})^2 \Gamma(\rho)'_k \Gamma(\rho)_k \quad (0.44)$$

### 0.9.3 Récapitulatif

Il est possible d'estimer l'activité de sources localisées dans le cortex cérébral lorsque l'on dispose de données EEG ou MEG (ou les deux) et d'un modèle fiable de génération de ces données. En dépit des sources d'imprécision pouvant entacher cette estimation, l'imagerie électromagnétique offre une résolution spatiale acceptable pour l'étude de l'activité corticale. De plus, cette modalité offrant une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde, les découps temporels estimés caractérisent à la fois la nature oscillatoire et les interactions de phase des sources corticales. Dans le but de caractériser les oscillations cérébrales et leur synchronie, l'extension de l'imagerie cérébrale à la représentation temps-fréquences des signaux EEG/MEG, telle qu'obtenue par l'analyse par ondelettes, s'impose comme un choix naturel.

## 0.10 Les ondelettes : un bref rappel

Une ondelette  $\Psi(t)$  est une fonction répondant à deux critères d'admissibilité dans le domaine temporel : c'est une oscillation de moyenne nulle et d'énergie finie. Ces deux critères sont énoncés comme suit :

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{\infty} |\Psi(t)|^2 dt &< \infty \\ \int_{-\infty}^{\infty} \Psi(t) dt &= 0 \end{aligned} \quad (0.45)$$

Les analyses par ondelettes se déclinent sous des formes discrètes (section 0.10.1) ou continues (section 0.10.2). Dans les deux cas, on construit un dictionnaire d'ondelettes par dilatation (paramètre  $a$ ) et translation (paramètre  $b$ ) d'une ondelette mère  $\Psi(t)$  :

$$\Psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \Psi \left( \frac{t-b}{a} \right) \quad (0.46)$$

L'expression de  $\Psi_{a,b}$  dans le domaine de Fourier est donnée par :

$$\widehat{\Psi}_{a,b}(\omega) = e^{ib\omega} \sqrt{a} \widehat{\Psi}(a\omega) \quad (0.47)$$

Posons  $\eta$  la fréquence centrale de  $\widehat{\Psi}(\omega)$ , alors  $\widehat{\Psi}_{a,b}(\omega)$  a une fréquence centrale égale à  $\eta/a$ . La projection d'un signal  $s(t)$  sur le dictionnaire  $\{\Psi_{a,b}(t), a \in \mathfrak{R}^+, b \in \mathfrak{R}\}$  produit un ensemble

de coefficients d'ondelette  $T(a, b)$  définis par le produit  $\langle \Psi_{a,b}(t), s(t) \rangle$  entre  $s(t)$  et l'ondelette à une échelle  $a$  et un pas de translation  $b$ . Les coefficients d'ondelette se calculent donc dans les domaines temporel et de Fourier comme suit :

$$T(a, b) = \int s(t) \overline{\Psi_{a,b}(t)} dt \quad (0.48)$$

$$T(a, b) = \frac{1}{2\pi} \int \widehat{s}(\omega) \overline{\widehat{\Psi}_{a,b}(\omega)} d\omega \quad (0.49)$$

$\overline{\Psi_{a,b}(t)}$  dénote la conjuguée complexe de l'ondelette. La condition d'énergie finie implique un support temporel compact de l'ondelette, notons-le  $K$ , au-delà duquel son amplitude est nulle. L'intervalle  $K$  étant fini, les coefficients  $T(a, b)$  représentent le caractère oscillatoire du signal sur un domaine plutôt qu'en un point de l'espace temps-fréquences. L'extension de ce domaine est déterminée par les variances temporelle et spectrale de l'ondelette :

$$\Delta_t^2 = \int t^2 |\Psi_{a,b}(t)| dt = a^2 \sigma_t^2 \quad (0.50)$$

$$\Delta_\omega^2 = \frac{1}{2\pi} \int (\omega - \frac{\eta}{a})^2 |\widehat{\Psi}_{a,b}(\omega)| dw = \sigma_\omega^2 / a^2 \quad (0.51)$$

Il est important de noter que l'incertitude temps-fréquences  $\sigma_\omega \sigma_t$  d'une ondelette donnée est indépendante des paramètres  $a, b$  et caractérise le compromis entre résolution temporelle et spectrale de la représentation du signal. Il est notoire que cette quantité est toujours supérieure ou égale à  $1/2$  ; c'est le fameux principe d'incertitude d'Heisenberg (Mallat (2008)) qui constraint la résolution spectrale à la résolution temporelle d'une ondelette.

Les deux prochaines sections sont consacrées respectivement aux ondelettes discrètes et continues. Plus précisément, nous expliquerons l'utilité des ondelettes discrètes pour la représentation parcimonieuse et l'estimation du bruit des données et l'utilité des ondelettes continues dans la représentation analytique des signaux.

### 0.10.1 Ondelettes discrètes

Une ondelette est dite discrète lorsqu'elle peut donner lieu à une représentation du signal avec un nombre fini de coefficients d'ondelette. Dans un premier temps, nous verrons comment une ondelette  $\Psi(t)$ , associée à une fonction d'échelle  $\Phi(t)$  définie plus bas, donne lieu à une représentation complète et non redondante du signal continu  $s(t)$ . Par la suite, nous verrons comment la représentation temps-échelle du signal analogique peut être obtenue par deux filtres en quadrature et de taille finie ; un associé à la fonction d'échelle, l'autre à l'ondelette. Nous nous intéresserons également au paramétrage des filtres proposé par Daubechies (1992). Finalement, nous discuterons du débruitage du signal au moyen des ondelettes discrètes.

#### 0.10.1.1 Ondelette et fonction d'échelle

Historiquement, la fonction à la base du schéma d'analyse par ondelettes discrètes est une fonction d'échelle  $\Phi(t)$ . Par définition, cette fonction est autosimilaire : elle s'écrit comme une somme pondérée de versions contractées d'elle-même. Formellement, cela s'exprime par l'équation de structure suivante :

$$\Phi(t) = \sqrt{a} \sum_n c_n \Phi(at - n) \quad (0.52)$$

où les  $c_n$  sont les coefficients de la fonction et  $\int \Phi(t) dt = 1$ . Le paramètre  $a$  détermine le schéma de décomposition du signal, le plus répandu étant le schéma dyadique avec  $a = 2$ . Cette équation de structure, que l'on réécrit maintenant  $\Phi(t) = 2 \sum_n c_n \Phi(2t - n)$ , doit conserver l'amplitude de la fonction originale, donc la contrainte sur les coefficients s'écrit  $\sum_n c_n = 1$ . La première solution à l'équation (0.52) est fournie par Haar (1910), dont la fonction d'échelle est simplement la fonction créneau illustrée à la figure 0.14a ci-dessous. Les coefficients  $c_n$  pour cette fonction sont simplement  $c_0 = 1/2$  et  $c_1 = 1/2$ , les autres étant nuls.

Par la forme de la fonction d'échelle, on déduit que l'analyse d'un signal par cette fonction consiste à calculer une moyenne locale de celui-ci, soit une approximation du signal. Les contractions de l'ondelette, elles, approximent le signal à une échelle deux fois plus petite.

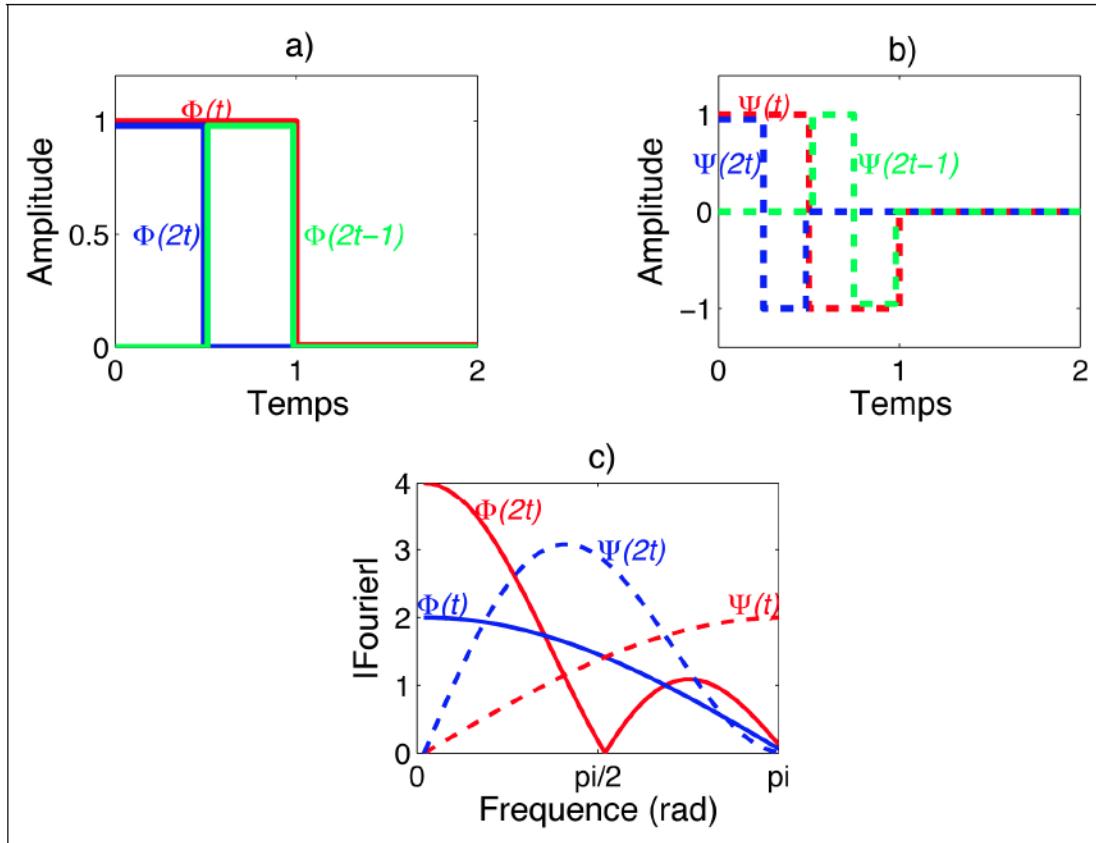


Figure 0.14 Illustration de l'ondelette et de la fonction d'échelle de Haar (a), de l'ondelette contractée par un facteur 2 (b) et de leurs propriétés de filtrage (c)

Il est possible de contracter itérativement la fonction d'échelle  $j$  fois, ce qui revient à prendre  $a = 2^j$ , où  $j \in \mathbb{Z}$ . En faisant varier  $j$  et  $k$ , le paramètre de translation temporel, sur une plage de  $]-\infty; \infty[$ , on génère un dictionnaire d'atomes :

$$\Phi_{j,k}(t) = \frac{1}{\sqrt{2^j}} \Phi(2^{-j}t - k) \quad (0.53)$$

On remarque que  $\Phi$  est ici contractée d'un facteur  $2^{-j}$ , ce qui revient à une dilatation, et translatée d'un pas  $b = k2^j$ . Cette notation est cohérente avec l'équation (0.46). Ce dictionnaire permet d'écrire la transformée par la fonction d'échelle d'un signal  $s(t)$  comme la projection de celui-ci sur le dictionnaire défini en (0.53) :

$$S_{j,k} = \int s(t) \overline{\Phi_{j,k}(t)} dt \quad (0.54)$$

A chaque échelle de dilatation, la fonction d'échelle (et ses translations) caractérise de l'information avec une résolution deux fois plus faible. L'espace  $V_{j+1}$  dans lequel  $\Phi_{j+1}(t)$  projette le signal est donc un sous-espace de  $\Phi_j(t)$ , l'espace de projection engendré par  $\Phi_j(t)$ . Les opérations de dilatation à l'échelle  $j$  engendrent donc une série d'espaces imbriqués (de la résolution la plus grossière à la plus fine)

$$\dots V_2 \subset V_1 \subset V_0 \subset V_{-1} \subset V_{-2} \dots \subset L^2(R) \quad (0.55)$$

De plus, la projection du signal dans l'espace  $V_j$  consiste en sa projection dans un espace d'approximation  $V_{j+1}$  à l'échelle  $j+1$  (plus grossière) et un espace de fluctuations  $W_{j+1}$  à l'échelle  $j+1$ , qui est orthogonal à  $V_{j+1}$ . L'espace des fluctuations est engendré par l'ondelette  $\Psi(t)$  associée à la fonction d'échelle, et donnée par :

$$\Psi(t) = 2 \sum_n b_n \Phi(2t - n) \quad (0.56)$$

où les coefficients  $b_n$  de la fonction ondelette sont donnés par :

$$b_n = (-1)^n c_{N_n - 1 - n} \quad (0.57)$$

Par conséquent, la somme des coefficients  $b_n$  est nulle, tel qu'exigé par l'équation (0.45). Dans le cas de l'ondelette de Haar, on voit que  $b_0 = (-1)^0 c_1 = 1/2$  et  $b_1 = (-1)^1 c_0 = -1/2$  ; celle-ci est illustrée à la figure 0.14. On écrit donc la projection d'un signal dans l'espace  $V_j$  comme :

$$\begin{aligned} V_j s(t) &= \sum_k S_{j+1}[k] \Phi_{j+1,k}(t) + \sum_k T_{j+1}[k] \Psi_{j+1,k}(t) \\ &= V_{j+1}s(t) \oplus W_{j+1}s(t) \\ &= V_{j+2}s(t) \oplus W_{j+2}s(t) \oplus W_{j+1}s(t) \end{aligned} \quad (0.58)$$

A partir de (0.58), on peut écrire un signal continu  $s(t)$  comme une somme de projections sur des espaces orthogonaux imbriqués définis par l'ondelette et la fonction déchelle :

$$s(t) = \sum_k S_J[k] \Phi_{J,k}(t) + \sum_{j=-\infty}^J \sum_k T_j[k] \Phi_{j,k}(t) \quad (0.59)$$

Cette dernière équation montre que l'ondelette discrète et la fonction d'échelle associée permettent une représentation complète et non redondante du signal. En d'autres termes, un signal peut s'écrire comme une somme de détails d'une résolution infiniment petite à une résolution  $J$  plus une approximation grossière du signal à l'échelle  $J$ . Par conséquent, l'énergie du signal est conservée dans sa représentation en ondelettes discrètes et on peut montrer :

$$\int |s(t)|^2 dt = \sum_{j=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} |T(j, k)|^2 \quad (0.60)$$

En pratique, il n'existe pas d'expression analytique de ces fonctions ; on calcule plutôt les filtres auxquels elles sont associées et le signal est analysé par des algorithmes de filtrage, le plus connu étant le "schéma de multirésolution".

#### 0.10.1.2 Multirésolution

L'équation (0.55) montre que la résolution la plus fine d'un signal infini est contenue dans l'espace  $L^2(\mathbb{R})$ , engendré par la fonction d'échelle à l'échelle  $j = -\infty$ . Cependant, les signaux numériques  $s[n]$  sont de taille finie  $N$  et on fait l'hypothèse que la résolution la plus fine de  $s[n]$  est contenue dans l'espace d'approximation  $V_0$  (Mallat (2008)). Autrement dit, on suppose que le signal numérique à analyser est la projection du signal échantillonné dans  $V_0$ , engendré par la fonction d'échelle à  $j = 0$  :

$$\begin{aligned} s(t) &= \sum_k s[n] \Phi(t - k) \\ &= \sum_k s[n] \Phi_{0,k}(t) \end{aligned} \quad (0.61)$$

La taille finie du signal à analyser fait en sorte que les paramètres  $(j, k)$  de l'ondelette sont à toute fin pratique bornés. En effet,  $j = 1$  définit la résolution la plus fine de l'ondelette, tandis que  $J = \log_2(N)$  est l'échelle la plus grossière. De plus,  $k$  est borné à chaque échelle  $j$  entre 0 et  $2^{J-j} - 1$ . La représentation de  $s[n]$  s'écrit donc :

$$s(t) = \sum_{k=0}^{2^J-1} S_{J,k} \Phi_{J,k}(t) + \sum_{j=1}^J \sum_{k=0}^{2^{J-j}-1} T_{j,k} \Psi_{j,k}(t) \quad (0.62)$$

Les propriétés de filtrage de la fonction d'échelle et de l'ondelette sont déterminées respectivement par les coefficients  $c_k$  et  $d_k$  et sont illustrées à la figure 0.14c. On voit qu'à la plus petite échelle ( $j = 1$ ), la fonction d'échelle se comporte comme un filtre passe-bas avec une fréquence de coupure à  $\pi$ . A l'inverse, l'ondelette se comporte comme un filtre passe-bande centré à  $3\pi/4$  et avec une fréquence de coupure à  $\pi/2$ . A l'échelle deux fois plus grande,  $\Psi(t)$  se comporte comme un filtre passe-bande centré à  $3\pi/8$ . En itérant la dilatation de  $\Psi(t)$  à des échelles des plus en plus élevées, on constate que le filtrage passe-bande de l'ondelette est centré à des fréquences de plus en plus basses. Le filtrage d'un signal par ces ondelettes permet donc de découper le contenu spectral de celui-ci dans des bandes de fréquences centrées à  $3\pi/2^{j+1}$ .

La figure 0.14c illustre deux problèmes associés à la fonction d'échelle et aux ondelettes de Haar. Premièrement, le filtre de la fonction d'échelle montre des lobes secondaires aux échelles plus élevées, ce qui est aussi le cas pour les ondelettes. Ceci a pour effet de contaminer l'approximation du signal produite par la fonction d'échelle par les fréquences élevées. Deuxièmement, les filtres passe-bande des ondelettes ont des lobes à basse fréquence.

Daubechies (1992) propose des fonctions d'échelle et des ondelettes associées qui respectent les contraintes suivantes : support compact, orthogonalité, filtres réels de longueur finie, minimisation des lobes secondaires et contrôle du nombre de moments nuls. Les trois premières contraintes sont partagées par la fonction de Haar, qui est en fait la fonction de Daubechies à deux coefficients. En augmentant le nombre de coefficients, le nombre de moments nuls de l'ondelette, c'est-à-dire l'ordre du polynôme auquel l'ondelette est aveugle, augmente et le profil du filtre autour de 0 s'affaisse (voir figure 0.15 pour une illustration). De plus, la résolution spectrale des filtres passe-bande de l'ondelette augmente et l'amplitude des pics secondaires de la fonction de filtrage diminue en augmentant la taille du filtre. Cependant, le prix à payer pour ces gains dans la décomposition spectrale est l'augmentation de la taille du filtre (taille = 2\*nombre de moments nuls + 2) et, par conséquent, la perte de résolution temporelle de l'ondelette. Cette conséquence est inévitable ; c'est le principe d'Heisenberg qui s'exprime ici.

En effet, une ondelette plus longue sera moins efficace pour détecter des singularités dans le signal.

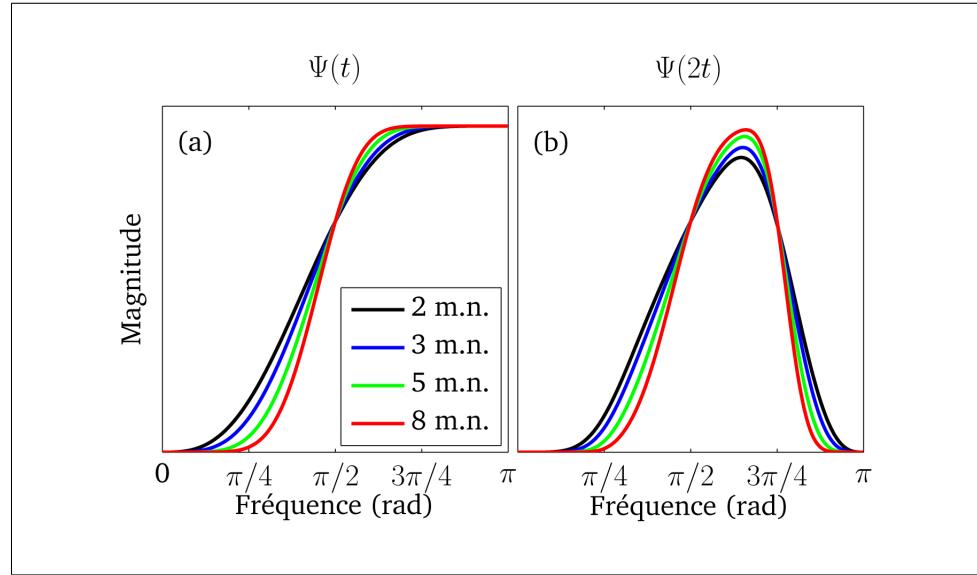


Figure 0.15 Propriétés de filtrage des ondelettes de Daubechies (a) et effet de la contraction de facteur 2 (b) en fonction du nombre de moments nuls

En choisissant une ondelette de Daubechies à un ordre suffisamment élevé, on peut découper le spectre en fréquences du signal en bandes de fréquences précises. En pratique, il existe différents algorithmes reposant sur les coefficients  $c_k$  et  $b_k$  qui permettent de réaliser la transformée en ondelettes discrètes par simple filtrage. Le plus répandu est le schéma de multirésolution décrit ci-dessous ; d'autres comme les paquets d'ondelettes ou les "wavelet leaders" seront exposés brièvement par la suite. L'analyse du signal au moyen de l'algorithme de multirésolution consiste à générer les coefficients d'approximation  $S_{j+1}$  et d'ondelette  $T_{j+1}$  à partir des coefficients d'approximation à l'échelle  $j$ . Si l'on considère l'approximation du signal à l'échelle  $j+1$  :

$$S_{j+1,k} = \int_{-\infty}^{\infty} s(t) \Phi_{j+1,k}(t) dt \quad (0.63)$$

où l'on remplace la fonction d'échelle par la somme de ses contractions obtenue en (0.52) :

$$\begin{aligned}
 S_{j+1,k} &= \int_{-\infty}^{\infty} s(t) \left[ \frac{1}{\sqrt{2}} \sum_n c_n \Phi_{j,2k+n}(t) \right] dt \\
 &= \frac{1}{\sqrt{2}} \sum_n c_n \underbrace{\left[ \int_{-\infty}^{\infty} s(t) \Phi_{j,2k+n}(t) dt \right]}_{S_{j,2k+n}}
 \end{aligned} \tag{0.64}$$

Cette dernière équation montre que les coefficients d'approximation à l'échelle  $j + 1$  sont obtenus à partir des coefficients d'approximation à l'échelle  $j$ . De la même façon, on calcule les coefficients en ondelette à l'échelle  $j + 1$  par :

$$T_{j+1,k} = \frac{1}{\sqrt{2}} \sum_n b_n S_{j,2k+n} \tag{0.65}$$

On remarque, d'après la figure 0.14, que la fonction d'échelle tend vers une impulsion de Dirac lorsque  $j$  tend vers  $-\infty$ , donc que l'approximation du signal à cette échelle est un échantillonnage parfait de  $s(t)$ , soit  $s[n] = \int s(t) \delta(t-n) dt$ . En faisant l'hypothèse que le signal numérique correspond à l'approximation  $S_{0,k}$  du signal  $s(t)$ , on peut donc calculer itérativement tous les coefficients jusqu'à l'échelle  $J$ . On remarque aussi que les coefficients à l'échelle  $j + 1$  sont calculés avec les coefficients à l'échelle  $j$  sélectionnés à des pas de translation  $2n$ . Ceci implique qu'à chaque étape de filtrage, les coefficients sont décimés d'un facteur 2. Le schéma de filtrage par multirésolution est illustré à la figure 0.16.

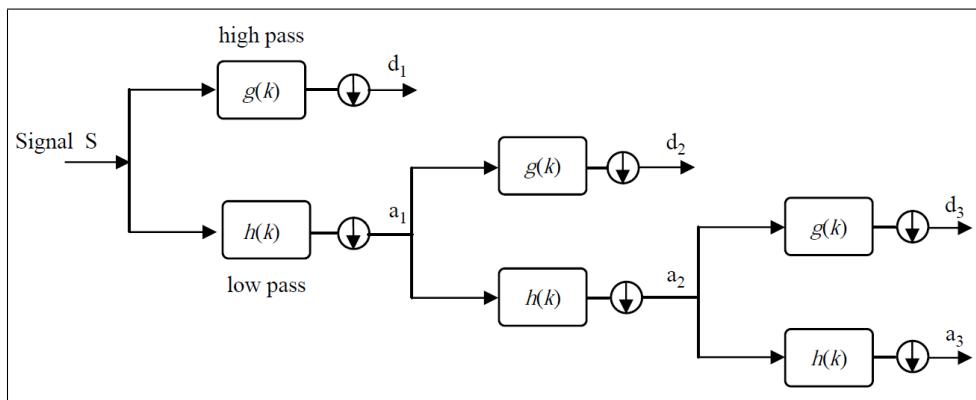


Figure 0.16 Schéma de filtrage multirésolution au moyen des ondelettes  
Tirée de Ahmadi-Noubari *et al.* (2008)

### 0.10.1.3 Débruitage

La représentation temps-échelles du signal au moyen des ondelettes orthogonales de Daubechies est un outil puissant de débruitage dans le traitement du signal. Cette propriété est intéressante pour l'analyse de signaux à l'échelle d'une seule réalisation, ou 'single-trial'. De plus, en pratique, le nombre de coefficients d'ondelettes nécessaires pour représenter le signal est beaucoup plus faible que le nombre d'échantillons temporelles, ce qui revient donc à réduire la dimension des données. Nous proposons donc d'utiliser le débruitage dans le plan temps-échelle afin de réduire les données à localiser ; cette idée est élaborée à la section 1.2.3. La variance d'un bruit Gaussien identiquement distribué, noté  $\epsilon$ , dans un enregistrement  $y(t) = f(t) + \epsilon(t)$  peut être estimée de façon robuste dans cette représentation. Donoho et Johnstone (1994) suggèrent :

$$\sigma^2 = (\text{median} \frac{|T_{1,k}|}{0.6745})^2 \quad (0.66)$$

où  $T_{1,k}$  sont les coefficients d'ondelette à l'échelle  $j = 1$ . Cette estimation constitue un élément important pour le conditionnement du problème inverse présenté à la section 0.10.1.1. De plus, la variance  $\sigma^2$  est utile pour débruiter le signal. En effet, il est possible de déterminer un seuil  $v$  sur l'amplitude des coefficients d'ondelette de façon à filtrer  $y(t)$  dans le plan temps-échelles. Donoho et Johnstone proposent :

$$v = \sigma \sqrt{2 \log N} \quad (0.67)$$

où  $N$  est le nombre de coefficients à l'échelle  $j = 1$ . Ce seuil, appliqué selon la méthode dite "soft shrinkage", est cité dans la littérature sous le nom de "VisuShrink" et consiste en l'algorithme suivant :

$$\eta(T_{a,b}, v) = (T_{a,b} - v) \times U(T_{a,b} - v) \quad (0.68)$$

où  $U(\omega)$  est la "fonction plateau" de Heaviside. Il est aussi possible d'appliquer le seuil  $v$  selon la méthode du "Hard threshold",

$$\eta(T_{a,b}, v) = T_{a,b} \times U(T_{a,b} - v) \quad (0.69)$$

puis reconstruire le signal débruité  $s^*$  en suivant l'équation (0.62). Cette méthode de seuillage produit cependant une singularité importante dans la distribution des valeurs de coefficients d'ondelette, ce qui introduit un biais dans le signal reconstruit. Les seuils "soft" et "hard" sont illustrés à la figure 0.17 sur un signal synthétique. Sur cette figure, on voit que le seuillage 'soft' est légèrement plus efficace pour débruiter le signal corrompu par le bruit Gaussien (c). Cependant, (d) montre que ces deux seuillages sont inadaptés pour débruiter le signal corrompu par le bruit en  $1/f$ . En effet, les seuils sont calculés sur les coefficients à la plus petite échelle, donc de plus faible énergie. Pour une étude complète des stratégies optimales de débruitage par ondelettes, le lecteur est référé à Lacourse (2014).

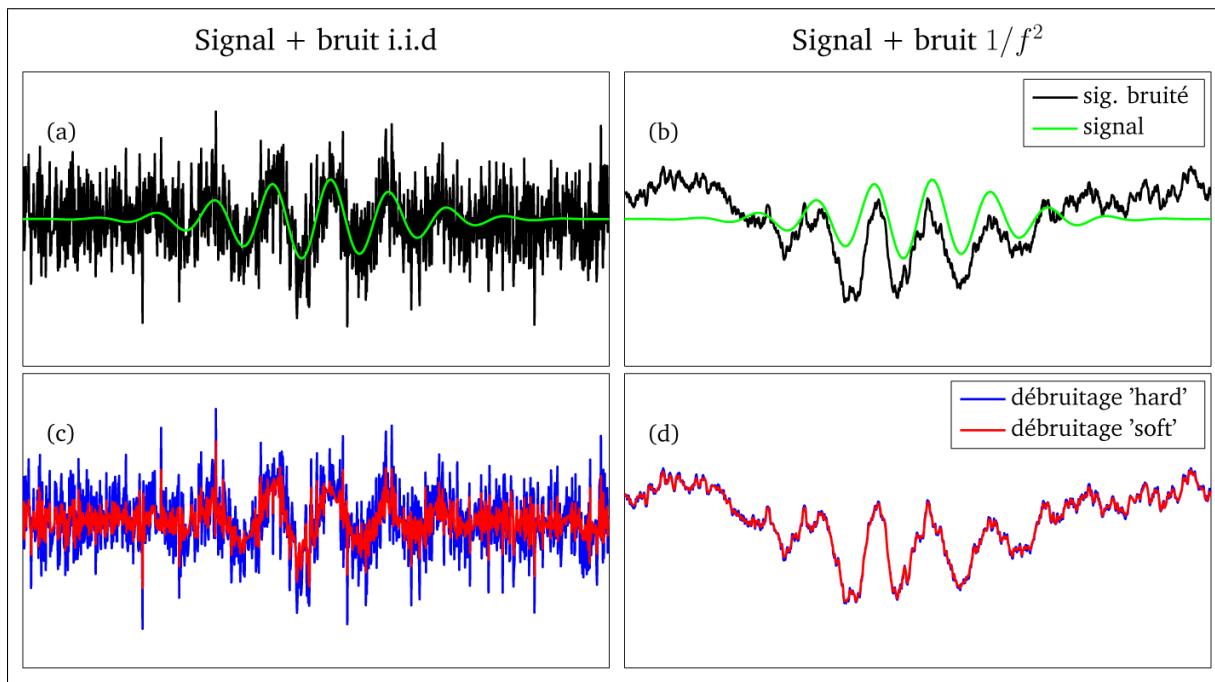


Figure 0.17 Débruitage par les seuillages 'hard' et 'soft' (c,d) d'un signal synthétique corrompu par du bruit Gaussien et en  $1/f$  de forte amplitude (RSB=1dB)

### 0.10.2 Ondelettes continues

Par opposition aux ondelettes discrètes, les ondelettes continues donnent lieu à un dictionnaire d'atomes par un échantillonnage continu des échelles et des translations de l'ondelette mère. Le principal désavantage de ce type de dictionnaires est que les atomes sont corrélés entre eux,

et par conséquent la représentation du signal fortement redondante. Cette représentation n'est donc pas utile pour débruyer le signal car elle est difficilement inversible (Mallat (2008)). Par contre, elle permet de décrire le caractère oscillatoire du signal avec une bonne résolution temporelle et spectrale et, sous certaines conditions, d'extraire la composante analytique du signal. Dans les deux prochaines sections, nous aborderons la représentation du signal au moyen des ondelettes continues réelles et l'implémentation numérique de la transformée en ondelettes continues. Par la suite, nous nous intéresserons à une classe particulière des ondelettes continues complexes, les ondelettes de Morse.

#### 0.10.2.1 Ondelettes continues réelles

Les ondelettes continues les plus simples et les plus largement utilisées sont les dérivées de Gaussiennes de premier et second ordre, car elles ont la meilleure résolution temporelle et spectrale possible (Mallat (2008)). Pour rappel, une courbe Gaussienne a pour expression  $y(t) = e^{-t^2/2}$  et ses dérivées sont données respectivement par :

$$\Psi_1(t) = -te^{-t^2/2} \quad (0.70)$$

et :

$$\Psi_2(t) = (1 - t^2)e^{-t^2/2} \quad (0.71)$$

Ces deux ondelettes sont illustrées à la figure 0.18. On peut voir que  $\Psi_2(t)$  est symétrique et sa forme lui vaut le surnom de "chapeau mexicain". On obtient un dictionnaire d'atomes en dilatant et translatant cette fonction mère :

$$\Psi_{a,b}(t) = [1 - (\frac{t-b}{a})^2]e^{-(\frac{t-b}{a})^2/2} \quad (0.72)$$

Les transformées en ondelettes d'un signal  $s(t)$  par cette ondelette dans le domaine temporel et dans le domaine de Fourier s'écrivent respectivement :

$$T_{a,b} = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} s(t) \overline{\Psi(\frac{t-b}{a})} dt \quad (0.73)$$

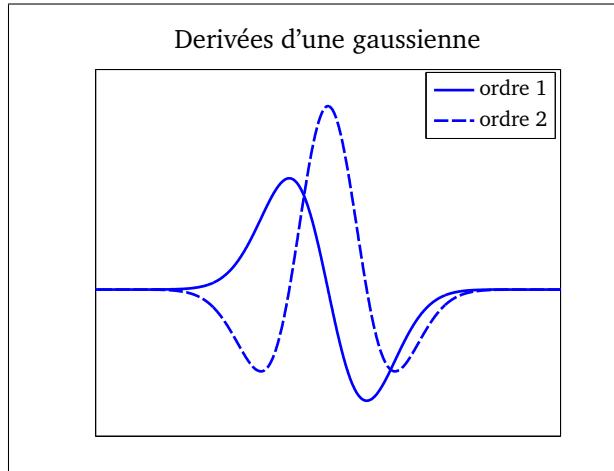


Figure 0.18 Dérivées d'une Gaussienne d'ordre 1 et 2, appelées chapeaux mexicains

et :

$$T_{a,b} = \int_{-\infty}^{\infty} s(\omega) \overline{\widehat{\Psi}_{a,b}(\omega)} d\omega \quad (0.74)$$

où  $\widehat{\Psi}_{a,b}^*(\omega)$  est la conjuguée complexe de la transformée de Fourier de l'ondelette. Bien que la conjuguée concerne uniquement les nombres complexes, nous la soulignons par souci de cohésion avec l'expression des ondelettes complexes. Dans le domaine de Fourier, l'ondelette s'écrit :

$$\begin{aligned} \widehat{\Psi}_{a,b}(\omega) &= \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{a}} \Psi\left(\frac{t-b}{a}\right) e^{-i2\pi\omega t} dt \\ &= \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} \Psi(t') e^{-i2\pi\omega(at'+b)} a dt' \quad \text{avec } t' = (t-b)/a \\ &= \sqrt{a} e^{i2\pi\omega b} \int_{-\infty}^{\infty} \Psi(t) e^{-i2\pi a\omega t} dt \\ \widehat{\Psi}_{a,b}(\omega) &= \sqrt{a} \widehat{\Psi}(\omega) e^{-i2\pi\omega b} \end{aligned} \quad (0.75)$$

En remplaçant (0.75) dans (0.74), on obtient :

$$T(a, b) = \sqrt{a} \int_{-\infty}^{\infty} \widehat{s}(\omega) \widehat{\Psi}^*(a\omega) e^{i2\pi\omega b} d\omega \quad (0.76)$$

Cette équation est très intéressante du point de vue numérique, car elle permet d'écrire la transformée en ondelettes continues comme la transformée de Fourier inverse du produit  $\widehat{x}(\omega) \widehat{\Psi}^*(a\omega)$  pondéré par l'échelle. En d'autres termes, à chaque échelle  $a$ , on obtient les coefficients en ondelette  $T(a, .)$  en prenant la transformée de Fourier inverse du produit de l'ondelette dilatée et du signal dans Fourier. En pratique, l'expression analytique dans le domaine de Fourier de

l'ondelette est connue ; le coût calculatoire de la transformée en ondelettes se résume donc à une transformée de Fourier du signal suivie de  $A$  transformées de Fourier inverses,  $A$  étant le nombre de niveaux de dilatations.

### 0.10.2.2 Ondelettes continues analytiques

Les ondelettes continues analytiques ont la propriété d'avoir un spectre fréquentiel nul pour les fréquences négatives. De manière analogue à la transformée analytique d'un signal, telle que discutée à la section 0.5, on peut obtenir une ondelette analytique, et forcément complexe, en annulant la partie négative du spectre de Fourier d'une ondelette réelle. En conséquence, calculer la transformée d'un signal avec une ondelette analytique, notée  $\Psi_{a,b,+}(t)$ , revient à calculer la transformée en ondelettes réelles d'un signal analytique :

$$\begin{aligned} T_{a,b} &= \int_{-\infty}^{\infty} \widehat{x}(\omega) \widehat{\Psi}_{a,b,+}^*(\omega) dt \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \widehat{x}(\omega) \widehat{\Psi}_{a,b}^*(\omega) U(\omega) dt \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \widehat{x}_+(\omega) \widehat{\Psi}_{a,b}^*(\omega) dt \end{aligned} \quad (0.77)$$

Parmi les ondelettes analytiques existantes, la plus largement utilisée est certainement l'ondelette de Morlet introduite par Goupillaud *et al.* (1984). Celle-ci est construite simplement comme une enveloppe Gaussienne modulée par une exponentielle complexe  $\Psi(t) = e^{i2\pi\omega_0 t} e^{-t^2/2}$ , où  $\omega_0$  est la fréquence centrale de l'ondelette mère. Cette expression est valide lorsque  $\omega_0 \gg 0$  ; dans le cas contraire, la moyenne de l'ondelette n'est pas tout à fait nulle, et l'expression de l'ondelette de Morlet inclut un terme de correction :

$$\Psi(t) = \pi^{-1/4} (e^{i2\pi\omega_0 t} - e^{-(2\pi\omega_0)^2/2}) e^{-t^2/2} \quad (0.78)$$

En raison de la nécessité du terme de correction, l'ondelette de Morlet est parfois décrite comme quasi analytique. De plus, la fréquence centrale de l'ondelette mère détermine le compromis entre la résolution temporelle et spectrale de l'ondelette. En choisissant  $\omega_0$  proche de 0, le nombre d'oscillations de l'ondelette est bas, et l'ondelette est fortement résolue temporelle-

ment, mais peu résolue spectralement, l'inverse étant valide quand  $\omega_0$  prend une valeur élevée. Ceci est illustré à la figure 0.19 ci-dessous.

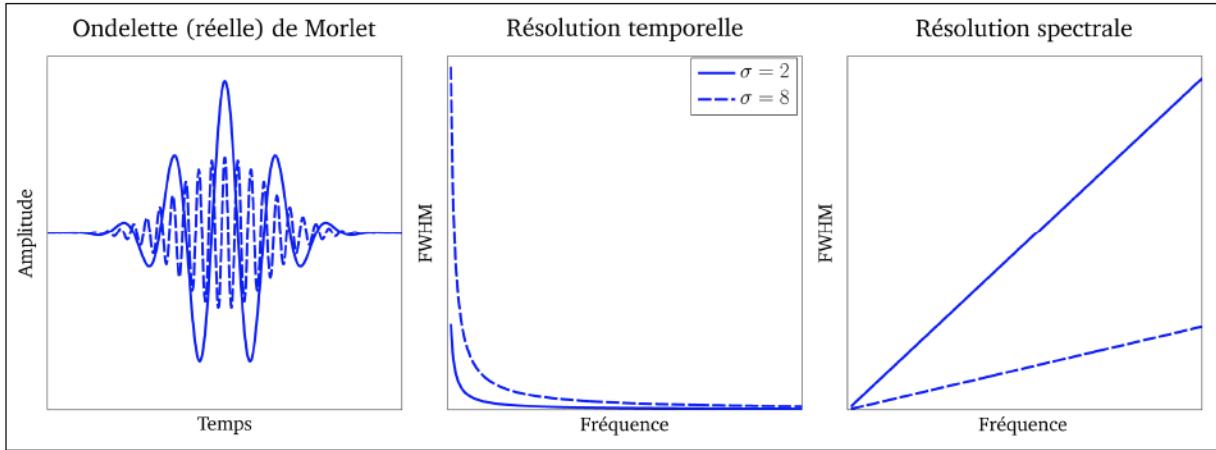


Figure 0.19 Résolutions temporelle et spectrale (exprimées en FWHM : Full Width at Half Max) de deux ondelettes de Morlet avec une fréquence centrale de 40 Hz et des paramètres  $\sigma$  de 2 et 8

Les ondelettes que nous privilégions dans ce travail sont les ondelettes de Morse (voir figure 0.21) car elles sont parfaitement analytiques. Leur résolution est contrôlée par un couple de paramètres  $(\beta, \gamma)$ , où  $\beta \in \mathbb{Z}, \gamma \in \mathbb{N}$ , plutôt que par un paramètre unique, ce qui permet une grande flexibilité dans la conception du profil de filtrage associé aux ondelettes. Les résolutions spectrale et temporelle des ondelettes de Morse sont illustrées à la figure 0.20. Ces ondelettes sont définies dans le domaine de Fourier par :

$$\widehat{\Psi}_{\beta, \gamma}(\omega) = U(\omega) a_{\beta, \gamma} \omega^\beta e^{-\omega^\gamma} \quad (0.79)$$

où  $U(\omega)$  est la fonction de Heaviside,  $a_{\beta, \gamma}$  est une constante de normalisation. Le terme  $\omega^\beta$  dans cette équation montre que l'ondelette se comporte comme un filtre dérivatif d'ordre  $\beta$ ; plus ce paramètre est élevé, plus l'ondelette atténue l'amplitude aux basses fréquences est atténuée. Pour cette raison,  $\beta$  est aussi désigné comme le nombre de moments nuls de l'ondelette, soit le polynôme le plus élevé annulé par l'ondelette. D'un autre côté,  $\gamma$  contrôle l'atténuation en amplitude des hautes fréquences. En d'autres termes, plus  $\beta$  et  $\gamma$  sont élevés, plus les fréquences

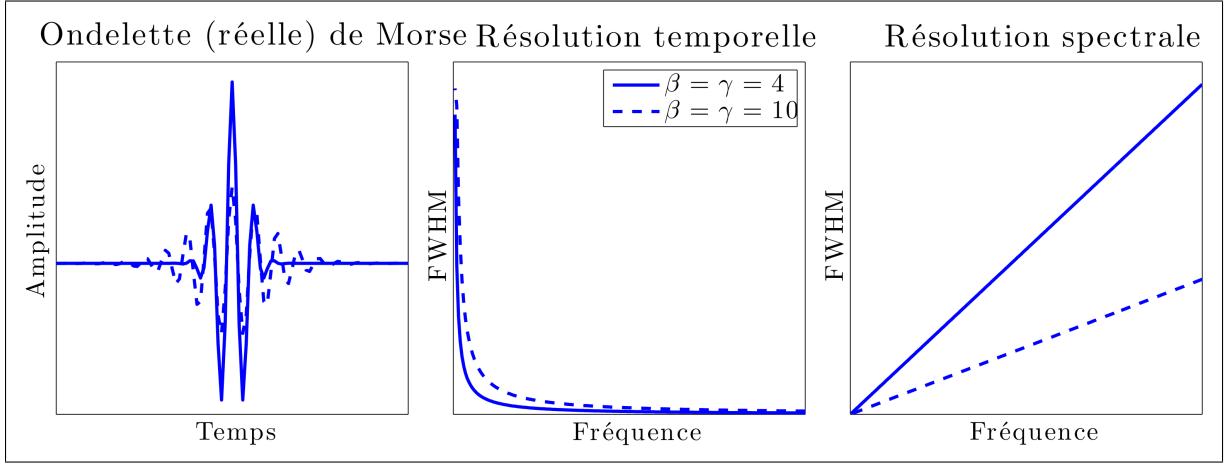


Figure 0.20 Résolutions temporelle et spectrale (exprimées en FWHM : Full Width at Half Max) de deux ondelettes de Morse avec des paramètres  $\beta$  et  $\gamma$  de 4 et 10

de coupure du filtre seront proches de la fréquence centrale de l'ondelette et meilleure sera sa résolution spectrale. Le corollaire de cette haute résolution spectrale est évidemment une plus basse résolution temporelle. En effet, le support temporel de l'ondelette, ou plus exactement le nombre d'oscillations sur son support, est donné par  $\sqrt{\beta\gamma}/\pi$  (Lilly et Olhede (2012)). Le rôle de ces deux paramètres est illustré à la figure 0.21. Celle-ci montre, dans la partie supérieure, que le domaine temporel de l'ondelette s'allonge en fonction du produit  $\beta\gamma$  (a-d). De plus, la transformée de Fourier de ces ondelettes montre que la résolution spectrale est proportionnelle au support temporel (e). Dans la partie inférieure, le support temporel des ondelettes est constant pour différents couples  $(\beta, \gamma)$  (f-i). La transformée de Fourier montre que la symétrie de l'ondelette autour de sa fréquence centrale ( $\omega/\omega(\xi)$ ) dépend de l'écart entre  $\beta$  et  $\gamma$  (j).

### 0.10.3 Récapitulatif

Une ondelette est une fonction mathématique qui permet de décrire le contenu oscillatoire du signal dans une fenêtre temporelle définie. D'un côté, les ondelettes discrètes permettent une analyse temps-fréquences inversible et constituent un cadre efficace pour le débruitage notamment. D'un autre côté, les ondelettes continues permettent une localisation plus précise du contenu oscillatoire du signal dans le plan temps-fréquences. La prochaine section démontre

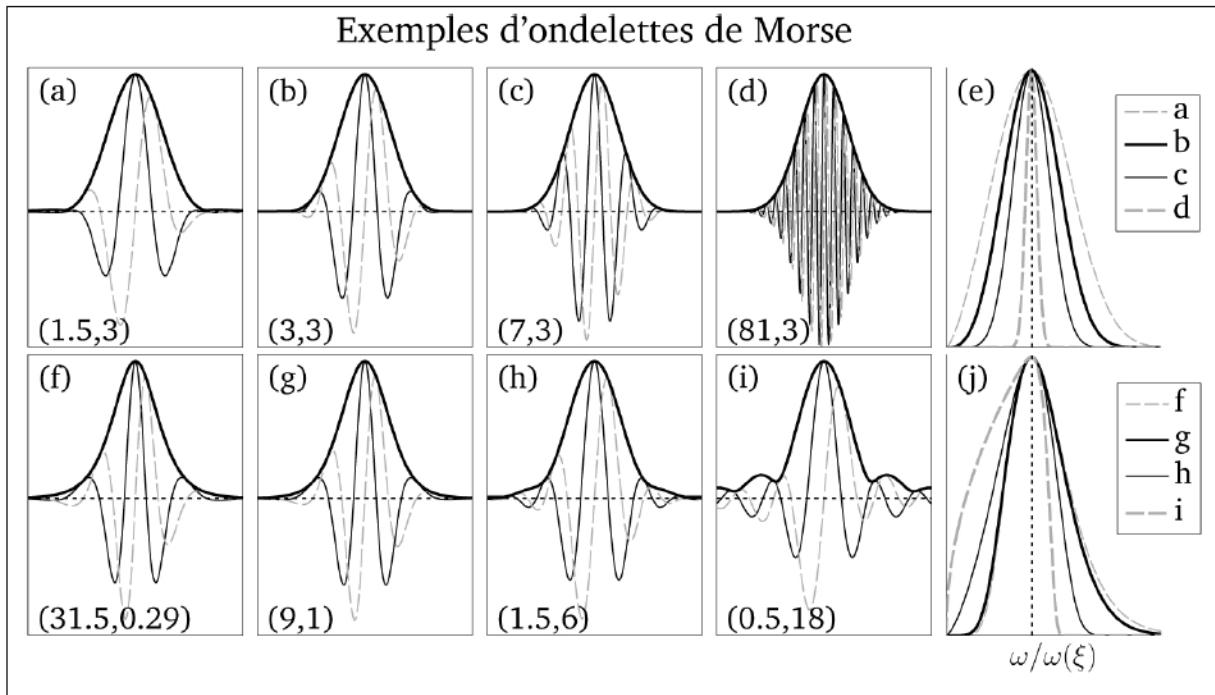


Figure 0.21 Ondelettes de morse paramétrées avec différentes valeurs de  $(\beta, \gamma)$  affichées au bas de chaque ondelette  
 Générée par le logiciel Jlab,  
 téléchargé le 23 novembre 2013  
 (<http://www.jmlilly.net/jmlsoft.html>)

qu'en utilisant des ondelettes continues analytiques, telle l'ondelette de Morse, il est possible d'extraire des composantes analytiques d'un ensemble de signaux synchrones.

## 0.11 La synchronie par les ondelettes

Nous abordons à présent le problème de détection d'oscillations communes à un ensemble de signaux. En termes analytiques, nous détectons des fréquences instantanées communes, donc de la synchronie multivariée par verrouillage de fréquences qui sera décrite à la section 0.12.2. Cette section décrit tout d'abord comment les ondelettes analytiques permettent d'extraire, pour chaque signal, la fréquence instantanée de sa composante oscillante au moyen des ridges du plan temps-fréquences. Par la suite, celle-ci décrit comment la combinaison des ridges univariés permet d'extraire des composantes de signal synchrones et analytiques sur l'ensemble des signaux.

### 0.11.1 Principe des ridges

Considérons le signal analytique  $s_+(t) = A_0 e^{i\phi(t)}$ . La transformée en ondelettes analytiques de Morse de ce signal s'écrit :

$$T(a, b) = \sqrt{a} \int_{-\infty}^{\infty} \widehat{s_+}(\omega) \overline{\widehat{\Psi}(a\omega)} e^{i2\pi\omega b} d\omega \quad (0.80)$$

Par expansion en séries de Taylor d'ordre 2, on obtient

$$T(a, b) = \frac{\sqrt{a}}{2} A_0 e^{i\phi(b)} \left( \eta^n \left( 2 - \frac{\phi'(b)}{\xi} \right)^{2n} e^{-2\eta^m (2 - \frac{\phi'(b)}{\xi})^m} \right) \quad (0.81)$$

où  $\eta$  est la fréquence centrale de l'ondelette de Morse mère et  $\xi$  est la fréquence centrale de l'ondelette dilatée, soit  $\eta/a$ . L'énergie normalisée de cette transformée, aussi appelée scalogramme normalisé, est donnée par :

$$\frac{|T(a, b)|^2}{a} = \frac{1}{4} A_0^2 \eta^{2n} \left( 2 - \frac{\phi'(b)}{\xi} \right)^{2n} e^{-2\eta^m (2 - \frac{\phi'(b)}{\xi})^m} \quad (0.82)$$

Cette expression est fondamentale car elle montre qu'à l'instant  $b$ , l'énergie est maximale lorsque  $\phi'(t) = \xi(t)$ , autrement dit, lorsque la fréquence instantanée du signal est égale à la fréquence centrale de l'ondelette dilatée. En pratique, ceci implique qu'il est possible de connaître la fréquence instantanée d'un signal analytique en localisant les maxima d'énergie sur le scalogramme normalisé de sa transformée par ondelettes de Morse. Les maxima sont les coefficients qui satisfont les deux conditions suivantes :

$$\begin{aligned} \frac{d}{da} |T(a, b)|^2 &= 0 \\ \frac{d^2}{da^2} |T(a, b)|^2 &< 0 \end{aligned} \quad (0.83)$$

Il est important de noter que la solution de (0.83) n'est pas forcément unique ; cette fonction peut donc avoir des maxima locaux. Amor *et al.* (2005) suggèrent d'appliquer un seuil d'énergie pour éliminer les maxima locaux de faible énergie ; les maxima locaux dont l'énergie est inférieure à  $0.95E_{max}$  sont éliminés,  $E_{max}$  étant l'énergie du maximum global au temps  $b$ . Lorsque ces maxima sont contigus dans le plan temps-fréquences, on parle alors de lignes de

crête, ou ridges  $r(b)$ , qui sont définis sur un support temporel limité et dont l'ensemble est noté  $R$ . Il est possible d'extraire le signal analytique estimé en évaluant la transformée en ondelettes le long des lignes de ridges. En effet, le signal  $T(r(b), b)$  est une estimation robuste du signal analytique  $s_+(t)$  (voir figure 0.22). Sur cette figure, le signal simulé consiste en un "chip" modulé en amplitude par une Gaussienne centrée à .5 s (a). Le signal analytique, obtenu par la transformée en ondelettes de Morse (b) du signal original, suivie par la détection des ridges (c), reflète fidèlement le signal original (a). En pratique, cependant, cette estimation est corrompue par trois sources d'erreur indépendantes.

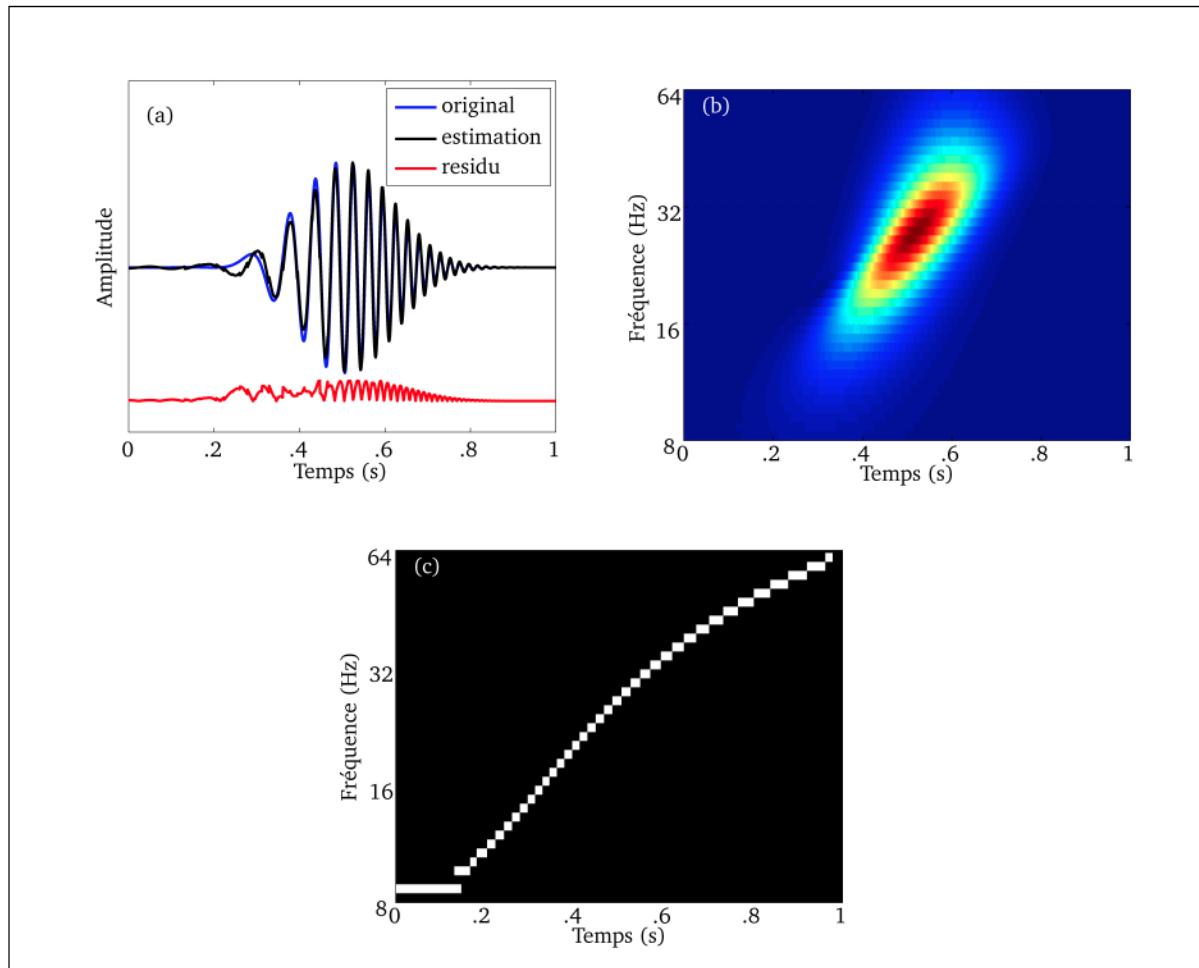


Figure 0.22 Simulation d'un chirp et estimation du signal analytique

### 0.11.1.1 Erreurs d'estimation

**Bruit de mesure :** En présence de bruit dans les enregistrements, il est en principe toujours possible d'estimer  $s_+(t)$  à condition que la plage de fréquences du bruit soit distincte de celle du signal. Lorsque cette condition est vérifiée, il est possible de limiter le calcul des ridges à une plage d'échelles d'intérêt. Typiquement, l'énergie du bruit de mesure est concentrée à hautes fréquences, ce qui permet de définir une plage d'échelles  $[a_c, A]$  où  $a_c$  est l'échelle de coupure, en-deça de laquelle l'énergie du plan temps-fréquences est négligée. En revanche, certains artefacts d'enregistrement ont un spectre à large bande, auquel cas cette stratégie de filtrage du bruit est inapplicable. Dans ce cas, le signal analytique ne peut être correctement estimé que si son énergie est plus grande que celle du bruit.

**Ridges multiples :** Il est en principe possible d'observer plusieurs oscillateurs corticaux simultanés dans la même bande de fréquences. Par exemple, dans certains protocoles de rivalité binoculaire<sup>15</sup>, chaque œil est stimulé par une séquence de stimulation différente, avec des fréquences de stimulation distinctes. La stimulation de chaque œil est encodée dans le cortex visuel contralatéral, qui oscille à la fréquence de stimulation. Le plan de ridges du signal enregistré par un capteur sensible aux deux cortex visuels, comme les capteurs occipitaux centraux, doit montrer deux ridges parallèles à des fréquences superposées. Un exemple de signal synthétique avec deux oscillateurs superposés est montré à la figure 0.23.

Mallat (2008) montre que la séparabilité de deux ridges superposés dans le plan temps-fréquences dépend de la largeur de bande de l'ondelette, donc de sa concentration spectrale en énergie. On définit la largeur de bande de l'ondelette  $\Delta\omega$  telle que  $\widehat{\Psi}(\omega) \ll 1$  pour  $|\omega - \eta| > \Delta\omega$ . Considérant que l'échelle de l'ondelette aux maxima locaux s'écrit  $a = \frac{\eta}{\xi} = \frac{\eta}{\phi'(t)}$ , deux oscillateurs

15. Etant distants l'un de l'autre, les yeux échantillonnent l'environnement visuel de manière différente et projettent deux représentations légèrement différentes au cortex visuel primaire. Les images naturelles sont fusionnées dans le cortex, permettant une représentation unique de notre champ visuel. Il est cependant possible de manipuler la stimulation visuelle de sorte que les deux images projetées soient suffisamment différentes pour empêcher la fusion dans le cortex. Dans cette situation, les deux images rivalisent pour accéder à la perception consciente, d'où le terme "rivalité binoculaire". Cette rivalité est un processus dynamique, et la perception alterne alors entre les deux images.

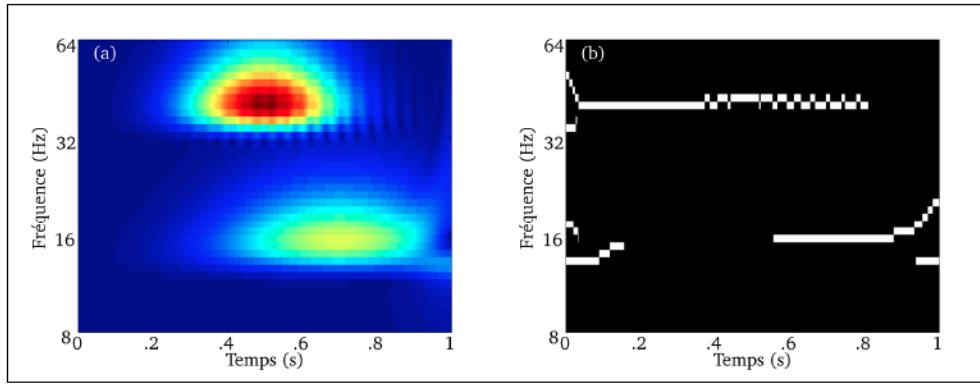


Figure 0.23 Exemple de détection de lignes de ridges superposées sur un signal constitué de deux oscillations pures ( $\omega_1 = 16$  Hz,  $\omega_2 = 40$  Hz)

à des fréquences  $\phi'_1(t)$  et  $\phi'_2(t)$  sont séparables dans le plan temps-fréquences si :

$$\widehat{\Psi}(a|\phi_1(b) - \phi_2(b)|) \ll 1$$

d'où :

$$\frac{|\phi'_1(b) - \phi'_2(b)|}{\phi'(b)} > \frac{\Delta\omega}{\eta} \quad (0.84)$$

Cette équation montre aussi que la résolution spectrale de l'analyse par ridges est inversement proportionnelle à la fréquence. En d'autres mots, deux oscillateurs simultanés seront mieux distingués lorsqu'ils oscillent à basse fréquence plutôt qu'à haute fréquence.

**Spectre du signal :** Les caractéristiques spectrales du signal analytique sont elles-mêmes susceptibles d'en biaiser l'estimation par les ridges. Bedard *et al.* (2004) suggèrent que le spectre en  $1/f$  résulte en partie des propriétés biophysiques du tissu cérébral. En effet, celui-ci étant composé principalement de cellules, la diffusion ionique à travers le milieu est fortement contrainte par les membranes cellulaires. La modélisation par ces auteurs des propriétés résistives et capacitives du milieu extracellulaire a permis de démontrer que, sous certaines conditions, celui-ci se comportait comme un filtre passe-bas. En particulier, ces modèles mettent en lumière l'importance des propriétés tissulaires locales, dont la conductivité et la perméabilité s'adaptent à la fréquence des courants ioniques par effet de polarisation.

Il est remarquable de constater que les propriétés en  $1/f$ , ou plus précisément en  $1/f^\alpha$  des signaux cérébraux ont très probablement un sens fonctionnel. En effet, il existe une importante littérature sur l’association entre la valeur de l’exposant  $\alpha$  et une variété de processus cognitifs (voir notamment He *et al.* (2010)). Pour l’analyse des signaux par ridges, le spectre en  $1/f^\alpha$  implique un biais de détection systématique aux basses fréquences, contrôlé par l’exposant  $\alpha$ . Nous avons vu que les ridges sont détectés sur le scalogramme du signal normalisé par l’échelle  $a$ . Cette normalisation corrige le biais en  $1/f$  où l’exposant  $\alpha = 1$ . Cependant, il existe une multitude d’états cérébraux et de processus cognitifs pour lesquels l’exposant est supérieur à 1. Par exemple, le réseau du mode par défaut<sup>16</sup>, tel que détecté en IRM fonctionnelle, est caractérisé par un exposant entre 2 et 3 (He *et al.* (2010)).

**Enveloppe du signal :** L’équation (0.82) montre qu’une oscillation pure peut être estimée de façon exacte en localisant les ridges de sa transformée en ondelettes analytiques. Cette équation repose sur l’hypothèse que l’enveloppe de l’oscillateur est constante, soit  $a(t) = A_0$ . Lorsque l’enveloppe varie en fonction du temps, l’interférence entre les variations de l’amplitude et de la phase instantanées introduit une erreur dans l’estimation du signal analytique par les ridges. Pour un signal  $s_+(t) = a(t)e^{i\phi(t)}$ , le scalogramme normalisé peut s’écrire :

$$\frac{|T(a, b)|^2}{a} = \frac{1}{4} A_0^2 \eta^{2n} \left[ \left(2 - \frac{\phi'(b)}{\xi}\right)^{2n} e^{-2\eta^m (2 - \frac{\phi'(b)}{\xi})^m} + \varepsilon(\xi, b) \right] \quad (0.85)$$

où  $\varepsilon(\xi, b)$  est un terme correcteur tenant compte de l’erreur d’estimation. Ce terme est négligé par Mallat (2008) lorsque l’amplitude instantanée varie plus lentement que la fréquence instantanée, soit lorsque  $a'(t) \ll \phi'(t)$ . Cependant, l’hypothèse de stationnarité de l’enveloppe du signal est forte dans le cas d’oscillateurs neuronaux, et l’approximation suggérée par Mallat est à toute fin pratique inexploitable. Des expressions analytiques de l’erreur d’estimation d’un signal analytique par les ridges des ondelettes de Morse, y compris pour des variations importantes de l’enveloppe, sont fournies par Lilly et Olhede (2010).

---

16. L’activité métabolique cérébrale, paradoxalement, n’est pas plus importante durant la réalisation d’une tâche cognitive complexe de l’activité durant le repos, selon Sokoloff (1991). En réalité, en absence de stimulation extérieure, le cerveau génère une dense activité cognitive endogène, comme l’imagination de scènes visuelles ou le rappel d’événements antérieurs. Cet état exploratoire est aujourd’hui surtout étudié en IRM fonctionnelle, qui a permis de montrer l’implication de régions corticales spécifiques ou réseaux de l’état de repos.

Leur approche consiste à modéliser, d'une part, l'écart entre le signal analytique dans une fenêtre temporelle  $[t, t + \tau]$  et une oscillation harmonique pure de fréquence  $\omega$  par une série de fonctions  $\tilde{\rho}_n(t)$  d'ordre  $n$ ,

$$\tilde{\rho}_n(t) = \frac{1}{\omega^n(t)} \frac{1}{s_+(t)} \frac{d^n}{d\tau^n} [s_+(t + \tau) e^{-i\omega(t)\tau}]|_{\tau=0} \quad (0.86)$$

Un signal analytique est donc décrit comme une oscillation pure déviée localement dans la fenêtre  $[t, t + \tau]$  par les fonctions  $\tilde{\rho}_n(t)$ , appelées fonctions de modulation instantanées,

$$s_+(t + \tau) = s_+(t) e^{i\omega(t)\tau} [1 + \sum_{n=1}^N \frac{1}{n!} [\omega(t)\tau]^n \tilde{\rho}_n(t) + R_{N+1}(\tau, t)] \quad (0.87)$$

où  $R_{N+1}(\tau, t)$  est le résidu de la troncation de la série de modulations instantanées à l'ordre  $N$ . D'autre part, le comportement de l'ondelette dans le domaine de Fourier est caractérisé par ses dérivées normalisées d'ordre  $n$  :

$$\tilde{\Psi}_n(\omega) = \omega^n \frac{\Psi^{(n)}(\omega)}{\Psi(\omega)} \quad (0.88)$$

Ces modulations instantanées interagissent avec les dérivées d'ordre  $n$  correspondant de l'ondelette. Par exemple, il est possible de démontrer que la dérivée seconde de l'ondelette caractérise la durée de l'ondelette, soit le nombre d'oscillations sur son support, donnée par  $P = \sqrt{-\beta\gamma}/\pi$ . Aussi, la dérivée d'ordre 3 caractérise l'asymétrie de l'ondelette autour de sa fréquence centrale. Le résultat fondamental du travail de Lilly et Olhede fut d'établir une relation explicite entre les fonctions de modulation d'ordre  $n$  du signal et les dérivées de l'ondelette de Morse d'ordre  $n$ ,

$$T(a, b) = \frac{1}{2} s_+(b) \overline{\widehat{\Psi}(a\omega(b))} * [1 + \sum_{n=1}^N \frac{(-i)^n}{n!} \overbrace{\tilde{\Psi}_n^*(a\omega(b)\tilde{\rho}_n(b))}^{\text{interaction d'ordre n}} + \varepsilon_{N+1}(a, b)] \quad (0.89)$$

Cette équation montre aussi que l'estimation du signal de ridges est systématiquement biaisée par l'interaction signal-ondelette lorsque le signal s'éloigne d'une oscillation pure et donc que les modulations instantanées deviennent importantes. Dans ce cas, il est nécessaire de disposer

d'un critère objectif permettant de juger la robustesse de l'estimation de la composante analytique. Dans la prochaine section, nous présentons une approche empirique qui permet d'évaluer objectivement le biais d'interaction signal-ondelette, ainsi que de valider les paramètres d'ondelette pour un signal donné.

### 0.11.1.2 Choix d'ondelettes

Dans cette section, nous nous intéressons au cas où le signal analytique à estimer est connu, et nous définissons des critères objectifs pour sélectionner les paramètres d'ondelette optimaux pour ce signal.

**Indice d'instabilité du signal :** Les travaux de Lilly et Olhede (2010) ont fourni une expression analytique générale des fonctions de modulation instantanées d'un signal analytique. Pour les ordres  $n = 1, 2, 3$ , ces expressions sont :

$$\begin{aligned}\tilde{\rho}_1(t) &= \frac{v(t)}{\omega(t)} \\ \tilde{\rho}_2(t) &= \frac{v^2(t)}{\omega^2(t)} + \frac{i\eta'(t)}{\omega^2(t)} \\ \tilde{\rho}_3(t) &= \frac{v^3(t)}{\omega^2(t)} + 3\frac{v(t)}{\omega(t)}\frac{i\eta'(t)}{\omega^2(t)} + \frac{i\eta''(t)}{\omega^3(t)}\end{aligned}\tag{0.90}$$

On remarque la forme récursive de ces expressions ; la fonction de modulation d'ordre 1 est une contributrice de la suivante, qui peut aussi s'écrire  $\tilde{\rho}_2(t) = \tilde{\rho}_1^2(t) + \frac{i\eta'(t)}{\omega^2(t)}$  et ainsi de suite. Connaissant ces expressions pour un signal analytique donné, Lilly et Olhede (2010) définissent le critère d'instabilité locale  $\delta_{N_t}$  du signal  $s_+(t)$  dans un intervalle  $T$  comme la plus petite valeur satisfaisant les équations suivantes :

$$\begin{aligned}|\tilde{\rho}_1(t)| &\leq \delta_{N_t} \quad \forall t \in T \\ |\tilde{\rho}_2(t)| &\leq \delta_{N_t}^n \quad \forall t \in T, \quad 2 \leq n \leq N_T\end{aligned}\tag{0.91}$$

qui peuvent s'écrire sous une forme plus compacte  $\tilde{\rho}_n(t) = O(\delta_{N_T}^n)$ . En pratique,  $\tilde{\rho}_1(t)$  n'a aucune influence sur l'estimation du signal analytique, car les ridges sont, par définition, des maxima locaux de l'ondelette, ce qui implique que  $\widehat{\tilde{\Psi}}_1(\omega) = 0$  et donc une interaction signal-ondelette nulle à l'ordre  $n = 1$ . Pour les ordres  $n > 2$ , Lilly et Olhede proposent le critère

d'éligibilité de l'ondelette suivant :

$$\begin{aligned} \delta_{N_T}^{n/2} \frac{\tilde{\Psi}_n(\omega_\psi)}{n!} &\leq 1 \quad \frac{n}{2} \in N \\ \delta_{N_T}^{(n-1)/2} \frac{\tilde{\Psi}_n(\omega_\psi)}{n!} &\leq 1 \quad \frac{n-1}{2} \in N \end{aligned} \quad (0.92)$$

Ce critère implique que, lorsque l'instabilité du signal est faible, les fonctions de modulations instantanées décroissent exponentiellement, ce qui permet plus de latitude quant au choix des paramètres de l'ondelette. Voyons à présent quelques éléments importants à considérer pour choisir les paramètres adéquats de l'ondelette de Morse.

#### 0.11.1.3 Validation du choix de l'ondelette.

L'indice de stabilité discuté précédemment permet d'adapter le choix de l'ondelette à un signal donné. Cependant, dans le cadre de l'application qui fait l'objet de cette thèse, le signal analytique n'est pas connu *a priori*. La stratégie dans ce cas consiste à estimer le signal analytique au moyen d'une ondelette arbitraire, puis d'appliquer un test *a posteriori* sur le signal estimé pour vérifier que l'ondelette utilisée était adéquate sur la base de deux critères : son éligibilité et la reproductibilité de l'estimation.

Considérons les trois ondelettes de Morse illustrées à la figure 0.24 :  $\{\beta = 1.5; \gamma = 3\}$ ,  $\{\beta = 3; \gamma = 3\}$  et  $\{\beta = 7; \gamma = 3\}$ . Ces ondelettes étant classées par la taille de leur support temporel, le signal analytique estimé est de plus en plus lisse (figure 0.24 a-c). Pour quantifier la performance de chacune, nous calculons la bande passante  $v(t)$  et la fréquence  $\omega(t)$  instantanées (voir la section 0.5 pour une définition) pour les signaux analytiques estimés (figure 0.24 d-f). Selon le critère d'éligibilité de l'ondelette énoncé en (0.92) (nous nous concentrerons sur l'ordre  $n = 2$  qui est le plus déterminant), la variabilité du signal estimé doit être inférieure à  $4/P_{\beta, \gamma}^4$ , donc  $|\tilde{\rho}_2(t)|/(P_{\beta, \gamma}^4/4)$  doit être inférieur à 1 (figure 0.24 g-i). Nous calculons ce taux pour chaque ondelette et obtenons en moyenne 0.54, 0.74 et 2.10 pour les trois ondelettes. Il est donc clair que la troisième ondelette est disqualifiée car le signal analytique estimé excède la tolérance de l'ondelette même.

Afin de tester la reproductibilité de l'estimation de chacune des ondelettes, nous considérons les signaux analytiques estimés comme signaux originaux  $s_+(t)$ . Nous réitérons ensuite l'analyse par ridges sur ces signaux, produisons un nouveau signal analytique estimé  $\hat{s}_+(t)$  et quantifions l'erreur d'estimation  $|(\hat{s}_+(t) - s_+(t))/s_+(t)|^2$  pour chaque ondelette. Ce calcul donne des erreurs de reproductibilité de 0.04, 0.036 et 0.07 pour les trois ondelettes considérées. Il apparaît donc que l'ondelette  $\beta = 3; \gamma = 3$  est l'ondelette éligible qui produit l'estimation la plus robuste du signal analytique  $s_+(t)$ . Cette stratégie de sélection est clairement sous-optimale car elle ne permet pas de trouver l'ondelette optimale pour un signal donné, mais plutôt de trouver le meilleur choix parmi un ensemble de choix arbitraires.

#### 0.11.1.4 Ridges multivariés

Jusqu'ici, nous avons abordé un ensemble d'outils de traitement de signal visant à extraire une composante analytique d'un signal au moyen du plan de ridges univarié de sa représentation temps-fréquences. Ce signal capture le mode oscillatoire dominant dans le signal et l'exprime sous forme d'une amplitude instantanée  $a_+(t)$  modulée par une fréquence instantanée  $\phi_+(t)$ . Nous allons à présent étendre cette méthodologie afin d'extraire d'un ensemble de  $N_c$  signaux (tels qu'enregistrés en EEG ou en MEG) une composante oscillatoire analytique partagée par un sous-ensemble de signaux, c'est-à-dire exhibée par un sous-ensemble de plans de ridges univariés.

Une composante analytique commune est particulièrement pertinente du point de vue physiologique car elle caractérise un réseau de générateurs oscillants qui résonne en synchronie de phases. En effet, Amor *et al.* (2005) suggèrent qu'un ensemble de signaux oscillant à la même fréquence au cours d'un intervalle donné sont forcément en synchronie de phases. Notre stratégie consiste à mettre en évidence ce type d'activité synchrone en intégrant les plans de ridges univariés en un plan de ridge multivarié. Le plan de ridges multivarié, qui consiste en la somme des plans de ridges univariés, est un tableau de nombres discrets de valeurs comprises entre 0 et  $N_c$  indiquant le degré de synchronie en un point du plan temps-fréquences à travers les capteurs. Nous soulignons ici que cette approche est fondée sur l'hypothèse qu'il existe, dans les données, une composante synchrone suffisamment forte pour être détectée dans les

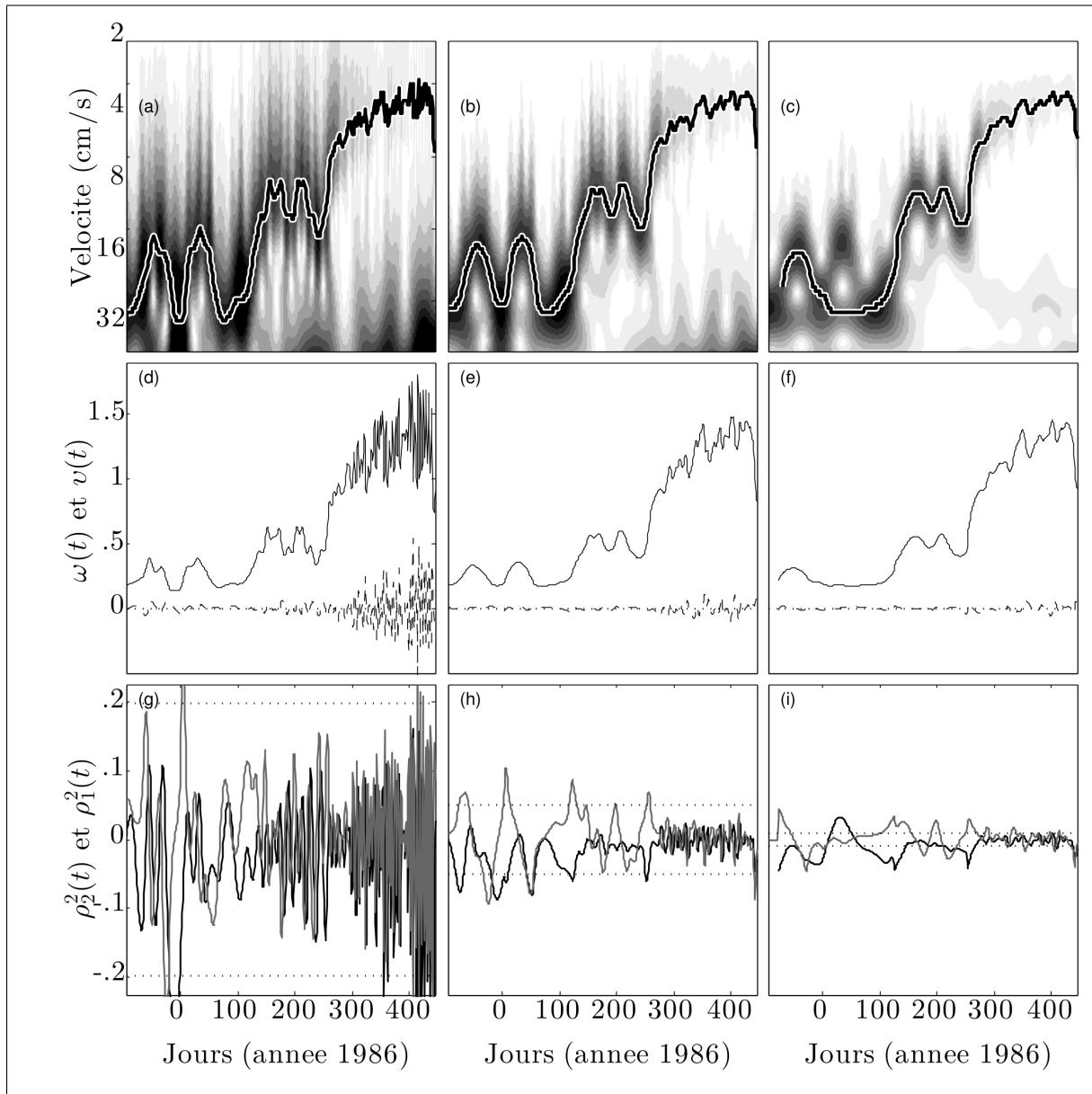


Figure 0.24 Analyse d'un signal océanographique au moyen des ondelettes de Morse  
 Générée par le logiciel Jlab, téléchargé le 23 novembre 2013  
 (<http://www.jmlilly.net/jmlsoft.html>)

plans de ridges d'un sous-ensemble de capteurs. Dans un contexte physiologique, cependant, la notion de synchronie n'est significative que si le sous-ensemble de capteurs est suffisamment grand et la synchronie d'une durée suffisante, d'où la nécessité de seuiller les plans de ridges multivariés. Cette idée est approfondie à la section 2.3.2.

### 0.11.2 Récapitulatif

Les "ridges" d'un plan temps-fréquences sont des lignes indiquant l'évolution temporelle de la fréquence des maxima locaux d'énergie d'un signal. L'intérêt de l'analyse par ridges au regard des objectifs de cette thèse réside dans l'extension à l'analyse multivariée. En effet, les ridges communs à un ensemble de signaux en verrouillage de phases, ou ridges multivariés, indiquent des épisodes de synchronie dans une fenêtre temporelle et pour des fréquences précises. Les ridge multivariés sont exploités dans le chapitre 2 pour la construction d'un filtre non linéaire qui permet d'extraire une composante synchrone d'un ensemble de signaux, tels qu'enregistrés en EEG/MEG, et de localiser ses sources corticales. Le décours temporel des sources ainsi estimé est analytique et peut donc être exploité pour analyser la connectivité fonctionnelle cérébrale.

## 0.12 Synchronie et connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle consiste à décrire le décours temporel de l'activité cérébrale comme une succession de réseaux, dotés de signatures spatiales propres, qui se connectent le temps nécessaire à l'exécution d'une fonction cérébrale précise. Ces réseaux peuvent se manifester à différentes échelles temporelles, de quelques dizaines de millisecondes, comme lors de certains actes cognitifs transitoires, à plusieurs secondes, comme les réseaux du mode par défaut<sup>17</sup>. Au cours des prochaines sections, nous décrirons l'ensemble des outils méthodologiques mis en place pour étudier la connectivité cérébrale à travers un échantillon de population. Comme nous le présentons au chapitre 3, cette méthodologie est appliquée à l'étude des réseaux fonctionnels durant des évènements particuliers du sommeil, les fuseaux. En général, les méthodologies proposées pour étudier la connectivité consistent à calculer deux métriques, caractérisant respectivement 1) la distance entre paires de composantes du réseau (sections 0.12.2 et 0.12.1) et 2) la topologie du réseau (section 0.12.3).

---

17. Les réseaux du mode par défaut, découverts au moyen de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, se mettent en place durant l'état de repos cérébral et sont supposés sous-tendre des processus de maintenance. Ces réseaux sont remarquablement reproductibles à travers les modalités d'imagerie, ceux-ci ayant été observés aussi en EEG, par Jerbi *et al.* (2010), et en MEG, par de Pasquale *et al.* (2010), et à travers les individus, ce qui suggère que les mécanismes à la base de la réseautique cérébrale sont un trait commun au sein de la population.

Une des métriques parmi les plus utilisées de distance entre paires de signaux, la cohérence spectrale, quantifie la dépendance linéaire entre deux spectres en fréquences. La cohérence repose sur l'hypothèse de stationnarité de l'activité du réseau durant l'état connecté. De façon générale, la dépendance entre spectres  $\hat{x}_i(\omega)$  et  $\hat{x}_j(\omega)$  est donnée par :

$$C_{i,j}(\omega) \equiv \frac{S_{i,j}(\omega)}{\sqrt{S_{i,i}(\omega)S_{j,j}(\omega)}} \quad (0.93)$$

où la covariance spectrale  $S$  est définie par :

$$S_{i,j}(\omega) = \langle x_i(\omega)x_j^*(\omega) \rangle \quad (0.94)$$

La nomenclature de  $C_{i,j}$  est variée dans la littérature ; nous adoptons ici le terme "cohérence complexe". La cohérence est alors définie comme la magnitude de cette quantité :  $Coh_{i,j} = |C_{i,j}|$ . Remarquons dans (0.94) que le calcul de la covariance spectrale implique le moyennage sur plusieurs spectres, donc ce calcul doit s'effectuer sur plusieurs fenêtres de signal. Il est donc nécessaire de disposer d'un enregistrement suffisamment long du processus étudié ou de plusieurs réplications de celui-ci. Nous voyons au moins deux autres raisons pour lesquelles la cohérence est inadaptée à notre problème.

**Amplitude et phases :** En écrivant les spectres  $\hat{x}_i(\omega) = a_i(\omega)e^{i\phi_i(\omega)}$  et  $\hat{x}_j(\omega) = a_j(\omega)e^{i\phi_j(\omega)}$ , où les amplitudes et les phases sont indépendantes, on obtient une expression de la cohérence complexe de la forme :

$$C_{i,j}(\omega) = \langle e^{i\Delta\phi_{i,j}} \rangle \frac{\langle a_i(\omega)a_j(\omega) \rangle}{\sqrt{\langle a_i^2(\omega) \rangle \langle a_j^2(\omega) \rangle}} \quad (0.95)$$

où  $\Delta\phi_{i,j} = \phi_i - \phi_j$ . On remarque que la cohérence, soit la magnitude de (0.95), confond l'amplitude et la phase des signaux. Or, deux signaux en synchronie de phases, telle que définie à la section 0.12.2, peuvent avoir une faible corrélation si leurs profils d'amplitude sont différents. Ce problème est résolu par la métrique de verrouillage des phases qui est exposée à la section 0.12.2.

**Cohérence de conduction :** La cohérence confond également les interactions générées au niveau des sources, la cohérence cérébrale, avec les interactions générées au niveau des capteurs, la cohérence de conduction. La cohérence de conduction est due au fait que le signal émis par une source cérébrale se projette sur un sous-ensemble de capteurs. Ceci est vrai à la fois pour l'EEG et pour la MEG ; toutefois, cet effet est amplifié, dans le cas de l'EEG, par les propriétés de conduction des tissus de la tête, en particulier du crâne. La cohérence de signaux EEG et MEG peut donc être interprétée à tort comme résultant d'interactions cérébrales. Rappelons ici que le signal  $q_+^r(t)$ , à partir duquel nous désirons quantifier la connectivité fonctionnelle, est dans l'espace des sources et non des capteurs.

Or, le problème de la cohérence de conduction persiste au niveau des sources, car la réponse impulsionale du MEM, et de toute solution au problème inverse d'ailleurs, a une certaine extension spatiale. En d'autres termes, la reconstruction des sources d'un signal émis par une source ponctuelle est une parcelle ; le courant d'une source est donc diffusé aux sources voisines. Ceci a deux implications : 1) le MEM ne sépare pas parfaitement les sources de signaux mixés au niveau des capteurs, donc la cohérence de conduction sera reprojetée, au moins en partie, dans l'espace des sources, et 2) le MEM crée de la corrélation artificielle entre sources due à sa résolution spatiale. Néanmoins, nous croyons que le problème posé par la cohérence de conduction est moins important dans l'espace des sources car la réponse impulsionale de l'E/MEG (diffusion du signal émis par une source ponctuelle) est plus grande que celle du MEM (localisation du signal émis par une source ponctuelle). La prochaine section expose la métrique de la "partie imaginaire de la cohérence" qui est en mesure d'annuler la cohérence de conduction.

### 0.12.1 Cohérence imaginaire

La partie imaginaire de la cohérence, ou cohérence imaginaire, est une métrique de corrélation entre deux signaux avec un délai non nul et se calcule simplement comme  $Coh_{i,j}^{\Im} = \Im(C_{i,j})$ . Etant donné que les interactions de conduction et la diffusion du courant dans le problème inverse sont instantanées, les interactions artificielles qu'elles engendrent seront annulées dans le calcul de la cohérence imaginaire. Pour illustrer ceci, supposons que l'activité cérébrale émerge

de  $K$  sources sans interaction (non corrélées) et soit enregistrée par deux capteurs  $i$  et  $j$  dont les spectres en fréquences sont donnés par :

$$x_i(\omega) = \sum_{k=1}^K a_{i,k} s_k(\omega) \text{ et } x_j(\omega) = \sum_{k=1}^K a_{j,k} s_k(\omega) \quad (0.96)$$

alors la covariance croisée de ces deux spectres s'écrit :

$$\begin{aligned} S_{i,j}(\omega) &= \langle x_i(\omega) x_j(\omega) \rangle \\ &= \sum_{k=1}^K a_{i,k} s_k(\omega) * \sum_{k=1}^K a_{j,k} s_k^*(\omega) \\ &= \sum_{k=1}^K a_{i,k} a_{j,k} |s_k(\omega)|^2 \end{aligned} \quad (0.97)$$

Remarquons que cette quantité est réelle ; de même, les autocovariances  $S_{i,i}$  et  $S_{j,j}$  sont aussi réelles. Ceci implique que lorsque des interactions au niveau des capteurs sont uniquement dues à la conduction, seule une quantité réelle est ajoutée à la cohérence complexe. Par conséquent, en quantifiant uniquement la partie imaginaire de la cohérence complexe, on considère uniquement les interactions avec délai, donc d'origine cérébrale.

La cohérence imaginaire a toutefois certains désavantages. D'une part, sa spécificité aux interactions cérébrales a pour corollaire une perte de sensibilité. En effet, cette métrique annule toutes les interactions instantanées, y compris celles d'origine cérébrale. Par exemple, deux sources synchrones sans délai et éloignées, donc projetant du signal sur des capteurs distincts, ne contribuent pas à la partie imaginaire de la cohérence entre ces capteurs. D'autre part, dans le cas d'interactions cérébrales avec délai, cette métrique est proportionnelle au logarithme du délai même ; plus le délai est grand, plus l'interaction contribue à la métrique. Cette propriété pose un problème d'interprétation, car il est impossible de savoir si une faible partie imaginaire de la cohérence est due à une faible interaction ou un faible délai.

### 0.12.2 Verrouillage de phases

Cette métrique quantifie la synchronie entre une paire de signaux, soit l'interaction de leurs phases uniquement, définie au cours d'un intervalle  $T$  comme une différence de phases constante :

$$|\phi_1(t) - \phi_2(t)| = C, \forall t \in T \quad (0.98)$$

Lorsque la condition (0.98) est respectée, donc la différence de phases est parfaitement constante, l'indice de verrouillage de phases (ou PLV, pour "phase-locking value") a une valeur de 1. Cet indice, introduit par Lachaux *et al.* (1999), se calcule de la façon suivante :

$$PLV_T = \frac{1}{T} \left| \sum_{t=1}^T e^{i\Delta\phi_{1,2}(t)} \right| \quad (0.99)$$

La somme dans (0.99) peut être illustrée comme une somme de vecteurs unitaires dont l'angle est donné par la différence de phases au temps  $t$ . Lorsque ces angles sont totalement aléatoires, la norme du vecteur somme est nulle. Ceci est illustré à la figure 0.25 ci-bas. Ce calcul nécessite en principe l'estimation des phases instantanées  $\phi_i(t)$  et  $\phi_j(t)$ . En pratique, nous calculons le terme  $\Delta\phi_{i,j}(t)$  directement par :

$$\begin{aligned} \Delta\phi_{i,j}(t) &= \Im(\log[\frac{q_{i,+}^r(t)*q_{j,+}^{r,*}(t)}{\sqrt{|q_{i,+}^r(t)|*|q_{j,+}^r(t)|}}]) \\ &= \Im(\log[C_{i,j}(t)]) \end{aligned} \quad (0.100)$$

où  $*$  dénote la conjuguée complexe. L'équation (0.100) explicite la relation entre la PLV et la cohérence complexe, cependant, cette dernière est fonction du temps et non des fréquences comme en (0.95). Ceci est dû au fait que le signal des ridges, sur lequel on calcule la PLV, est lui-même une fonction du temps. Etant donné que la PLV est en mesure de quantifier la synchronie entre signaux dont la fréquence peut varier au cours du temps, elle est donc en mesure de quantifier les interactions non linéaires aussi bien que linéaires. De plus, la PLV découple l'information de phase et d'amplitude, ce qui permet de détecter de la synchronie en absence de corrélation en amplitude. Nous utiliserons donc la PLV pour la quantification de la connectivité fonctionnelle au chapitre 3. Enfin, il est à noter que la PLV ne distingue

pas la synchronie de conduction de la synchronie cérébrale réelle. Afin de tenir compte de la composante artificielle de la PLV, nous présentons une stratégie de seuillage statistique à la prochaine section.

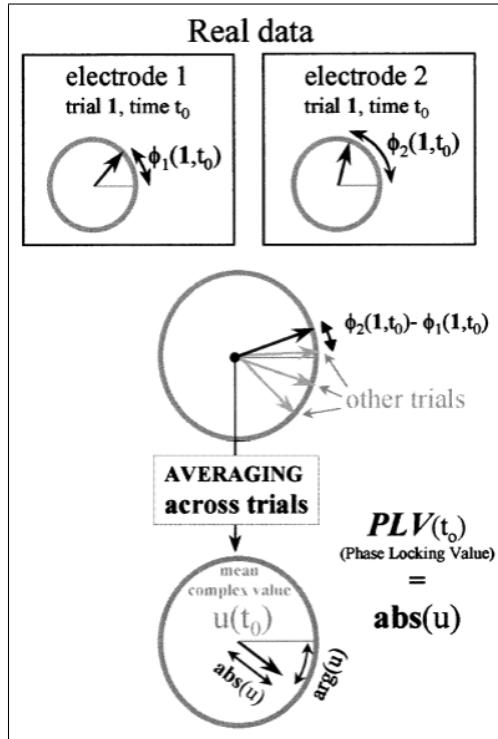


Figure 0.25 Illustration du calcul de l'indice de verrouillage de phases entre deux signaux analytiques avec des phases instantanées  $\phi_1(t)$  et  $\phi_2(t)$   
Adaptée de Lachaux *et al.* (1999)

### 0.12.3 Connectivité fonctionnelle

#### 0.12.3.1 Graphes et métriques

Après seuillage, nous disposons donc d'une matrice de connectivité parcimonieuse, qui peut être représentée par un graphe non orienté, où les noeuds représentent les parcelles corticales et les arêtes représentent les liens, pondérés ou non. En général, les liens sont binarisés et le graphe est non pondéré. On compare alors l'organisation topologique de l'activité cérébrale entre deux conditions expérimentales en utilisant des métriques sur les graphes associés à ces

conditions. Ces métriques peuvent être catégorisées en métriques globales (p. ex. : coefficient de parcellisation  $C_p$ , distance minimale  $L_p$ , modularité  $Q$ ) et nodales (p. ex. degré nodal  $H_p$ , efficacité nodale). Bien qu'une exploration exhaustive de ces métriques dépasse les objectifs de cette thèse, nous donnons une brève description de chacune, en insistant sur la mesure choisie, le degré de connectivité nodale  $H_p$ .

**Coefficient de parcellisation :** Le degré de parcellisation d'un noeud du graphe est défini comme le nombre de liens au sein de son voisinage immédiat divisé par le nombre de liens possibles au sein de ce voisinage. Le coefficient de parcellisation globale  $C_p$  est la moyenne sur l'ensemble des noeuds  $v$  des degrés de parcellisation et quantifie le degré de "cliquicité", soit la formation de cliques eu sein des noeuds, tel qu'introduite dans Watts et Strogatz (1998). L'importance de la parcellisation dans les fonctions cérébrales est montrée par un nombre important d'études reliant les variations du coefficient à une variété de processus et de désordres neurologiques. Durant la transition de l'éveil au sommeil, le coefficient augmente, ce qui suggère que la parcellisation des fonctions cérébrales est un processus dynamique et réversible du fonctionnement cérébral normal (Ferri *et al.* (2008)). Ceci est d'autant plus plausible que la parcellisation est un trait précoce du fonctionnement cérébral, dont le coefficient est à la fois stable durant le développement (Fair *et al.* (2009)) et héréditaire (Smit *et al.* (2008)). Il semble que la valeur de ce coefficient soit précisément calibrée pour un fonctionnement normal ; un coefficient anormalement élevé étant associé à certaines tumeurs cérébrales (Bartolomei *et al.* (2006)) et à l'épilepsie insulaire (Liao *et al.* (2010)) et un coefficient anormalement faible étant associé à la maladie d'Alzheimer (Supekar *et al.* (2008); Stam *et al.* (2009)), à la maladie de Parkinson (Wu *et al.* (2009)) et à la schizophrénie (Lynall *et al.* (2010)).

**Distance minimale :** La distance minimale  $L_p$  est le nombre minimal d'arêtes séparant deux noeuds du réseau et quantifie la capacité du ce dernier à propager de l'information par des voies parallèles.  $C_p$  et  $L_p$  sont utilisés pour déterminer si un réseau est de type "small-world", soit une architecture qui permet un compromis optimal entre capacité de transfert d'information et densité du réseau. On définit  $C_p^{rand}$  et  $L_p^{rand}$ , soit les métriques  $C_p$  et  $L_p$  calculées sur un réseau aléatoire contenant le même nombre de noeuds et de liens, puis on calcule  $\gamma = C_p/C_p^{rand}$  et

$\lambda = L_p/L_p^{rand}$ . Un réseau est de type "small-world" si  $\sigma = \gamma/\lambda > 1$ . L'indice  $\sigma$  quantifie le compromis entre le degré de ségrégation en sous-réseaux et la capacité de ceux-ci à échanger efficacement l'information.

Cette métrique semble en effet pertinente aux fonctions cérébrales de haut niveau ; elle est notamment inversement proportionnelle au quotient intellectuel selon van den Heuvel *et al.* (2009). De plus, une distance minimale anormalement élevée est associée à la schizophrénie par Micheloyannis (2006) et à la maladie d'Alzheimer par Stam *et al.* (2009); Sanz-Arigita *et al.* (2010). En étudiant la connectivité en MEG dans les cas de tumeurs, Bartolomei *et al.* (2006) ont montré que l'augmentation de cette distance est surtout associée à la connectivité dans la bande spectrale alpha. Ceci est cohérent avec l'importance des oscillations à basse fréquence dans les processus intégratifs à longue distance (Buzsaki (2006)).

**Modularité :** Cette métrique repose sur une ségrégation *a priori* d'un réseau global, comme l'ensemble des sources corticales, en modules, ou régions. Le degré de modularité  $Q$  est alors défini comme :

$$Q = \sum_{m=1}^N \left[ \frac{l_m}{L} - \left( \frac{d_m}{2L} \right)^2 \right] \quad (0.101)$$

où  $N$  est le nombre de modules,  $L$  est le nombre total de liens dans le réseau,  $l_m$  est le nombre total de liens entre noeuds du module  $m$  et  $d_m$  est la somme des degrés des noeuds du module  $m$ . Plus  $Q$  est grand, plus l'organisation du réseau est consistante avec la définition *a priori* des modules. Cette métrique semble cohérente avec l'organisation classique des fonctions cérébrales car elle est plus élevée dans les aires sensorielles et associatives primaires que dans les aires associatives de haut niveau (Achard *et al.* (2012)). L'augmentation de la modularité peut être associée à des conditions anormales comme la réorganisation fonctionnelle cérébrale conséquente à un traumatisme de la moelle épinière (Fallani *et al.* (2007)) et à l'activité spontanée normale chez les patients épileptiques (Chavez *et al.* (2010)).

**Degré nodal\*** : Cette métrique mesure simplement le nombre total de liens directs entre un noeud et l'ensemble des autres noeuds du réseau.  $H_p$ , généralement dit "hubness" dans la littérature, mesure l'importance de chaque noeud dans le réseau. Le degré nodal mesure le com-

promis entre la robustesse d'un réseau et son efficacité. En effet, un réseau dont les noeuds sont caractérisés par un faible degré nodal sera moins affecté par l'attaque ciblé d'un noeud. En revanche, un réseau avec des "hubs" sera plus sensible à ce genre d'attaques, comme dans certains cas de la maladie d'Alzheimer (He *et al.* (2008)). De plus, un faible degré nodal est associé au réseau de connectivité dans l'épilepsie temporelle (Liao *et al.* (2010)) et la schizophrénie(Lynall *et al.* (2010)). Il est intéressant de noter que le degré nodal peut caractériser une réorganisation du réseau de connectivité qui n'affecte pas les autres métriques. En effet, Achard *et al.* (2012) ont montré que le degré nodal subit de profonds changements à l'échelle du cortex sans affecter la connectivité globale. Leur approche consiste, à modéliser par une régression linéaire le changement de degré nodal entre deux condidtions expérimentales,  $H_p^a$  et  $H_p^b$ , en fonction du degré dans la condition initiale,  $H_p^a$ . L'indice de réorganisation du réseau  $\kappa$  peut ensuite être calculé comme la pente de la regression linéaire à travers le nuage de points  $[H_p^a; H_p^b - H_p^a]$ . La nodalité du réseau est renforcée, conservée ou réorganisée selon que  $\kappa$  soit positif, nul ou négatif, respectivement. L'application de cette métrique est démontrée à la section 3.



## CHAPITRE 1

### EXTENSION AUX SOURCES SYNCHRONES ET LEUR CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

Le présent chapitre a pour but de mettre en avant les développements méthodologiques proposés dans cette thèse. En premier lieu, la section 1.1 présente un survol des principales contributions propres apportées. Par la suite, les aspects techniques de la localisation des sources synchrones (MEM) et de l'extraction de composantes analytiques (ridges) sont explicités respectivement dans les section 1.1 et 1.3. Un schéma général de la méthodologie développée est proposé à la figure 1.1. Les aspects appliqués de la méthodologie font, eux, partie des publications présentées aux chapitres 2 à 4.

#### 1.1 Sommaire des contributions méthodologiques

**Signal de ridges multivariés.** L'aspect le plus novateur des présents travaux consiste à caractériser la composante synchrone d'un ensemble de signaux au moyen d'un signal défini dans le plan temps-fréquences. Cette approche fusionne deux méthodologies : l'extraction de signaux de ridges univariés (Lilly et Olhede (2012)) et le calcul de ridges multivariés (Amor *et al.* (2005)). Nous proposons ici d'étendre l'utilisation des ridges multivariés, tels qu'introduits à la section 0.11.1.4, pour définir un filtre non-linéaire qui extraie des plans temps-fréquences un signal synchrone de ridges. Cette approche est détaillée au chapitre 2. Dans les domaines du traitement du signal et des neurosciences, cette utilisation des plans temps-fréquences continus est nouvelle. En effet, le contenu synchrone de signaux est traditionnellement mis en évidence par le calcul de l'énergie spectrale moyenne. Cette approche est cependant aveugle à la dynamique temps-fréquences de la synchronie, et ne permet donc pas de distinguer des oscillateurs couplés d'oscillateurs découplés s'ils oscillent dans la même bande de fréquences. En revanche, les ridges multivariés définissent une synchronie spécifique au couplage en fréquences d'oscillateurs synchrones.

**Spécificité de la synchronie.** En simulation, on observe que des oscillateurs non couplés peuvent se synchroniser de façon transitoire. Cette observation pose la question de spécificité de la synchronie détectée dans un signal d'intérêt, et comment celle-ci se distingue de la synchronie transitoire fluctuante. Nous proposons un traitement statistique basé sur la force de la synchronie, soit le nombre de capteurs qui participent à la formation d'un ridge donné, pour caractériser la synchronie d'intérêt. La synchronie significative est définie par un ridge dont la force est supérieure à la force des ridges durant une période dite de "baseline". Cette approche est décrite à la section 2.3.2.

**Localisation des générateurs synchrones.** Après avoir sélectionné des épisodes de synchronie significative, nous proposons de localiser les sources des signaux synchrones. Ces derniers sont constitués de coefficients d'ondelettes analytiques, tel que détaillé à la section 2.4.2, et sont donc complexes. Nous proposons donc à la section suivante d'adapter le MEM pour la reconstruction des sources de signaux complexes.

**Réseaux de générateurs synchrones.** A partir des générateurs localisés, nous proposons deux descriptions orthogonales de l'activité corticale synchrone. D'un côté, nous élaborons une procédure de seuillage statistique permettant de produire des cartes robustes de l'énergie des générateurs synchrones. Ce seuillage est également étendu à l'analyse de groupe. D'un autre côté, l'activité des générateurs est représentée sous forme de réseaux de noeuds en synchronie de phases. Cette description est en soi nouvelle dans la littérature en neurosciences.

## 1.2 Localisation de sources synchrones

L'article présenté dans le chapitre 2 met en avant l'arriimage des méthodologies de localisation des sources (MEM) et d'extraction de composantes analytiques (ridges) mis au point dans cette thèse (voir le schéma récapitulatif à la figure 1.1). L'extraction de composantes analytiques est détaillée à la section 2.4.2. Brièvement, le contenu synchrone d'un ensemble de signaux  $l$  est caractérisé par les coefficients d'ondelettes localisés le long d'un ridge multivarié  $r$ . Cette composante est en réalité un signal analytique noté  $M_{r,l}^*(t)$  dans l'article. La localisation des

sources d'un tel signal, complexe par construction, a fait l'objet d'un développement spécifique qui est souligné dans la présente section.

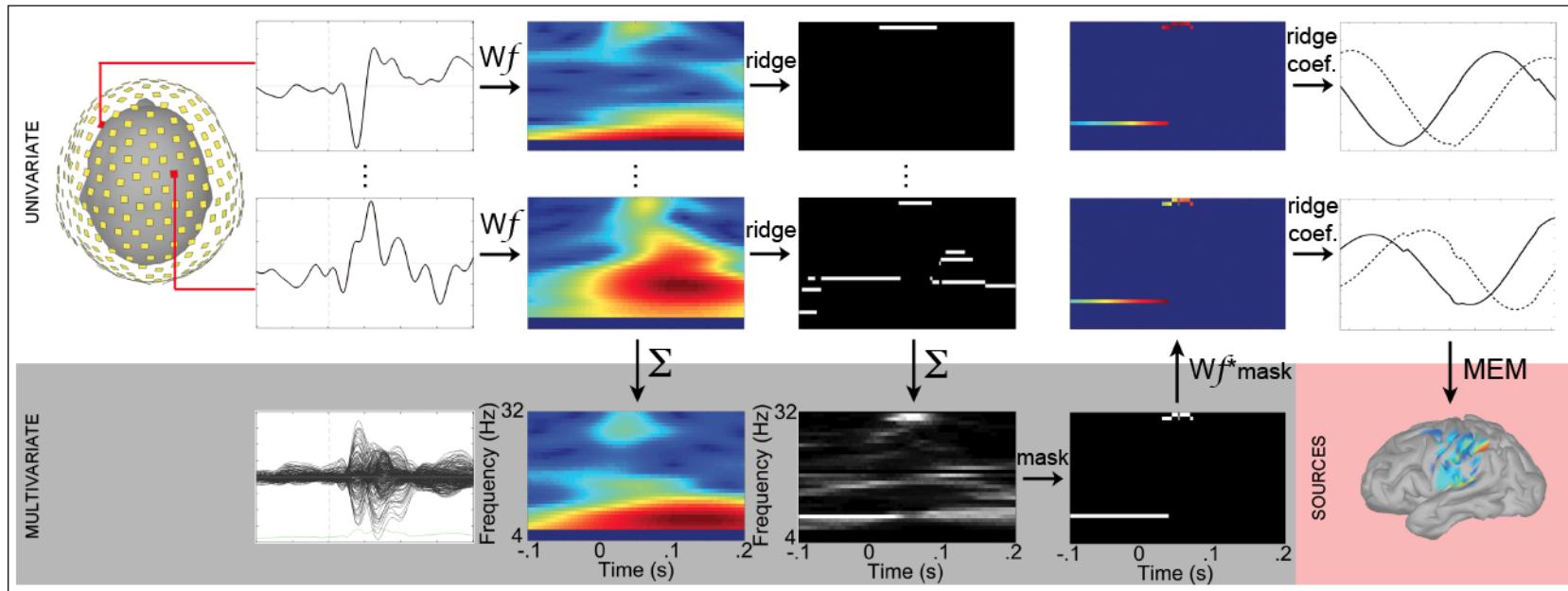


Figure 1.1 Schéma récapitulatif de la stratégie de localisation des sources synchrones développée dans le chapitre 2

En effet, le formalisme du MEM (voir section 0.9.2) s'adresse en principe autant aux signaux réels que complexes. Toutefois, la définition de la loi de référence  $d_\mu(q)$ , plus particulièrement le calcul des scores MSP, implique la décomposition en valeurs singulières d'une fenêtre du signal  $m_t$ . Or, les outils numériques standards qui réalisent cette décomposition s'adressent uniquement aux signaux réels. De plus, les outils d'optimisation standards qui permettent de calculer le scalaire  $d^*(\lambda)$  du MEM sont aussi limités aux signaux réels. En pratique, les parties réelle et imaginaire du signal analytique complexe  $m_+^r(t)$  sont traitées comme des signaux indépendants. Nous localisons donc séparément les sources de ces signaux, mais sous une loi de référence  $d_\mu(q)$  commune.

### 1.2.1 Le MEM sur un signal complexe

Le modèle du MEM de génération des données complexes peut s'écrire :

$$E[m_+^r] = G \int (q_r + iq_i)p(q_r, q_i)d_{q_r, q_i} + \varepsilon_+ \quad (1.1)$$

où  $p(q_r, q_i)$  est la loi de densité de probabilités jointe des composantes réelle et imaginaire du signal de sources  $q_+$ . Il est possible de scinder ce modèle de génération des données pour grouper séparément les termes réels et imaginaires :

$$\begin{aligned} E[m_+^r] &= G \int q_r p(q_r, q_i)d_{q_r, q_i} + G \int q_i p(q_r, q_i)d_{q_r, q_i} + \varepsilon_r + \varepsilon_i \\ &= G \int \Re q_+ p(\Re q_+)d(\Re q_+) + \varepsilon_r + G \int \Im q_+ p(\Im q_+)d(\Im q_+) + \varepsilon_i \\ &= G \int E[\Re q_+] + \varepsilon_r + G \int E[\Im q_+] + \varepsilon_i \\ &= E[\Re m_+^r] + E[\Im m_+^r] \end{aligned} \quad (1.2)$$

où  $\Re m_+^r$  et  $\Im m_+^r$  sont respectivement les parties réelle et imaginaire du signal analytique complexe  $m_+^r$ . Notons ici que cette opération duplique la procédure de localisation des sources, donc double son coût calculatoire.

### 1.2.2 La covariance des capteurs pour un signal complexe

Dans la définition de la fonctionnelle  $D(\lambda)$  (voir équation 0.36), nous avons évoqué brièvement le dernier terme  $-1/2\lambda' C_m \lambda$ , où  $C_m$  est la covariance des capteurs liée au bruit de mesure. Ce terme quadratique contrôle la convexité de la fonction de coût  $D(\lambda)$ . Lorsque  $C_m$  est grand, l'algorithme d'optimisation échantillonne l'espace d'optimisation avec une faible résolution, ce qui peut causer des imprécisions dans le calcul du maximum global (critère d'arrêt de l'algorithme atteint avant le maximum global). En revanche, lorsque  $C_m$  est petit, la solution est très proche du maximum global (à une imprécision numérique près). La méthode standard pour estimer  $C_m$  consiste à enregistrer un segment de données de fond  $m^b(t)$ , ou "baseline", durant lequel l'activité électrique d'intérêt est absente. Ce segment est en général enregistré durant l'état de repos, mais peut aussi être enregistré à vide dans la MEG. La matrice de covariance standard est alors donnée par :

$$C_m = \langle (m^b)' m^b \rangle \quad (1.3)$$

La section 1.2.1 montre que le MEM peut être appliqué séparément sur les parties réelle et imaginaire du signal de ridges  $m_+^r(t)$  à condition d'estimer le bruit séparément pour chaque partie. Afin d'estimer ce bruit, nous proposons d'extraire les coefficients d'ondelette à la fréquence  $\bar{\omega} = \langle r(t) \rangle$  durant une période de baseline. De cette façon, le signal analytique de baseline  $m_+^b(t)$  a des propriétés spectrales similaires à  $m_+^r(t)$ , mais sans contenu synchrone. Afin de garantir la stabilité de l'estimation du bruit, il est important que  $m_+^b(t)$  soit suffisamment long pour pouvoir être sous-échantillon en segments distincts. En pratique, un ensemble  $B$  de segments  $m_{+,i}^b(t)$  de durée  $T$  est sélectionné aléatoirement, puis ces segments sont moyennés pour estimer  $\bar{m}_+^b(t)$ . La covariance des parties réelle et imaginaire de  $m_+^b(t)$  est alors donnée par :

$$\begin{aligned} C_m^{\Re} &= \langle \Re \bar{m}_+^b(t)' \Re \bar{m}_+^b(t) \rangle \\ C_m^{\Im} &= \langle \Im \bar{m}_+^b(t)' \Im \bar{m}_+^b(t) \rangle \end{aligned} \quad (1.4)$$

Les termes hors diagonale dans ces matrices sont proches de 0, ce qui veut dire que la variance des capteurs porte l'essentiel de l'information de covariance. Cependant, des enregistrements

de baseline de courte durée peuvent causer de l'instabilité dans l'estimation des termes hors diagonale ; en pratique ceux-ci sont donc annulés.

### 1.2.3 Le signal analytique dans un espace de faible dimension

Le signal de ridges, tel que défini à la section 0.11.1, est une collection de coefficients en ondelette localisés le long d'un ridge. De façon empirique, on observe que les ridges présentent des variations polynomiales de la fréquence instantanée. Des exemples de ces variations sont présentés à la figure 1.2.

Pour des ridges parfaitement horizontaux, le signal de ridge a un contenu purement oscillatoire et peut être projeté sans perte dans un plan temps-fréquences par une ondelette discrète (conformément à l'équation (0.54)). L'avantage d'une telle projection est que la représentation discrète d'un signal de ridges est très parcimonieuse. En effet, l'énergie dans cette représentation est principalement localisée à une échelle particulière, ce qui fait en sorte qu'un signal de ridges de taille  $T$  sera représenté par  $T/2^j$  coefficients, où  $j$  est l'échelle dans laquelle se projette le signal. L'algorithme de reconstruction du signal de ridge dans un espace de faible dimension est le suivant :

1. Projection de la partie réelle du signal de ridges avec une ondelette discrète (section 0.10.1) ;
2. Débruitage du plan temps-échelle discret (section 0.10.1.3) ;
3. Reconstruction des sources des coefficients d'ondelette → (section 0.9.2) ;
4. Transformée en ondelettes inverse pour obtenir le décours temporel des sources (équation (0.62)) ;
5. Répéter les étapes 1 à 4 avec la partie imaginaire du signal.

Il est à noter que la reconstruction des sources de coefficients en ondelette discrète avec le MEM a été rigoureusement validée dans Lina *et al.* (2012). Cette représentation du signal de

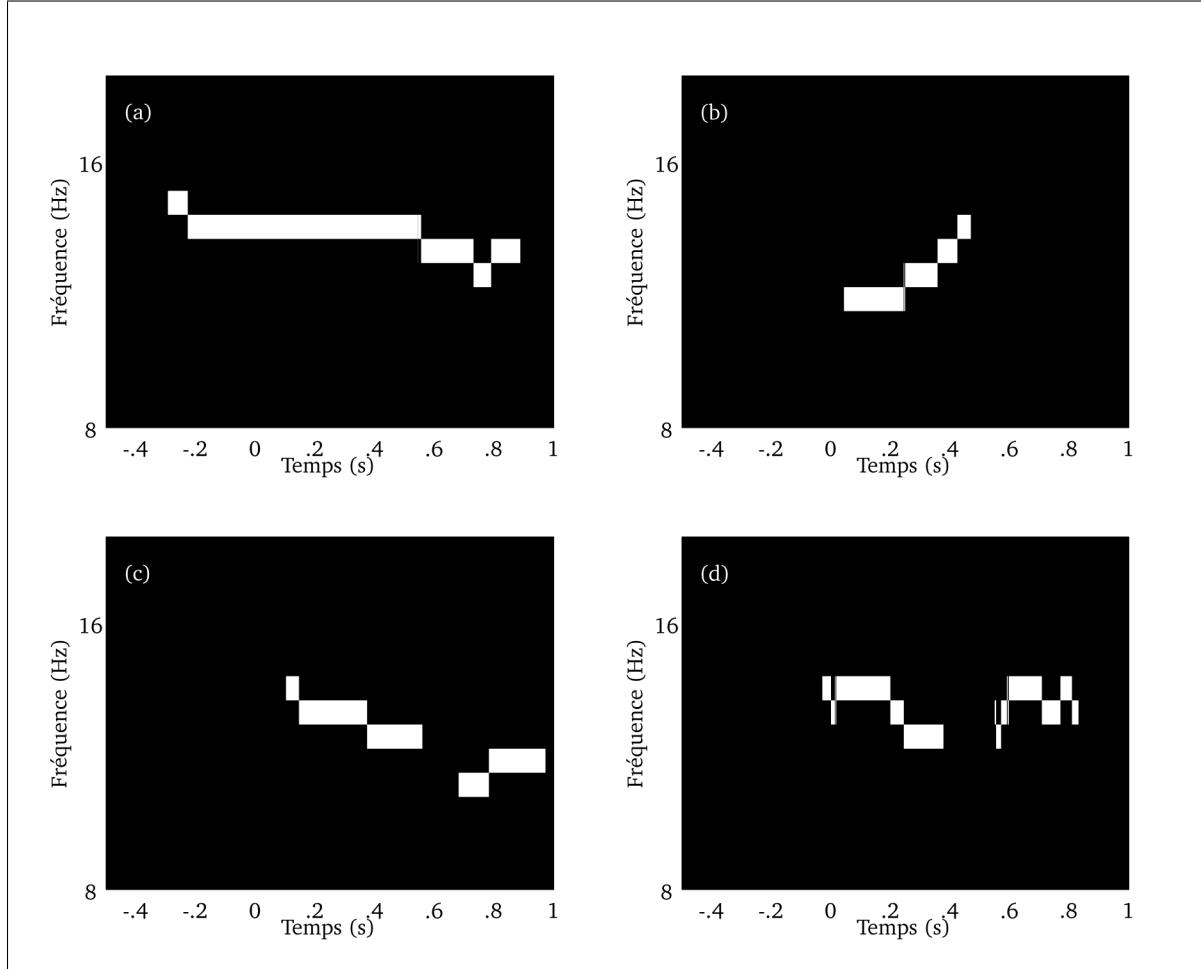


Figure 1.2 Illustration de différentes formes de "ridges" multivariés calculés sur des signaux de fuseau du sommeil dont la fréquence est soit constante (a), croissante (b), décroissante (c) ou mixte (d)

ridges a au moins deux avantages. Premièrement, le gain en calcul est important, car il divise le nombre de localisations par un facteur  $2^j$  avec  $j > 0$ . De plus, le décours temporel sur les sources est assurément oscillatoire, ce qui fait en sorte que la phase du signal des sources est préservée de façon robuste. En effet, la reconstruction du signal de ridges telle que décrite à la section 0.9.2 est susceptible d'introduire un bruit d'estimation à chaque échantillon. Par conséquent, l'estimation de la phase instantanée du signal de sources pourrait être compromise.

Par contre, il existe deux désavantages de cette méthode. Premièrement, le signal de ridges doit être suffisamment long pour que l'échelle à laquelle il oscille soit disponible dans la dé-

composition temps-échelle. En d'autres mots, un signal de ridges oscillant à une fréquence correspondant à l'échelle  $j = 6$  doit durer au moins  $T = 2^6 = 32$  échantillons. Seuls les signaux de ridges suffisamment longs peuvent être localisés avec cette méthode. Il faut également tenir compte des effets de bord de la transformée en ondelettes. Idéalement, le signal de ridges doit donc être allongé à ses deux extrémités avant d'effectuer la décomposition. De plus, les variations polynomiales dans la fréquence instantanée du signal de ridges sont perdues dans sa représentation en ondelettes discrètes. En effet, on a évoqué à la section 0.10.1.1 que, selon le nombre de moments nuls de l'ondelette, cette composante du signal se projette dans l'espace d'approximation et non dans le plan temps-échelle. Ce type de signaux de ridges devrait donc être reconstruit avec le MEM standard décliné à la section 0.9.2.

### 1.3 Etude d'oscillations synchrones dynamiques

Le chapitre 3 présente un article portant sur l'étude de la dynamique de la connectivité corticale durant les fuseaux du sommeil. Les principales contributions qui font l'objet de celui-ci sont soulignées dans la présente section. Premièrement, les ondelettes de Morse utilisées pour ce travail ont été spécifiquement adaptées aux fuseaux du sommeil. Deuxièmement, la méthodologie des ridges a été adaptée pour la localisation de la synchronie dans une bande spectrale limitée. Finalement, des outils originaux d'analyse ont été développés pour étudier la connectivité fonctionnelle. Notamment, nous calculons un critère statistique tenant compte de la présence de synchronie de conduction, qui peut être liée à la fréquence du signal selon Lachaux *et al.* (1999). Un développement supplémentaire a été réalisé dans le but de caractériser les propriétés topologiques des réseaux de connectivité.

#### 1.3.1 Ondelettes adaptées aux fuseaux du sommeil

La section 0.11.1.1 fournit une interprétation des dérivées de l'ondelette de Morse. Notamment, la transformée de Fourier de la dérivée de second ordre  $\widehat{\tilde{\Psi}}_2(\omega) = -\beta\gamma$  est une mesure du support temporel de l'ondelette,  $P = \sqrt{-\widehat{\tilde{\Psi}}_2(\omega)\pi}$  étant le nombre d'oscillations dans ce support. En principe, plus  $P$  est faible, plus l'ondelette est apte à suivre l'évolution temporelle d'un signal dont la fréquence instantanée est variable ; elle respecte donc le critère d'éligibilité

énoncé à la section 0.11.1.2. Cependant, sa sensibilité au bruit augmente, ce qui corrompt l'estimation. En pratique, le support temporel de l'ondelette doit être choisi de sorte à optimiser le compromis entre éligibilité et bruit d'estimation. En faisant l'hypothèse que les oscillations cérébrales pertinentes durent au moins un cycle, on impose la contrainte  $\beta\gamma \geq \pi^2$ . De plus, la dérivée d'ordre  $n = 3$  reflète l'asymétrie de l'ondelette autour de sa fréquence centrale. Or, l'ondelette est parfaitement symétrique lorsqu'on impose la contrainte  $\beta = \gamma$ , comme illustré à la figure 0.21. Pour ce choix de paramètres,  $\tilde{\Psi}_3(\omega) = 0$  et le terme d'ordre 3 de l'interaction signal-ondelette dans l'équation (0.89) est négligeable.

**Application au signal de fuseaux :** Compte tenu des deux contraintes énoncées précédemment, les ondelettes utilisées dans cette thèse font partie de l'ensemble  $\{\beta = \gamma \geq 4\}$ . Afin de sélectionner l'ondelette la plus appropriée pour l'étude des fuseaux du sommeil, 5 points sont sélectionnés dans cet ensemble ( $\beta = 4, 5, 7, 10$ ) et un test de qualification, conformément à la section 0.11.1.3, est réalisé pour les ondelettes correspondantes. Les résultats de ce test sont présentés à la figure 1.3 ci-dessous. Cette figure montre que la meilleure ondelette est celle définie par ( $\beta = 4$ ) car la distribution du ratio  $2\delta_{N_t}^2/\tilde{\Psi}_2(\omega_\Psi)$  entre l'indice de stabilité du signal et le second moment statistique de l'ondelette est inférieur à 1. Cette ondelette sera donc utilisée pour l'analyse des fuseaux du sommeil présentée au chapitre 3.

### 1.3.2 Analyse par ridges d'une bande spectrale

L'analyse par ridges d'un signal d'origine cérébrale doit tenir compte du biais physiologique du spectre en fréquences de ce signal, dont l'énergie est une fonction exponentielle ( $1/f^\alpha$ ). Tel que discuté à la section 0.11.1.1, ce biais est une source d'erreur dans l'estimation des ridges pour deux raisons. D'une part, la fréquence des ridges est systématiquement sous-estimée. D'autre part, les maxima locaux d'énergie à basse fréquence "masquent" les maxima locaux à haute fréquence. Autrement dit, un signal constitué de deux composantes oscillatoires superposées, une à haute et l'autre à basse fréquence, peut donner lieu à un ridge unique à basse fréquence. Afin d'atténuer ce biais de détection, il est possible de "blanchir" le spectre des données en le normalisant par le spectre de données de baseline. Cependant, cette procédure nécessite une estimation robuste du spectre de baseline, donc un signal de baseline suffisamment long. Il est

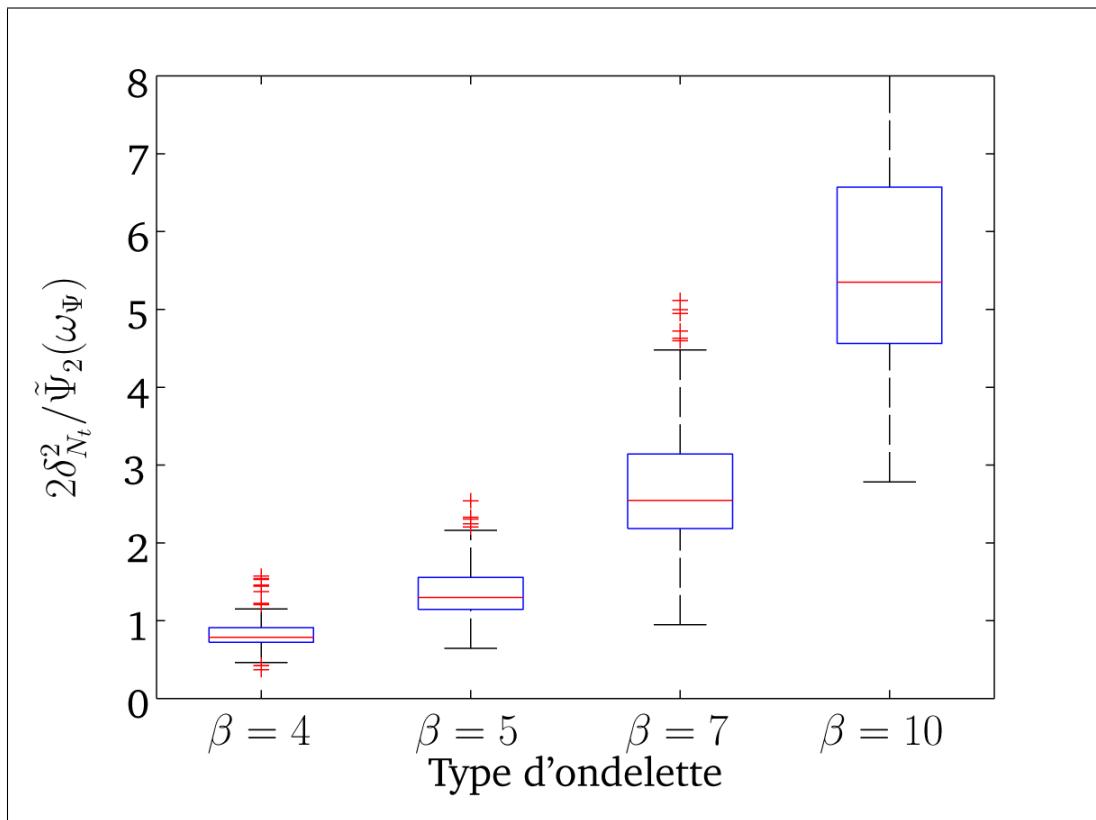


Figure 1.3 Test de validité de différentes ondelettes de Morse pour l'extraction du signal analytique des fuseaux du sommeil

également possible de limiter la bande spectrale d'analyse à une bande physiologique d'intérêt. Il est à noter que pour maintenir un biais constant, la taille de la bande spectrale doit être plus large à haute qu'à basse fréquence. Cette technique de troncation du plan temps-fréquences peut cependant engendrer des erreurs de détection dues à la corrélation spectrale entre les coefficients d'ondelettes continues (voir illustration à la figure 1.4). Autrement dit, une activité de forte énergie dans la bande de fréquences  $\beta$  (figure 1.4b) produit également de l'énergie (figure 1.4c), et donc possiblement un ridge (figure 1.4d), dans la bande gamma. Une solution algorithmique simple à ce problème consiste à tronquer le plan T-F aux fréquences  $f_1 - 1$  à  $f_2 + 1$ ,  $f_1$  et  $f_2$  étant respectivement les bornes inférieure et supérieure de la bande spectrale d'intérêt. Par la suite, il suffit d'éliminer les maxima locaux situés aux fréquences  $f_1 - 1$  et  $f_2 + 1$  pour éviter l'erreur de troncation tout en contrôlant le biais en  $1/f^\alpha$ .

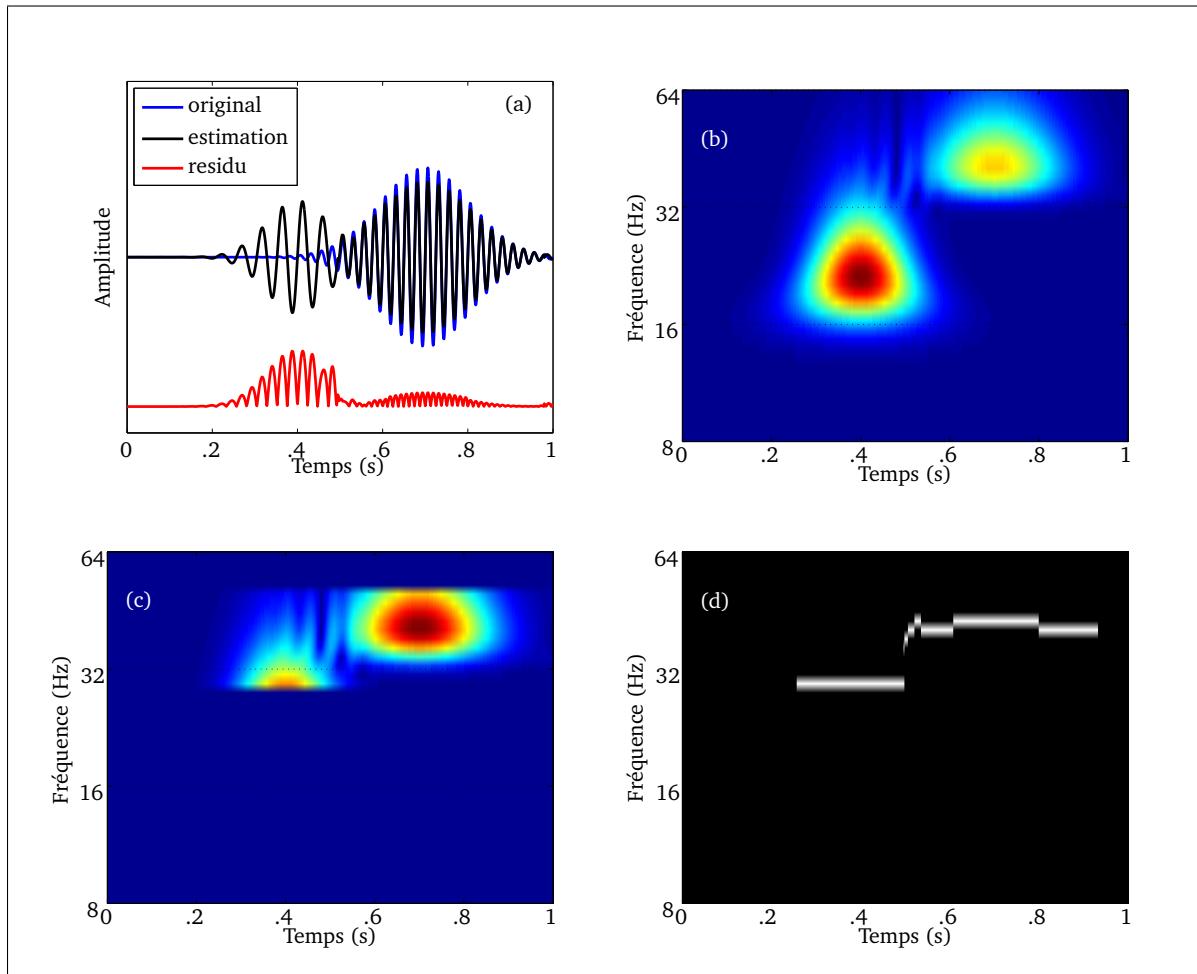


Figure 1.4 Illustration de l'erreur de détection de ridges induite par la troncation du plan temps-fréquences

### 1.3.3 Supplément : Topologie des réseaux

Les réseaux de connectivité fonctionnelle présentés dans le chapitre 3, à la section 3.4.7, sont ici analysés dans le but d'en révéler les propriétés topologiques. La première étape de cette analyse consiste à calculer un indice de nodalité pour chaque région  $i$  noté  $H_i$ , ou "hubness" (voir section 0.12.3.1), soit le nombre de connexions partagées avec l'ensemble des noeuds du réseau. Cet indice est affiché à la figure 1.5 sous forme de carte spatiale où la taille de chaque noeud indique le degré de nodalité d'une région (gauche : évènements synchrones précoces ; droite : évènements synchrones tardifs). Cette figure reflète bien l'augmentation de connectivité

globale entre évènements synchrones précoces et tardifs des fuseaux. Plus précisément, cette figure suggère que les noeuds faiblement connectés durant la phase précoce du fuseau affichent la plus forte augmentation de l'indice de nodalité durant la phase tardive.

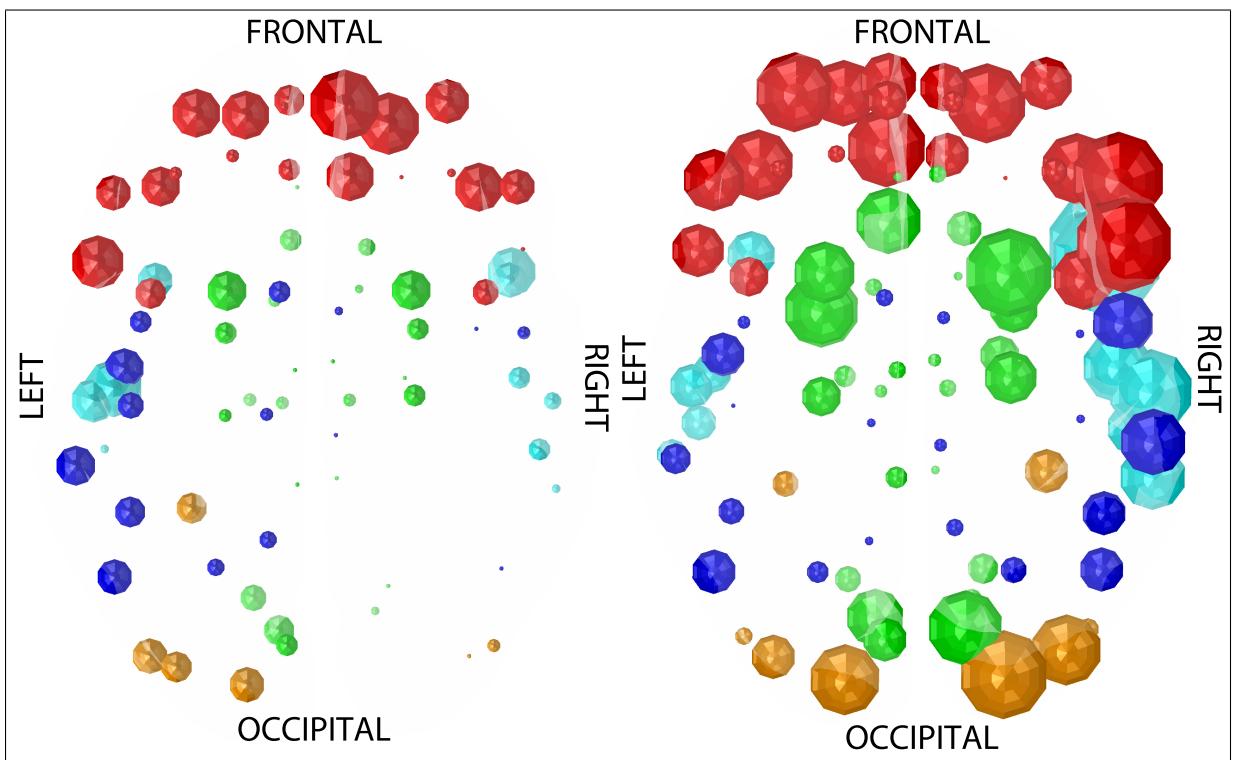


Figure 1.5 Représentation de l'indice de nodalité des régions définies pour l'étude de la connectivité fonctionnelle

Afin de vérifier cette hypothèse, nous calculons l'indice de réorganisation  $\kappa$  des noeuds d'un réseau proposé par Achard *et al.* (2012) et décrit à la section 0.12.3.1. Pour rappel, cet indice consiste à régresser le changement de nodalité d'une région d'une condition initiale (p.ex. phase précoce des fuseaux) à une condition finale (p.ex. phase tardive des fuseaux) en fonction de la nodalité initiale. Lorsque  $\kappa$  est positif, les noeuds fortement connectés dans la condition initiale le sont encore plus lors de la condition finale, indiquant un renforcement de la topologie du réseau. A l'inverse, un  $\kappa$  négatif indique que la topologie du réseau s'inverse d'une condition à l'autre. Autrement dit, les noeuds fortement connectés lors de la condition initiale montrent la plus forte diminution de nodalité lors de la condition finale, et vice versa. Achard *et al.* (2012)

ont montré que  $\kappa$  est négatif lorsque l'on compare les réseaux de connectivité de sujets sains à l'éveil aux réseaux de patients comateux. Les résultats de cette étude sont montrés dans la figure 1.6 (haut). On peut voir une réorganisation profonde du réseau de connectivité car  $\kappa$  est négatif et le coefficient de régression est fortement significatif.

Nous avons adopté la même stratégie dans le but de caractériser les changements topologiques entre les parties précoces et tardive des fuseaux. La figure 1.6 (bas) montre le coefficient  $\kappa$  calculé sur les réseaux associés aux fuseaux. En comparaison avec la figure 1.6 (haut), la réorganisation topologique semble beaucoup moins systématique durant les fuseaux de sommeil que durant le coma. L'analyse statistique montre d'ailleurs que la régression linéaire n'est pas significative ( $R^2 = 0.301, p > .05$ ).

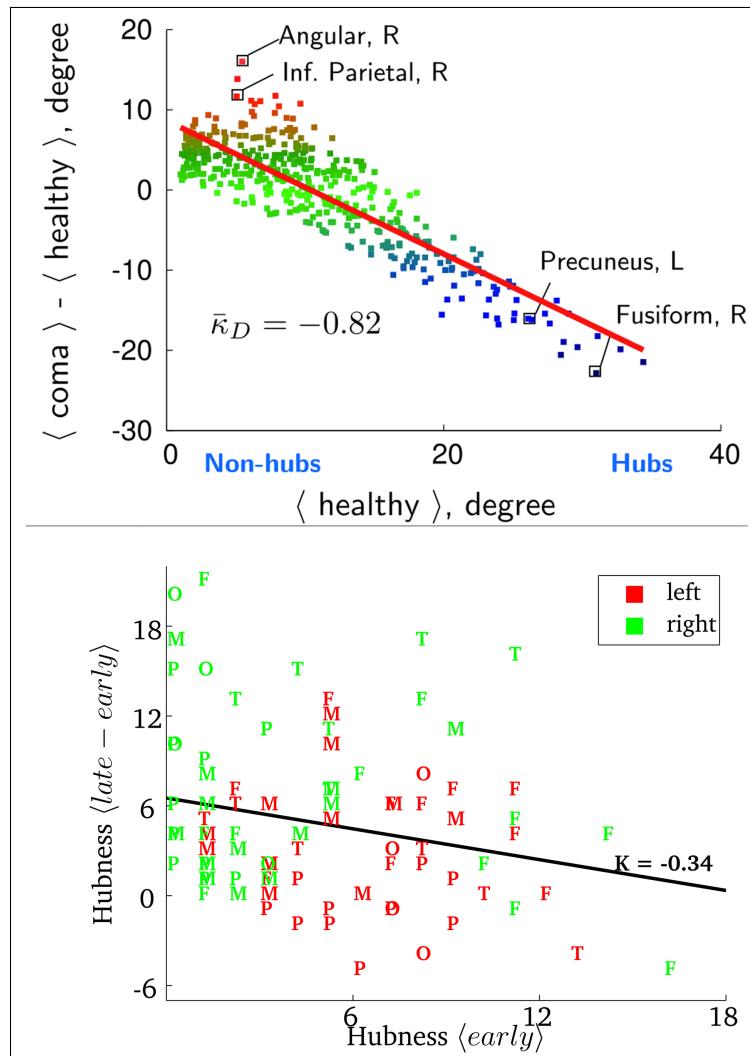


Figure 1.6 Calcul de l'indice de réorganisation de la topologie des réseaux de connectivité fonctionnelle



## CHAPITRE 2

### LOCALIZATION OF SYNCHRONOUS CORTICAL SOURCES

Younes Zerouali<sup>1,2</sup>, Christophe L Herry<sup>1,2</sup>, Boutheina Jemel<sup>2,3</sup> and Jean-Marc Lina<sup>1,4</sup>,

<sup>1</sup>École de Technologie Supérieure, Université du Québec, Montréal

<sup>2</sup>Hôpital Rivière-Des-Prairies, Montréal

<sup>3</sup>École d'Optométrie, Université de Montréal

<sup>4</sup>Centre de Recherches Mathématiques, Université de Montréal

Article publié dans la revue IEEE Transactions on Biomedical Engineering,

le 22 novembre 2011

#### 2.1 Introduction

Most of the identified brain processes rely on the concurrent participation of neural populations sharing information through a functional network. The mechanism by which such networks are assembled is called neural synchronization, or synchrony, and consists of a precise phase coupling of the bioelectrical activity across the involved neural populations (Singer et Gray (1995)). Through intracerebral recordings, phase synchrony was both reported at a local (Singer et Gray (1995)) and large scale (Roelfsema *et al.* (1997)). Fully understanding these brain dynamics thus requires both spatial and temporal characterization of neural synchronous activity. Evidence of a link between the execution of various brain processes and phase synchrony between channels of scalp electroencephalographic (EEG) recordings was found in visual perception (Rodriguez *et al.* (1999)), auditory perception (Tallon-Baudry *et al.* (1997)) and motor planning (Donoghue *et al.* (1998)). The detection of synchrony in EEG signals also give valuable information for diagnosing and characterizing a wide range of mental disorders, from mild cognitive impairment (Dauwels *et al.* (2008)) to schizophrenia (Uhlhass et W. (2010)). However, synchrony detection on scalp EEG measurements is typically marred by spurious conduction synchrony between sensors, which makes the results difficult to interpret in terms of functional connectivity, since conduction synchrony and actual neural synchrony may share

similar latencies, frequency range, phase differences and spatial distribution (Lachaux *et al.* (2000)). To circumvent these shortcomings, synchrony can be estimated directly on reconstructed cortical sources (David *et al.* (2002); Yang *et al.* (2010)), after solving the so-called electromagnetic inverse problem using some a priori knowledge about the spatial configuration of sources (e.g. structural MRI).

### 2.1.1 Localizing synchronous activity : state of the art

Various approaches have been proposed to solve the inverse problem, including dipolar modeling (Schneider (1972); de Munck *et al.* (1988)), beamforming methods (Baillet *et al.* (2001)) and distributed models (Gencer et Williamson (1998); Frei *et al.* (2001); Grova *et al.* (2006)). Dipolar modeling assumes that neural sources activity can be approximated using few equivalent dipoles, which makes this method particularly sensitive to initialization parameters. Beamforming methods rely on a data-driven spatial filter derivation that estimates the contribution of brain volumes to recorded signals under the constraint of dampening the activity of remaining volumes. However, beamformers are not intended to reconstruct synchronized functional networks, since they assume time-independent neural sources. They allow successful identification of networks of weakly associated brain regions (Gross *et al.* (2001); Vakorin *et al.* (2010)), but not strongly correlated ones (David *et al.* (2002)). Finally, 2D and 3D (Pascual-Marqui *et al.* (1994)) distributed models constrain the inverse problem to a few thousand current dipoles, uniformly distributed on the cortical sheet and on the brain volume, respectively. Using a distributed model, David *et al.* (2002) proposed an iterative inverse problem solving method for identifying synchronous neural sources. However, the accuracy of the reconstructed time course is largely dependent on the level of noise contained in the recordings. The noise issue may be handled by the recent method proposed by Yang *et al.* (2010), which consists of a decomposition of scalp recordings into independent components (ICA) followed by a fMRI-constrained reconstruction of the neural sources of each independent component (IC). By selecting components of interest, this method allows reconstruction of specific patterns of activity (e.g. oscillations, evoked peaks, etc.) and manual rejection of noise (Mantini *et al.* (2011)). However, as it not designed to specifically separate synchronous components among a

dataset, no method is available for selecting a sparse set of ICs specific to synchronous behavior of underlying sources.

### 2.1.2 Contributions

In this paper, we present a functional neuroimaging algorithm aimed at reconstructing the activity and time course of synchronous brain regions. The novelty of our approach stems from the nonlinear filtering of surface recordings, using multivariate ridge analysis, to extract signals reflecting underlying synchronous brain regions. As this filtering operates at the sensors level, we are explicitly assuming that synchrony detection depends on the amplitude of the signal generated by cortical sources. This implies that detected synchrony reflects synchronous activity of either high-energy focal sources or fairly extended sources with moderate energy. This latter configuration is however more common to brain functional networks, which, as will be detailed later, requires an appropriate inverse problem solver. Importantly, multivariate ridge analysis assumes that underlying source activity can evolve in frequency and space with respect to time. Signals extracted using multivariate ridges are then selectively reconstructed as localized brain functional networks. Using simulated data, we compare results of synchrony detection from our targeted approach to a non-targeted approach that does not exploit synchrony detection at the sensors level. We also applied both algorithms on a dataset from a visual cognitive experiment in order to illustrate their performance under real neuroelectric signals. This paper is organized as follows. First, we briefly discuss the concept of synchronization. Then we explain how synchrony can be measured using wavelet ridge analysis. In section 2.4, our approach to localize synchronous brain regions and quantify the connectivity between them is presented. Section 2.6 gives performance results on simulated and real brain signals, followed by a brief discussion and some pertinent conclusions.

## 2.2 Synchronization

Classically, synchronization has been defined as the mutual adjustment of periodic oscillators and the resulting frequency locking due to their coupled interaction (Pikovsky *et al.* (2003)). Generalization of this concept to non-periodic oscillatory systems (e.g. chaotic systems) has

been proposed to help understand the dynamics of naturally occurring systems (Pikovsky *et al.* (2003)). When modeling synchronized oscillatory brain signals as chaotic oscillators, phase synchronization is the prominent form of synchronization. It is defined as a coupling between the respective phases  $\phi_i(t)$  of two (or more) oscillators, while their amplitude remains chaotic (and in general uncorrelated) :

$$|\varphi_{n,m}(t)| = |n\phi_1(t) - m\phi_2(t)| < \text{constant} \quad (2.1)$$

where  $\varphi_{n,m}(t)$  is called the generalized phase difference (Pikovsky *et al.* (2003)),  $n, m$  are integers (here  $m = n = 1$ ).  $\phi'_i(t)$  is the instantaneous frequency of the oscillator  $i$  and  $\phi'_i(t) = \phi'_j(t)$  means frequency locking between oscillators  $i$  and  $j$ .

Unfortunately, the concept of phase is ill-defined for noisy periodic or chaotic oscillators (Pikovsky *et al.* (2003)). The phase can be estimated, however, by defining the analytic signal  $\zeta_x(t) = x(t) + i\tilde{x}(t) = A_x(t)e^{i\phi_x(t)}$ , where  $\tilde{x}(t) = \frac{1}{\pi}\text{p.v.} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(u)}{t-u} du$  is the Hilbert transform of  $x(t)$ ,  $\phi_x(t)$  and  $A_x(t)$  are the instantaneous phase and amplitude of  $x(t)$  respectively. Alternatively, the phase can be estimated from the analytical wavelet coefficients of the signal (Lachaux *et al.* (2000)). As will be explained in the next section, instantaneous frequencies are used to detect synchronous components through wavelet ridges and instantaneous phases are used to quantify synchrony among sources.

## 2.3 Detection and Quantification of Synchrony

### 2.3.1 Ridge-based synchrony detection

Wavelet ridges can identify the instantaneous frequencies and amplitudes of a signal, from the local maxima of its scalogram (Delprat *et al.* (1992); Amor *et al.* (2005); Mallat (2008)). In this work, we considered the Morse family of wavelets, defined in the frequency domain as (Lilly et Olhede (2010)) :

$$\Psi(\omega) = \omega^n e^{-\omega^m} H(\omega) \quad (2.2)$$

where  $H(\omega)$  is the Heaviside step function, and  $n = 4, m = 10$  in the following.

Following Delprat *et al.* (1992); Mallat (2008), we define a wavelet ridge as a continuous curve  $s = p(\tau)$  in the time-scale plane, along a time interval  $T$ . Each point is a local maxima with respect to  $s$  of the normalized scalogram defined by  $\frac{|\mathcal{W}f(\tau,s)|^2}{s}$ , where  $\mathcal{W}f(\tau,s)$  is the wavelet transform of  $f$  at time  $\tau$  and scale  $s$  (see Appendix for details). Instantaneous frequencies (and phases) of a signal can be estimated from a ridge analysis. The ability of the scalogram to resolve close instantaneous frequencies from a mix of signals depends on the choice of the wavelet and the time-frequency spread of its derived atoms (Lilly et Olhede (2010)). We used analytical wavelets since they provide a good trade-off between time and frequency resolution constraints and allow us to recover the phase information. A binary ridge map is then defined by setting ridge points equal to 1 and 0 elsewhere.

Given a sampled multichannel EEG signal  $M_l(t)$  ( $l = 1 \dots N_{sensors}$ ,  $t = 1 \dots N_{samples}$ ), binary ridge maps from each sensor are superimposed, yielding a “multisensor” ridge map where values indicate the number of sensors involved in the ridge. In other words, high values of the “multisensor” ridge curves represent strong synchrony among channels. As a result, wavelet ridge analysis provides a nonlinear filtering of the EEG signal, which is adapted to synchronous events, if present.

### 2.3.2 Data-driven synchrony thresholding

In order to distinguish weak synchronous events from relevant ones, we thresholded the multisensor ridge curves according to their strength. The strength of a ridge curve is defined as the percentage of channels participating in its formation. The threshold was based on a statistics derived from the ridge curves extracted from a baseline signal, where relevant synchronous events are assumed to be absent. The average strength of each ridge curve of the baseline was computed and the distribution of the average strengths was determined. A threshold on the average ridge curve strength was set to 95% of the cumulative distribution (shown in Fig. 2.1), ensuring a false positive rate of 5% for ridge selection. This procedure thus provides an objective strength threshold for eliminating irrelevant synchronous events. Here we emphasize the fact that the ridge strength threshold does not take into account the homogeneity of the channel pool participating in a given ridge along time. This ensures flexibility in tracking spatially moving

source/scalp distributions. The resulting set of ridge curves is denoted  $S_{th} = \{p_r^*(t)\}_{r=1 \dots N_{supth}}$ , where  $N_{supth}$  is the number of superimposed ridges remaining after thresholding.

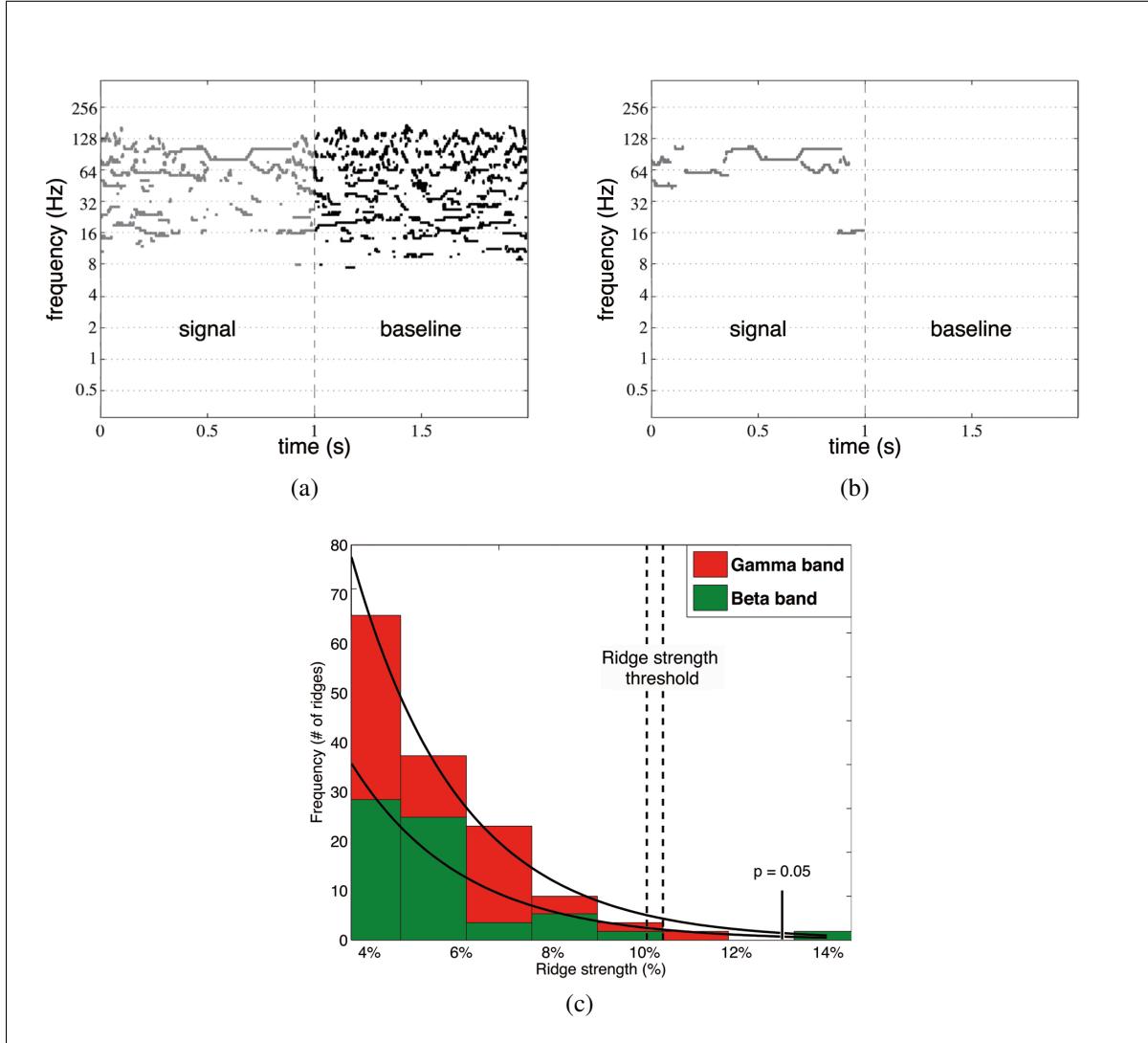


Figure 2.1 Threshold determination method for selecting ridge curves with significant strength, based on the distribution of the strength of ridges extracted from the baseline

### 2.3.3 Synchrony measures

The interdependence between two signals has been quantified in various ways. They include cross-correlation and coherence functions, mutual information and distance-based measures (Quian Qui-

roga *et al.* (2002); Stam et van Dijk (2002)). Coherence and cross-correlation measures do not differentiate between amplitude and phase and assume stationarity (Le Van Quyen *et al.* (2001)). This can be an issue for instance in the case of coupled chaotic oscillators, where oscillations may be synchronized in phase while uncorrelated in amplitude, or more generally in EEG recordings that are typically non stationary (Stam et van Dijk (2002); Hurtado *et al.* (2004)).

Other popular measures of synchrony based on the instantaneous phase were introduced (Lachaux *et al.* (2000); Rosenblum *et al.* (1996); Tass *et al.* (1998)). In this work, we use the phase locking value (PLV) statistics proposed by Lachaux *et al.* (2000), which can be written as :

$$PLV = \frac{1}{N_{samples}} \left| \sum_{j=1}^{N_{samples}} e^{i\varphi(j)} \right| \quad (2.3)$$

where  $\varphi$  is the phase difference defined in (2.1) with the instantaneous phases estimated from the Hilbert transform or the wavelet transform.

## 2.4 Localization of Synchronous brain networks

### 2.4.1 Non-targeted reconstruction of synchronous sources

In order to identify synchronous brain regions, the usual approach is to solve the inverse problem and then look for synchrony within the source signals, using for example a ridge analysis. From the superimposed ridge map of all source signals, strong ridge lines are kept using the rules described in sections 2.3.1 and 2.3.2. The wavelet coefficients corresponding to these ridge lines are then extracted, yielding a sparse representation of the synchrony contained in sources. Since this method does not target synchronous sources specifically, we call it “non-targeted” reconstruction.

It is clear that the computational complexity is increased drastically since most calculations involve all distributed cortical sources. Furthermore, if one is solely interested in reconstruc-

ting synchronous brain regions, there is clearly wasted computations trying to reconstruct non relevant signals.

### 2.4.2 Targeted reconstruction of synchronous sources

Following the notation from section 2.3.1, given a set of thresholded ridge curves  $s_r^*(t)_{r=1\dots N_{supth}}$ , we define a ridge-based signal  $M_{r,l}^*$ , as the set of wavelet coefficients along the ridge curves  $p_{r,l}^*(t)$  (Lilly et Olhede (2010)) :

$$M_{r,l}^*(t) = \mathcal{W}M(t, p_{r,l}^*(t)) \quad (2.4)$$

The resulting sets of wavelet coefficients represent a sparse representation of the synchrony contained in the original signal.

In order to identify synchronous distributed cortical sources, the source activity corresponding to each ridge curve was independently reconstructed. Let us consider the following forward model :

$$\mathbf{M} = \mathbf{G}\mathbf{J} + \mathbf{Q} \quad (2.5)$$

where  $\mathbf{M}$  is the signal recorded by the electrodes ( $N_{sensors} \times N_{samples}$ ),  $\mathbf{J}$  is the current density ( $N_{sources} \times N_{samples}$ ),  $\mathbf{G}$  is an  $N_{sensors} \times N_{sources}$  lead field matrix and  $\mathbf{Q}$  is some noise ( $N_{sources} \times N_{samples}$ ).

Using the analytical wavelet transform and substituting the sensor signals  $\mathbf{M}(t)$  for its wavelet coefficients  $\mathcal{W}\mathbf{M}$ , (2.5) can be rewritten as :

$$\mathcal{W}\mathbf{M} = \mathbf{G} \times \mathcal{W}\mathbf{J} + \mathcal{W}\mathbf{Q} \quad (2.6)$$

Instead of solving for  $\mathcal{W}\mathbf{J}$ , we restrict the search to the ridge curves and for the  $r^{th}$  ridge curve, (2.6) becomes :

$$\mathbf{M}_r^*(t) = \mathbf{G}\mathbf{J}_r^*(t) + \mathbf{Q}_r^*(t) \quad (2.7)$$

where  $\mathbf{M}_r^*(t)$  is the signal from the  $r^{th}$  ridge curve as defined in (2.4),  $\mathbf{J}_r^*(t)$  is the source signal, and  $\mathbf{Q}_r^*(t)$  is some additional noise. Since we select specifically signal components accounting for synchronous events, we call this approach “targeted reconstruction”.

We solved for  $\mathbf{J}_r^*(t)$  in (2.7) using the Maximum Entropy on the Mean (MEM) (Amblard *et al.* (2004)), which has been shown to perform well in a variety of source localization scenarios (Grova *et al.* (2006)). Our implementation of the MEM was integrated in the BrainStorm toolbox (Tadel *et al.* (2011)) and will be available for the community by Fall 2011. Since the MEM method has been validated on real signals only and we are interested in reconstructing a complex-valued EEG signal, we chose to localize the real and imaginary parts of  $\mathbf{J}_r^*(t)$  separately. Real and imaginary parts were recombined into complex values for each dipolar source from which the amplitude is used to display the localization results. It is noteworthy that, as will be illustrated with simulated data, any inverse solver could be used at this step.

The resulting set of sparse wavelet coefficients for each source summarizes the spatial, temporal and frequency content exhibiting synchrony. Furthermore, their phase can be used to quantify the connectivity between each source using the PLV from (2.3).

### 2.4.3 Mapping networks of synchronous sources

Neurophysiological models of functional brain networks generally assume a sparse distribution of synchronous sources throughout the brain parcelled into discrete interconnected cortical patches (Varela *et al.* (2001)). In this section, we describe a 3-step approach aiming at rendering efficiently a functional network using the wavelet coefficients reconstructed along a ridge curve :

**Source thresholding :** In order to select a sparse set of sources, we used an energy threshold to discard weakly active ones. For each source, the threshold was based on a statistics derived from 200 surrogate sequences of wavelet coefficients taken from a baseline. The surrogate sequences were chosen to match the ridge curve in length and central frequency. The average energy along each surrogate sequence was computed. The cumulative distribution of these

average energies was determined and a threshold on the average energy was set to 95% of that distribution. Sources passing this threshold were selected for parceling.

**Cortical patches :** Spatially contiguous sources were pooled into cortical patches with no constraint on the neighborhood size or number of patches. The location and extent of patches was not matched to known anatomical regions.

**Synchronous patches :** Using PLV measures (2.3), intra-patch and inter-patches synchrony were computed by averaging pair-wise PLV values among sources within the same patch and sources among different patches, respectively.

## 2.5 Simulation of synchronies in brain signals

In order to simulate realistic neural oscillators, we chose Rössler oscillators as they exhibit a chaotic behavior mimicking neural activity at microscopic level (Fine *et al.* (2010)). Rössler oscillators are derived from a system of nonlinear differential equations characterizing a continuous-time dynamical system, exhibiting characteristics similar to the Lorenz attractor but with only one manifold (Rössler (1976)). The Rössler system of coupled equations can be generalized to  $N$  oscillators, where coupling occurs between systems of equations as well. Let  $x_i(t)$ ,  $y_i(t)$  and  $z_i(t)$  be functions associated with Rössler oscillator  $R_i$ . Then the following equation describes the coupling of  $N$  non-identical Rössler oscillators :

$$\begin{cases} \frac{dx_i}{dt} = -\omega_i y_i(t) - z_i(t) + \sum_{j=1}^N \epsilon_{i,j}(t) (x_j(t) - x_i(t)) + \xi_i(t) \\ \frac{dy_i}{dt} = \omega_i x_i(t) + a y_i(t) \\ \frac{dz_i}{dt} = b + (x_i(t) - c) z_i(t) \end{cases} \quad (2.8)$$

where  $\omega_i = \omega_0 \pm \Delta\omega_i$  is the natural frequency of the  $i^{th}$  oscillator,  $|\Delta\omega_i| \leq \Delta\omega$  represents the frequency mismatch from natural frequency  $\omega_0$  ;  $\mathbf{E}(t) = \epsilon_{i,j}(t)_{(i,j) \in [1, N]}$  is the coupling matrix describing the relationship between oscillators from the  $N$  Rössler systems over time ; and  $\xi_i(t)$  is a noise term associated with the  $i^{th}$  oscillator.

By carefully choosing the coupling matrix  $\mathbf{E}(t)$  from (2.8), one can control the synchronous behavior of the  $N$  Rössler systems over time. Assuming a distributed sources model of brain electrical activity and a 3-layer mesh representation of the cortex, skull and scalp, a large number of electrical dipoles are located over the cortical mesh using segmented MRI data. From the multilayered mesh, the  $N_{\text{sensors}} \times N_{\text{sources}}$  lead field matrix  $\mathbf{G}$  in (2.5) was computed using the BEM model implemented in OpenMEEG (Gramfort *et al.* (2010)<sup>1</sup>) software.

For each source ( $N_{\text{sources}} = 6013$ ), an oscillatory signal was generated with a natural frequency within the range 2Hz to 200Hz. This activity acted as background source noise ; as no coupling was imposed among them, they behaved like free oscillators. The time-frequency map resulting from the superposition of all sources is shown in Figure 2.2.

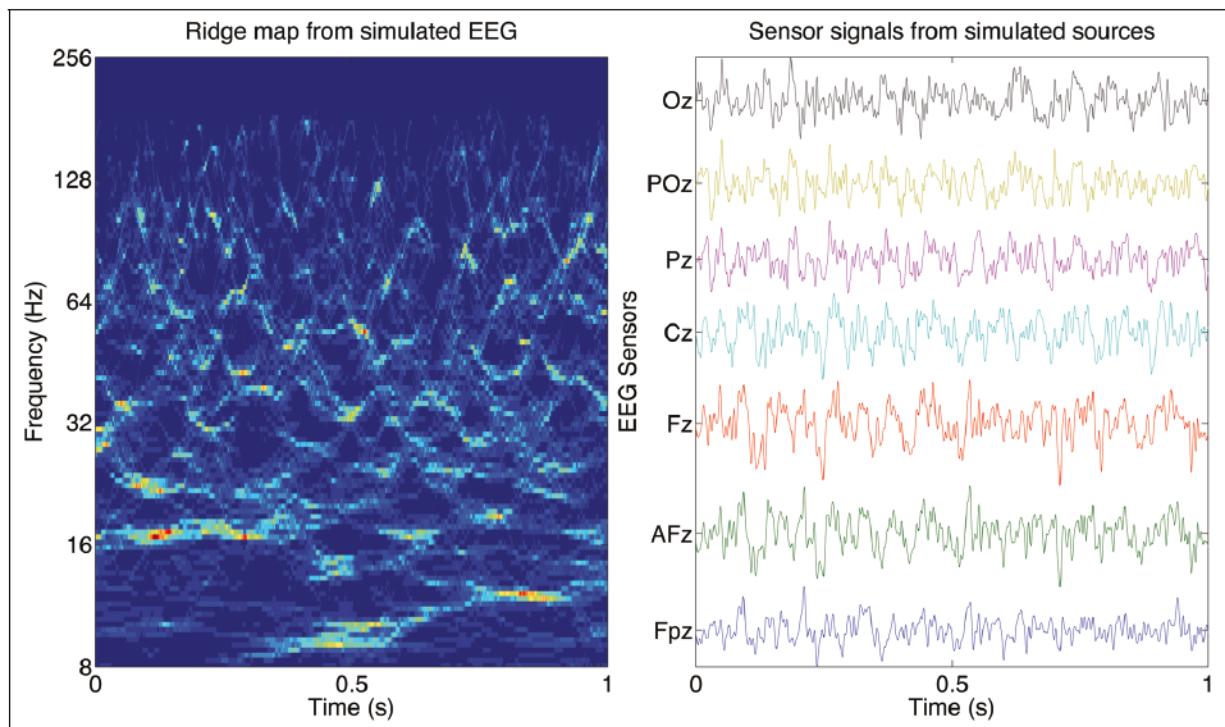


Figure 2.2 Simulation of a set of 6013 asynchronous sources with Rössler oscillators (a) and associated scalp EEG on central electrodes (b)

1. <http://www-sop.inria.fr/athena/software/OpenMEEG/>

For selected clusters of sources, grown from small neighborhoods around specified seed sources on the cortical mesh, additional oscillatory signals were generated within the  $\gamma$ -band (40-120Hz), using coupled Rössler oscillators  $x_i(t)$ . The natural frequency of oscillators belonging to one cluster was chosen randomly within a small bandwidth in the  $\gamma$ -band (typically 16Hz bandwidth). In this paper, the number of clusters was 3 at most, allowing a frequency gap between oscillators belonging to different clusters. We controlled the synchronous behavior of a small number of sources (30-60 sources) divided into clusters, by specifying a time-varying matrix of coupling coefficients for the corresponding Rössler oscillators. Coupling coefficients between all oscillatory sources belonging to an active cluster were chosen so as to ensure synchronous behavior. Similarly, synchrony between two clusters was controlled by specifying strong coupling coefficients between all oscillators from both clusters. As a result, the synchronous behavior within and between clusters of sources was entirely known. The arbitrary amplitude of the synchronized sources were set to five times that of the background sources during synchronization periods. We call this ratio the Signal to Interference Ratio (SIR). Typical sizes of the active clusters were 20 to 30 sources (approximately  $12\text{ cm}^2$ ).

## 2.6 Results

### 2.6.1 Simulated data sets

As described in section 2.5, two distant clusters of synchronous sources were simulated on the cortical mesh and resulting activity was propagated on 56 EEG sensors. A subset of the resulting waveforms and the superimposed ridge maps of all sensors are displayed in Fig. 2.3. From these simulated EEG signals, 13 datasets with decreasing SNR (20dB to -2dB) were generated by adding white noise to the propagated signals.

We applied both the targeted and the non-targeted source reconstruction on each dataset and reconstruction accuracy was measured using the unbiased estimate of the Area Under the Curve (AUC) method introduced by Grova *et al.* (2006). This method measures performance on source reconstruction by taking into account both the amplitude and extent of sources, thus providing an unbiased performance index. As shown in Fig. 2.4, the targeted reconstruction

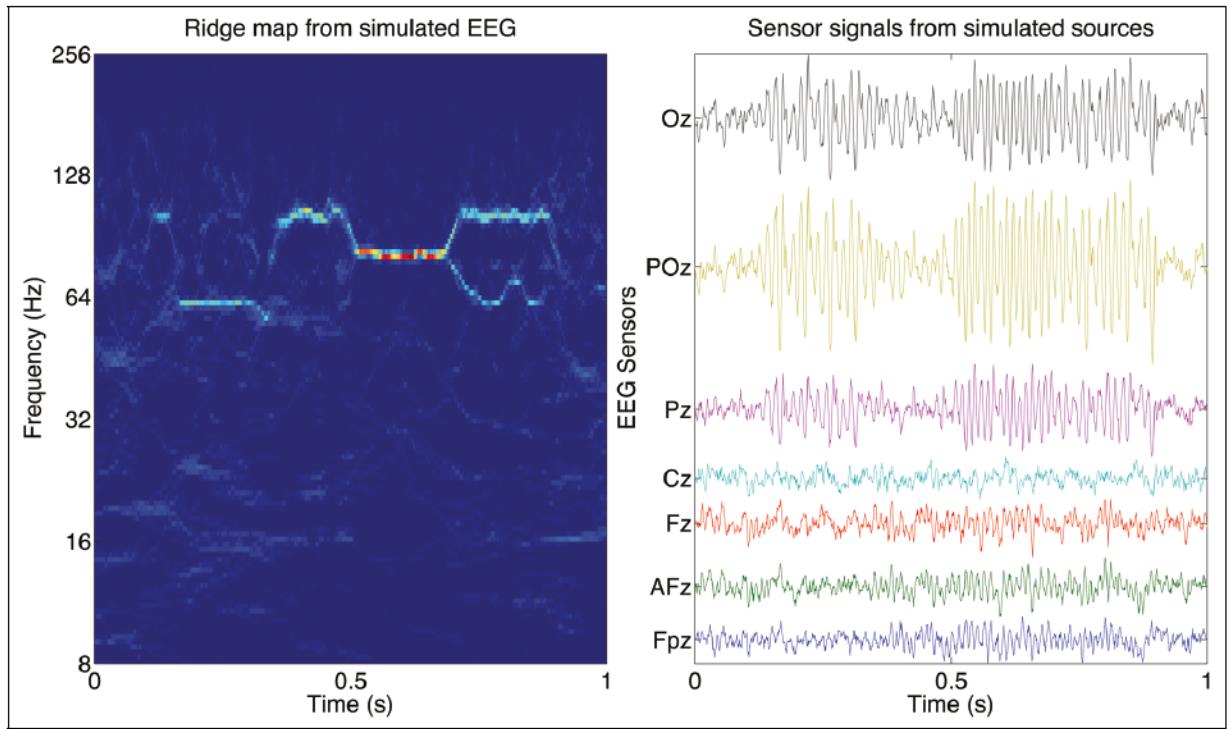


Figure 2.3 Simulation of two sets of oscillatory sources using coupled Rössler oscillators (a) associated scalp EEG on central electrodes (b)

outperformed the non-targeted one for most noise levels and source configurations (each row corresponds to a source configuration, each column to a noise level). Note that lower noise levels are not represented in Fig. 2.4 as the AUC values become less than 0.6 on average for both algorithms (non-overlapping notches indicate significant difference between medians with  $p < 0.05$ ).

In addition, our results show that the choice of inverse problem solver has an important impact on source localization accuracy. Indeed, the targeted approach was more accurate using the MEM than using the Weighted Minimum Norm (WMN) was implemented as described in Lin *et al.* (2006), regularization parameter was optimized by minimizing the error of the WMN with respect to simulated activity). At high SNRs, even the non-targeted approach with MEM yields better results than the targeted approach using WMN. However, at low SNRs, the filtering operated in the targeted approach seems to stabilize the performance of the WMN, as it is more accurate than the non-targeted approach using MEM.

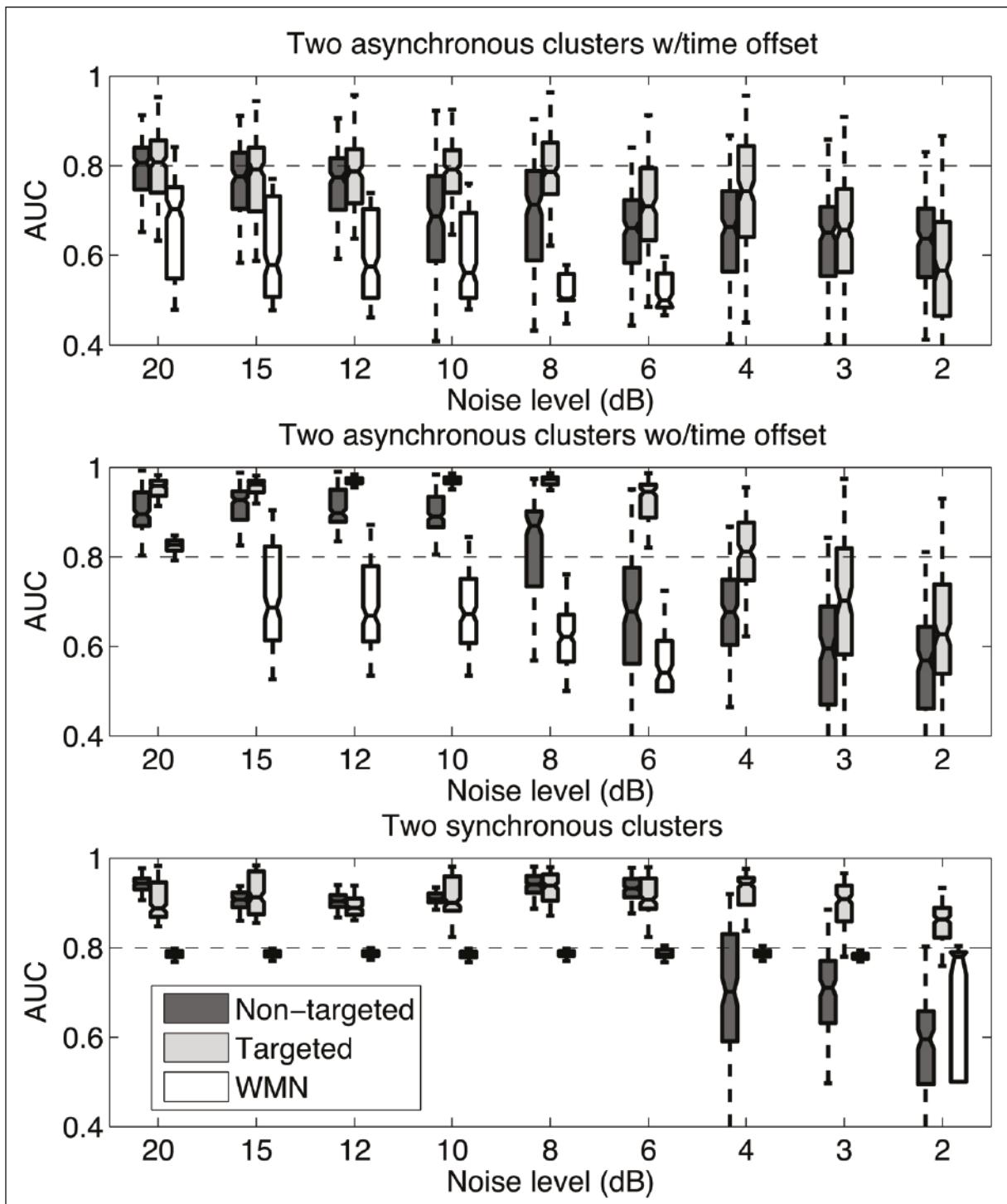


Figure 2.4 Unbiased estimated of the Area Under the Curve from the comparison of reconstructed synchronous sources vs actual ones

It is also noteworthy that source configuration has a direct impact on the algorithms accuracy. When the clusters are asynchronous (either simultaneously active or not), the performance of both algorithms is poorer than when clusters are synchronous. An example of source reconstruction, around  $t = 0.6s$  (32 samples), for one source configuration is displayed in Fig. 2.5, based on the simulated source background activity from Fig. 2.2 and synchronous source activity depicted in Fig. 2.3b. in Fig. 2.3b) (two synchronous clusters). Simulated sources configuration, non-targeted source reconstruction and targeted source reconstruction are depicted respectively in (a), (b) and (c). The average of all PLVs between sources from different clusters is shown with thick colored arcs connecting sources with highest magnitude within each cluster. PLVs between sources within patches are shown in thinner arcs.

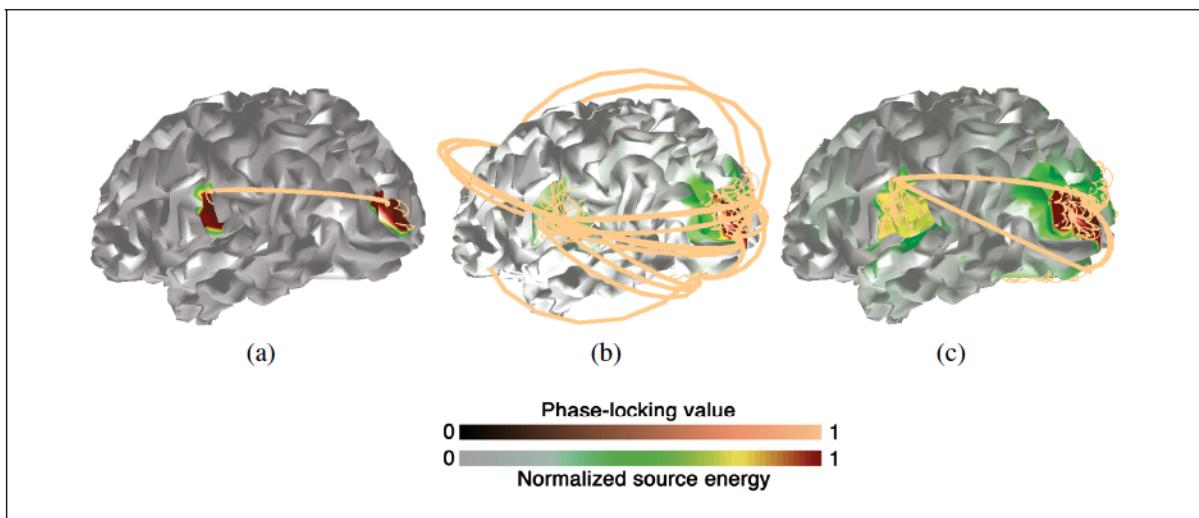


Figure 2.5 Source reconstruction of simulated EEG data as obtained with a realistic simulation of 2 clusters of synchronous sources

A series of experiments was also performed on three simulated synchronous clusters. Figs. 2.6, 2.8, and 2.7 show the sensor ridge map for the simulated signal, the localization performance and an example of reconstruction for the two algorithms, respectively. In this specific case, the non-targeted approach failed to reconstruct the three active clusters at 12dB (c), while the targeted approach localized sources appropriately with 15dB (b) and 12dB (d).

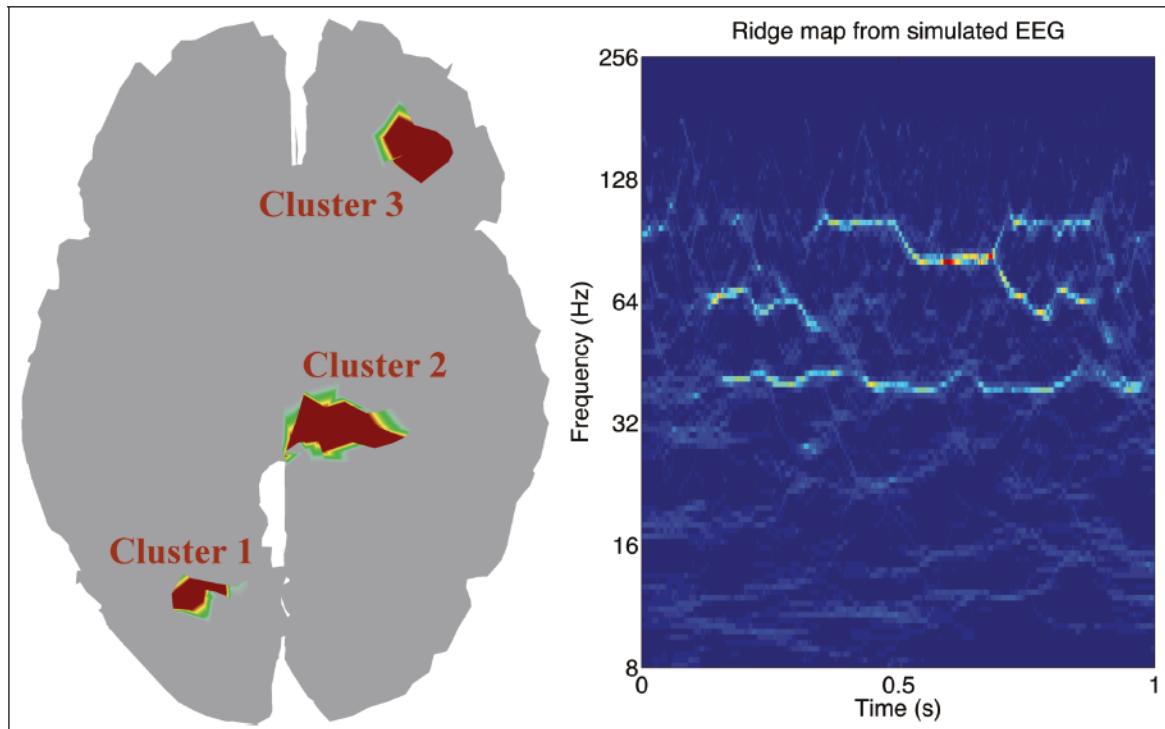


Figure 2.6 Simulation of three clusters of synchronized oscillatory sources

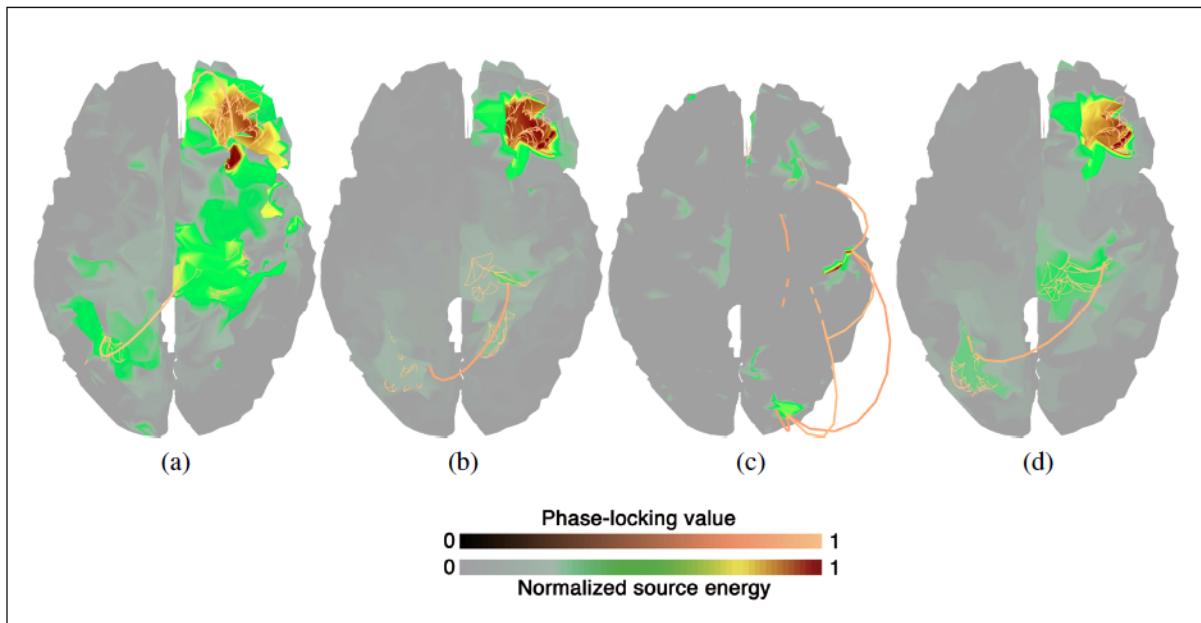


Figure 2.7 Source reconstruction of simulated EEG data as obtained with the realistic simulation of 3 clusters of synchronous sources, as show in figure 2.6

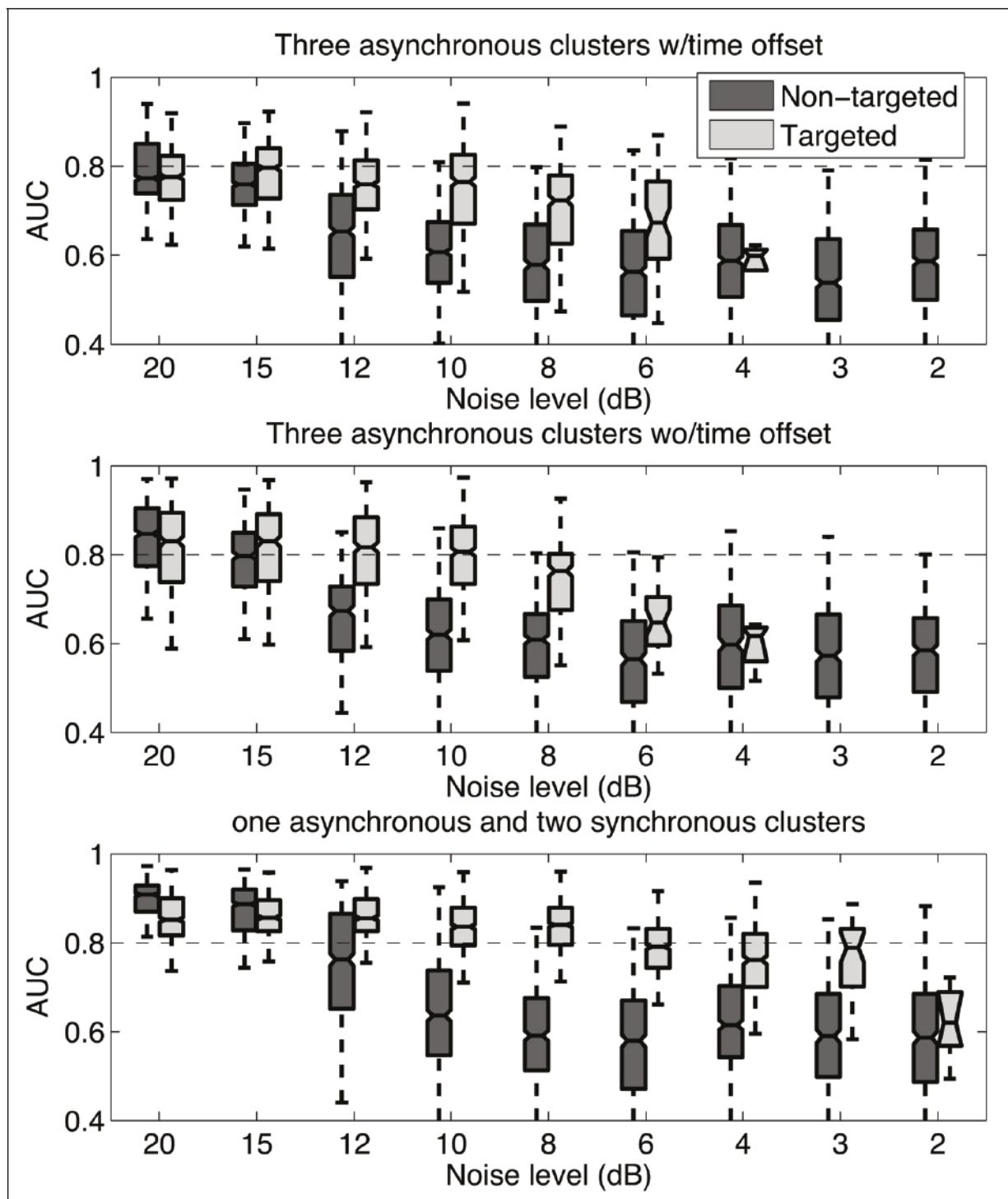


Figure 2.8 Unbiased estimate of the Area Under the Curve from the comparison of reconstructed synchronous sources vs the simulation displayed in figure 2.6

## 2.6.2 Real data sets

In order to illustrate the performance of both source reconstruction approaches, we applied the targeted and the non-targeted source reconstructions on a dataset recorded during a visual perception task with control subjects. During this task, high contrast monochrome faces (Mooney faces) were presented either upright or upside-down. Upright Mooney faces are easily perceived as faces while inverted ones are generally not perceived as faces. Data was first filtered in the gamma-band between 30Hz-100Hz in the Fourier domain, then we reconstructed synchronous source activity during the time frame (200-500ms post stimulus) of gamma-induced response to faces (Rodriguez *et al.* (1999)). Source reconstruction was performed in Brainstorm using the template head model, for which the gain matrix was computed using a 3-shell spherical model. The objectives of this source reconstruction were : 1) to identify functional networks underlying face perception and 2) to uncover the dynamical state of this network when no perception is achieved.

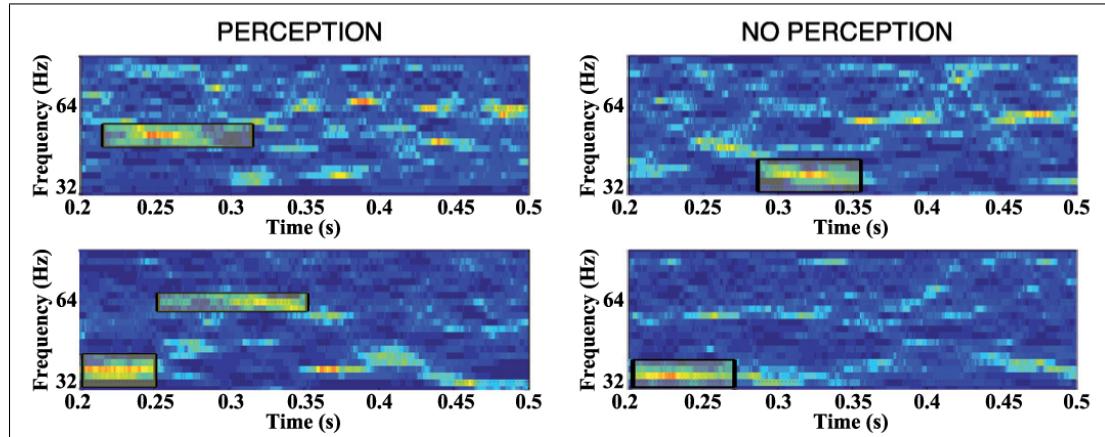


Figure 2.9 Multivariate ridge maps of two trials with face perception and two trials without face perception in the gamma-band on the Mooney task

Figs. 2.9 shows the ridges extracted from 2 trials in each condition, the black boxes in the ridge maps indicating the ridge lines that survived statistical thresholding. Figure 2.10 show reconstruction results on these two trials for one participant only. As shown by our results, targeted source reconstruction for face-perception condition identifies clearly two highly synchronized

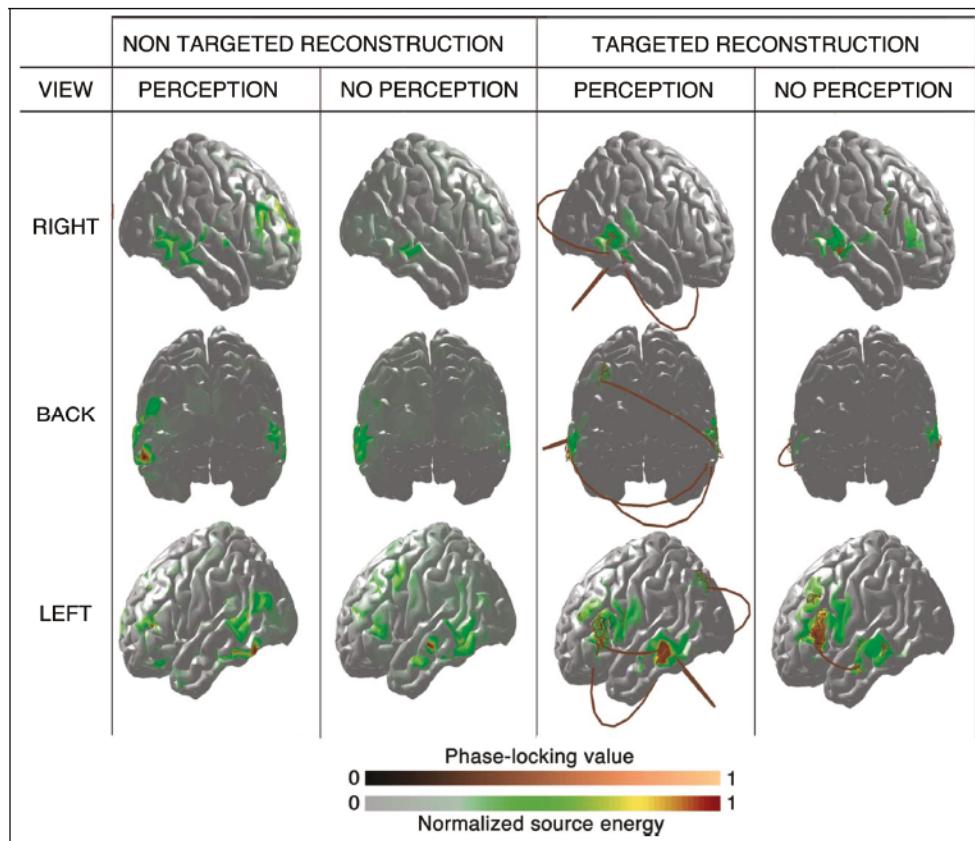


Figure 2.10 Source reconstruction of the ridges extracted from the 2 trials shown on figure 2.9 using non-targeted (left) and targeted (right) approaches

( $PLV > .7$ ) bilateral occipito-temporal sources covering the caudal inferior temporal gyrus (cITG) and a source in the middle frontal gyrus (MiFG). These sources were identified by a recent study using source reconstruction of magnetoencephalographic recordings during a similar face perception task (Grützner *et al.* (2010)). During the no-perception condition, reconstructed sources were more numerous and diffuse than for the face perception condition, their energy was lower (-20% on average) and synchrony among them was slightly lower (-5%). In turn, sources found by the non-targeted approach had very low energy and were hardly synchronized ( $PLV < .05$ ) as compared to the sources found by the targeted approach, although having quite similar spatial distributions. These results suggest that the targeted approach is much more efficient at identifying the functional neural networks from realistic datasets.

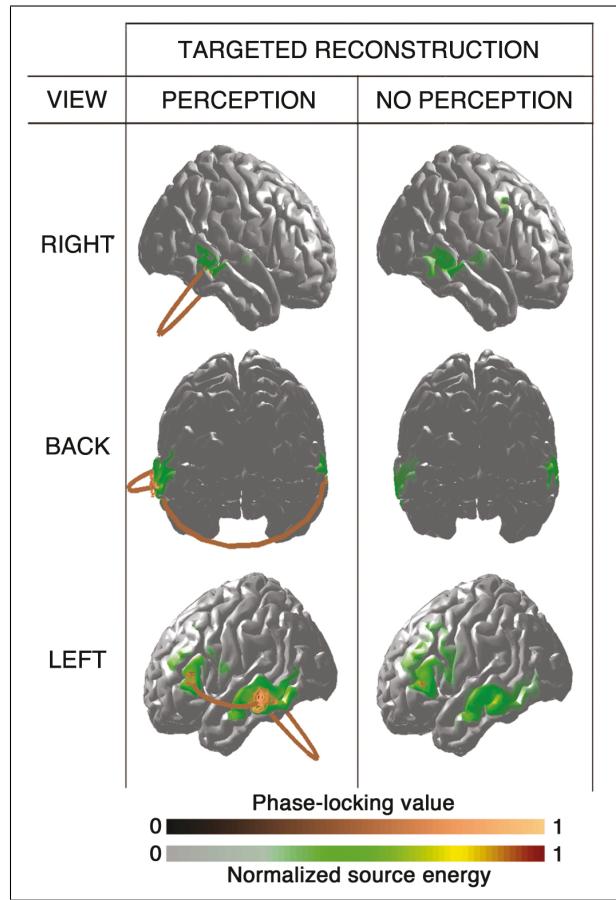


Figure 2.11 Source reconstruction of ridge signals extracted from 30 trials of each condition from the real dataset using targeted source reconstruction

In order to further assess the ability of the targeted approach to contrast the two conditions (face perception vs no perception), we applied our algorithm on a larger set of trials (30 trials for each condition). It is noteworthy that this analysis could not be realized using non targeted source reconstruction due to excessive time consumption. As shown in Fig. 2.11, reconstructed sources are located bilaterally in the cITG and the left MiFG. These sources were mildly synchronized ( $PLV > .5$ ) on the face perception condition while on the no perception condition their energy was lower (-20% on average) and synchrony among them was weaker ( $PLV < .3$ ). These results suggest that the targeted source reconstruction allows efficient characterization of dynamical states of functional neural networks under different experimental conditions. Future work on these experimental data will focus on interpreting targeted source reconstruction results in the light of underlying neurophysiological hypotheses. Ridges extraction and thre-

sholding were also carried out in the beta and alpha frequency bands after proper temporal filtering. Interestingly, we found a very similar source topography and network connectivity in the beta band, mainly in the higher end ( $> 20\text{Hz}$ ). However, there was no difference in functional connectivity between experimental conditions. In turn, in the alpha band, we found a different source topography. Occipital sources are more active and synchronous with temporal sources and qualitatively higher connectivity in the perception condition than in the no perception condition (data not shown).

## 2.7 Discussion

We see two main advantages of the targeted reconstruction approach for the recovery of synchronous networks, both related to the use of the multichannel wavelet ridges on sensors signal. We note here that although our work focused on EEG signal, it is equally adapted to the analysis of MEG signals. The first advantage is the complexity reduction when processing the EEG data, in which synchronous events have a sparse distribution. Wavelet ridges being a sparse representation of the synchronous components in a signal, our approach achieved a tenfold reduction in processing time on average for our implementation. This is significant when processing long multichannel signals. Furthermore, the localization results presented in section 2.6.1 indicate that excellent localization of synchronous brain regions can still be achieved at medium and high SNR, even though the processing time is greatly reduced. Sparsity of multivariate ridges representation is also a potential asset for performing more elaborated analyses of brain synchronous activity, such as cross-frequency synchrony. Indeed, it was proposed that interactions among functional networks might be mediated by modulator regions oscillating at lower frequency (Varela *et al.* (2001)).

The second advantage highlighted in the previous results is the performance with respect to noise. The noise introduced in the data is backpropagated onto the sources with the non-targeted approach, whereas a significant amount of noise is removed with the non-linear filtering achieved by the ridge-based targeted approach. In addition, although not shown by our simulations, the targeted approach is theoretically immune to large electrical artifacts, such as produced by eye movements (Yuval-Greenberg *et al.* (2009)) or muscular contractions.

Indeed, as such artifacts show a broadband power spectrum with maximal energy in the very low frequency bands, they produce ridges only in those frequency bands. This is especially relevant to M/EEG data, for which routinely used temporal filtering preserves artifact-related oscillations in frequency bands of interest (Bénar *et al.* (2010)).

On the basis of non-targeted vs targeted reconstruction, MEM and the more conventional minimum norm approach are fairly equivalent, yielding better results with the targeted method. However, as already demonstrated in Grova *et al.* (2006), the MEM still outperforms the minimum norm in localizing sources. We note here that only localization accuracy was assessed, and future work will focus on the accuracy of synchrony quantification among reconstructed sources. One interesting aspect of the targeted approach is that source localization accuracy is dependent upon the global degree of synchrony among cortical sources. This point is clearly illustrated in Fig. 2.4, showing that when there is a large number of pairwise synchronies among sources, this activity is more dominant on the sensors, thus better source reconstruction is achieved. Although a relatively few number of cortical patches was simulated in this work, the MEM model is based on a parcellation of the cortex into around one hundred parcels, and according to empirical observations it can reasonably reconstruct distributed networks of around 10 patches.

Another interesting point raised from this work was the behavior of the MEM reconstruction algorithm, which managed to produce meaningful results in terms of localization and phase information, in spite of the separate processing and recombination of the real and imaginary parts of the ridge-based signal estimates. Indeed, the MEM method being nonlinear, it is not trivial that this recombination would have produced anything meaningful. However, it appears from the results presented that the MEM is robust enough to retain amplitude and phase information even when processed separately.

Finally, we note that the data-driven threshold for selecting significant ridges assumes that the baseline has no significant synchronous events. Such assumption may fail if, for example, resting state networks are active during the baseline, as they were shown to be associated with activity in various frequency bands of the EEG.

## 2.8 Conclusions

In this paper, we presented a new source reconstruction algorithm targeting synchronous cortical sources. It is noteworthy that our approach allows a faithful estimation of synchronous brain dynamics, as it achieves source reconstruction only when synchrony is actually present among EEG signals. In addition, by exploiting a sparse representation of the data, namely the wavelet ridges, complexity and processing time are much reduced by our approach. Finally, our approach offers promising preliminary results for studying functional brain networks as our results on real data are similar to those reported in the literature, although based on a considerably smaller dataset.



## CHAPITRE 3

### A TIME-FREQUENCY ANALYSIS OF CORTICAL GENERATORS OF SLEEP SPINDLES FROM MEG-EEG RECORDINGS

Younes Zerouali<sup>1</sup>, Jean-Marc Lina<sup>1,2</sup>, Zoran Sekerovic<sup>3,4</sup>, Jonathan-Godbout<sup>3</sup>,

Jonathan Dubé<sup>3,4</sup>, Pierre Jolicoeur<sup>4</sup>, Julie Carrier<sup>3,4</sup>,

<sup>1</sup>École de Technologie Supérieure, Université du Québec, Montréal

<sup>2</sup>Centre de Recherches Mathématiques, Université de Montréal

<sup>3</sup>Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur, Montréal

<sup>4</sup>Département de Psychologie, Université de Montréal

Article soumis à la revue *Frontiers in Brain Imaging Methods*, le 27 janvier 2014

#### 3.1 Abstract

Sleep spindles are a hallmark of NREM sleep. They result from a widespread and synchronous thalamo-cortical loop generating an oscillatory burst at about 14 Hz with a spindle-like amplitude envelope. We investigated whether patterns of functional connectivity among cortical generators can help to characterize brain activity during spindles. We developed a wavelet-based approach aimed at imaging the synchronous oscillatory networks from simultaneous MEG-EEG recordings. First, we detected spindles on the EEG and extracted the corresponding synchronous MEG activity under the form of an analytic ridge signal. Secondly, we performed source reconstruction of the ridge signal within the Maximum Entropy on the Mean framework, yielding a robust estimate of the cortical sources producing observed oscillations. Lastly, we quantified functional connectivity among cortical sources using phase-locking values. We show, for the first time, dynamic patterns of functional connectivity as a function of time-frequency spindle features. Earlier synchrony during spindles was associated with short-range and intra-hemispheric long-range connectivity whereas later synchrony was mainly associated with global long-range synchrony. Moreover, we show that dynamic functional connectivity patterns are also tied to the frequency of synchrony. Robust connectivity emerged only when

earlier synchrony involved fast oscillations or later synchrony involved slow oscillations. We propose that the observed connectivity dynamics might be the functional support of brain plasticity and memory enhancement associated with sleep spindles.

### 3.2 Introduction

It is believed that the characteristic patterns of spontaneous bioelectrical activity that occur during sleep, originating either from focal cortical regions or large-scale networks, reflect essential neural processes that modify the long-term functionality of the awake brain (e.g., brain plasticity, memory enhancement, see Walker et Stickgold (2006)). Among them, sleep spindles constitute a hallmark of non-rapid-eye movement (NREM) sleep. A spindle is a transient high-amplitude oscillation seen in the electroencephalogram (EEG), typically lasting approximately 500 to 1500ms within the sigma band (10 – 16 Hz). Sleep spindles reflect the sequential activation of the reticular and dorsal thalamic nuclei, followed by neocortical targets (Steriade *et al.* (1985, 1987)). Early animal research pointed at hyperpolarizing potentials in thalamic reticular (RE) nucleus as the neurophysiological trigger of spindle sequences (Steriade *et al.* (1987)). Subsequently, it was demonstrated that cortico-thalamic feedback is also crucial to initiate and terminate spindle oscillations (Destexhe *et al.* (1998); Bonjean *et al.* (2011); Golshani *et al.* (2001); Timofeev *et al.* (2001); Timofeev et Bazhenov (2005)).

Moreover, cortical synchrony is a key factor involved in sustaining spindle oscillations (Timofeev et Bazhenov (2005)). Neural modeling suggested that cortical feedback on RE cells could result in a large-scale synchronous network of spindle oscillations over the cortex (Destexhe *et al.* (1998)). Thalamo-cortical synchronous oscillations (12-14 Hz) were subsequently measured *in situ* in cats (Timofeev et Bazhenov (2005)). It was further observed that termination of a spindle is characterized by dissimilarity of responses in many cortical and thalamocortical neurons (Timofeev *et al.* (2001)), which suggests that cortical desynchronization may be a mechanism for the termination of the spindle sequence (Steriade *et al.* (1998)).

In EEG recordings, the mean frequency of spindles varies across the scalp. Spindles are usually slower at more anterior sites ('slower' spindles : 11 – 13 Hz) and typically faster at more poste-

rior sites ('faster' spindles : 14 – 16 Hz ; Jankel et Niedermayer (1985); Jobert *et al.* (1992)). Interestingly, Andrillon *et al.* (2011) showed that faster spindles observed at electrode Cz emerge usually around 500ms before the onset of slower spindles at frontal sites. It has been hypothesized that spindle frequency reflects dynamic properties of the neural networks involved (Bazhenov *et al.* (2002)) but this hypothesis has not been formally tested. The scalp topography of spindle frequency may reflect distinct neurophysiological processes (Timofeev et Chauvette (2012)). According to this suggestion, higher-frequency, earlier, spindles would reflect initial thalamocortical interactions, predominant in central regions ; whereas lower-frequency, later, spindles, would reflect secondary cortico-cortical interactions, spreading over frontal regions.

Recent studies also reported that intra-spindle frequency is not stable in time. For most spindles, the dynamics is characterized by a progressive frequency slowing, even at posterior EEG electrode sites (Schönwald *et al.* (2011)). When analyzing separately spindles with high and low frequency, Urakami (2008) showed the shift in frequency over time is well explained with two dipolar sources located deep in the postcentral and in the precentral regions, bilaterally. However, the synchronous neural networks involved in sleep spindles, and the dynamics of their deployment over time, have never been characterized.

In this article we present a new methodology to characterize the neural generators of EEG from the perspective of cortical synchrony as measured on MEG. Thus, we first measured synchrony in MEG recordings within a time window around spindles marked on the simultaneous EEG. MEG synchrony consists in transient synchronous events (SEs) during which activity recorded by a subset of sensors oscillate at the same frequency. There are two main reasons to consider MEG synchrony to understand cortical activity during EEG spindles. First, MEG recordings are spatially less corrupted with spurious correlations than EEG (reference electrode, spatial blurring from conduction on the scalp, volume conduction from distant sources). Second, the source localization of oscillatory patterns is more tractable in MEG, where an adequate model of data generation does not involve current propagation through inhomogeneous tissues. We localized and characterized the cortical generators of the synchronous MEG events from two features : 1) the distribution of power on the cortex and 2) the functional connectivity networks

of cortical regions. To do such analyses in a unified framework, dedicated to transient oscillatory patterns like spindles, we developed a novel approach based on analytical (i.e. complex) time-frequency representations of the data from which the information related to synchrony was extracted. We identified the neural generators related to this information extracted from the MEG recordings for each spindle. The complex signal thus inferred on the sources has both information about power (amplitude) and phase, from which coupling between sources could be estimated. In addition, the frequency at which synchrony occurred allowed us to distinguish fast and slow rhythmic components within spindles.

Using this approach, our main results are : 1) Eighty percent of EEG spindles showed at least one significant MEG synchronous event ; 2) within spindles, the central frequency of early synchronous activity was mainly distributed around 14 Hz (fast) whereas it is distributed around 12 Hz (slow) for late synchronous activity ; 3) early synchrony, no matter its frequency, emerges mainly from parietal regions whereas late synchrony emerges from a much broader set of regions, localized mainly in frontal, parietal, and occipital areas ; 4) overall long-range synchronization is lower for early than for late synchrony whereas short-range synchronization is higher for early than for late synchrony ; 5) the cortical network for late synchrony involved larger numbers of connexions (particularly interhemispheric) than for early synchrony.

### **3.3 Materials and methods**

#### **3.3.1 Protocol, MEG recordings, and anatomical MRI**

Brain activity of 8 healthy subjects was recorded during sleep, using simultaneous MEG and EEG for a maximum period of 90 min following a period of 26 hours of sleep deprivation (to insure a good probability of sleeping in the MEG laboratory). From this group, 5 young subjects were kept in the present study (see Table 1). Recordings were conducted at the Centre de Recherche en Neuropsychologie et en Cognition (CERNEC) of Université de Montréal using a 275 channel CTF-VMS whole-head magnetometer. Subjects arrived one hour prior to their habitual bedtime and stayed awake until two hours after their habitual wake time. During this sleep deprivation (under a research assistant supervision), subject was limited to reading or

surfing on the internet. The protocol was approved by the ETS ethics board and by the Comité d’Ethique de la Recherche of IUGM. Written informed consent was obtained from all subjects.

Tableau 3.1 Subjects’ information

Subject	Duration (mn)	Nbr. of EEG Spindles (Cz)	Nbr. Of MEG SEs	Comments
1	2x18	28	42	Short period of NREM sleep
2	4x18	228	N/A	Strong dental artefact (excluded)
3	3x18	109	195	Fragmented sleep
4	5x18	13	N/A	Too few spindles (excluded)
5			N/A	Older subject (excluded)
6	4x18	98	190	Spindles not well seen on Fz
7	3x18	37	210	
8	3x18	85	85	Low SNR

The MEG recordings were split into consecutive runs of 18 minutes. Sleep EEG was recorded simultaneously using 56 scalp electrodes referenced to the left mastoid with a CTF EEG system integrated with the MEG system. Electrodes were positioned using the 10-10 system. In addition, two electrodes were used to record the HEOG using a bipolar recording from electrodes at the outer canthi and two electrodes, one above and one below the left eye, were used to record the VEOG using a second bipolar channel. MEG and EEG were digitized at 1200 Hz with an antialiasing low-pass filter at 300 Hz (30 dB/Octave) and a high pass filter of about 0.02 Hz. MEG signals were de-noised using the CTF third-order synthetic gradiometer algorithm. The EEG was manually scored for sleep stages according to standard criteria (AASM manual, Iber *et al.* (2007)), and then spindles were visually detected using band-passed EEG (1-30Hz) on Cz.

A high resolution anatomical T1-weighted MRI scan was acquired at the Unité de Neuroimagerie fonctionnelle de l’Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal using a T1-weighted 3D MPRAGE Fast (slab : 160, voxel size : 1.0 x 1.0 x 1.2 mm, TR/TE : 2300/2.94ms, TI : 900, FOV : 256). A mesh representation of the cortical surface with 8000 vertices (sources) was extracted from the MRI scan for each subject using Brainvisa, Cointepas *et al.* (2001). The forward model  $G$  (see Section 2.4) that was used for the source localization was obtained from the realistic BEM model computed using OpenMEG (Gramfort *et al.* (2010)).

### 3.3.2 Wavelet analysis

We consider the continuous wavelet representation of the multivariate data  $M(t)$ ,

$$w^{(m)}(a, b) = \int_{-\infty}^{\infty} M(t) \overline{\Psi_{a,b}(t)} dt \quad (3.1)$$

with the wavelet defined as usual as

$$\Psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \Psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (3.2)$$

where  $\Psi(t)$  is a complex valued analytical wavelet of the Morse type (see Appendix).  $\Psi_{a,b}(t)$  is a short time oscillatory function scaled by factor  $a$  and translated in time by  $b$  samples. Each wavelet coefficient  $w^{(m)}(a, b)$ , where  $m$  refers to the data space, thus describes the oscillatory behavior of the signals  $M(t)$  at scale  $a$  and around time sample  $b$ . The scaling factor  $a$  was spaced along 256 scales, thus yielding a spectral resolution of  $\simeq 0.4\text{Hz}$  in the sigma band. It is noteworthy that this signal representation is highly redundant and neighboring wavelet coefficients are correlated. The next section describes how we can retrieve synchrony-specific information from such a redundant representation.

### 3.3.3 Synchrony in the time-frequency domain

From a signal representation in the time-frequency (t-f) plane, one can extract the instantaneous frequency by computing wavelet ridges (Mallat (2008)). Briefly, at each time sample  $b$ , we locate on this scalogram the frequency with maximal normalized energy, or 'ridge point'.

The frequency of these maxima is the instantaneous frequency in the signal. Contiguous ridge points along time are then chained into ridge lines (or segments)  $a = r(b)$  that reflect the oscillatory mode present in the data (Delprat *et al.* (1994)). As illustrated in Figure 3.1 with a simulated spindle (Figure 3.1a), the complex wavelet signal along the ridge (Figure 3.1c) mostly reproduces the original oscillatory signal (Figure 3.1d).

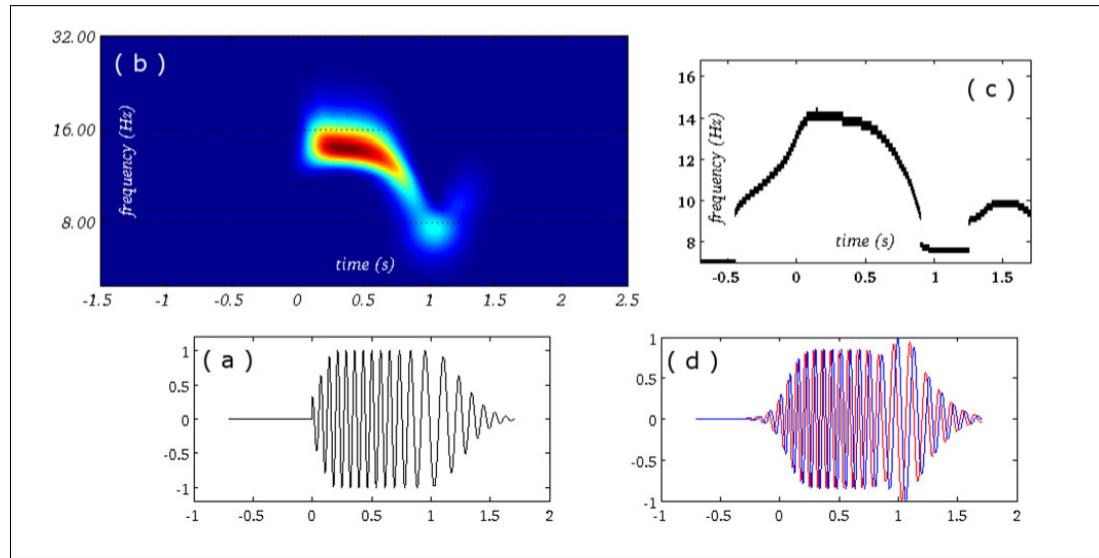


Figure 3.1 Example of wavelet ridge analysis on a simulated spindle

We extend this approach to multivariate (i.e., multichannel) MEG signals by extracting the instantaneous frequencies of all sensors and detecting overlapping ridge lines among sensors. Overlapping ridge lines  $r^{(m)}(t)$  are referred to as 'multivariate ridges' and they reflect common oscillatory modes, that is synchrony within recordings through frequency-locking between channels. The minimum number of overlapping ridges to be associated with a statistically significant synchronous event will be discussed in a subsequent part of the article. An example is shown in Figure 3.2. The global power map (Figure 3.2a) and the global ridge map (Figure 3.2b) are two different descriptors of spindle activity. From the latter ridge map, we extract a binary ridge map (c) that can exhibit a succession of synchronous events SEs, the first and last of which are termed respectively *early* and *late* SE.

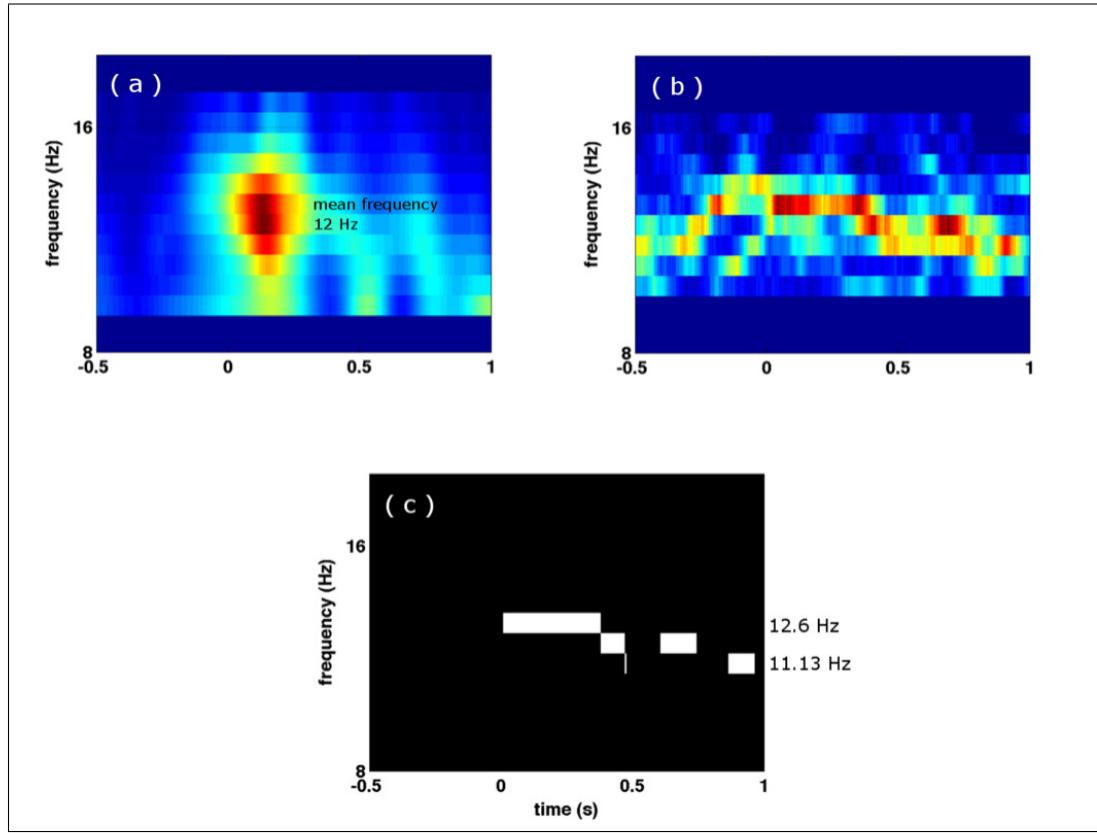


Figure 3.2 Analysis of a real spindle with wavelet ridges

Due to scale-free dynamics inherent to brain signals ( $1/f^\alpha$  spectrum), there is a bias in energy towards lower frequencies. We limit this effect by considering a relatively narrow frequency band (10-16 Hz). The final step in synchrony detection is to construct a new signal  $w_r^{(m)}(t)$  that consists in the wavelet coefficients of all  $N_s$  sensors lying along  $r^{(m)}(t)$  :

$$w_r^{(m)}(t) = w^{(m)}(t, r^{(m)}(t)) \quad (3.3)$$

This signal over the whole set of sensors is complex-valued and only exists during periods of synchrony between a subset of sensors. It cannot result from an a priori linear filtering followed with a linear Hilbert transform.  $w_r^{(m)}(t)$  is an oscillatory component of  $M(t)$  that exhibits synchronous cortical activity (Zerouali *et al.* (2011)). We will call such an oscillatory component a 'synchronous event' (SE). It is noteworthy that the number of SEs that can be extracted from  $M(t)$  can vary and even be null in the case underlying neural generators are

all asynchronous. We treat each spindle as a distinct event and quantify 4 characteristics of the SEs on a spindle-by-spindle basis : 1) the presence or absence of SEs, 2) the number of SEs, 3) the summed duration of the SEs, and 4) the onset time of the first SE.

### 3.3.4 Imaging cortical synchrony

Given a ridge signal  $w_r^{(m)}(t)$  of length  $T_r$ , we localize its cortical generators by solving the inverse problem associated with the following linear but ill-posed generative model :

$$w_r^{(m)}(t) = Gw_r^{(q)}(t) + \varepsilon_r(t) \quad (3.4)$$

where  $w_r^{(q)}(t)$  is the  $N_q * T_r$  analytic source signal to be estimated,  $\varepsilon_r(t)$  is noise and  $G$  is the  $N_s * N_q$  forward operator projecting source activity onto the sensors space. In the present work, the estimation of the  $N_q$ -dimensional  $w_r^{(q)}(t)$  is obtained through the Maximum Entropy on the Mean as developed by Amblard *et al.* (2004) and validated by Grova *et al.* (2006). It is noteworthy that  $w_r^{(q)}(t)$  is an analytic source signal, which provides access to the true phase of the sources. All code used for this article is interfaced with Brainstorm (Tadel *et al.* (2011)) and distributed as an open-access toolbox.

### 3.3.5 Group-level synchronous networks

In order to perform group analyses, we first projected the time courses  $w_r^{(q)}(t)$  from the individual anatomy space onto the MNI brain template using routines implemented in Brainstorm. We characterized source activity inferred from the SEs under two different perspectives : 1) the power, proportional to the square of the amplitude of source activity during a SE, and 2) the connectivity, to infer functional networks emerging through phase synchrony. These two properties on the sources are complementary by definition, since phase synchrony and power are independent. We note here that while power during SEs was computed at the source level, phase synchrony addressed connectivity within and among 88 parcels, each including around 200 sources ( $227 \pm 136$ ). For that purpose, we performed an initial clustering of cortical sources into 88 parcels derived from the Tzourio-Mazoyer anatomical atlas (supplementary

figure 3.3, color-coding indicates brain lobes : frontal (red), parietal (blue), temporal (cyan), medial (green) and occipital (orange)). We computed both short-range and long-range connectivity based on these parcels. Short-range connectivity was computed as pairwise source connectivity within each parcel, whereas long-range connectivity was computed using local average signals within parcels.

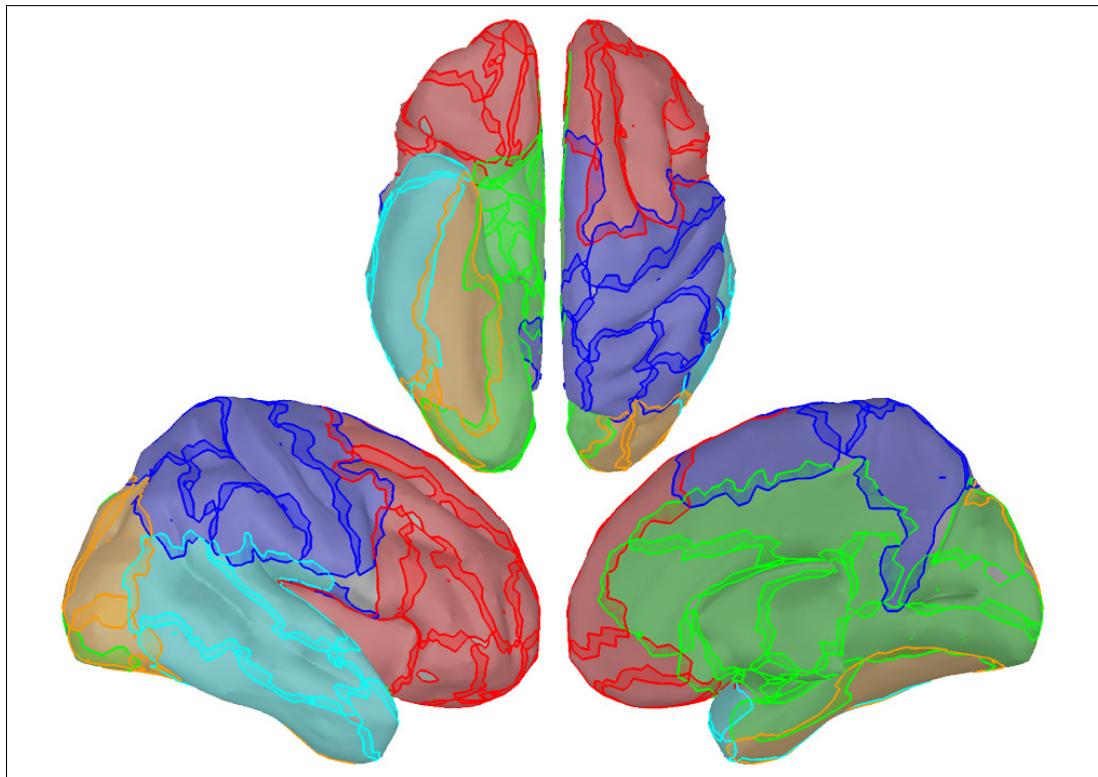


Figure 3.3 Cortical parcels derived from the Tzourio-Mazoyer atlas and registered with the MNI template for the computation of large-scale functional connectivity

### 3.3.5.1 Power of synchronous sources

We quantified the source power underlying early and late SEs of each spindle separately and for each subject. First, we computed the mean energy  $E^{(q)}$  for each SE  $r$ , for subject  $s$  :

$$E_{r,s}^{(q)} = \frac{1}{T_r} \sum_{t=1}^{T_r} |w_{r,s}^{(q)}(t)|^2 \quad (3.5)$$

where  $T_r$  is the number of time samples in SEs. Given that wavelet coefficients  $w_{r,s}^{(q)}(t)$  are mainly 0-mean fluctuations,  $E_{r,s}^{(q)}$  can be seen as the variance in SEs. We also compute the mean energy  $E_{b,s}^{(q)}$  of the sources along ridges b located during a baseline period (-1.5 s to -0.5 s before EEG spindle marker). The Null Hypothesis (H0) in our statistical test was that source power has the same distribution during SEs ( $E_r^{(q)}$ ) than during baseline ( $E_b^{(q)}$ ). We assessed this hypothesis using Fischer's test on the group statistic  $\bar{F}$ . For each subject  $s$ , we ran 100 iterations where we selected a subset  $R_{i,s}$  of 12 SEs, and a subset  $B_{i,s}$  of 12 ridges in the baseline periods to compute the F-statistic as follows,

$$F_{i,s} = \frac{\sum_{r \in R_{i,s}} E_{r,s}^{(q)}}{\sum_{r \in B_{i,s}} E_{r,s}^{(q)}}, \quad i = 1, \dots, 100 \quad (3.6)$$

Given that our subjects displayed at least 42 SEs (see Table 1), we could generate on average  $160 \pm 64$  unique subsets  $R_{i,s}$  and  $B_{i,s}$ . The average F-statistic for each subject  $\bar{F}_s$  was then computed as the mean over 100 values of  $F_{i,s}$ . Finally, we averaged the individual statistics  $\bar{F}_s$  in order to obtain the group-level average statistic  $\bar{F}$ . We then derived the threshold  $F_{(12,12)}^T = 21.02$  such that any  $\bar{F} > F_{(12,12)}^T$  is statistically significant at a Bonferroni-corrected 5% level.

### 3.3.5.2 Phase-locking of synchronous sources

At this point, we pooled source reconstructions for all ridges and subjects, so  $r$  was not subject-specific. We then computed pairwise synchrony  $\xi$  during ridge  $r$  between parcels  $i$  and  $j$  using :

$$\xi_{i,j}^{(r)} = \left| \frac{1}{T_r} \sum_{t=1}^{T_r} \frac{w_{r,i}^{(q)}(t) \overline{w_{r,j}^{(q)}(t)}}{|w_{r,i}^{(q)}(t)| |w_{r,j}^{(q)}(t)|} \right| \quad (3.7)$$

where  $T_r$  is the length of ridge  $r$  and  $\overline{w_{r,j}^{(q)}(t)}$  denotes the complex conjugation of  $w_{r,j}^{(q)}(t)$ . This definition of synchrony is equivalent to the phase-locking value by Lachaux *et al.* (1999) and provides added robustness to round-off error. For each pair  $(i, j)$ , we computed  $R$  synchrony values, where  $R$  was the total number of ridges. For simplicity, we explain the synchrony computation and thresholding for a single pair of regions, but the same computations were

performed for all pairs. We assessed the statistical significance of synchrony strength using a non-parametric approach aimed at estimating the distribution of estimated synchrony under the Null Hypothesis, for each pair of parcels  $(i, j)$ . To do this we used a shuffling approach by randomly permuting the identity of ridges, thus yielding :

$$\xi_{i,j}^{(r,u)} = \left| \frac{1}{T_r} \sum_{t=1}^{T_r} \frac{w_{r,i}^{(q)}(t) \overline{w_{u,j}^{(q)}(t)}}{|w_{r,i}^{(q)}(t)| |w_{u,j}^{(q)}(t)|} \right| \quad (3.8)$$

where  $r \neq u$  and  $T = \min(T_r, T_u)$ . By permuting all ridges, we constructed  $R$  shuffled values  $\xi_{i,j}^{(r,u)}$ . We repeated this operation 100 times in order to ensure statistical robustness of our null hypothesis. The null hypothesis was that the distribution of phase-synchrony within a given ridge was equivalent to that generated from random combinations of the signals across ridges. The distribution of  $\xi_{i,j}^{(r)}$  was then compared to the distribution under the null hypothesis and we derived a statistical threshold using the false discovery rate technique (see supplementary figure 3.4 for an illustration ; we chose to set the FDR threshold at 5%, which amounts to tolerate 5% false positives). This technique consists in finding the synchrony value  $\xi_{i,j}^T$  that ensures an arbitrary false positive rate (herein set to 5%). First, PLV scores  $\xi_{r,i,j}$  were transformed to  $z_{r,i,j}$  using Fischer's transform  $z_{r,i,j} = 0.5[\log(1+\xi_{r,i,j}) - \log(1-\xi_{r,i,j})]$ . Then, we averaged over  $r$  to obtain the average z-scores  $z_{i,j}$ , that were then inverse z-transformed to  $\xi_{i,j} = e^{2z_{i,j}-1}/e^{2z_{i,j}+1}$ . Finally, we consider regions pair  $(i, j)$  as being significantly synchronous if the average across ridges of  $\xi_{r,i,j}$  is at least  $\xi_{i,j}^T$ .

### 3.4 Results

#### 3.4.1 MEG synchrony during spindles (ridges in sensor time-frequency results)

Figure 3.5 shows a number of descriptive statistics for the SEs observed at the MEG sensor level. More than 80% of EEG spindles for each subject had at least one significant MEG SE and the average was 92% (see Figure 3.5a). We note that synchrony was mostly sampled with 2 ridges per spindle for subjects 1, 3, 6, and 8 (Mean =  $1.7 \pm 1.1$ ), while subject 7 had an average

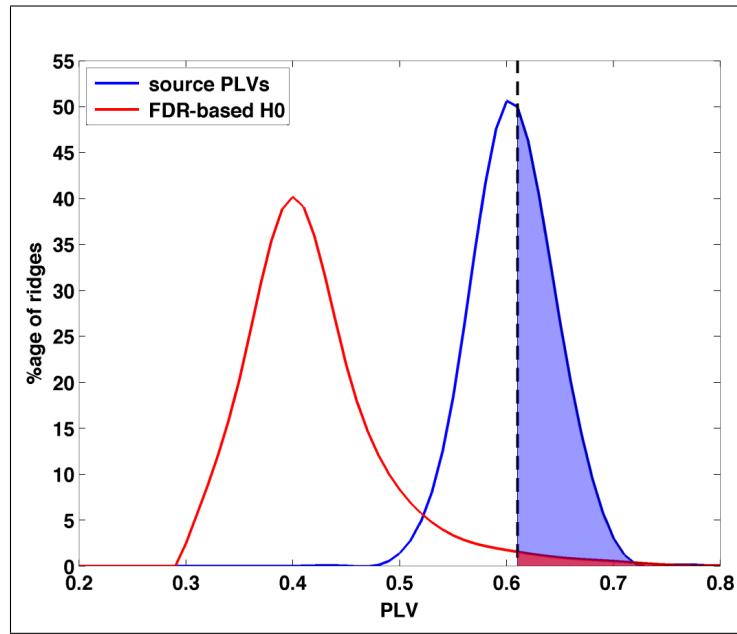


Figure 3.4 Example of FDR statistical thresholding of the distribution of PLVs during a SE (blue) using the distribution of PLVs during baseline signal (red)

of about 5 ridges per spindle (Mean =  $4.9 \pm 3.0$ ) (see Figure 3.5b). Ridges had a median duration of about 500 ms, which did not vary much across subjects, as shown in Figure 3.5c.

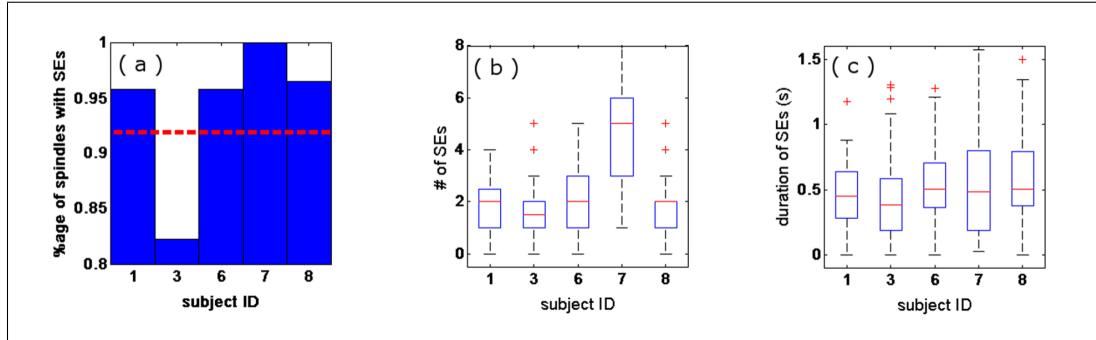


Figure 3.5 Results for Synchrony Events (SE) in MEG sensor data during spindles

### 3.4.2 Timing of MEG synchrony during spindles

We examined when MEG ridges were first observed within spindles. Figure 3.6 shows the relative frequency of onset times. First SE from all spindles were pooled and using a probability

density function, we computed their onset time with respect to EEG spindle marker at Cz. We observed that synchrony is mainly initiated roughly between 250 ms before and 400 ms after EEG marker, with a main peak on the distribution at 110 ms.

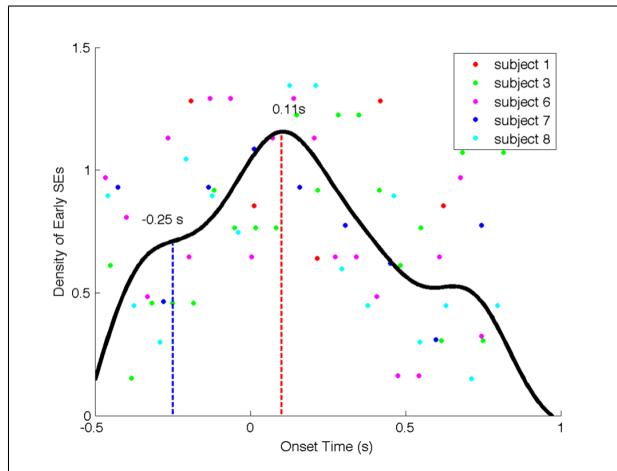


Figure 3.6 Probability density plot of the onset time of the first synchrony event (SE) in MEG relative to the spindle onset time at Cz in the EEG, for each participant

### 3.4.3 Central frequency of synchrony in spindles

Figure 3.7 shows the distribution of central frequencies of all MEG SEs within EEG spindles (dashed line). The central frequency is here defined as the average instantaneous frequency along a SE. The distribution is bimodal with a main peak centered at 13.9 Hz and a lower peak around 11.5 Hz. Note that the spectral resolution of this analysis was limited to  $\tilde{0.4}$  Hz due to the discrete and inhomogenous (i.e., with exponentially-spaced spectral bins) wavelet scaling. Taking into the spectral resolution of the analysis, we can state that the main frequency mode for MEG synchrony is between 13.4 Hz and 14.3 Hz, and the lower mode is between 11.1 Hz and 11.9 Hz. Among all SEs, we select subsests of early and late events. Interestingly, the central frequency of early SEs, which are the first detected ridges relative to spindle onset, is mainly distributed around 14 Hz (blue curve). On the other hand, the central frequency of late SEs, which are the last detected ridge, is mainly distributed around 12 Hz (red curve).

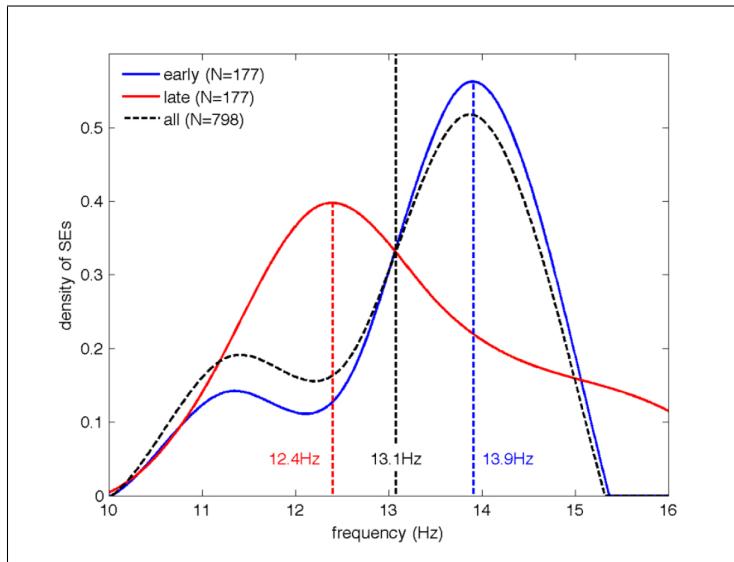


Figure 3.7 Distribution of the central frequency of all SEs (dashed line), early SEs (blue line), and late SEs (red line)

#### 3.4.4 Activation maps

Figure 3.8 illustrates cortical activations associated with SEs that take place either early, or late relative to spindle onset. These maps are displayed using Otsu's visualization threshold and allow a qualitative description of cortical activity linked to synchrony (Otsu (1979)). We can see that cortical energy is mainly distributed over parietal regions, bilaterally, for early synchrony. On the other hand, cortical energy is more broadly distributed for late synchrony and spans frontal, parietal, temporal, and occipital regions. It thus seems that cortical synchrony during spindles is initiated in fairly focal parietal regions and extends progressively to further regions.

As was shown in Figure 3.7, the central frequency of early synchrony is mainly high but it can be low, and the reverse is true for late synchrony (mainly low, but can be high). Thus, the observed differences in cortical activation could either be due to the timing (early vs. late) or the frequency of synchrony (low vs high) of synchrony. In order to disentangle the effects of these two factors, we pooled SEs with respect to each combination of timing and frequency. We first verify that, based only on the chronology of the synchronous events for each spindle,

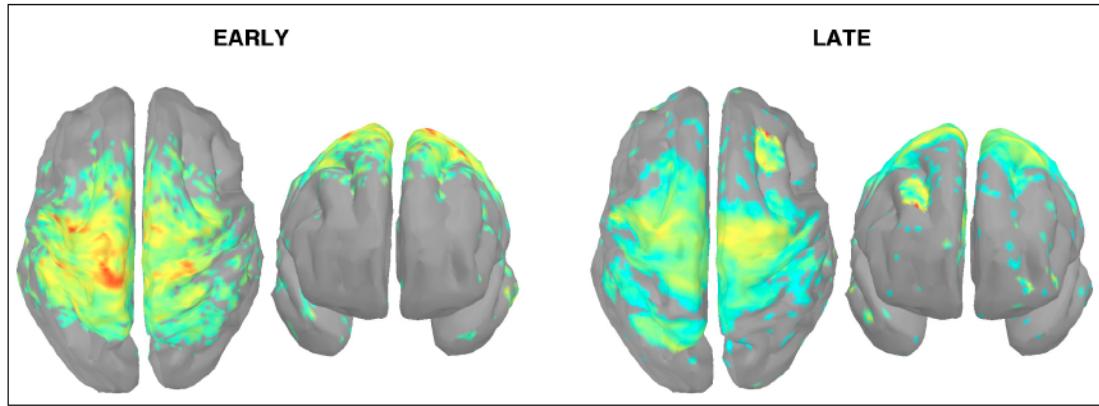


Figure 3.8 Activation maps associated with early (upper left) and late (upper right) SEs displayed with Otsu 's threshold for easier visual comparison

the distribution of the early and late events will sample unambiguously the early and late part of the spindles. This is shown in Figure 3.9 (left).

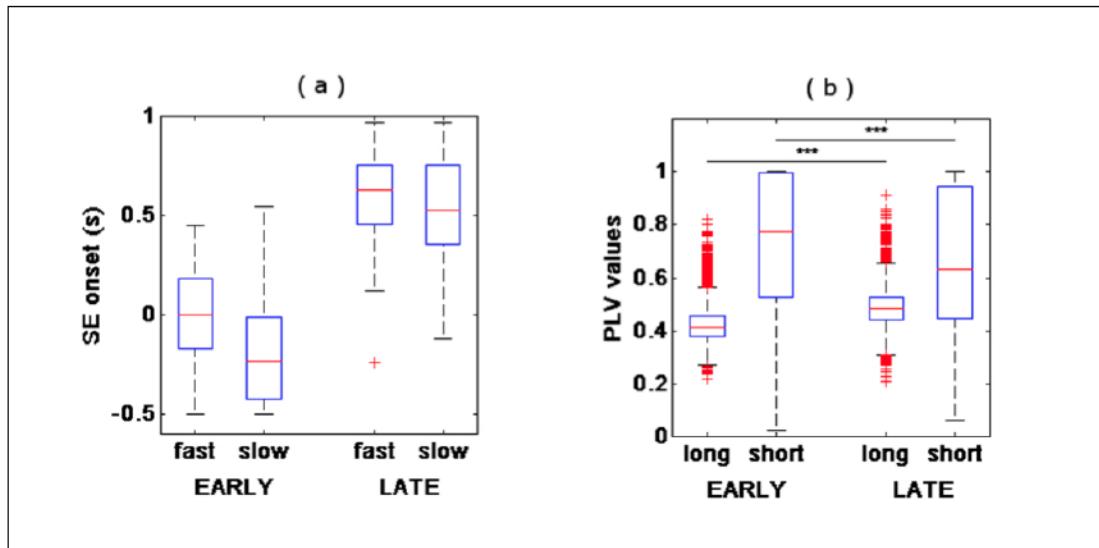


Figure 3.9 Onset time descriptive statistics (left) and functionnal connectivity statistics (right) for early or late events, with fast or slow oscillations

Using this approach, results in Figure 3.10 suggest that early synchrony, no matter its frequency, emerges mainly from parietal regions. In addition, late synchrony emerges from a much broader set of regions, localized mainly in frontal, parietal, and occipital areas.

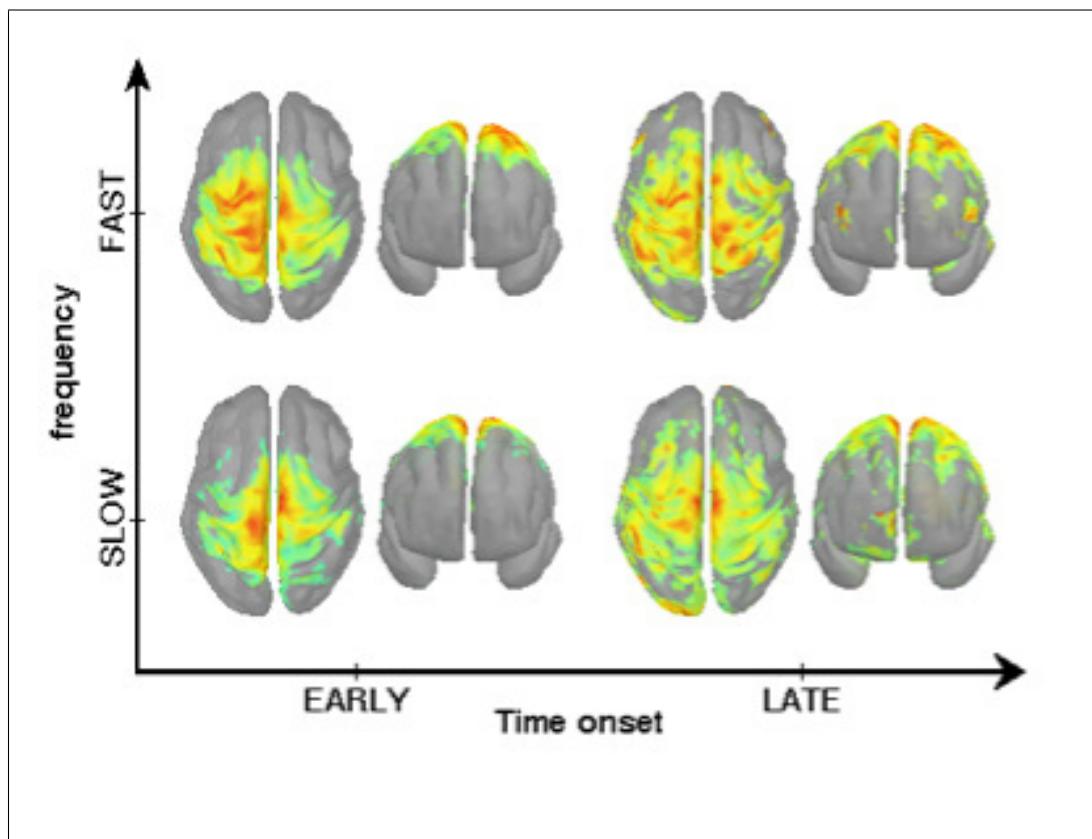


Figure 3.10 Activation maps associated with each of the 4 categories of SEs normalized to a common scale and displayed using Otsu's threshold

### 3.4.5 Significant regions of cortical synchrony during sleep spindles

Figure 3.11 displays regions of significant projected power on cortical sources during SEs when the results were corrected for multiple comparisons using non-parametric statistical thresholding to Bonferroni-corrected  $p < .05$  (upper row : lateral views, lower row : mesial views). For early fast synchrony, significant activations were found bilaterally, although stronger over the left hemisphere, in the postcentral gyrus, extending to the caudal part of the superior frontal gyrus, and in the left superior parietal lobule. In turn, for late slow synchrony, activations were found, bilaterally, in the medial frontal gyrus, in the superior frontal gyrus, in the inferior parietal lobule and in the precuneus.

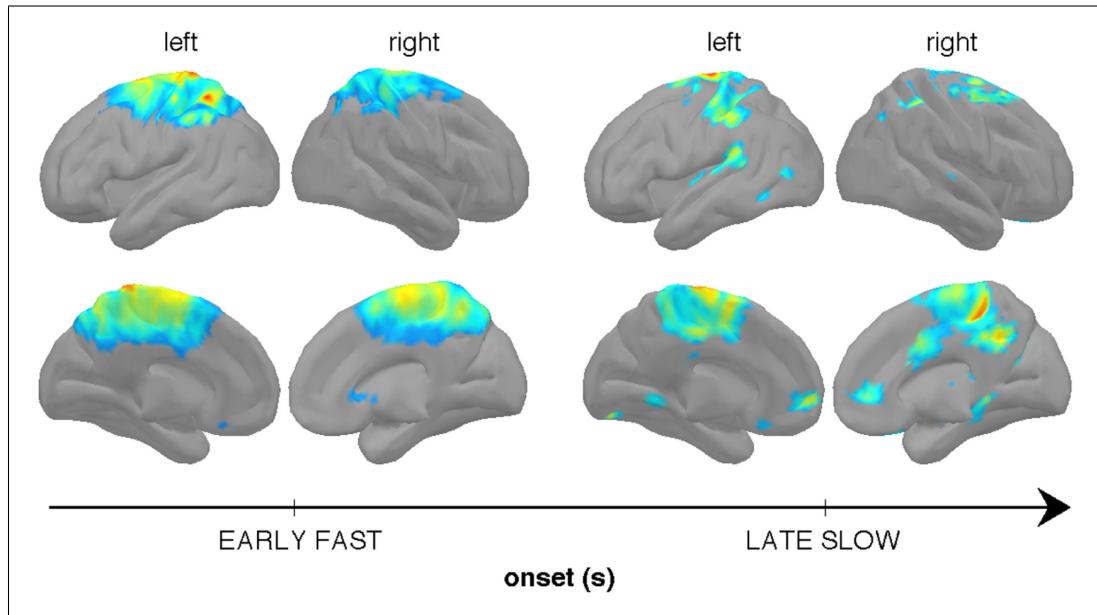


Figure 3.11 Non-parametric statistical threshold on activation maps for the early fast SEs (left) and the late slow SEs (right)

### 3.4.6 Short- and long-range synchrony during sleep spindles

We examined separately short- and long-range synchronization during the early and late parts of spindles using measures of phase-locking value. Descriptive statistics for this analysis are displayed in Figure 3.9b. Overall short range synchronization, that is the averaged phase-locking values between pairs of sources within the same region, was significantly lower for late (0.63) than for early (0.77) synchrony (two-sample t-test,  $t_{3009} = 7.64, p < .0001$ ). On the other hand, long-range synchronization, that is the mean phase-locking value between all pairs of sources across distinct regions, was significantly higher for late (0.48) than for early (0.41) synchrony (two-sample t-test,  $t_{7654} = -38.87, p < .0001$ ). In particular, interhemispheric connexions were denser in late synchrony, as the median PLV was increased by 0.085 in the latter condition (two-sample t-test,  $t_{3870} = 17.42, p < .0001$ ). Also, intrahemispheric increase of median long-range PLV value was much more marked in the right ( $\Delta PLV = .12, t_{1890} = 14.17, p < 0.0001$ ) than in the left ( $\Delta PLV = .01, t_{1890} = 4.61, p < 0.0001$ ) hemisphere.

### 3.4.7 Synchronous networks during spindles

Recall from section 3.3.5 that we divided cortical regions into 88 distinct parcels. Phase-locking values (PLVs) were computed between all possible pairs of sources within each parcel to obtain short-scale synchrony values. In addition, we computed the average signal in parcel and computed PLVs between all possible pairs of parcels. Parcels were manually labelled to either the frontal (F), parietal (P), temporal (T), mesial (M) or occipital (O) regions. Figure 3.12 shows a schematic representation of connectivity among and within cortical parcels, each being represented with a node. Long-range pairwise PLVs values greater than 0.8 are depicted, and links that are significant statistically are in bold. Statistical significance of PLV value for a pair was determined using the following approach : we computed the distribution of large-scale synchrony in the absence of SEs, i.e. ridge signals from the baseline. From that distribution, we derive the FDR threshold above which synchrony is significant with  $p$  value of 5%. Short-range, within parcels synchrony, is coded with the node color and is not thresholded statistically.

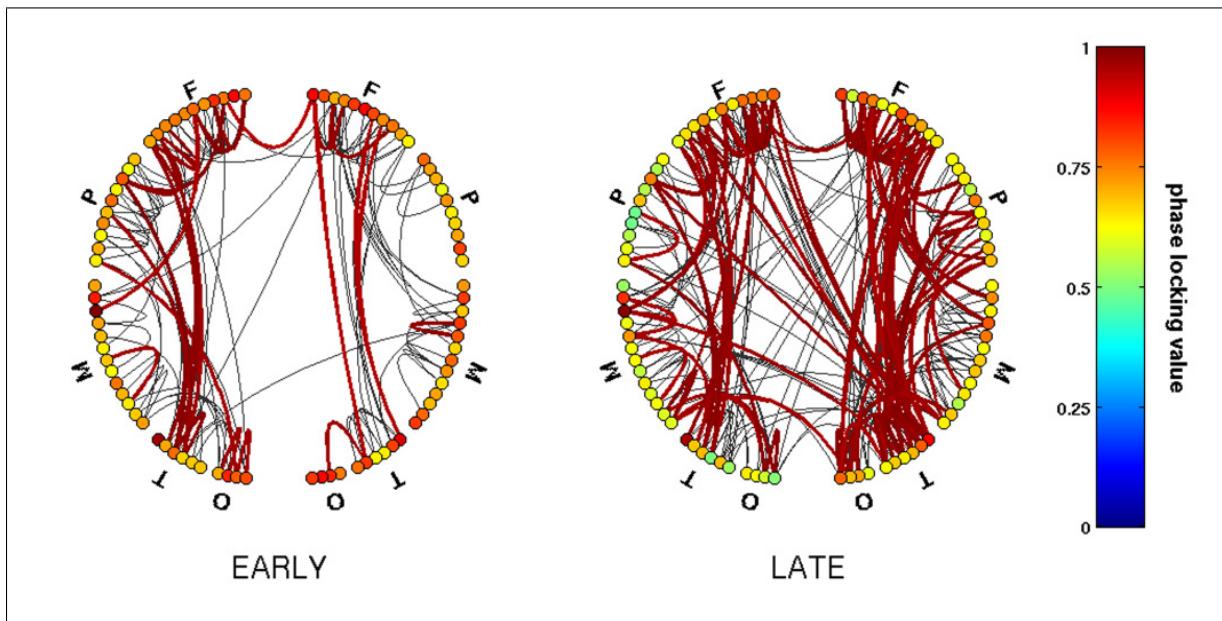


Figure 3.12 Connectivity profile associated with early (left) and late (right) SEs

Cortical networks involved a larger number of significant pairwise connexions for late synchrony (99) than for early synchrony (31). In particular, interhemispheric connexions were

denser in late (8) than in early (1) synchrony (Figure 3.12). In order to disentangle effects of timing versus frequency, we analyzed separately the 4 combinations of these two factors. We show the statistically-significant PLV links in Figure 3.13 for late slow and early fast synchrony where we observed significant pairwise connexions. There were no significant connexions in the other two conditions (early slow, late fast). Interestingly, late slow synchrony involved a larger number of connexions (137) than early fast synchrony (31). Finally, significant interhemispheric synchrony was observed only in late slow synchrony. As a confirmatory analysis, we verified that this pattern was also observable on individual subjects' connectivity profiles (see figure 3.14). We found this effect was observable on 4 out 5 subjects, whereas the last subject showed an overall low number of interhemispheric links.

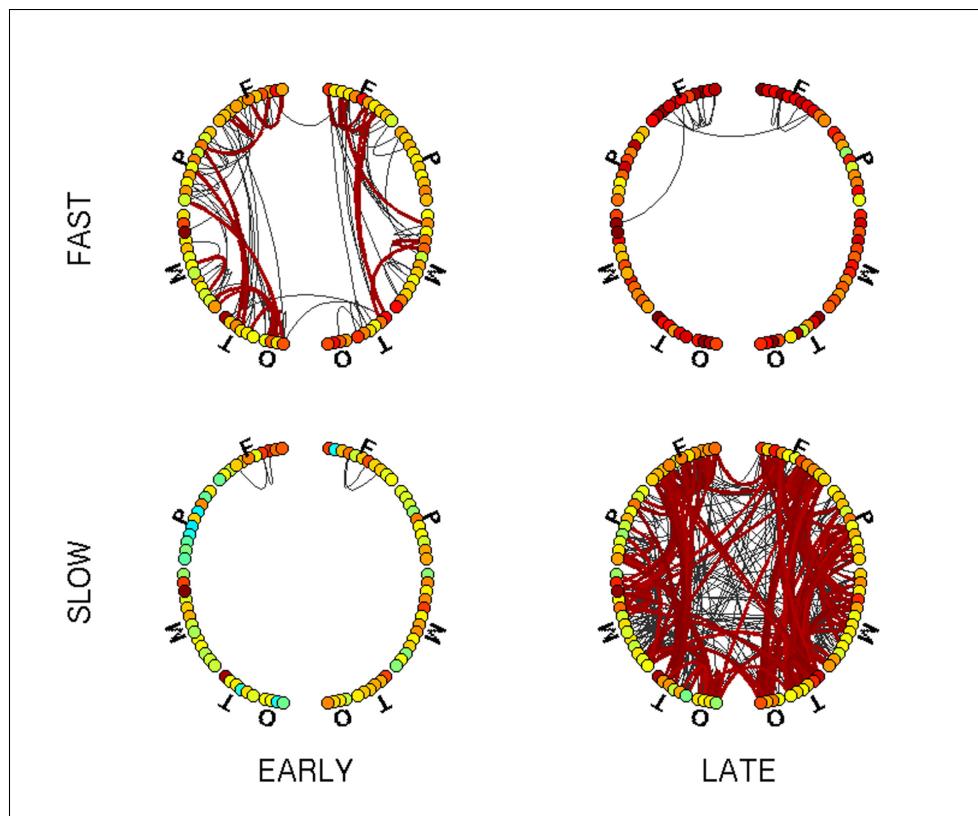


Figure 3.13 Connectivity profile associated with early fast (upper left), early slow (bottom left), late fast (upper right) and late slow (bottom right) SEs

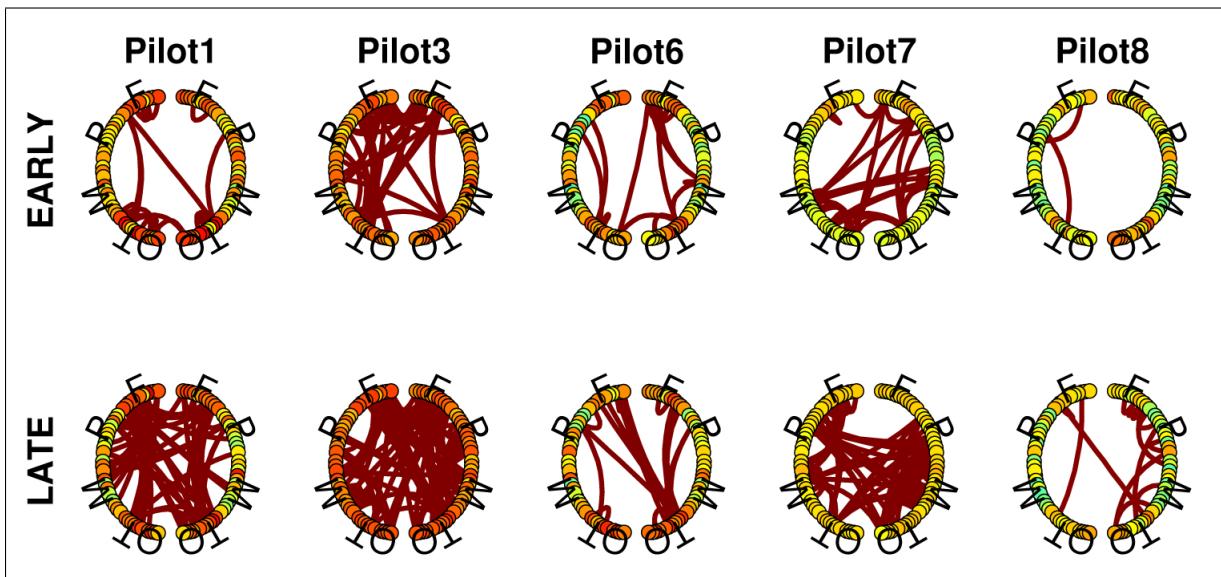


Figure 3.14 Connectivity profiles of individual subjects associated with early (upper row) and late (bottom row) SEs

### 3.5 Discussion

In this work, we addressed the dynamics of neuronal networks during sleep spindles under the angle of frequency-locking synchrony. We proposed an original source imaging approach to reveal the cortico-cortical functional connectivity associated with transient synchronous events occurring during sleep spindles. We discuss the present work in two steps : 1) the validation of the proposed ridge-based methodology against consensual knowledge on spindles and 2) the interpretation of new findings in relation to hypothesized functional roles of spindles.

#### 3.5.1 Validation of ridges for the study of synchrony

The following sections are intended to validate the use of phase-synchrony for characterizing the dynamics of cortical activity during sleep spindles. We argue and provide supporting evidence that synchrony during spindles reveals spectral and topographical properties that were previously reported by studies on the signal amplitude during spindles. In addition, we show that imaging the power of cortical sources underlying synchrony during spindles yields activations within regions that were previously shown to be involved in spindles using a variety

of imaging techniques. The results discussed in this first section will allow us to argue that the particular amplitude-based and synchrony-based features associated with time-frequency ridges extracted from MEG recordings during spindles reflect similar neurophysiological processes.

### 3.5.1.1 Detectability of spindles synchrony

We used a wavelet-ridge framework to detect and quantify synchrony during spindles. Using this framework, we observe significant MEG synchrony in the vast majority spindles and subjects, and the method allowed us to measure the duration of spindle-related synchronous activity with remarkable consistency across subjects. We see two main reasons why wavelet ridges should be favored for studying synchrony during spindles. 1) We observed that the central frequency of ridges detected on MEG sensors is higher earlier compared to later within spindles. 2) It was shown that cortical sources vary during the time course of spindles recorded in MEG (Dehghani et al., 2011), which is consistent with the observation that spindles recruit different MEG sensors along time (Hao *et al.* (1992); Zgierewicz *et al.* (1999)). Synchrony recorded with MEG thus reflects a non-stationary process.

Therefore, global measures computed over the entire duration of spindles, such as magnitude-squared coherence, cannot capture the complexity of the dynamics underlying synchrony during spindles, which may explain why they yield low (0.22) synchrony values in Dehghani *et al.* (2010); Bonjean *et al.* (2012). Another approach based on autoregressive modeling and partial cross-coherence also yielded low values (-0.29 to 0.38) for average MEG synchrony (Langheim *et al.* (2006)). However, instead of capturing the complexity of MEG synchrony, this latter approaches filters out non-stationary components of MEG signals and estimates coherence on the residue. In contrast, wavelet ridges are particularly well suited to reveal patterns of synchrony that change over time and space, because their detection is more robust to spectral or spatial perturbations (Amor *et al.* (2005)).

### 3.5.1.2 MEG spindle dynamics

Our results showed that synchrony has a higher frequency when it appears at the beginning of a spindle and lower frequency when it appears at the end, with a clear boundary at 13Hz. This corroborates previous studies reporting that intra-spindle frequency is frequently characterized by a progressive slowing of oscillatory activity (Schönwald *et al.* (2011)). We also observed a typical 500 ms delay between early and late synchrony. Using automatic spindles detection based on signal energy, Dehghani *et al.* (2011) showed that spindles in MEG could arise up to 200 ms before their EEG counterpart. Interestingly, from the perspective of synchrony, we observed a similar delay between the onset of spindles visible on the EEG and MEG synchrony (MEG often earlier).

By localizing the ridge complex signal, we efficiently target the sources that generate synchronous activity during MEG spindles. From the perspective of average power, we find different cortical activation maps for ridges with higher versus lower central frequency. Earlier and faster SEs emerged mainly from centro-parietal regions bilaterally, but only the postcentral gyrus and the superior parietal lobule survived statistical thresholding. Other groups also linked fast spindles to centro-parietal sources using dipolar source modeling (Urakami (2008); Manshanden *et al.* (2002)), distributed source modeling (Anderer *et al.* (2001)), spatial filtering (Gumenyuk *et al.* (2009)) and fMRI (Schabus *et al.* (2007)). On the other hand, later and slower SEs emerged, bilaterally, from frontal (medial and superior gyri), and parietal (precuneus, inferior parietal lobule). Activation of the medial frontal lobe for slow spindles was also observed using distributed source modeling (Anderer *et al.* (2001)) and fMRI (Schabus *et al.* (2007)). We note here that despite the small sample size in our study (5 subjects), our source localization yields highly significant activity with remarkable concordance with the literature.

In addition, it was reported that frontal activity linked to slow spindles shows fair inter-subject variability both at the sensors (Doran (2003)) and the sources level (Anderer *et al.* (2001)), thus group analyses would tend to dampen activity in this region. Inter-subject variability could also be explained by lower Signal to Noise Ratio (SNR) for signals generated by deep/mesial sources, which impacts on the performance of any sources localizer (Hämäläinen et Ilmoniemi

(1984)). The significant group activation in medial frontal gyrus could thus be explained by higher resistance of ridge-based source localization to lower SNR (Zerouali *et al.* (2011)).

### 3.5.2 New insights from functional connectivity

#### 3.5.2.1 Sources of synchrony : connectivity

As discussed in section 3.3.5.2, local connectivity is assessed using pair-wise synchrony within parcels (3 053 790 pairs in total) while long-range connectivity was defined as pair-wise synchrony among regions (3 828 pairs). We observe that local spindle synchrony (99.9% of all cortical pairwise associations) was significantly higher for earlier than for later SEs, while the reverse was true for long-range synchrony (higher for later SEs). This observation supports the view that local and long-range synchronies are somewhat antagonistic. Indeed, local synchrony must be weak for a network to synchronize massively among long-range distances (Langheim *et al.* (2006)) and strong local synchrony, such as during slow wave sleep, prevents TMS-induced electrical waves from propagating and reaching far cortical targets (Massimini *et al.* (2005)).

Our most important result is that, regardless of the timing of synchrony (early vs. late SEs), we observed strong fronto-temporal connectivity, bilaterally. However, inter-hemispheric connectivity was weak during early synchrony but was significantly strengthened during later synchrony. Also, although highly significant, the quantitative variations in long-range functional connectivity are weak ( $\Delta PLV = .03$ ). In our work, a 6% ( $\Delta PLV/PLV_{\text{early}}$ ) increase in global synchronization level of the cortex yielded a 200% ( $(99 - 31)/31$ ) increase in the number of significant long-range connexions. This is an interesting observation since it supports the view that the reinforcement on long-range connexions of the functional networks during spindles is a low-cost mechanism. Cost-efficiency is an important feature of small-world networks, such as brain networks, which optimize the balance between local and long-range connectivity in order to minimize wiring cost while preserving efficient information flow (Bassett et Bullmore (2006)).

Taken together, our results suggest that functional connectivity undergoes important changes during spindles, evolving from a pattern of local and intra-hemispheric connexions to more long-range and inter-hemispheric connexions. This transition from local to global networks during spindles is one of the most important new discoveries from our work.

### 3.5.2.2 Sources of synchrony : dynamics

Most spindles started with a faster oscillation that decelerated to a slower oscillation at the end of the spindle. This suggests that fast and slow stages of spindles are two manifestations of the same oscillator, which we view as a neural system endowed with functional capabilities, that varies in frequency over a dynamic range. The fast/slow spindle classification thus may result solely from the relative durations of the fast and slow regimes.

One puzzling observation is that early synchrony can be either fast or, although infrequently, slow and the reverse is true for late synchrony. We thus asked what is the fundamental property underlying the two classes of spindles, timing or frequency ? We found that, for both early and late synchrony, cortical power has a consistent distribution regardless of frequency. On the other hand, functional connectivity patterns are inconsistent with respect to either timing or frequency alone, early slow and late fast synchrony being much reduced compared to the early fast and late slow synchrony.

It is noteworthy that we observe a link between the frequency at which the functional network oscillates and its spatial extent. Indeed, we showed that early SEs, which are characterized by a high frequency ( $>13\text{Hz}$ ), involve lower large-scale connectivity than late SEs, which are characterized by a lower frequency ( $<13\text{Hz}$ ). Despite a small frequency range, this result is consistent with evidence suggesting that fast rhythms (i.e. gamma) support local synchrony among neurons within a cortical patch while slower rhythms (i.e. beta, alpha, theta) support distant synchrony (von Stein et Sarnthein (2000)). The coupling mechanism between frequency and spatial extent was shown to rely on the firing properties of interneurons in a mathematical model of coupled networks. Indeed, a qualitative change in interneuron firing (spike doublet) was shown to cause a switch in oscillating frequency from gamma to beta range (Ermentrout

et Kopell (1998)). Interestingly, using similar model, it was shown that quantitative changes in the level of self-inhibition of interneurons could tune the oscillating frequency within the lower beta range (12-20Hz, Kopell *et al.* (2000)). Accordingly, we can hypothesize that, during the time course of a spindle, the levels of self-inhibition of interneurons of the thalamo-cortical network increase, thus causing the oscillation frequency to slow down.

In the light of previous findings, our results show that, although frequency does not impact on the sources involved in synchrony, the connectivity of the network is certainly dependent on appropriate time-frequency dynamics that might be modulate through self-inhibitory properties of interneurons.

### 3.5.2.3 Implications for studies on the functional role of spindles

The implication of spindles in the consolidation of memory has been suggested by a wealth of studies and is now widely accepted as unequivocal (Walker et Stickgold (2006)). Procedural learning and declarative memory are associated to spindle density and sigma power (Morin *et al.* (2001); Tamaki *et al.* (2009); Barakat *et al.* (2011); Fogel *et al.* (2012); Schabus *et al.* (2007)). Generators of the oscillatory regime and functional connectivity underlying early and late synchrony may underlie the role of spindles in brain plasticity. Future research should investigate how overnight procedural and declarative memory consolidation would influence generators and functional connectivity of early and late spindle synchrony. This research should also be performed in an older population, which not only shows reduced spindle density, but also reduced spindle amplitude, duration, and a trend for faster spindle mean frequency. Age-related difference in overnight memory consolidation (Spencer *et al.* (2007); Aly et Moscovitch (2010); Wilson *et al.* (2012)) may be linked to modifications in functional connectivity of spindle synchrony.

## 3.6 Conclusion

In this paper, we studied sleep spindles as a sequence of transient synchronous events using MEG recordings. The methodology we developed targets specifically cortical synchronous oscillations. It involves a non-linear filtering of MEG signals using wavelet ridges, yielding ridge

signals on the sensors that embed the synchronous component buried in MEG recordings. Our approach is endowed with a high sensitivity to spindle activity, since synchrony can be detected regardless of energy, and high specificity due to a controlled selection of synchronous events. We were thus able to extract statistically robust patterns of functional connectivity despite having tested only five participants. We were able to show that functional connectivity undergoes dynamical changes with respect to time-frequency features of the spindles. Future research will focus on the effect of ageing and learning on such functional connectivity.

### **3.7 Aknowledgements**

This work was supported by grants from Quebec Brain Imaging Network (JML, JC&PJ) and NSERC discovery program (JML, JC).

### 3.8 Appendix

#### Morse wavelets

The Morse family of wavelets is time-frequency atoms defined analytically in the Fourier domain by the expression (Lilly et Olhede (2012)) :

$$\Psi_{\beta,\gamma}(\omega) = U(\omega)\omega^{\beta}e^{-\omega^{\gamma}} \quad (3.9)$$

where  $\omega$  is the frequency and  $U(\omega)$  is the Heaviside step function. This function of frequencies can be seen as a filter, the shape of which is determined by parameters  $\beta$  and  $\gamma$ .  $\beta$  is the number of vanishing moments of the wavelet, i.e. the polynomial drift order up to which the wavelet coefficients cancel.  $\gamma$  characterizes the decay of the filter at high frequencies and controls the spectral resolution of the filter. It is noteworthy that the time support of the wavelet is linked to both parameters ; the number of significant cycles within that support is given by  $\sqrt{\beta\gamma}/\pi$ . The wavelet parameters were set to  $\beta = \gamma = 4$  in this study, so that the wavelet one main oscillation. The shape of the filter and the temporal expression of the wavelet are shown in supplementary figure 3.15. This choice of parameters makes the filter symmetric (see supplementary figure 3.15b), which is important for ridge estimation (see Lilly et Olhede (2010) for details).

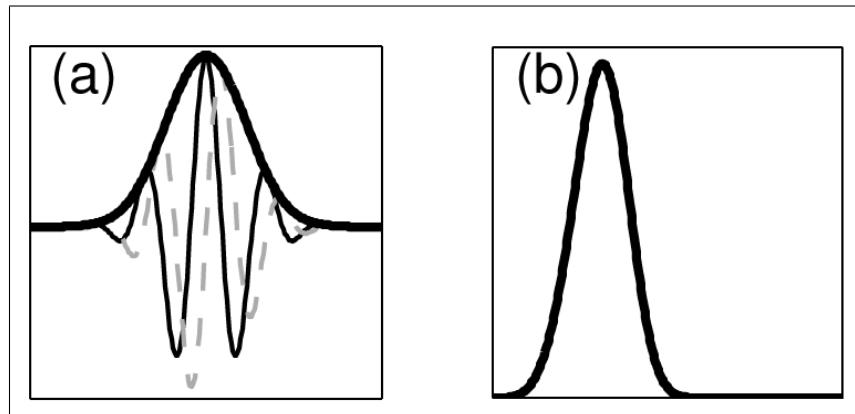


Figure 3.15 Time course (left) and frequency spectrum (right) of Morse wavelet parameterized with  $\beta = 4$  and  $\gamma = 4$

Morse wavelets have the interesting property of being analytic as their coefficients are null on the negative part of the spectrum. The wavelet coefficients on the time-frequency plane, which is computed as described in section 3.3.2, encode the instantaneous amplitude and phase of the analyzed signal that can be recovered approximately using wavelet ridges, as discussed in section 3.3.3.



## CHAPITRE 4

### IMPLÉMENTATION LOGICIELLE

*Brain Entropy in space and time* (B<sub>Est</sub>) est un logiciel dédié à la localisation des sources neuronales de l'activité électromagnétique acquise par des enregistrements de surface. Celui-ci est fondé sur une implémentation de la technique de résolution du problème inverse, le maximum d'entropie sur la moyenne décrit à la section 0.9.2. De plus, B<sub>Est</sub> contient des algorithmes de décomposition du signal au moyen d'ondelettes discrètes et continues, tel que discuté à la section 0.10. En fusionnant décompositions temps-fréquence et localisation de sources, B<sub>Est</sub> propose trois approches visant à localiser les sources d'une composante spécifique de l'activité cérébrale, incluant le rMEM pour la localisation des sources synchrones (voir chapitre 2). Le présent chapitre a pour but d'exposer les fonctionnalités du logiciel développé ainsi que son arrière à la plateforme d'analyse Brainstorm (Tadel *et al.* (2011)) ; il se décline en trois parties : le prétraitement des données pour extraire un composante particulière du signal, la localisation des sources des composantes extraites et les aspects logiciels.

#### 4.1 Prétraitement des données

L'information *a priori* occupe une place importante dans toute méthodologie de reconstruction des sources cérébrales car elle permet de régulariser un problème autrement insoluble. Cette information synthétise le biais de l'expérimentateur, une perspective subjective qui permet de réduire le nombre de degrés de liberté du problème au sous-ensemble le plus pertinent à nos hypothèses. Le type d'informations *a priori* décrit à la section 0.9.1 concerne les propriétés physiologiques de l'activité cérébrale. Autrement dit, ces informations ne tiennent pas compte des tâches dans lesquelles le cerveau est engagé, soit le protocole expérimental. Les *a priori* expérimentaux interviennent en général en amont du problème inverse, à l'étape de prétraitement des données, et sont indépendants de la reconstruction des sources. La motivation première du travail présenté ici est de proposer une approche fusionnée des *a priori* physiologiques et expérimentaux dans le but d'améliorer la précision de la localisation des sources. Plus précisément, la loi de référence sur la probabilité des sources est conçue de manière adaptée aux

caractéristiques spécifiques extraites des données. Les prochaines sections présentent trois déclinaisons du MEM ciblant respectivement : l’activité stable spatialement, l’activité oscillatoire et l’activité synchrone.

#### 4.1.1 Activité stable spatialement : cMEM

Les potentiels évoqués cérébraux sont un paradigme expérimental consistant à présenter de façon répétée une catégorie de stimuli et de calculer la réponse cérébrale moyenne à celle-ci. Cette technique permet d’atténuer l’activité cérébrale fluctuante, qui varie à chaque présentation du stimulus, et d’amplifier l’activité verrouillée temporellement à l’apparition de celui-ci. Les potentiels évoqués montrent en général une succession de déflexions sur les tracés d’EEG (et MEG), ou ondes, qui reflètent une chaîne de traitement sériel de l’information par des régions cérébrales distinctes. Autrement dit, les différentes déflexions sont générées par des sources spatialement indépendantes et dont l’activité est temporellement décorrélée. Les composantes temporellement décorrélées d’un signal peuvent être révélées par l’expansion de Karhunen-Loeve de la matrice de données  $m(t)$ , de dimensions  $N_c$  capteurs par  $N_t$  échantillons temporels :

$$m(t) = \sum_{l=1}^{N_c} \lambda_l u_l v_l(t) \quad (4.1)$$

où les  $N_c$  vecteurs  $u_l$  sont les colonnes orthogonales de la matrice carrée  $U$  et  $v_l(t)$  sont les vecteurs ligne orthogonaux. Ceux-ci peuvent être obtenus par la décomposition en valeurs singulières de la matrice de données, qui s’écrit alors  $m(t) = U\Gamma V'$ . Si le rang de  $m$  est égal au nombre de capteurs,  $v_l$  sont les  $N_c$  premières colonnes de  $V$  et  $\lambda_l$  les  $N_c$  premiers éléments de la diagonale de  $\Lambda$ . Les vecteurs  $u_l$  sont les topographies normalisées sur les capteurs associées aux décours temporels  $v_l$ . Les éléments  $u_l$  sont classés en ordre décroissant et pondèrent la variance expliquée par chaque composante. L’avantage de cette décomposition sur des données structurées, tels les enregistrements électromagnétiques cérébraux, est que la majeure partie de la variance est expliquée par un faible nombre de composantes. En choisissant un seuil arbitraire sur la variance expliquée cumulative (95 % dans le cas présent), il est possible de séparer les  $L$  premières composantes, qui définissent le sous-espace du signal, des composantes restantes, qui définissent le sous-espace du bruit. La séparation de ces deux sous-espaces s’écrit

alors :

$$m(t) = \sum_{l=1}^L u_l c_l(t) + \varepsilon(t) \quad (4.2)$$

où  $c_l(t) = \lambda_l v_l(t)$  et le résidu  $\varepsilon(t)$  est considéré comme du bruit. Comme il est décrit à la section 4.2.1, les sous-espaces du signal et du bruit sont utilisés afin de définir des *a priori* fonctionnels de la localisation de sources du signal temporel  $m(t)$ . Cette approche sera désignée cMEM et le modèle génératif des données sur lequel elle repose est le même qu'à l'équation (0.3).

#### 4.1.2 Activité oscillatoire : wMEM

Certains patrons d'activité oscillatoire, tels que les oscillations à haute fréquence en épilepsie (Jirsch *et al.* (2006)) et les trains d'activité rapide (Lina *et al.* (2012)), sont d'un intérêt particulier pour les neuroscientifiques et les cliniciens. La stratégie conventionnelle pour localiser les sources de ces patrons consiste à filtrer la bande de fréquences d'intérêt et à localiser le signal filtré. Cependant, Bénar *et al.* (2010) montrent que cette approche peut être risquée, car le filtrage d'artefacts à large bande spectrale donne lieu au phénomène de Gibbs. L'approche du wMEM a donc été conçue spécifiquement pour localiser les sources d'activité oscillatoire en évitant l'opération de filtrage (pour une description complète du wMEM, voir Lina *et al.* (2012)).

Brièvement, cette approche consiste à décomposer le signal par une ondelette discrète, conformément à l'équation (0.62). Cette décomposition permet de représenter le signal dans un plan temps-échelle qui met en évidence l'amplitude  $|T_{j,k}|$  des coefficients d'ondelette. Il est alors possible de sélectionner un ensemble de coefficients qui reflètent à la fois la bande spectrale  $|T_{j,.}|$  et la fenêtre temporelle  $|T_{.,k}|$  d'intérêt.

Tel que discuté à la section 0.10.1, la décomposition en ondelettes par l'algorithme de multi-résolution génère des coefficients maximalement décorrélés au sein de chaque échelle  $j$ . Ceci permet l'opération de transformée inverse stable (0.59) qui redonne un signal temporel. Entre la transformée en ondelettes et sa transformée inverse, les coefficients  $T_{j,k}$  sont projetés dans l'espace des sources par le wMEM.

### 4.1.3 Activité synchrone : rMEM

Le rôle de la synchronie dans les processus cérébraux est discuté à la section 0.4. De plus, la méthodologie pour extraire la composante synchrone est décrite à la section 2.4.2. Les caractéristiques extraites ciblent donc l'activité de sources synchrones ; le signal à localiser est donc de la forme  $m_+^r(t) = Wf(r(b), b)$  où la ligne de ridge  $r(b)$  est obtenue conformément à la section 2.3.2, où  $Wf$  dénote la transformée en ondelettes continues de la fonction  $f$ .

## 4.2 Localisation de sources spécifiques

La présente section propose des stratégies de conception des *a priori* fonctionnels sur les sources, sous forme de loi de probabilités de référence (voir section 0.9.2 pour plus détails) et qui soient adaptés au prétraitement des données discutés précédemment.

### 4.2.1 Les *a priori* du cMEM

La loi de référence  $d\mu(q)$  du cMEM est définie comme un ensemble de régions corticales spatialement stables mais avec des *a priori* fonctionnels dynamiques. Autrement dit, la probabilité  $\alpha_k$  des régions de s'activer est une variable dépendant du temps. Cette loi est définie en deux étapes : l'étiquetage des sources en fonction de la composante du signal qu'elles peuvent expliquer et la parcellisation des sources en fonction de leur étiquette.

**Etiquetage des sources :** Dans le but d'identifier la topographie sur les capteurs  $u_l$  qu'une source  $q_i$  explique avec la plus grande probabilité, il est possible de calculer un score MSP  $a_i$  pour chaque composante du signal et du bruit. Ce vecteur est donné par :

$$a_i = [a_{i,1}, a_{i,2}, \dots, a_{i,L}, a_{i,noise}] \quad (4.3)$$

où  $a_{i,1}$  est obtenu par :

$$a_{i,1} = g_i' P_1 g_i, \text{ où } P_1 = u_1 u_1' \quad (4.4)$$

où  $g_i$  est le gain de la source  $i$  et  $a_{i,noise}$  est obtenu par :

$$a_{i,noise} = g_i' P_{noise} g_i, \text{ avec } P_{noise} = M_{noise} (M'_{noise} M_{noise})^{-1} M'_{noise} \quad (4.5)$$

Les scores MSP multivariés  $a_l$  pour la composante  $l$  et pour le bruit sont calculés en remplaçant  $g_i$  par  $G$  respectivement dans les équations (4.4) et (4.5). Finalement, en remplaçant  $a_{i,l}$  par  $a_l$  dans l'équation (4.3), on obtient une matrice  $A$  de scores MSP de dimensions  $N_s \times L$ . Celle-ci contient les scores associant chaque source  $i$  à chacune des composantes  $l$ . Par la suite, l'étiquetage des sources consiste à attribuer à chaque source l'indice de la composante qu'elle est plus susceptible d'expliquer en trouvant le score maximal pour chaque ligne de  $A$ .

**Parcellisation des sources :** L'objectif ici est de regrouper les sources en parcelles contigues sous la contrainte que celles-ci soient fonctionnellement homogènes, donc que les sources aient la même étiquette. La première étape consiste à trouver un ensemble de centroïdes autour desquels seront construites les parcelles. A partir de l'ensemble  $I$  de toutes les sources :

#### Recherche de centroïdes

1. Trouver le centroïde  $q_i, i \in I$  avec le score maximal dans  $A$  ;
2. Retirer  $q_i$  et son voisinage d'ordre  $n$  de  $I$  .

Ces étapes sont itérées jusqu'à ce que toutes les sources soient dans une parcelle. Cette parcellisation garantit que les parcelles sont constituées de sources voisines mais pas que celles-ci partagent la même étiquette. Ultimement, le nombre de centroïdes dans la parcellisation finale, et donc la taille des parcelles finales, est contrôlé par l'ordre de voisinage  $n$ . Cette parcellisation est obtenue par :

#### Parcellisation autour des centroïdes

1. Trouver le centroïde  $q_i$  avec le score maximal dans  $A$  ;
2.  $q_i$  et ses voisins partageant la même étiquette sont mis dans un nouvelle parcelle  $k$  ;
3.  $q_i$  et ses voisins sont retirés de  $I$ .

Ces étapes sont répétées successivement jusqu'à ce que tous les centroïdes soient visités. Les parcelles voisines avec des étiquettes similaires sont fusionnées. De plus, les sources  $i$  qui ne sont pas rattachées à un centroïde sont incluses dans la parcelle, parmi leur voisinage, dont l'étiquette  $l$  est associée au score MSP maximal dans  $B_{i,..}$ . Les parcelles ainsi obtenues regroupent des sources spatialement contigües et qui expliquent probablement la même composante du signal.

Finalement, une fois que les  $K$  parcelles  $P_k$  sont définies, il est possible de définir une probabilité que celles-ci soient à l'état actif en fonction du temps :

$$\alpha_k(t) = \text{median } \alpha_i(t), \text{ avec } i \in P_k \quad (4.6)$$

où les probabilités  $\alpha_i$  d'être à l'état actif de pour chaque source sont données par :

$$\alpha_i(t) = \sum_{l=1}^L v_l(t) \frac{a_{i,l}}{\sum_{l=1}^L a_{i,l}} \quad (4.7)$$

La loi de référence pour le cMEM peut à présent s'écrire comme le modèle de mixture de Gaussiennes proposé à l'équation (0.34).

#### 4.2.2 Les *a priori* du wMEM

Pour un coefficient d'ondelette particulier, le modèle de génération des données demeure linéaire et s'écrit :

$$m(j, k) = GT(j, k) + \varepsilon_{jk} \quad (4.8)$$

où  $m(j, k)$  et  $T(j, k)$  sont respectivement les coefficients en ondelettes des capteurs et des sources. Pour inverser ce modèle, le wMEM consiste à définir une loi de référence  $d\mu(q)$  spécifique à la fenêtre temporelle couverte par le coefficient  $T_{j,k}$ . Pour rappel,  $d_{j,k}$  représente la variance des données à l'échelle  $j$  dans une fenêtre temporelle qui s'étend sur  $2^{j+1}$  échantillons. La fenêtre de signal correspondant au coefficient en ondelette est donnée par  $t \in 2^{j+1}(k-1) + 1, 2^{j+1}k$ . La probabilité pour une source d'expliquer le signal  $m_f(t)$  dans

cette fenêtre est le score MSP calculé par :

$$a_i = g_i' P_m g_i, \text{ avec } P_m = m_f m_f' \quad (4.9)$$

**Parcellisation :** A partir des scores  $a_i$ , les sources sont parcellisées itérativement suivant les règles :

1. Trouver la source  $i$  par les candidats  $I$  avec le score MSP maximal ;
2. Sélectionner  $i$  et son voisinage d'ordre  $n$  et leur attribuer une nouvelle parcelle ;
3. Retirer  $i$  et son voisinage d'ordre  $n$  de  $I$ .

Ces étapes sont itérées jusqu'à ce que tout le cortex soit parcellisé. La loi de référence pour le wMEM peut alors s'écrire comme l'équation (0.34).

#### 4.2.3 Les *a priori* du rMEM

La section 1.2.1 décrit les particularités du MEM pour la localisation de données complexes, tels les signaux de ridges. Etant donné que le signal analytique  $m_+^r(t)$  est forcément généré par des sources au décours temporel analytique, nous proposons comme contrainte d'adopter une distribution de référence commune aux deux problèmes inverses. En d'autres termes, les sources de la distribution de référence doivent expliquer à la fois les composantes réelle *et* imaginaire des données. La stratégie consiste à fusionner les scores MSP calculés pour les deux composantes sous la forme

$$a = a_r \times a_i \quad (4.10)$$

où  $a_r$  et  $a_i$  sont les vecteurs de scores MSP pour les composantes réelles et imaginaires, respectivement. Il est à noter que le produit de deux distributions de probabilités retourne la probabilité simultanée pour un état dans les deux distributions, soit l'opération logique "et". Dans le présent contexte, le produit (4.10) caractérise la probabilité simultanée pour une source d'expliquer deux signaux, réel et imaginaire.

La fenêtre de signal sur laquelle sont calculés les scores fusionnés est adaptative car elle est ajustée à la fréquence centrale du ridge, calculée comme la moyenne temporelle  $\bar{\omega}_r = \langle r(t) \rangle$ . En faisant l'hypothèse que le signal de ridges est stationnaire sur la période une oscillation complète, la fenêtre de signal  $m_{+,f}^r(t)$  pour le calcul des scores MSP s'étend sur  $\omega_{fs}/\bar{\omega}_r$  échantillons. Les scores sont alors calculés conformément à l'équation (4.9) et la loi de référence pour le rMEM est donnée par l'équation (0.34).

### 4.3 Aspects logiciels

Les trois déclinaisons du MEM présentées ont été implémentées en Matlab® dans un logiciel original nommé BEst, qui est interfacé avec le logiciel Brainstorm. La présente section a pour but de décrire, à travers l'interface graphique, les aspects logiciels de la localisation des sources avec le cMEM, le wMEM et le rMEM. Cette interface est affichée à la figure 4.1 et elle permet d'observer que les options sont regroupées par catégories ; celles-ci font l'objet des prochaines sous-sections. Il est à noter qu'une démonstration du logiciel sur des données standardisées est disponible à l'annexe III et la liste complète des options de BEst est fournie à l'annexe IV.

#### 4.3.1 Prétraitement des données

**cMEM** : Tel que discuté à la section 4.1.1, le cMEM estime les sources du signal temporel. Le prétraitement des données est spécifique au modèle de parcelles, dont les options sont présentées à la prochaine section.

**wMEM** : Les options qui contrôlent la décomposition temps-fréquences du signal au moyen d'ondelettes discrètes sont regroupées sous la rubrique "Wavelet processing". Les seules ondelettes proposées actuellement par le logiciel sont les ondelettes réelles de Daubechies et le champ "Wavelet type" est verrouillé (entrée "RDW"). Le nombre de moments nuls  $m$  de l'ondelette peut être ajusté dans le champ "Vanishing moments" pour contrôler la précision spectrale de la décomposition. Pour rappel, la taille de l'ondelette du filtre est directement proportionnelle à ce paramètre ( $2 * m + 2$ ). Le plan temps-fréquences produit par l'ondelette peut être débruité par le champ "Coefficient shrinkage". Lorsque la valeur de ce champ n'est pas 0, le

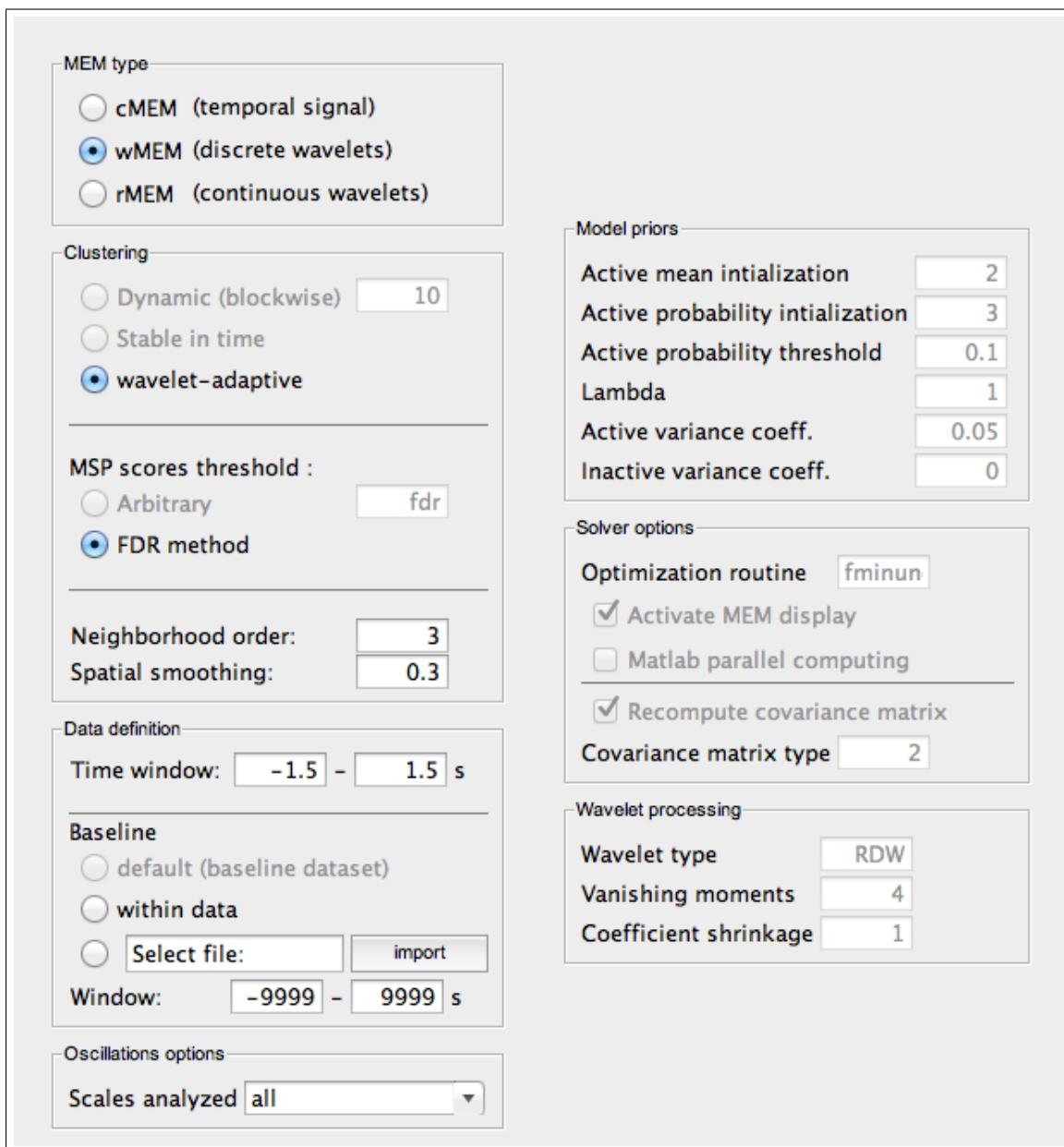


Figure 4.1 Interface graphique du MEM sous Brainstorm

plan est débruité par la méthode du "soft shrinkage" discutée à la section 0.10.1.3. Autrement, aucun débruitage n'est appliqué.

A la section 0.10.1, il est mentionné que le nombre d'échelles de décomposition  $J$  accessibles par l'analyse multirésolution dépend de la taille  $N$  du signal ( $J = \log_2 N$ ). Les échelles acces-

sibles sont listées à la rubrique "Oscillations options" et il est possible d'entrer une sélection manuelle d'échelles dans le champ "Scales analyzed".

**rMEM :** Les options spécifiques au traitement des données par l'ondelette continue (voir figure 4.2) sont accessibles uniquement lorsque le type de MEM sélectionné à la rubrique "MEM type" est le rMEM.

Les options relatives à l'ondelette continue sont regroupées sous la rubrique "Wavelet processing". Le seul type proposé actuellement est l'ondelette générale de Morse, dont les paramètres  $\beta$  et  $\gamma$  peuvent être définis dans les champs "Vanishing moments" et "Wavelet order", respectivement. Contrairement à l'ondelette continue, le nombre d'échelles dans la décomposition peut être choisi arbitrairement dans le champ "Decomposition levels".

Il est également possible de contrôler la détection des ridges par les options de la rubrique "Ridge processing". La section 2.3.1 discute du seuillage des maxima locaux d'énergie du plan temps-fréquences continu. A chaque échantillon temporel, les maxima locaux d'énergie inférieure à une fraction du maximum global sont annulés et ne participent à la formation de ridges. Cette fraction est définie dans le champ "Scalogram energy threshold" et sa valeur par défaut est de 95%. La significativité statistique de la force des ridges multivariés est testée par un seuil dérivé de la baseline. Cette procédure est discutée à la section 2.3.2. Brièvement, on construit une distribution cumulative de la force des ridges de la baseline et le seuil de significativité est déterminé à un pourcentage arbitraire de cette distribution. Ce pourcentage est défini dans le champ "Baseline cumulative threshold". Cependant, il est également possible de spécifier un seuil fixe dans le champ "Ridge strength threshold". Le seuil sur la durée des ridges peut être spécifié en termes de nombre minimal d'oscillations dans le champ "Ridge minimum cycles", ou en termes de durée en millisecondes dans le champ "Duration de la rubrique "Synchrony options". Finalement, il est possible de tronquer le plan temps-fréquences pour limiter l'analyse par ridges à une bande spectrale d'intérêt spécifié dans le champ "Frequency (Hz)" sous la rubrique "Synchrony options".

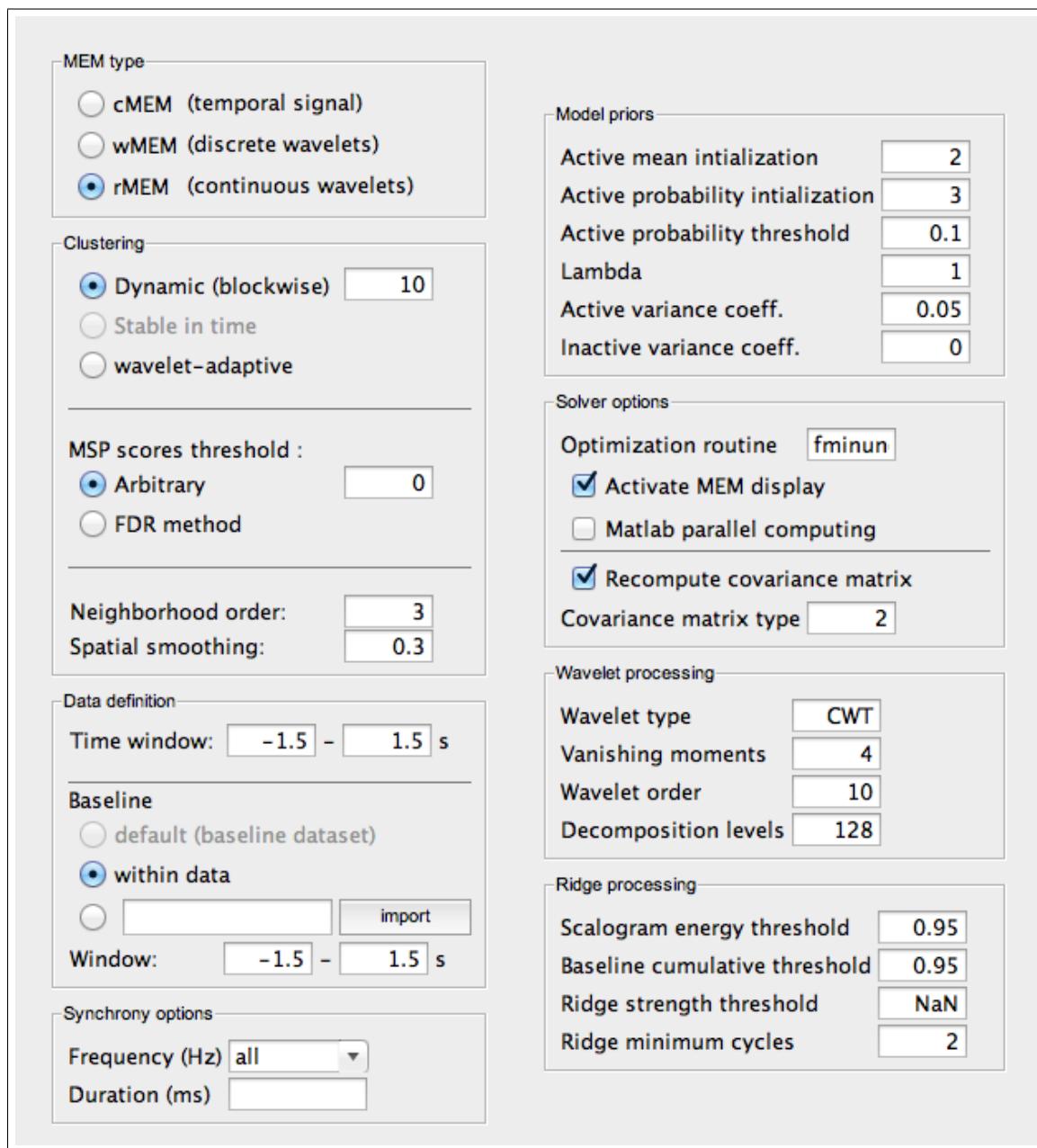


Figure 4.2 Interface graphique du MEM avec les options spécifiques au rMEM

### 4.3.2 Loi de référence

La loi de référence est entièrement contrôlée par les options des groupes "Clustering" et "Model priors". Ces deux groupes contrôlent respectivement les aspects anatomique et fonctionnel du modèle de parcelles corticales.

**Anatomie des parcelles :** La définition anatomique des parcelles est expliquée à la section 4.2. L'algorithme de parcellisation des sources est basé sur les scores MSP de celles-ci, qui doivent être calculés sur des fenêtres de signal adaptées au problème à résoudre. Dans le cas du cMEM, l'approche classique consiste à définir une fenêtre glissante de taille arbitraire qui est translatée le long du signal pour obtenir la dynamique temporelle des scores MSP. Cette approche correspond à l'option "Dynamic" et définit des parcelles dont la géométrie varie au cours du temps. En revanche, l'option "Stable in time" permet de fixer la géométrie des parcelles et de calculer pour celles-ci un décours temporel de scores MSP. L'option "wavelet-adaptive", elle, permet d'adapter la taille de la fenêtre de MSP à l'échelle de coefficients d'ondelette ; elle s'applique donc uniquement au wMEM et au rMEM.

Le panneau propose deux options pour la définition de la parcelle nulle, qui regroupe les sources ne faisant pas partie de la solution du MEM. Les options "Arbitrary" et "FDR method" permettent de définir le seuil en-deça duquel les scores MSP sont annulés. "Arbitrary" est un seuil fixe pour toutes les sources alors que "FDR method" apprend un seuil spécifique à chaque source à partir de données baseline. Cette technique est détaillée dans Lina *et al.* (2012).

La taille des parcelles est contrôlée par l'option "neighborhood order", qui spécifie le degré du voisinage sélectionné autour du centroïde de la parcelle. Finalement, les corrélations spatiales entre sources d'une parcelle sont contrôlées par l'option "Spatial smoothing", qui correspond à la variable  $\rho$  à la section 0.9.2.5.

**Activité des parcelles :** La section 0.9.2.4 mentionne que les parcelles sont associées à une variable d'état  $S_k$  qui en contrôle l'état actif et inactif. La probabilité  $P_k$  qu'une parcelle soit à l'état actif peut être déterminée à partir des scores MSP ou pas, selon le choix de l'option "Active probability initialization". A partir des scores MSP des sources au sein de  $P_k$ , il est possible d'initialiser  $\alpha_k$  comme étant la moyenne (choix 1), le maximum (choix 2) ou la médiane (choix 3) de ces scores. Il est également possible d'initialiser  $P_k$  sans aucun *a priori*, auquel cas  $\alpha_k = 0.5$  (choix 4) ou 1 (choix 5). Les parcelles avec une probabilité  $P_k$  faible peuvent

être assimilées à la parcelle nulle en manipulant le seuil "Active probability threshold". Les parcelles avec  $P_k$  inférieur au seuil ne font pas partie du problème à résoudre.

L'état actif d'une parcelle  $k$  est défini par l'intensité moyenne  $\mu_k$  et la covariance spatiale  $\Sigma_k$  des sources.  $\mu_k$  peut être soit nulle (choix 2) soit dérivée d'une autre méthode localisation des sources (choix 1 et 3). Afin d'éviter un biais important sur la solution du MEM,  $\mu_k$  est en général initialisée à 0. La matrice de variances-covariances  $\Sigma_k$  doit être initialisée de façon réaliste et la solution proposée est de résoudre le problème inverse une première fois avec la solution à norme minimale (section 0.9.1.2), puis d'estimer la variance-covariance des sources à partir de cette solution. L'option "Active variance coeff." permet de définir cette variance comme une fraction de la solution à norme minimale. La moyenne et la variance à l'état inactif sont, elles, initialisées à 0.

#### 4.3.3 Solveur numérique

Ces options concernent l'optimisation de la fonctionnelle  $D(\lambda)$  discutée à la section 0.9.2. La routine d'optimisation est soit la fonction "minFunc.m" de Matlab soit la fonction "fminunc.m" codée par Schmidt (2013). Ces deux fonctions sont très similaires et permettent de minimiser une fonction de coût générale. Lorsque la boîte à outils d'optimisation est installée avec la distribution de Matlab, "minFunc.m" est sélectionnée par défaut.

Le MEM traite, par défaut, les échantillons du signal (ou coefficients) de façon séquentielle. Cependant, l'architecture des ordinateurs actuels permet de traiter plusieurs échantillons en parallèle. Lorsque l'ordinateur possède plusieurs coeurs, le panneau propose à l'utilisateur, par le biais de l'option "Matlab parallel computing", d'utiliser une version parallélisée du code afin d'accélérer le calcul.

De plus, la covariance des capteurs  $\Sigma_d$  due au bruit d'enregistrement peut être soit modélisée dans Brainstorm, donc en amont de BEst, soit modélisée par BEst (option "Recompute covariance matrix"). Dans BEst cette matrice peut être modélisée soit en utilisant le signal temporel de baseline, soit en utilisant la représentation temps-fréquences du signal de baseline. A partir d'un signal de baseline, il est possible de calculer une matrice variance-covariance complète

(choix 3), diagonale (choix 2) ou l'identité pondérée par la moyenne de la diagonal (choix 1). Il est également possible de calculer la variance des coefficients du premier niveau de la représentation en ondelettes discrètes (choix 4). Cette dernière méthode est suggérée dans Donoho (1992) comme estimateur du bruit dans un signal. Le choix 0 indique de ne pas modéliser le bruit et donc  $\Sigma_d = \mathbb{I}$ .

## CHAPITRE 5

# OPTIMAL EYE-GAZE FIXATION POSITION FOR FACE-RELATED NEURAL RESPONSES

Younes Zerouali<sup>1,2</sup>, Jean-Marc Lina<sup>1,3</sup> and Boutheina Jemel<sup>2,4</sup>,

<sup>1</sup>École de Technologie Supérieure, Université du Québec, Montréal

<sup>2</sup>Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal

<sup>3</sup>Centre de Recherches Mathématiques, Université de Montréal

<sup>4</sup>École d'Optométrie, Université de Montréal

Article publié dans la revue PLoS One, le 22 février 2013

### 5.1 Introduction

During real-world scene viewing, visual information is sampled via successive changes of gaze-fixation positions, resulting in continuously changing projections of our visual field on the retina. Given the heterogeneity of retinal photoreceptors' distribution, the position of gaze fixation within a visual display, faces in our case, determines the quality of encoding of each face region. Understanding the optimal encoding of a face stimulus with respect to retinal sampling, i.e. finding the optimal gaze fixation position, constitutes a critical step toward understanding the driving principles of face-related neural responses.

It is generally agreed that the earliest neural representation of a face is detected in the EEG about 170 milliseconds after stimulus presentation, and manifests as a negative ERP component (N170) over occipito-temporal electrode sites (Rossion et Jacques (2008)). The N170 is thought to reflect the earliest stages of face processing. Moreover, the amplitude of the N170 was linked to the strength of face representations in the brain. Indeed, N170 amplitude is modulated by spatial attentional load during the encoding of face stimuli (Jacques et Rossion (2007)). In addition, the N170 amplitude decreases gradually with the amount of white noise (Jemel *et al.* (2003)) and phase-spectrum noise (Rousselet *et al.* (2008)) in the stimulus. It is thus reasonable to assume that gaze fixation position within a face would modulate N170 amplitude by affecting

the quality of encoding of each face region. More importantly, the optimal face encoding can be revealed by measuring the N170 amplitude elicited by different gaze fixations.

Several lines of evidence suggest that face processing is optimized when gaze fixation focuses on the eyes. Indeed, the eyes are the most salient features of the face based on its energy density spectrum (Haig (1986); Rakover et Teucher (1997)) (see fig. 5.1c). When presented alone, the eyes evoke a N170 response with higher amplitude than any other face parts, and even higher than to whole faces (Bentin *et al.* (1996)). Meanwhile, face pictures evoke similar N170 amplitudes whether the eyes are present or removed (Itier *et al.* (2007); Eimer (1998)). To reconcile these findings, some authors suggested that the N170 results from an interplay between a holistic face-processing system and specialized eye-processing system. According to this interpretation, the N170 reflects the holistic processing of faces ; however, when holistic information is not available, either using isolated faces parts or inverted faces, the eye-processor is brought to play (Itier *et al.* (2007)). However the existence of an eye-specialized brain structure remains speculative and was contradicted by recent findings from McPartland *et al.* (2008), who found that gaze fixations between the eyes (i.e., the nasion) or on the mouth evoke N170 responses with similar amplitudes.

Another line of evidence suggests that face processing might rather be optimized by fixating the center of gravity of the face, which is located around the center of the face, slightly below the eyes (Bindemann *et al.* (2009); Hsiao et Cottrell (2008); Saether *et al.* (2009)). Interestingly, the center of gravity is thought to optimize the holistic face processing : in contrast to normal observers, a brain-damaged patient who does not process faces holistically does not fixate on this position but rather precisely on each specific feature, i.e., mouth, right and left eyeball (Orban de Xivry *et al.* (2008)). Moreover, gaze fixations on inverted faces, which are not processed holistically (Tanaka et Farah (1993)), tend to depart from the center of gravity with increased fixations on or towards the mouth of the face (Williams et Henderson (2007); Hills *et al.* (2012)). These findings are however drawn from behavioral studies and do not allow dissociation between early face processing and task performance.

Here, in order to find the gaze-fixation position that optimizes the earliest face representation in the human brain, we reasoned that one needs to stimulate with whole faces, and yet take the challenge of determining which area of the face drives the strongest N170 response amplitude. McPartland *et al.* (2008) approached this question by studying brain responses to cued fixations within faces ; in turn, we propose to study the same brain responses to the truly fixated locations within faces (the implications of this methodological divergence are exposed in the methods, section 4, and in the discussion, section 3). To do so, we introduce a new methodological approach that uses simultaneous EEG and eye-tracking measures to precisely map single-trial N170 amplitude as a function of the viewers' eye-gaze position on a face display. In order to ensure the effects of point of fixation are specific to perceptual process, we also record the P100 ERP component which is a pre-categorical component, and is mainly sensitive to low-level features of the stimulus. We employ a modified version of the gaze-contingent paradigm, in which we probe the viewers' eye-landing positions with a fixation cross displayed at different locations on the screen (fig. 5.1a&b). By fixating the cross, the viewer triggers the presentation of a face image. The face stimulus is displayed for a short duration that is sufficient for us to track one gaze-fixation position (whose average time is approximately 200-300 ms) at each trial. It is worth noting that by allowing only one fixation to occur, we replicate the conditions under which the N170 response is recorded in most face ERP studies. In addition, we tested the eye-specialized processor hypothesis by assessing the behavior of the N170 generators with respect to fixated face regions.

Under this paradigm, we asked whether the quality of face representations in the brain depends on a particular face region, notably the eyes (see fig. 5.1c) or on the spatial distribution of face features as predicted by the center of gravity. Because they offer the best control for upright face stimulation, we also presented inverted faces in this study. By using large face displays, we enforced large changes in retinal projection as a function of fixation point. We hypothesized that optimal viewing point for face processing would fall on the center of gravity on upright stimuli, as suggested by previous studies by Bindemann *et al.* (2009); Hsiao et Cottrell (2008); Saether *et al.* (2009). However, for inverted faces, we predicted that the largest N170 would be observed for fixations located towards the mouth. Finally, we hypothesized that the existence of

a specialized eye-processor would be revealed by reconstructing the N170 evoked by fixations at the eyes but not on other face regions.

## **5.2 Materials and Methods**

### **5.2.1 Participants**

Nineteen healthy young adults (11 female, mean age 23.4 years  $\pm$  4.3) took part in the experiment. All observers were right handed, and had normal or corrected-to-normal vision and no history of neurological or psychiatric disorder. We excluded from the experiment participants under cortisone medication due to possible hypersensitivity to infrared light. All participants gave written informed consent, approved by the Ethics Board of Riviere-des-Prairies Hospital. Data from two participants were excluded from the analysis due to excessive artifacts over occipital electrodes.

### **5.2.2 Stimuli**

We constructed 100 grey scale front-view faces (half female) with no hair or barb, using Faces software (Faces ID, Kingwood, Texas). Each face was scaled to match approximately the eyes, nose, and mouth positions across the whole face set. Face stimuli were presented in an upright or inverted orientation on a 21 inch CRT monitor (ViewSonic G225f; spatial resolution 1024 x 768, refresh rate 80 Hz). Observers were seated 62 cm away from the screen with their head stabilized with a chin-rest. At this distance, face stimuli occupied 17° x 23°. The predefined face regions of interest (fROIs) that were targeted in our study encompassed seven facial features ; the left and right eyes including eyebrows (6.1° x 4.8° each), the nasion (6.1° x 3.9°), the left and right jaws (5.1° x 6.6° each), the nose (7.3° x 6.6° ), and the mouth (7.9° x 4.4°).

### **5.2.3 Eye-tracking apparatus**

A monocular eye-tracking camera with infrared illuminator (Eyelink II 1000, SR Research Ltd., Canada) was positioned 50 cm away from the observer and sampled eye position every millisecond. The standard nine-point EyeLink II calibration procedure was administered at the

beginning of each experimental block, and was repeated whenever the drift-correction error was larger than 1° of visual angle. Observers were required to maintain fixation centered around the fixation cross (2° of visual angle), and to move their gaze towards its location whenever the fixation cross disappears and reappears in another position on the screen.

#### 5.2.4 Procedure

In free-viewing conditions, it was consistently found that the preferred landing positions for eye-fixations are clustered around the upper part of the face (Bindemann *et al.* (2009); Hsiao et Cottrell (2008)). In order to avoid such bias, we developed a version of the gaze-contingent paradigm aimed at sampling equally the seven predefined fROIs across trials (see section 5.2.4). Each trial was aimed at sampling a single fROI using a fixation cross that appeared before the face (fig. 5.1a). A blank screen (100ms) separated the presentation of the cross (200ms) and the presentation of the face (200ms). In order to ensure subjects fixate the cued fROI, the face was only displayed if the cross was fixated continuously for 200ms and the subjects were asked to keep fixating at that location during the blank screen. However, we noted that subjects made saccades during the blank screen on some trials, so the cued fROI differed from the **truly** fixated fROI. All the trials were thus labelled offline with respect to the **truly** fixated fROI using gaze fixation position within face displays (data on the truly fixated regions is provided in fig. 5.1b). It is important to note that we allowed only one fixation per trial ; if the first fixation on the face display was shorter than 200ms, the trial was rejected. In addition, the order in which fROIs were cued and the position of the face with respect to the center of the screen were completely unpredictable to the subjects. All participants completed four blocks of 230 trials each, where each fROI from upright and inverted faces were cued on approximately 66 trials. All blocks began with a camera calibration routine in order to ensure eye-tracking stability and were followed by a short break.

#### 5.2.5 Electrophysiological recordings

Electroencephalogram (EEG) signals were continuously recorded (DC-100 Hz band pass, 1024 Hz sampling rate) using 58 Ag/AgCl electrodes mounted in an Easy-cap (Brain Products,

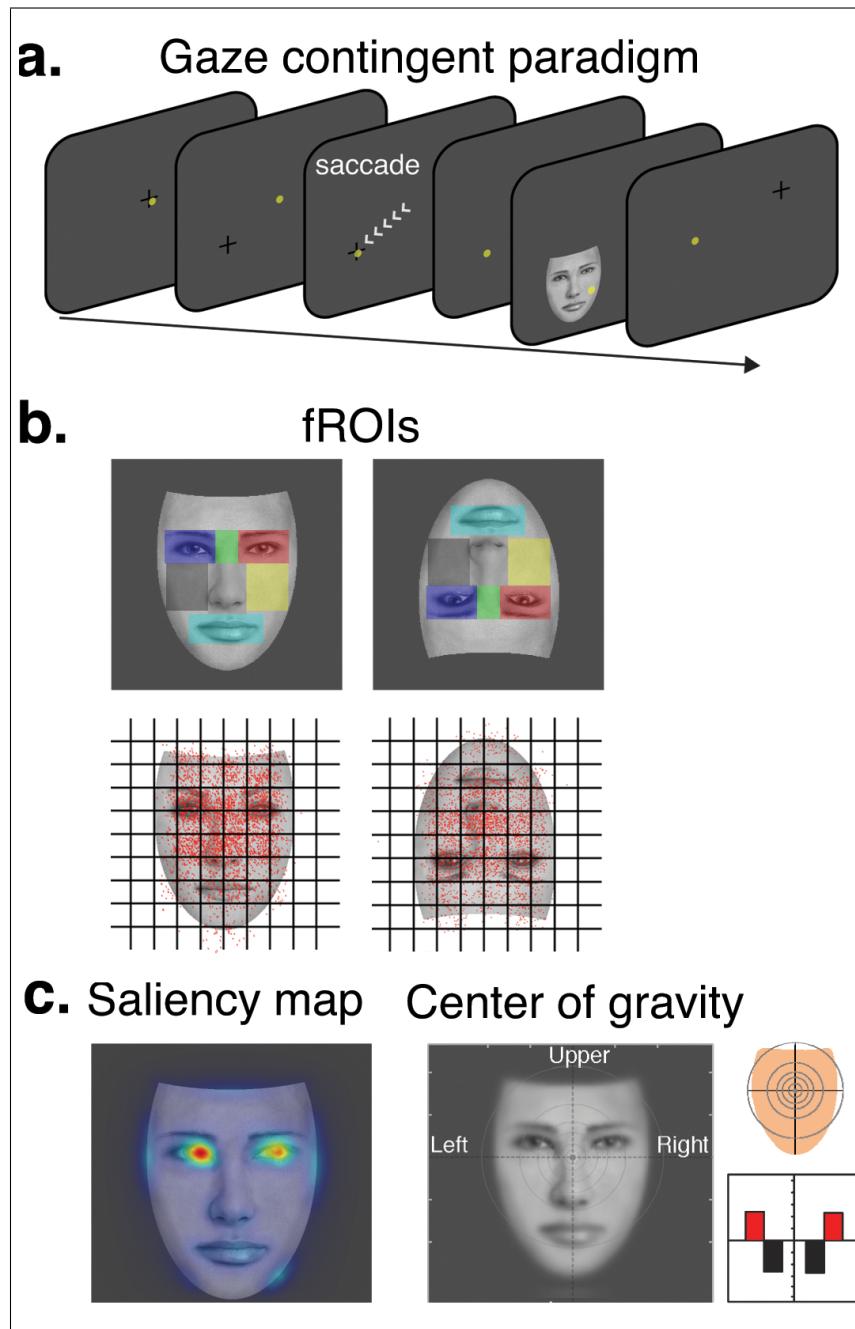


Figure 5.1 Illustration of the experimental paradigm of gaze-contingent visual evoked responses

GmbH) according to the extended 10-20 system. Electrooculogram (EOG) activity was recorded with four additional electrodes located at the outer canthi of both eyes, and below and above the right eye. All electrodes were referenced to the left earlobe and their impedances

were always kept below 5kOhm. EEG signals were offline average-referenced and digitally filtered (0.3-30 Hz with a 24 dB/oct slope). Artifacts were rejected over a 200ms sliding window using a  $40\mu\text{V}$  standard deviation criterion on EOG electrodes and a  $20\mu\text{V}$  standard deviation on all scalp electrodes. Blink artifacts were corrected by subtracting from the EEG the PCA-transformed EOG components for each electrode (Nowak et Pfeifer (1996)), weighted according to the VEOG propagation factors (computed via linear regression).

### 5.2.6 ERP data analyses

EEG signals time-locked to the onset of upright and inverted face presentation were averaged separately for each fROI as defined from the eye-tracking data (true fixations, see section 5.2.4). ERPs included in all cases a pre-stimulus baseline of 200ms and were 800ms long. ERP amplitudes (N170 and P1) were analyzed using the multivariate repeated-measures approach (MANOVA) with the fROIs and electrode lateralization (contralateral vs. ipsilateral ; relative to the cued location) as factors. Significant effects or interactions were further assessed using Bonferroni-corrected t-tests for pairwise comparisons.

### 5.2.7 Heat maps

In order to clarify the effect of fixation positions on ERP amplitudes independently from fROIs, we mapped N170 and P100 peak amplitudes directly on a face stimulus. We compiled trials from all subjects and computed for each trial the (x,y) gaze-fixation position and the peak amplitude. This step only relies on the actual fixated location on each trial and not on the associated fROI. Compiled landing sites of all trials for the two conditions are displayed on fig. 5.1d. Trials were then grouped within equal-sized non-overlapping squares (100) that covered the whole stimulus and local averages were computed within each square. As the number of trials differs among squares, local averages were corrected with respect to the signal to noise ratio by dividing with the local standard deviation. We then used cubic interpolation to generate smooth 'heat maps' based on those 100 points (Matlab, The Mathworks Inc.). In order to assess statistical significance of the heat maps, we generate a distribution of random ERP amplitudes using surrogate data. We randomly permuted the ERP amplitude among (x,y) locations and

computed surrogate heat maps (sMaps). In total, 200 SMaps were generated for each condition. Statistical significance of each point on the original maps was assessed by comparing amplitude at that point with the amplitude on the sMaps. 5% significance is reached if a point on the original map has amplitude greater than at least 180 sMaps.

### 5.2.8 Source reconstruction

Using the MNI-Colin template brain, we computed the forward problem using a realistic 3-shell head model. In total, 15028 current dipoles, or sources  $q$ , with constrained orientations were distributed on the cortical mantle. The gain matrix was generated using the OpenMEEG (Gramfort *et al.* (2010)) software plugged into the Brainstorm analysis software (Tadel *et al.* (2011)). Time courses of source intensities were reconstructed by solving the inverse problem with the Maximum Entropy on the Mean (Amblard *et al.* (2004), see Appendix I) tools introduced in Brainstorm. We computed the grand average ERPs (gaERP) across all subjects for each face fixation position on the faces (upper, middle and lower regions). We localized the sources of each gaERP separately and we average the the time courses of the sources within the range of the N170 in order to get one cortical map of activity for each for each gaERP. These cortical maps were then normalized and averaged together. We defined active cortical regions by thresholding the averaged normalized map to 0.5. We then extracted the time course of the extracted cortical regions separately for each gaERP.

## 5.3 Results

EEG data and eye-fixation positions were collected simultaneously from seventeen observers during an eye-gaze contingent paradigm (see fig. 5.1a). This paradigm allowed us to label single-trial ERPs with respect to the truly fixated fROIs. When each of the fROIs is foveated by the observer, vast changes in the retinal projection of the face stimulus were expected to occur (see Fig. 5.6). This figure displays the distribution of the facial area, expressed in proportion of pixels, across the horizontal (left *vs.* right) and vertical (lower *vs.* upper) visual field quadrants as a function of the location of eye-fixations. Artifact-free EEG epochs time-locked to the onset of upright and inverted face stimuli were averaged separately for each fROI. These ERP

averages were then pooled to allow comparisons of ERP signals with respect to horizontal and vertical meridians of visual fields. Along with fROI labels, we also extracted the exact gaze fixation coordinates on each trial (fig. 5.1b), and used these coordinates to precisely map N170 and P100 peak amplitude on face displays.

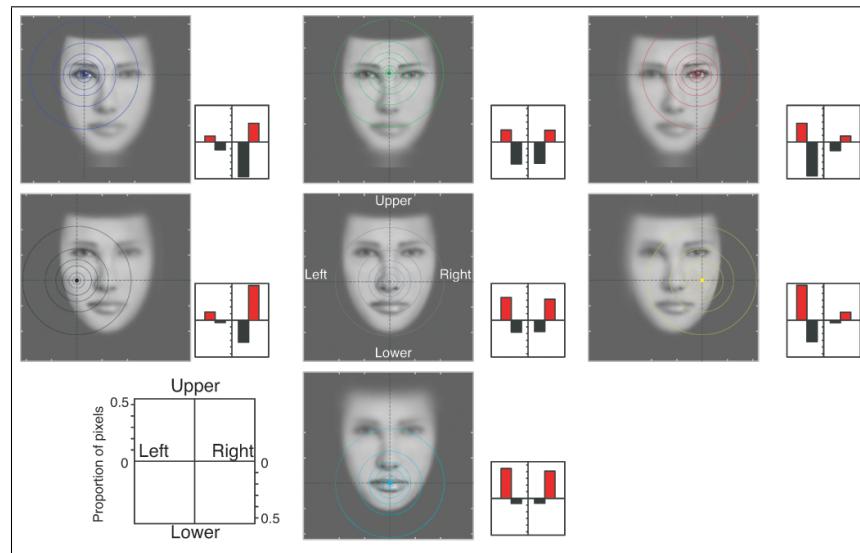


Figure 5.2 Spatial resolution of face images and visual field map coverage, along with visual field quadrants, when each of the seven fROIs is foveated by the observer

### 5.3.1 N170 amplitude and fixation position

N170 amplitudes measured over lateral occipito-temporal (P7/8 and PO7/8) scalp sites (fig. 5.3a) varied with respect to fixated facial features (fROIs) for both upright [ $F(6,11) = 4.42$ ;  $p = 0.016$ ] and inverted faces [ $F(6,11) = 5.04$ ;  $p = 0.01$ ]. On visual inspection, it appears that in the upright face condition, the largest N170 responses were elicited when the upper face regions were fixated, namely the eyes and nasion, while the smallest responses were elicited by the lower face region (i.e., mouth). In the inverted face condition however, the N170 responses elicited by upper (mouth) and lower (eyes and nasion) face regions were no longer different, albeit there was a slight advantage for the upper part of the inverted face (mouth). This trend is confirmed by averaging the ERPs elicited by upper, middle and lower fROIs (fig. 5.3b).

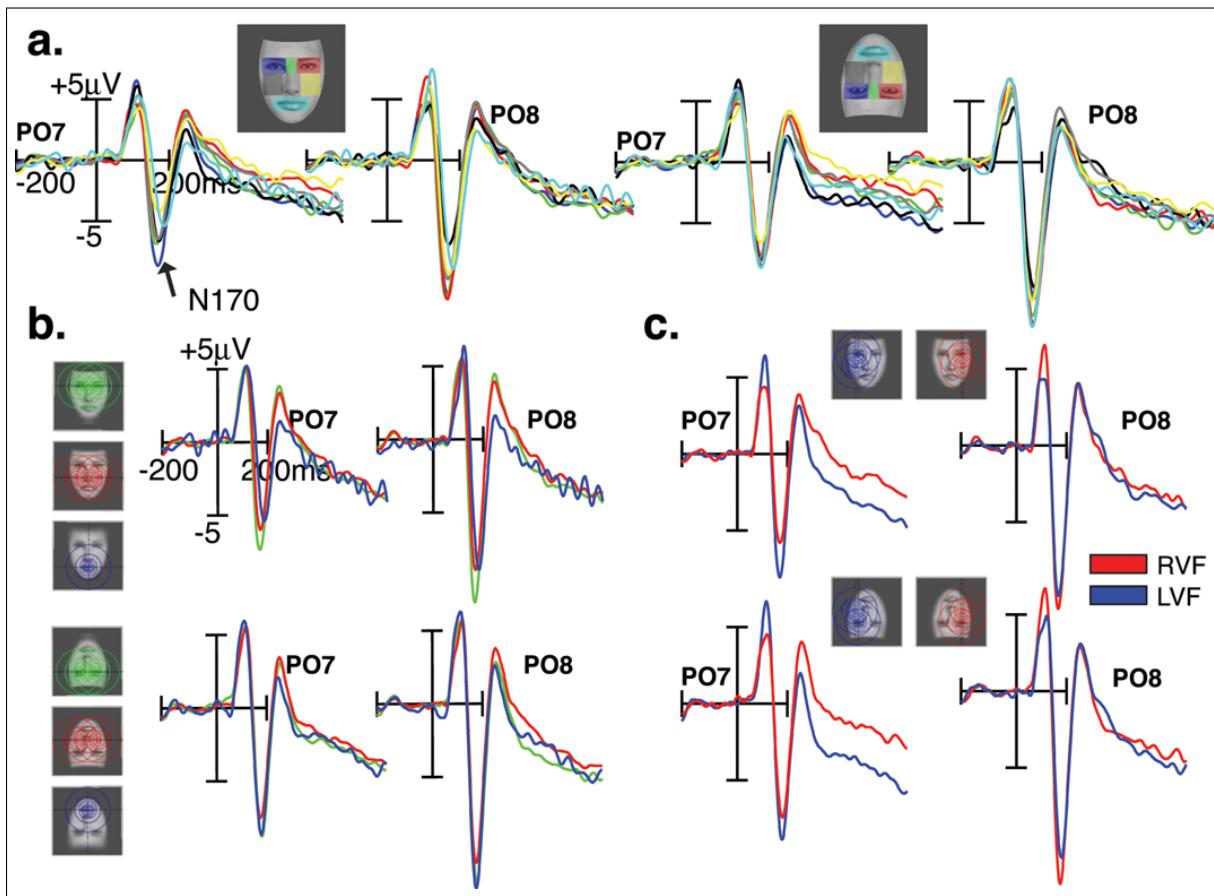


Figure 5.3 N170 ERP responses over PO7 and PO8 scalp sites are shown as a function of eye-gaze landing positions on face stimuli

In order to get a finer spatial picture of the electrical brain responses elicited by specific gaze-fixations positions, we mapped single trial EEG voltage amplitudes within the N170 time-range on the corresponding gaze positions on face displays. As detailed in the Methods section, we generated heat maps for upright and inverted faces, which highlight the fixated face regions that elicit strong N170 evoked responses. We refer to these regions as the "hot spots". For the upright heat map, the hot spot for the N170 response is located on the nasion and spreads uniformly to adjacent face regions, and the cold spot is located on the mouth and lower regions (fig. 5.4a). It is worth noting that the hot spot does not cover the eyes' region *per se*. For the inverted heat map, the hot spot covers the tip of the nose and the mouth with a slight bias to the right visual hemifield, and the cold spot is located in the lower part of a displayed inverted face including the eyes' region (fig. 5.4b). Non parametric statistical thresholding to 5% level

shows that only N170 response strengths covering the hot spot areas, both for upright and inverted faces, are significantly different from a random distribution of brain responses among facial regions (fig. 5.4c&d).

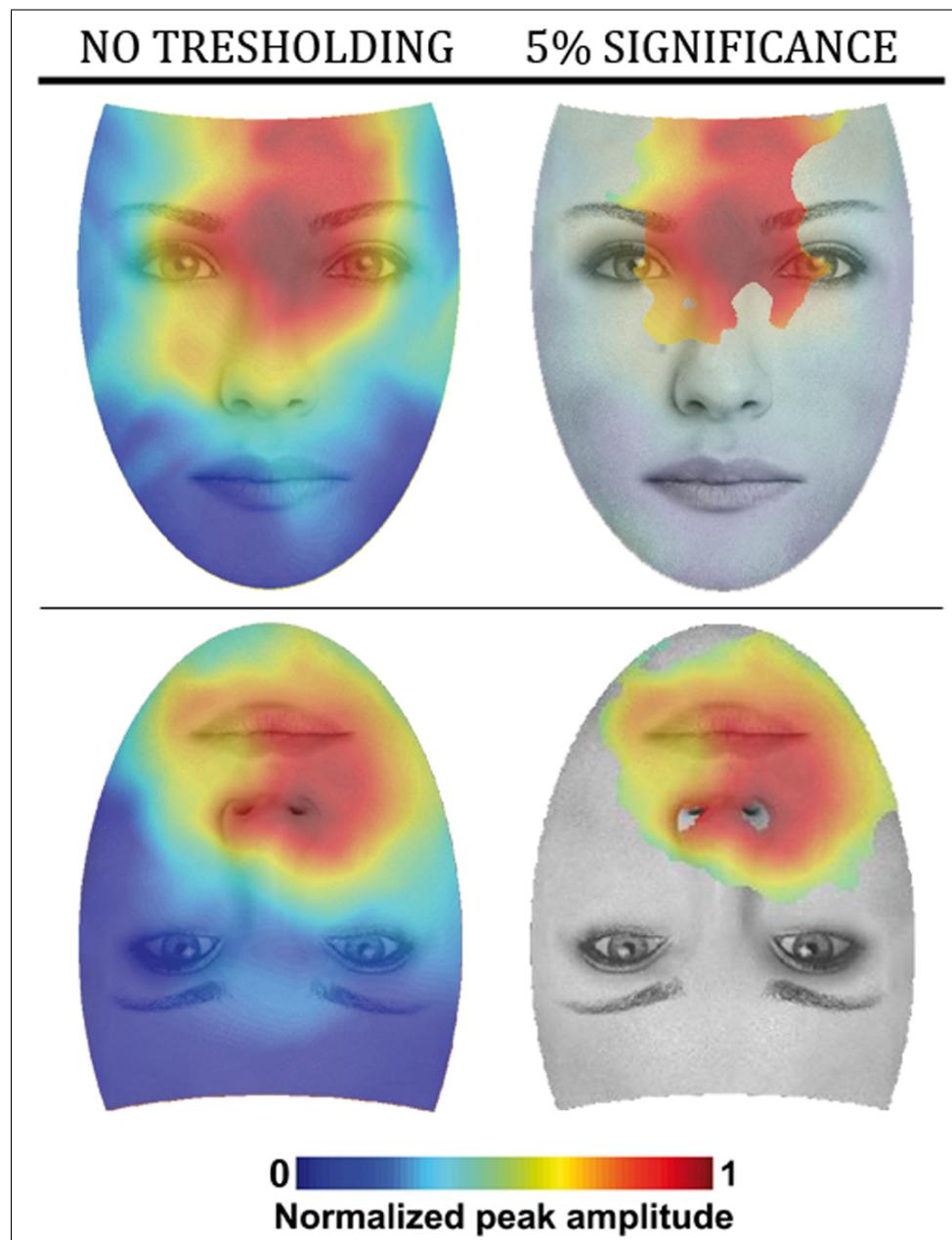


Figure 5.4 Heat maps for upright and inverted faces where color code indicates the relative strength of N170 response as a function of viewpoint

### 5.3.2 P100 amplitude and fixation position

In order to test whether this effect is specific to the N170 or reflects a general visual bias, we also investigated an earlier visual ERP component, the occipital P100 component (fig. 5.5a). For both face orientations, the MANOVA did not yield a significant effect of fROIs on the amplitude of P100, measured over O1/2 and PO7/8 [ $F(6,11) < 1.08$ ;  $p > 0.4$ ]. However, as illustrated in fig. 5.5b, the amount of information distributed across the left and right hemifields modulated P100 amplitude over the left and right hemispheres. This was reflected by a significant fROI by Hemisphere interaction for both face orientations [ $F(6,11) > 3.3$ ;  $P = 0.042$ ]. When the fixated fROIs are located in the left field of the face stimulus, much of the facial information covered the right peripheral visual field, leading to larger P100 responses over the left than over the right occipital scalp sites [ $P < 0.008$ ]. The reverse pattern was found when the fixated fROIs are located in the right field of the face stimulus. No hemispheric difference was found when the eye-gaze fell on the middle of the face. Figure 5.5c shows the effect of eye-position along the horizontal meridian on P100 amplitude, measured over electrode POz [ $F(2,15) = 13.98$ ;  $P < 0.0004$ ]. For upright faces, P100 was larger to foveated mouth feature than the nose [ $P = 0.036$ ], and to foveated nose feature than the nasion [ $P = 0.003$ ]. This pattern was reversed when faces were presented upside-down [ $F(2,15) = 4.38$ ;  $P < 0.035$ ].

We generated heat maps of electrical brain activity at P100 time range as described for the N170 (fig. 5.6). We found that, for both stimulus orientations, upper face regions evoke positive ERP amplitude while lower regions evoke negative voltage ERPs. This effect is clearer for upright faces. However, after statistical thresholding, it appears that this ERP amplitude distribution is not significant for any face region ( $p > 0.05$ ).

### 5.3.3 Asymmetrical ERP responses

The distribution of N170 amplitude over lateral scalp sites differed with respect to fixated face regions along the horizontal meridian [ $F(1,16) > 12.69$ ;  $p < 0.003$ ] (fig. 5.3c.). Although N170 amplitudes were generally larger over the right than over the left hemisphere [ $F(6,11) > 20.33$ ;  $p < 0.0001$ ], the right hemisphere advantage was more conspicuous when the fixa-

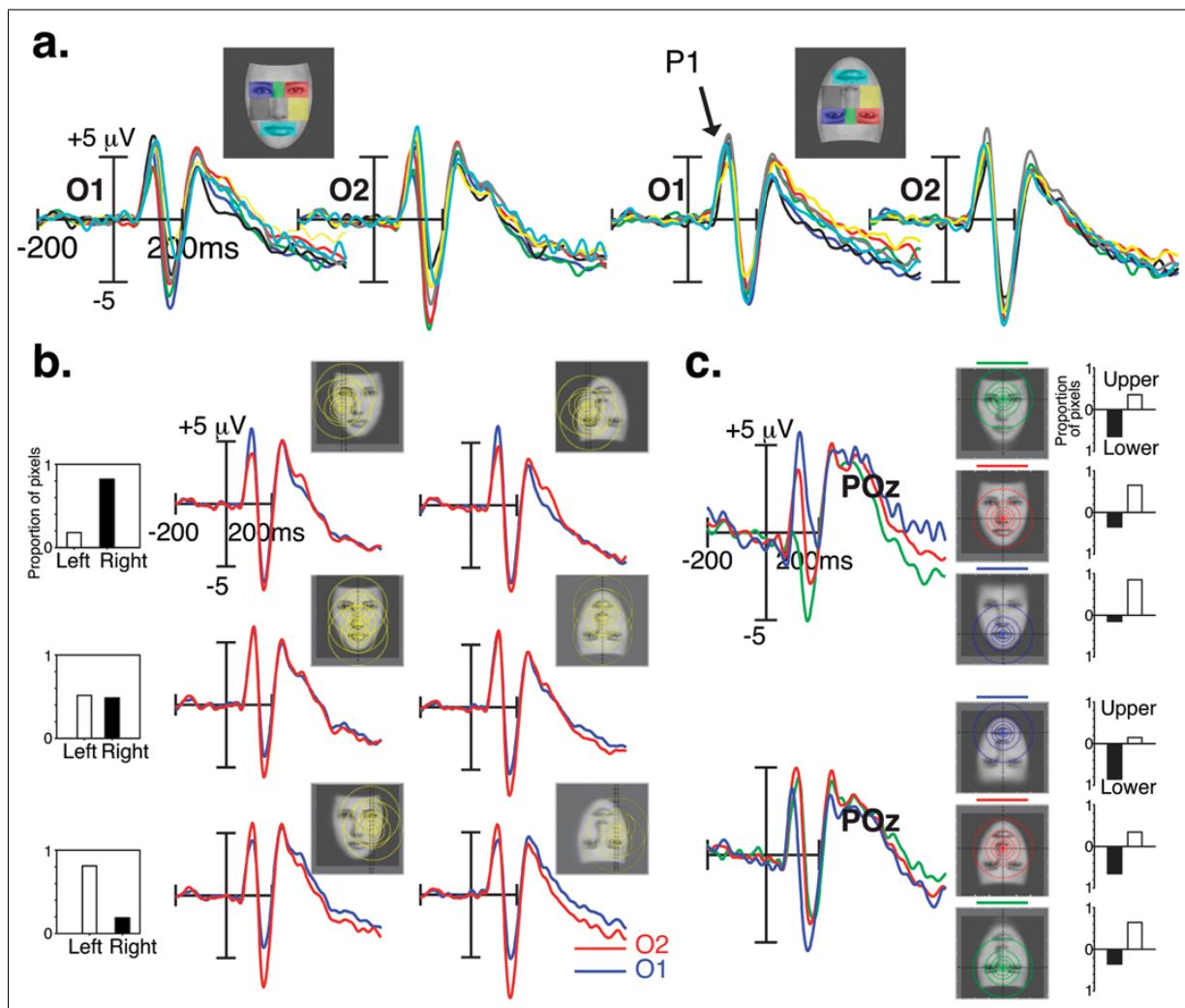


Figure 5.5 Sensitivity of the P100 waveform to fixation position

ted face regions fell in the right than in the left part of a face for either face orientations [ $p < 0.006$ , Bonferroni corrected]. This hemisphere by fixated lateral hemifield interaction also shows N170 amplitude differences between fixated left and right face part over the left hemisphere [ $p < 0.0001$ , Bonferroni corrected], and over the right hemisphere when faces are inverted [ $p < 0.004$ , Bonferroni corrected].

Hemisphere by lateral hemifield interaction was also observed in P100 responses [ $F(6,11) > 3.3$ ;  $p = 0.042$ ]. This interaction indicates that when the fixated fROIs falls in the left part of the face stimulus, much of the facial information occupies the right visual field, leading to larger

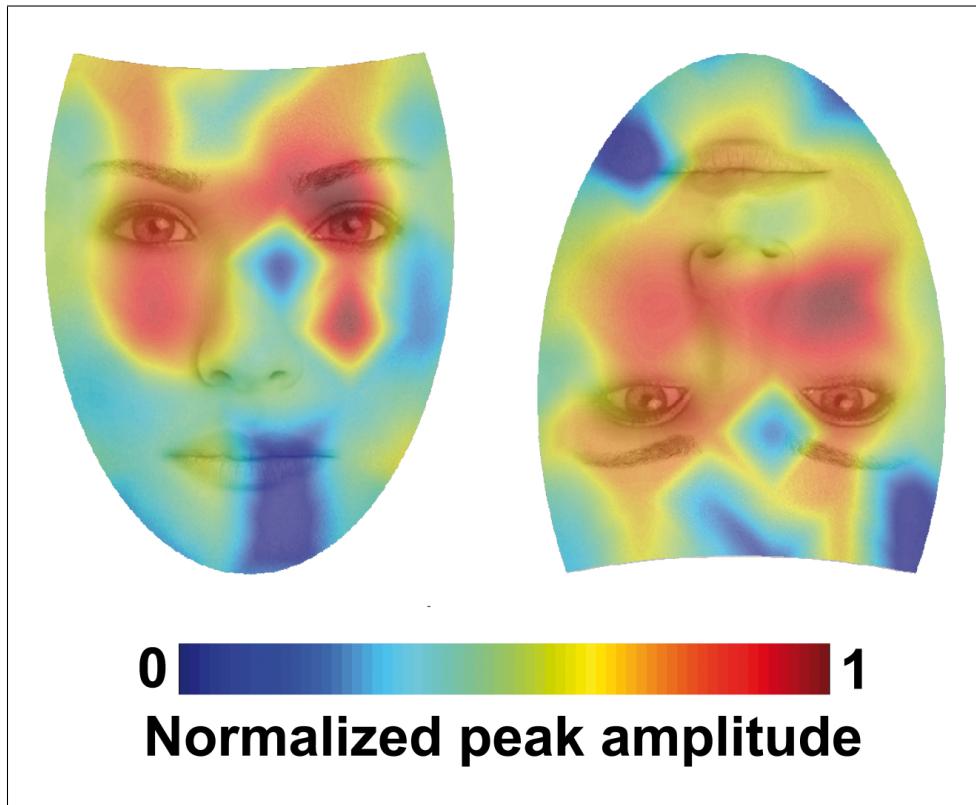


Figure 5.6 Heat maps for the P100 responses elicited by upright and inverted faces

P100 responses over the left than over the right occipital scalp sites [ $p < 0.006$ , Bonferroni corrected] (fig. 5.5b). The reverse pattern was found when the right part of the face stimulus was fixated [ $p < 0.015$ , Bonferroni corrected]. No hemispheric difference was found when the eye-gaze fell on the middle of the face [ $p > 0.1$ ]. The effect of eye-gaze position along the vertical meridian on P100 amplitude was found at midline parieto-occipital (POz) scalp site [ $F(6,11) > 3.93$ ;  $p < 0.025$ ].

#### 5.3.4 ERP Face inversion effect

Our findings are also relevant for the N170 face inversion effect, namely the increase of amplitude and latency that is found when faces are presented upside-down. We therefore compared the ERP responses to fixated face regions in the upright and inverted face conditions. At a macroscopic level (fig. 5.7a), pooled ERP responses elicited by all fROIs show the characteristic face inversion effect on the N170 peak. N170s were larger in amplitude and delayed in latency

for inverted than for upright faces [ $F(1,16) > 18.72$ ;  $p < 0.001$ ]. No significant face inversion effect was found at P100 peak time-range recorded over lateral occipital sites [ $F(1,16) < 2.24$ ;  $p > 0.1$ ]. However, the effect of inversion on P100 is visible over midline parieto-occipital electrode POz, which took opposite expressions as a function of fixated fROIs along the vertical meridian (nasion, nose, mouth) [fROI by inversion interaction :  $F(1,16) = 19.15$ ;  $p < 0.0001$ ]. As shown in fig. 5.7b., P100 was larger when the nasion was fixated in an inverted than in an upright face [ $p = 0.0002$ , Bonferroni corrected], but was smaller in response to the mouth region when fixated in an inverted than in an upright face [ $p = 0.016$ , Bonferroni corrected]. No other effects on P100 were found. Interestingly, the magnitude of the N170 face inversion effect varied as a function of eye-gaze landing position, more specifically over left occipito-temporal electrodes. This was reflected by a significant interaction between Inversion, fROI, and Hemisphere [ $F(6,11) = 4.48$ ;  $p = 0.015$ ]. As shown in fig. 5.7c., the N170 face inversion effect was larger when the fixated region was located in the lower part of the face (the mouth) than when located in the upper part of the face, over the left hemisphere [ $p < 0.04$ , Bonferroni corrected].

### 5.3.5 Neural sources activity

Source reconstruction using the MEM (Amblard *et al.* (2004)) yielded two distinct cortical patches active during the time course of the scalp recorded N170 (fig. 5.8). This pattern of activity was consistent across fixated face regions and stimulus orientations. The two bilateral temporal patches lay along the caudal part of the inferior temporal gyrus (cITG). By reconstructing the time course of this region, we identified a peak at the same latency as the N170 and sharing similar amplitude patterns with respect to fROIs. Indeed, N170 peak amplitude at the sources level was evoked by fixations on the top of the face, irrespective of the planar orientation of stimuli.

## 5.4 Discussion

In this contribution, we introduce a novel gaze-contingent paradigm in conjunction with electroencephalographic recordings to map the strength of electrical brain signal responses to va-

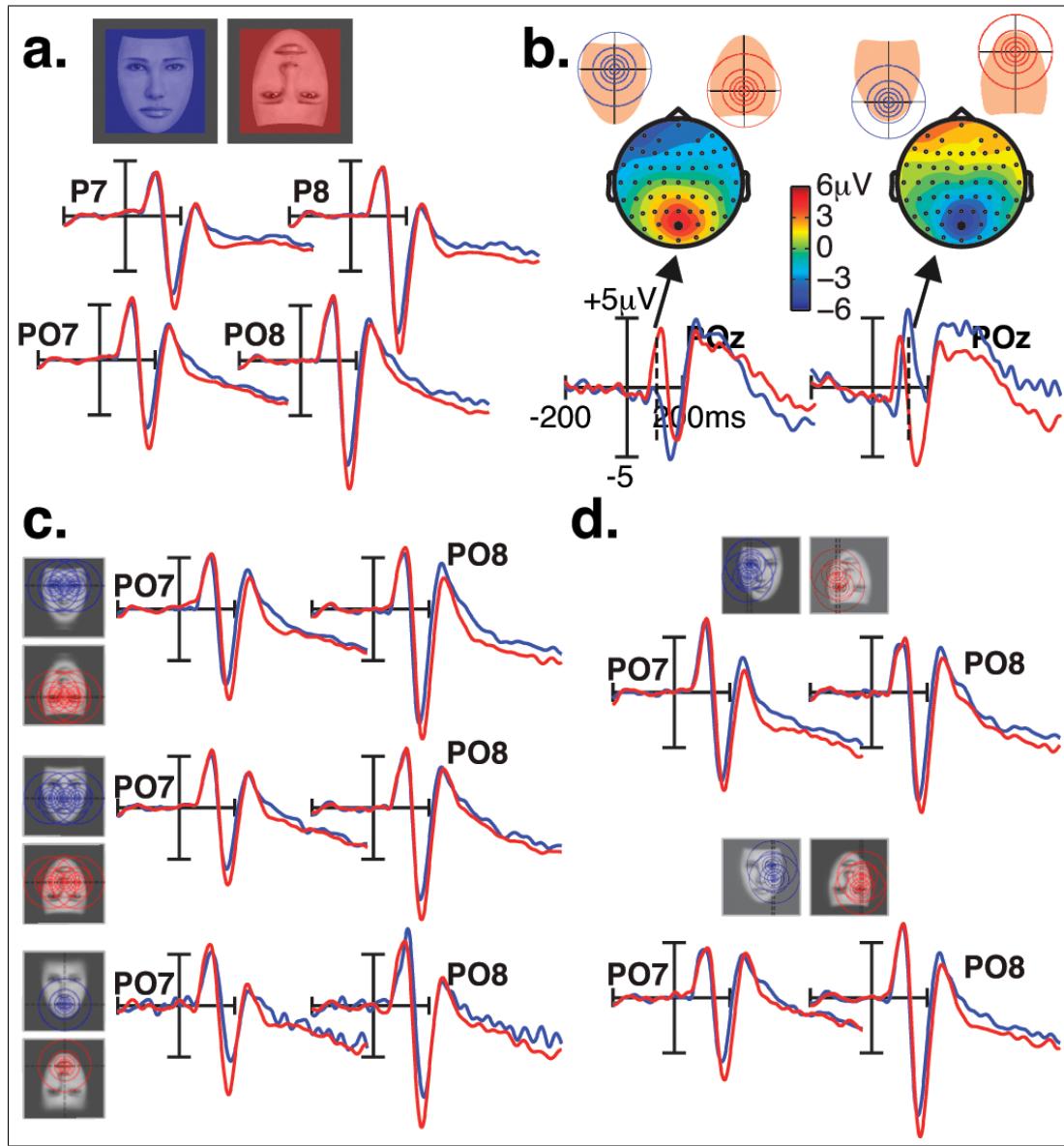


Figure 5.7 ERP face inversion effects

rious eye-fixation positions during the processing of natural face displays. In the following, we will discuss how the current findings relate to low-level properties of human visual field. We stress the fact that visual field quadrants are here understood as spatially dependent on the point of gaze fixation rather than on the center of the screen, and therefore they are not static. This distinction is important to bare in mind when interpreting neural responses to different fixation positions.

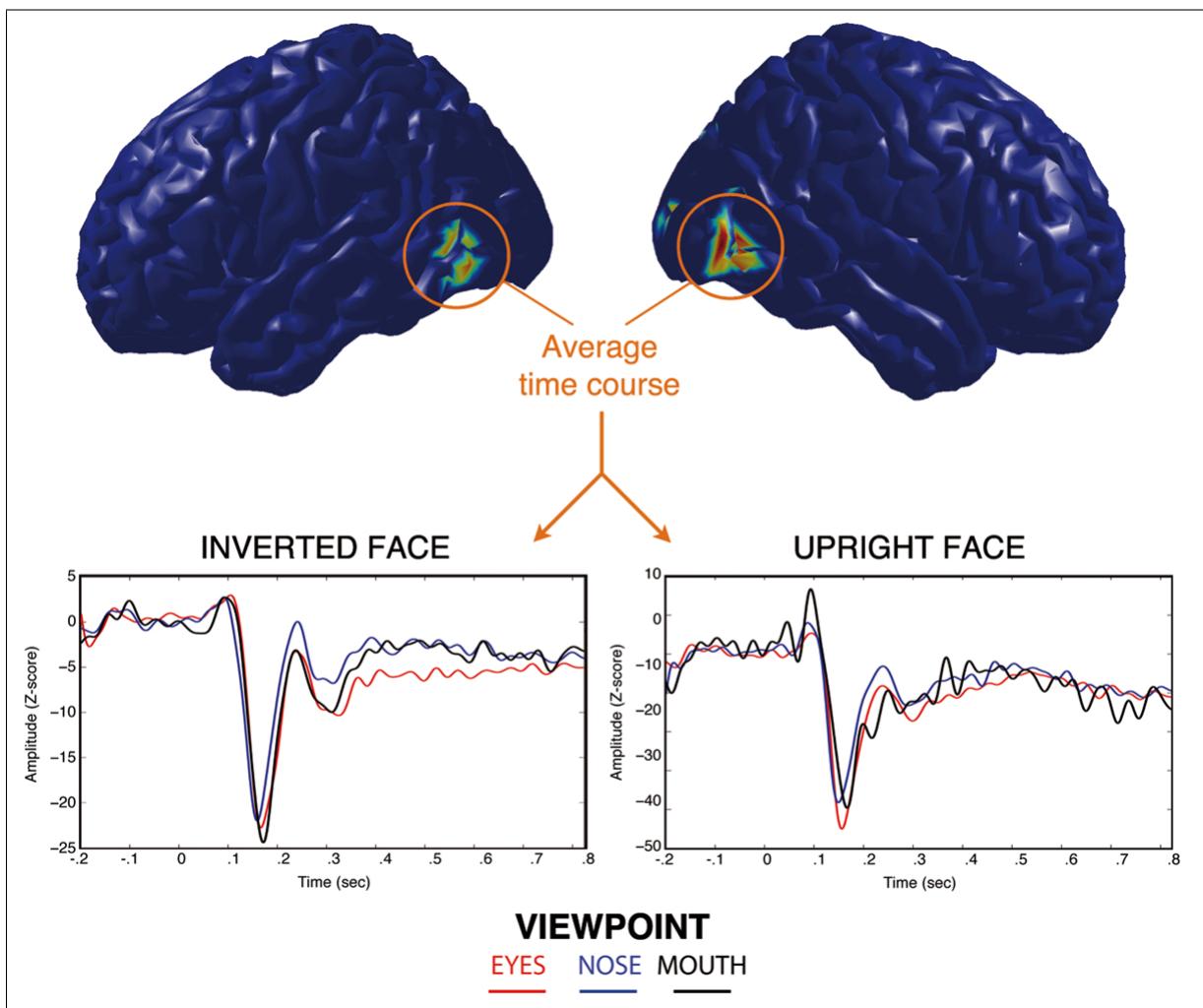


Figure 5.8 Reconstruction of the time course of sources active during the N170 evoked potential using the MEM technique

#### 5.4.1 Optimal fixation point for face processing

Firstly, ERP analyses and ERP heat maps showed that the N170 response to upright faces has maximal amplitude when gaze fixations fall on the nasion. This result is in line with findings from recent eye-tracking studies demonstrating that the preferred landing position of the viewer's first eye fixation is located at or slightly above the centre of the face (Bindemann *et al.* (2009); Hsiao et Cottrell (2008); Saether *et al.* (2009)). In addition, N170 decreases gradually as fixation shifts downward, reflecting a graded modulation of the activity in face-responsive areas as a function of sampled visual information. This observation supports findings from a

behavioral study showing that face encoding proceeds naturally in a downward chronological order, upper face features (i.e., the eyes) being processed first, followed by middle and bottom regions (Schyns *et al.* (2007)). Our study thus extends this finding by suggesting that the nasion region is the physiologically most relevant starting point for face exploration.

Secondly, N170 response amplitude shows that optimal face representation of an inverted face is achieved by fixations at the mouth. ERP heat maps show that the N170 hot spot is between the mouth and the tip of the nose. This result is consistent with findings from behavioral studies that showed preferred fixations on or toward the mouth of inverted faces (Williams et Henderson (2007); Hills *et al.* (2012)). Importantly, this result raises some doubt about the role of physical saliency of the eyes for encoding faces (Haig (1986); Rakover et Teucher (1997)). One might argue that physical saliency of the eyes explains our maximal N170 amplitude at the nasion of upright faces. Indeed, this position could allow best encoding of both eyes simultaneously. However, this argument is not supported by our results with inverted faces, for which the optimal fixation position cannot be explained by features' saliency.

#### 5.4.2 Where do the eyes stand ?

There has been a wealth of research investigating the role of the eyes for encoding natural faces and yet the controversy still persists. On the one hand, it was shown that the eyes, when seen alone, evoke a higher N170 amplitude than a whole face (Bentin *et al.* (1996); Itier *et al.* (2007)). On the other hand, it was shown that a face evokes similar N170 amplitudes whether the eyes are present or not (Eimer (1998)). In order to reconcile these findings, it was proposed that the eyes trigger the activity of a specialized "eye-processor", but only when the configural information of the face is disrupted (i.e. eyes shown alone or face inversion, Itier *et al.* (2007)). However, our source reconstruction results contradict this hypothesis.

Our MEM source reconstruction (see section 5.2.8) yielded two bilateral sources in the inferior temporal gyrus (ITG). The activity of the ITG was recently correlated with processing of a face stimulus using MEG recordings (Grützner *et al.* (2010)). We found that the amplitude of the ITG response had a similar pattern to the scalp N170. Indeed, the maximal amplitude of the ITG

was evoked by fixations at the top of the face, regardless of its orientation. If the eye-processor hypothesis was valid, we would expect inverted faces, which cannot be processed holistically, to evoke larger N170 when fixations are at the eyes. In addition, we failed to find a cortical region that is particularly sensitive to fixations at the eyes, as source positions and extents were consistent among fixated face regions and face orientations. We note here however that our ability to discriminate face-sensitive from eventual eye-sensitive neural populations is limited by the spatial resolution inherent to any source reconstruction methodology (typically few cm). We can however reasonably argue that no eye-sensitive sources were detected in cortical areas distant from the ITG by at least few centimeters.

We further propose an alternate explanation for the amplitude of the N170 to eyes alone. Due to the large difference in stimulus size between eyes and whole faces, and consequently to the difference in the size of the cortical area activated by each stimulus, the observed differences may arise from source cancellation at the level of the N170 generators. Indeed, considering the geometry of the cortical ribbon, the amplitude of the electrical potential recorded over the scalp may decrease with source extent (Ahlfors *et al.* (2010)). This is particularly the case when cortical activity recruits opposite walls of a sulcus. In order to asses this hypothesis in the ITG, we simulated EEG signals generated by cortical parcels with various locations in the ITG and spatial extents. We found cortical regions that show a regular decrease in EEG power with increasing spatial extent, within a specific range (delimited by extents A and B with  $A < B$ , see fig. S5.9 a). Importantly, spatial extent B corresponds to the size of the cortical region activated by whole faces (see Fig. 5.8). This observation supports our hypothesis that source cancellation contributes to the observed larger N170 responses to eyes alone than to whole faces. Indeed, we verified that source cancellation potentially explains the difference in N170 amplitude between a region activated by a face and a smaller region (see Fig. 5.2 b). This hypothesis is consistent with the finding that faces produce similar N170 responses wether the eyes are present or not. We note here that the observed cancellation profiles are highly dependent on the location of the center of the parcel. More extensive study is needed to assess the consistency of the observed source cancellation and to characterize the cancellation profile in relation to the actual stimulus sizes reported in the previous studies. In addition, source cancellation is unlikely to explain

weaker N170 responses to the nose and mouth than to whole faces. Additional factors, such as low contrast in the nose and mouth, must be taken into account when interpreting source cancellation results.

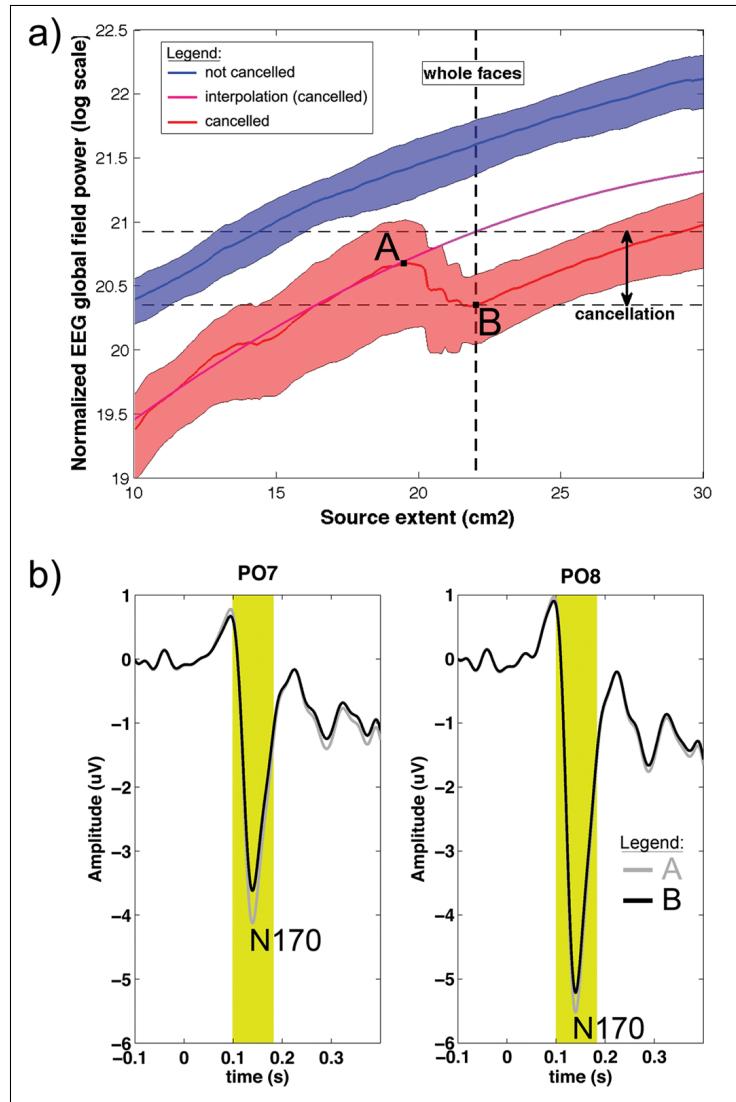


Figure 5.9 Source cancellation simulations in the inferior temporal gyrus potentially explaining larger amplitude to isolated eyes than to whole faces

#### 5.4.3 Vertical asymmetry in neural face representations

Our study clearly demonstrates that by fixating the top of the face, the encoded visual information optimizes face representations in the brain. This result is in contradiction with those

reported by McPartland *et al.* (2008) who found that fixations on the nasion or on the mouth evoke N170 responses with similar amplitude. This latter study however suffers two limitations. Firstly, the actual gaze position within the faces was not monitored so neither the fixation position nor the number of fixations were strictly controlled. Secondly, the size of their stimuli ( $10.6^\circ \times 8.1^\circ$ ) was smaller than the one used in the presented study ( $17^\circ \times 23^\circ$ ); we can thus reasonably assume that the presented stimulus size allows a higher spatial resolution for studying the effects of changes in retinal projection on face-sensitive responses.

The most interesting result of our study is that the upper locations of a face stimulus elicit the highest N170 amplitude, either when stimulus is presented upright or inverted. One possible explanation for this observation is the distribution of photoreceptors within the fovea. Indeed, it is known that photoreceptors' distribution is denser in the upper half of the fovea (Perry et Cowey (1985)), thus resulting in a more efficient sampling of the lower half of our visual field (Curcio *et al.* (1987); Curcio et Allen (1990)). Many studies showed that objects present in the human lower visual field are processed more efficiently than objects in the higher visual field (Perry et Cowey (1985); Portin *et al.* (1999); Danckert et Goodale (2001); Levine et McAnany (2005)). Accordingly, a face stimulus will produce a higher cortical response when appearing in the lower visual field (i.e. gaze fixation on the top) than when appearing in the higher visual field (i.e. gaze fixation on the bottom). This interpretation further suggests that the effect of fixation position on face-sensitive responses are due to a general setup of our visual system. This, however, remains to be confirmed and our current research focuses on replicating our paradigm with different categories of visual stimuli.

#### 5.4.4 Retinotopy in face-responsive areas

As shown in fig. S5.2, when each of the fROI is foveated by the observer, visual field coverage of the face stimulus changes dramatically along both the vertical and the horizontal meridians. Fixations over lateral face regions, such as the left or right eyes and cheeks, produce asymmetrical distribution of retinal stimulation along the vertical meridian of the visual field. Consistent with the well-documented cross-hemisphere visual field maps of the peripheral signal, our results demonstrate a high sensitivity of ERP responses to lateral shifts of the observer's eye-gaze

on the face image. We show that eye-fixations on lateral regions within faces elicited stronger responses at ipsilateral electrode sites than at contralateral sites, more specifically at the level of P100 responses. The effect of hemifield visual stimulation is also evidenced by the finding that stronger P100 and N170 responses were recorded over the right hemisphere when the fixated fROIs falls in the right than in the left part of the face stimulus, and over the left hemisphere when the fixated fROIs falls in the left part of the face.

Furthermore, fixations over upper and lower face regions, such as the nasion and the mouth, produce asymmetrical distribution of retinal stimulation along the horizontal meridian of the visual field. Both the P100 and the N170 responses show sensitivity to quantitative changes of retinal stimulation across lower and higher visual hemifields. When the nasion was foveated by observers, P100 responses over midline parieto-occipital sites were more positive for inverted than for upright faces. The reverse pattern was found when the mouth was foveated. This pattern of activity bears some similarity with previous studies showing VEP responses consistent with the retinotopic response map of V1 (Slotnick *et al.* (1999); Di Russo *et al.* (2001)). N170 results show moderate effects of vertical asymmetry ; N170 responses were the largest when the fixated fROI were located in the upper part of upright (i.e, nasion) and inverted face images (i.e., mouth). Moreover, the N170 was always more negative in response to inverted faces, whether inversion shifted the feature position downward or upward.

These findings provide support for a retinotopic organization of neural populations in low- but also high-order visual areas. While low-level visual areas exhibit an explicit retinotopic structure with small receptive fields, electrophysiological studies probing retinotopy of high-level visual areas provide contradictory results, mainly because of the high variability of receptive fields (20°-80°) in these areas (Smith *et al.* (2001)). When controlling precisely the lateral gaze shift with respect to stimuli, we observe a consistent horizontal eccentricity effect, suggesting that face responsive areas exhibit at least coarse retinotopic organization (Brewer *et al.* (2005)).

## 5.5 Conclusion

In conclusion, our results suggest that the eyes *per se* do not play a special role for the structural encoding of human faces. More importantly, they raise the possibility that the effect of gaze location on face processing is based on a general retinotopic visual setting enhancing visual information located in the lower visual field rather than the neural representations processes specific to facial features. In order to corroborate this hypothesis, future work will focus on the gaze effect on processing of different stimulus categories, vertically oriented stimuli (e.g. house, animal faces) as well as laterally oriented stimuli (e.g. cars). In addition, we will also focus on top-down effects on this visual setting using emotional face stimuli. Although the present data were not acquired in a strictly naturalistic viewing condition, they firmly highlight the pitfalls of using highly unnatural scenes for the study of complex perceptual processes.



## CONCLUSION GÉNÉRALE

Les travaux présentés dans cette thèse ont conduit à l’élaboration d’un ensemble d’outils de traitement de signal permettant d’étudier la connectivité fonctionnelle corticale à partir d’enregistrements de surface. Ces travaux montrent, d’une part, que la combinaison de la représentation du signal par ondelettes continues analytiques et de l’analyse des ridges multivariés permet d’extraire une information hautement pertinente sur l’activité synchrone des sources. D’autre part, ces sources peuvent être localisées par le rMEM, soit le maximum d’entropie sur la moyenne adapté aux signaux complexes de ridges. Les résultats présentés ont montré que cette localisation est précise, ce qui permet une estimation robuste du décours temporel de la phase des sources. L’aboutissement de cette méthodologie est la quantification de la connectivité fonctionnelle corticale sous l’angle de la synchronie. Cette méthodologie est originale et sa diffusion sous une forme intégrée à une plateforme telle que Brainstorm lui procure une bonne visibilité dans la communauté.

### **Impact scientifique**

Le cerveau humain sain est aujourd’hui considéré comme un système complexe dont l’activité désynchronisée, du moins à l’éveil, traduit le nombre élevé de degrés de liberté. De cette activité fluctuante et désordonnée émergent des états transitoires ordonnés, comme les oscillations, qui reflètent l’asservissement d’un réseau de régions cérébrales. Bien que l’IRMf ait permis une avancée considérable dans l’identification de réseaux cérébraux, la faible résolution temporelle de cette technique limite fortement sa capacité à décrire leur dynamique. Les travaux présentés au chapitre 3 sont, à notre connaissance, la première démonstration que ces mécanismes peuvent être décrits chez l’humain par des modalités non invasives, dotées d’une résolution temporelle proche de celle des neurones eux-mêmes. Cette avancée est significative dans la mesure où les techniques comme l’EEG ou la MEG sont largement répandues en neurosciences ; la méthodologie d’imagerie proposée ouvre de nouvelles perspectives pour un nombre important de données existantes et à venir.

Cependant, si ces modalités ont une forte résolution temporelle, leur résolution spatiale est relativement faible en comparaison à l’IRM. Cette faiblesse limite forcément notre capacité

à décrire la connectivité fonctionnelle au niveau local. Il est en effet difficile d'interpréter la connectivité locale en EEG et en MEG, car celle-ci peut refléter autant des processus neuro-naux que la résolution de ces modalités. Quelle est la plus petite échelle spatiale accessible par l'imagerie électromagnétique ? Bien que cette question n'ait pas été abordée dans cette thèse, il existe certains éléments de réponse spécifiques à l'imagerie par le MEM. Des travaux récents par Hedrich (2013) ont permis de caractériser la réponse impulsionale du MEM, ce qui permet de baliser la résolution spatiale accessible par le MEM. Il est intéressant de noter que ces travaux ont également montré l'impact positif de la fusion multimodale MEG/EEG (démontrée dans Chowdhury *et al.* (2013b)) sur cette réponse impulsionale. Cette technique de fusion constitue une avenue prometteuse pour raffiner l'étude de la connectivité fonctionnelle.

Une autre limite de l'approche proposée réside dans notre modélisation même de l'activité électromagnétique cérébrale. En effet, les modèles distribués incluent principalement les neurones orientés perpendiculairement à la surface du scalp, soit les cellules pyramidales. Or, un nombre important d'études suggère que les interneurones sont de véritables centres de décision, capables de superviser et coordonner l'activité de grands ensembles de cellules pyramidales. L'activité de ces cellules serait au donc au cœur des processus d'assemblage des réseaux fonctionnels cérébraux. Cependant, de par leur nombre relativement faible et leur architecture peu structurée, il est difficile d'évaluer la contribution des interneurones aux enregistrements EEG et MEG. De ce fait, il est difficile de comprendre les fondements neurophysiologiques de la connectivité fonctionnelle par les enregistrements de surface.

## Ouvertures

La méthodologie d'imagerie proposée dans cette thèse est conçue pour étudier des processus neuronaux non stationnaires, ce qui implique une analyse des réalisations individuelles de ces processus. De ce fait, notre approche s'inscrit dans un courant récent en neurosciences qui vise à mettre en valeur la variabilité de l'activité cérébrale. Celle-ci est aujourd'hui plutôt perçue comme une source d'informations qu'une source de bruit, et son étude a motivé le développement de techniques d'analyse nouvelles, comme l'analyse de l'activité oscillatoire spontanée. Cette technique a montré que la variabilité de la réponse cérébrale à un stimulus donné peut

être expliquée, au moins en partie, par les oscillations cérébrales précédant la stimulation. Dans ce contexte, les réseaux de connectivité fonctionnelle constituent une nouvelle variable indépendante de ce type d'analyses. Notre approche offre donc la possibilité de sonder l'impact du degré de connectivité spontané sur les réseaux fonctionnels assemblés en réponse à un stimulus donné. Une étude basée sur l'analyse de la connectivité spontanée est d'ailleurs en cours dans notre laboratoire.

D'un autre côté la connectivité fonctionnelle par les enregistrements EEG/MEG ouvre également de nouvelles perspectives cliniques. Plus précisément, la connectivité fonctionnelle à grande échelle repose lourdement sur l'intégrité des fibres de matière blanche à longue portée. La connectivité pourrait donc constituer un marqueur électromagnétique de lésions spécifiques de ces fibres. A l'heure actuelle, ces lésions sont surtout détectées sur l'IRM anatomique et l'IRM de diffusion, qui permet la tractographie des fibres à longue portée. Ces deux modalités ont un coût élevé et ne peuvent donc être utilisées pour des fins de dépistage de processus de dégénérescence des fibres, contrairement à l'EEG. Ceci est particulièrement pertinent pour les cas traumatismes crâniens légers, qui causent des dommages légers à la matière blanche et particulièrement aux fibres à longue portée. La compréhension du processus de rétablissement après ces traumatismes nécessite des études longitudinales chez les patients, qui sont plus abordables au moyen de l'EEG.



## ANNEXE I

### MORSE WAVELET COEFFICIENTS ALONG THE RIDGE

Considering the canonical representation of a real signal  $f(t) = \Re f_+(t) = A(t) \cos(\phi(t))$ , where  $f_+(t)$  is the analytic signal, Mallat showed that for an analytic wavelet consisting of a modulated time-window  $\psi(t) = g(t)e^{int}$ , the analytic wavelet transform of  $f(t)$  was approximately equal to (Delprat *et al.* (1992); Mallat (2008)) :

$$\mathcal{W}f(\tau, s) \approx \frac{\sqrt{s}}{2} A(\tau) e^{i\phi(\tau)} (\hat{g}(s(\xi - \phi'(\tau))) + \varepsilon(\tau, \xi)) \quad (\text{A I-1})$$

Where  $\hat{g}$  is the Fourier transform of  $g$ . When the analytic amplitude  $A(\tau)$  and the instantaneous frequencies  $\phi'(\tau)$  of  $f$  have small variations over the local support of the scaled wavelet, the corrective term  $\varepsilon(\tau, \xi)$  is negligible.

Defining  $g(t) = \psi_{morse}(t)e^{-int}$  and using (2.2) from section 2.3.1, we get :

$$\hat{g}(\omega) = (\omega + \eta)^n e^{-(\omega + \eta)^m} H(\omega + \eta) \quad (\text{A I-2})$$

where  $\eta = (\frac{n}{m})^{\frac{1}{m}}$  is the center frequency of  $\Psi(\omega)$ ,  $\psi_{morse}(t) = \check{\Psi}(\omega)$  is the inverse transform of the Morse wavelet, Substituting  $\hat{g}$  from (A I-2) into (A I-1), ignoring the error term and using  $\xi = \frac{\eta}{s}$ , we get for  $\xi > \frac{\phi'(\tau)}{2}$  :

$$\mathcal{W}f(\tau, s) \approx \frac{\sqrt{s}}{2} A(\tau) e^{i\phi(\tau)} \left( \eta^n \left( 2 - \frac{\phi'(\tau)}{\xi} \right)^n e^{-\eta^n \left( 2 - \frac{\phi'(\tau)}{\xi} \right)^m} \right) \quad (\text{A I-3})$$

The normalized scalogram is then given by :

$$\frac{|\mathcal{W}f(\tau, s)|^2}{s} = \frac{1}{4} A^2(\tau) \eta^{2n} \left( 2 - \frac{\phi'(\tau)}{\xi} \right)^{2n} e^{-2\eta^m \left( 2 - \frac{\phi'(\tau)}{\xi} \right)^m} \quad (\text{A I-4})$$

which is maximum when  $\xi(\tau) = \phi'(\tau)$ . In other words, the derivative of the complex phase of  $\mathcal{W}f(\tau, s)$  is equal to the instantaneous frequencies  $\phi'(\tau)$  at ridge points.



## ANNEXE II

### THE MAXIMUM ENTROPY ON THE MEAN PRINCIPLE

The MEM is a probabilistic approach based on the entropy principle aimed at inverting the following data-generative model from a distributed source model with  $N$  dipolar sources  $\mathbf{q}$  :

$$m(t) = G\mathbf{q}(t) + \eta(t) \quad (\text{A II-1})$$

with a solution of the form :

$$\mathbf{q} = E_p^*[\mathbf{q}] \quad (\text{A II-2})$$

$m(t)$  is the data at hand,  $G$  is the lead field matrix,  $\eta(t)$  is a random noise.  $E_p^*[\mathbf{q}]$  is the expectation of  $\mathbf{q}$  under its posterior probability distribution  $p^*(\mathbf{q})d(\mathbf{q})$  as obtained by the MEM. Throughout this section, the notation  $dp(\mathbf{q})$  is used as a shortcut to  $p(\mathbf{q})d\mathbf{q}$ . The general idea of the MEM is detailed in two steps : the model priors and the optimal solution.

**Priors :** The first step is to define a reference distribution of source intensities  $d\mu(\mathbf{q})$  that encompasses all the prior information about our sources model. The originality of the current MEM framework is to describe the brain functional activity with  $K$  homogenous cortical parcels  $P_k$ . Each parcel gathers  $n_k$  dipoles and is characterized with a hidden state variable  $S_k$  that can be either 1 (active state) or 0 (inactive state). The probability of parcel  $k$  to be in the active state ( $p(S_k = 1)$ ) is noted  $\alpha_k$ . In practice, the reference probability distribution  $d\mu(\mathbf{q}_k)$  of the sources within parcel  $k$  is a mixture between both states :

$$d\mu_k(\mathbf{q}_k) = ((1 - \alpha_k)\delta(\mathbf{q}_k) + \alpha_k\mathcal{N}(\nu_k, \Sigma_k)(\mathbf{q}_k)) d\mathbf{q}_k \quad (\text{A II-3})$$

where  $\delta$  is the Dirac distribution modeling the inactive state and  $\mathcal{N}(\nu_k, \Sigma_k)$  is a  $k$ -dimension multivariate normal distribution of mean  $\nu_k$  and covariance  $\Sigma_k$  modeling the active state of parcel  $k$ . As we assume that the cortical patches are independent, the general reference model

$d\mu(\mathbf{q})$  can be written :

$$d\mu(\mathbf{q}) = \prod_{k=1}^K d\mu_k(\mathbf{q}_k) \quad (\text{A II-4})$$

The initial values for  $\alpha_k$  are computed using the multivariate pre-localization formalism (MSP, Mattout *et al.* (2005)). The MSP scores, ranging between 0 and 1, measure the ability of each source to explain the data. We thus define :

$$\alpha_k = \text{median}(r_k) \quad (\text{A II-5})$$

where  $r_k$  is the set of MSP scores of the  $n_k$  sources within the parcel  $k$ . The probability  $\alpha_k$  is subordinate to the definition of the parcels, which is achieved by running a region growth algorithm on the sources with highest MSP scores with a neighborhood constraint. In the present work, the size of the parcels is limited to a neighborhood order 4, thus each parcel typically gathers 50 dipoles.

**Solution :** The main computational problem is the estimation of the posterior probability distribution  $dp^*(\mathbf{q})$  of source intensities. This distribution must explain the data under the constraint of maximizing the relative entropy  $S_\mu(p)$ . This entropy is a measure of the statistical distance between any probability distribution  $dp(\mathbf{q})$  and a reference probability distribution  $d\mu(\mathbf{q})$ .  $S_\mu(p)$  has a strictly negative or null value and is given by :

$$S_\mu(p) = - \int p(\mathbf{q}) \log \frac{p(\mathbf{q})}{\mu(\mathbf{q})} d\mathbf{q} \quad (\text{A II-6})$$

$S_\mu(p)$  can be interpreted as the effective amount of information from the data used to correct  $d\mu(\mathbf{q})$ . As  $S_\mu(p)$  is either negative or null, maximizing the entropy amounts to minimizing the statistical distance between  $dp(\mathbf{q})$  and  $d\mu(\mathbf{q})$ . The MEM principle minimizes the false assumptions about the data (Jaynes (1957)). The numerical optimization problem for computing  $dp^*(\mathbf{q})$  is detailed by Amblard *et al.* (2004).

## ANNEXE III

### DÉMONSTRATION DU FONCTIONNEMENT DU LOGICIEL BEST

La présente section a pour but de justifier les principales étapes de calcul permettant de localiser les réseaux synchrones à l'aide du logiciel BEst. La description donnée ici concerne uniquement l'usage en mode de commandes, l'interface graphique<sup>1</sup> étant décrite dans la documentation du logiciel Brainstorm. Les prochaines sous-sections traitent successivement des données utilisées pour illustrer le fonctionnement du logiciel et de la logique de calcul et de localisation du signal de ridges. Ce développement est codé sous forme d'un script Matlab®<sup>2</sup> qui contient tous les détails algorithmiques.

#### 1. Les données utilisées

Deux jeux de données ont été utilisées pour fins de démonstration : des données réelles de stimulation du nerf médian d'un sujet sain et des données de simulation.

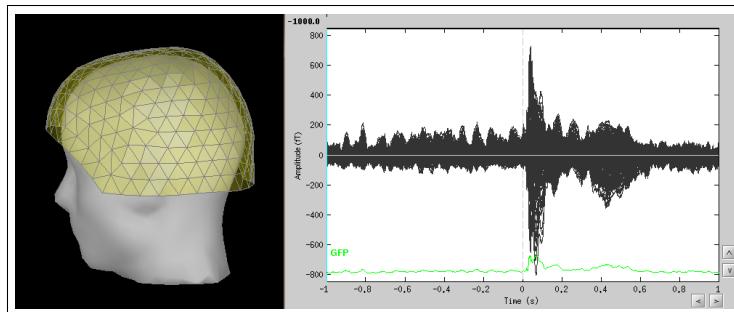


Figure-A III-1 Données réelles acquises en MEG sur un sujet sain durant la stimulation électrique du nerf médian

Les données **réelles** ont été acquises par l'équipe du Dr Sylvain Baillet du MNI et distribuées en accès libre sur le site web du logiciel *brainstorm*<sup>3</sup> (voir figure III-1). Les données sont des

1. La documentation est disponible en ligne : <http://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Tutorials/TutBBest>
2. Le script ainsi que tout le matériel ayant servi à la production de cette démonstration peuvent être récupérés sous le lien : <https://www.dropbox.com/sh/e3hlgijlrw7pa3k/ia2BaghJnj>
3. <http://neuroimage.usc.edu/brainstorm> sous l'onglet "download".

enregistrements magnétoencéphalographiques de stimulation électrique du nerf médian de l'avant-bras droit. Cette stimulation produit une réponse attendue dans le cortex somatosensoriel gauche du sujet. La moyenne de 98 répétitions de cette stimulation a été utilisée pour la présente démonstration. Le temps 0 correspond au moment de l'impulsion électrique et la réponse d'intérêt se produit entre 40 et 60 ms après stimulation.

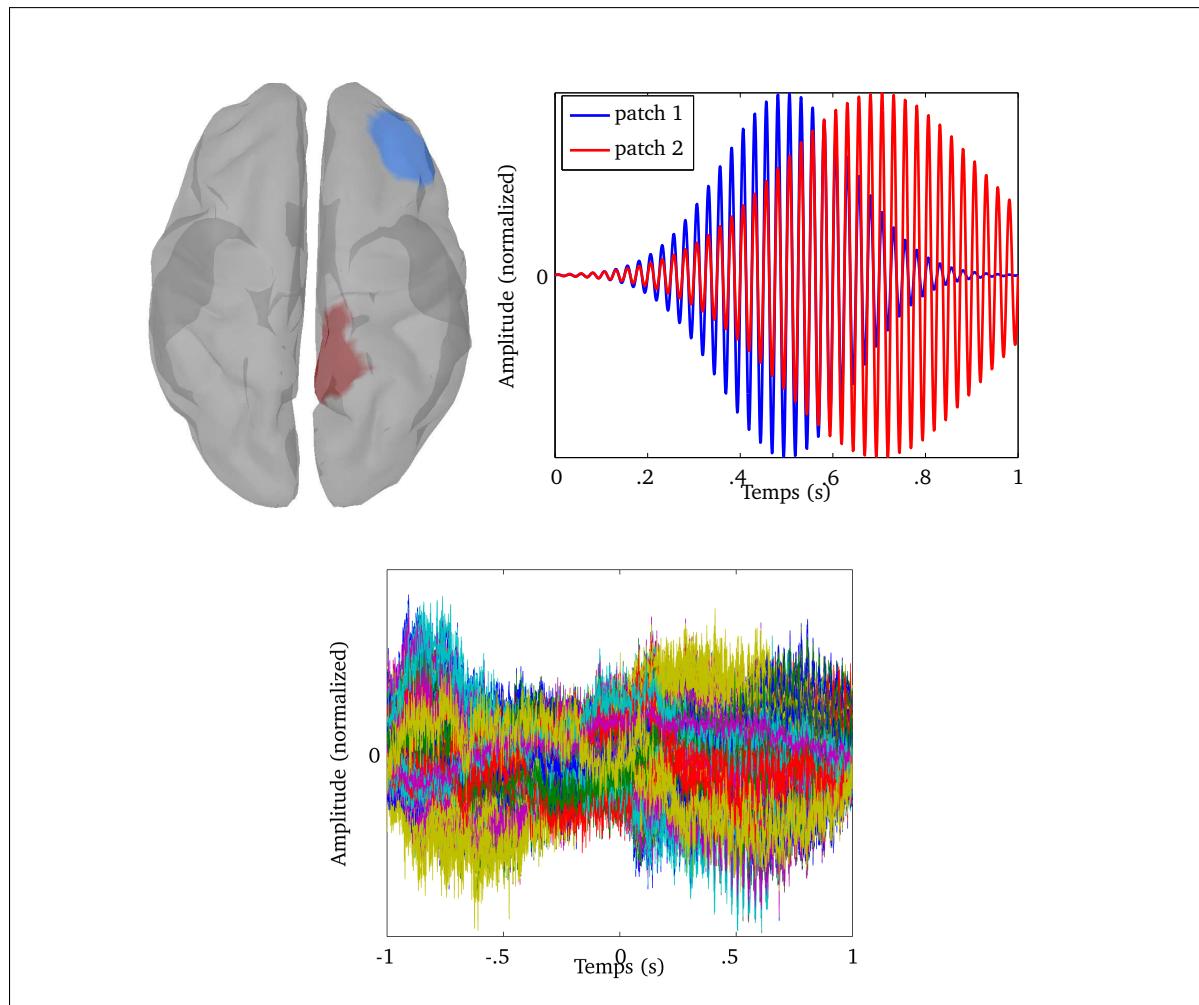


Figure-A III-2 Données de simulation obtenues par deux parcelles corticales dans l'hémisphère droit

Les données simulées consistent en deux parcelles corticales localisées dans le cortex pariétal médian (précunéus) et le cortex préfrontal dorsolatéral (voir figure III-2). Chacune de ces par-

celles génèrent une oscillation à 40 Hz modulée en amplitude par une enveloppe Gaussienne. L'enveloppe de la parcelle 1 (bleue) est centrée à 500 ms tandis que celle de la parcelle 2 (rouge) est centrée à 700 ms. Le signal de ridges d'amplitude maximale est donc attendu à 600 ms. Les autres sources du modèle génèrent du signal aléatoire avec un spectre en 1/f. Le signal des sources est ensuite projeté dans l'espace des capteurs et le signal simulé est affiché à la figure III-2c (les 272 canaux MEG sont ici superposés).

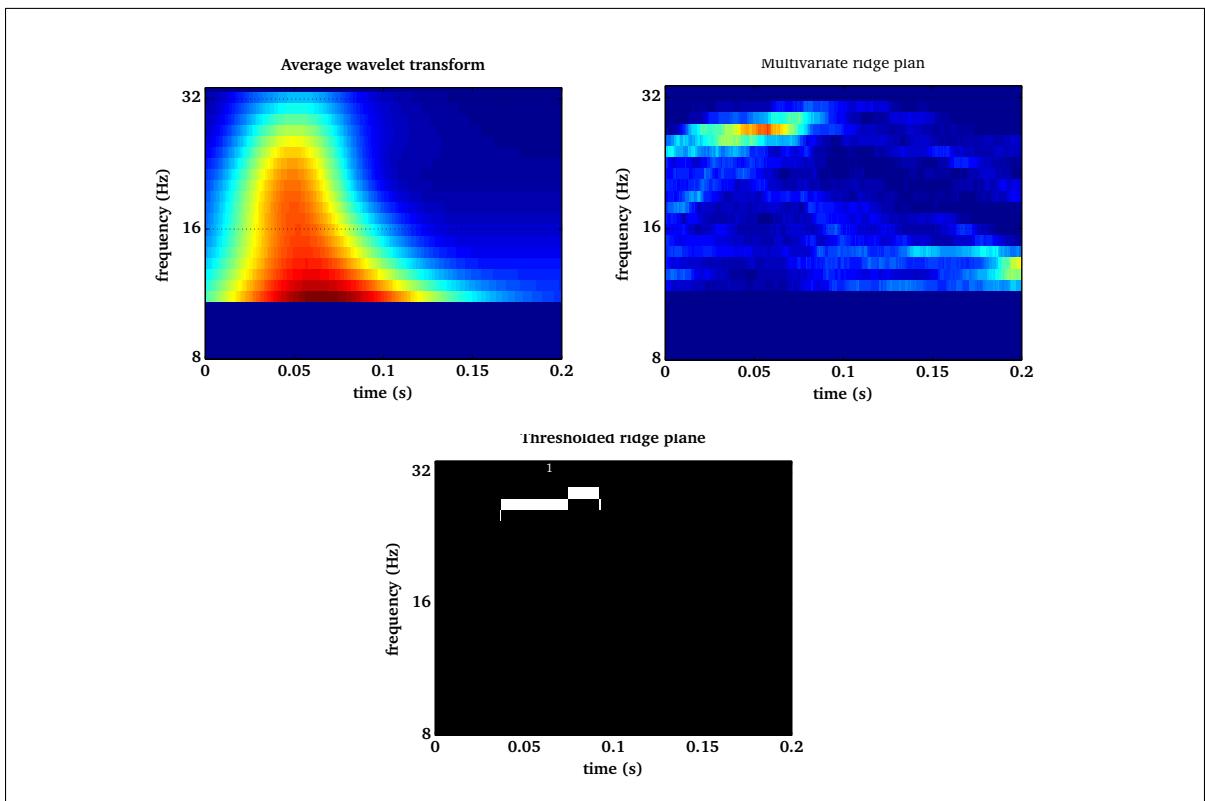


Figure-A III-3 Plan temp-fréquences (a), plan de ridges multivarié (b) et plan de ridges seuillé (c) des données réelles de stimulation du nerf médian

## 2. Localisation des ridges

Les étapes numériques de traitement des données réelles et simulées sont consignées dans les scripts affichés respectivement aux figures III-7 et III-8. Les deux scripts sont analogues et les lignes correspondantes ont la même fonction. Nous faisons l'hypothèse que les bandes de

fréquences ainsi que les fenêtres temporelles d'intérêt sont déterminées *a priori*. Les ridges sont calculés et les signaux analytiques sont extraits conformément à la section 1.2 (ligne 45 du script).

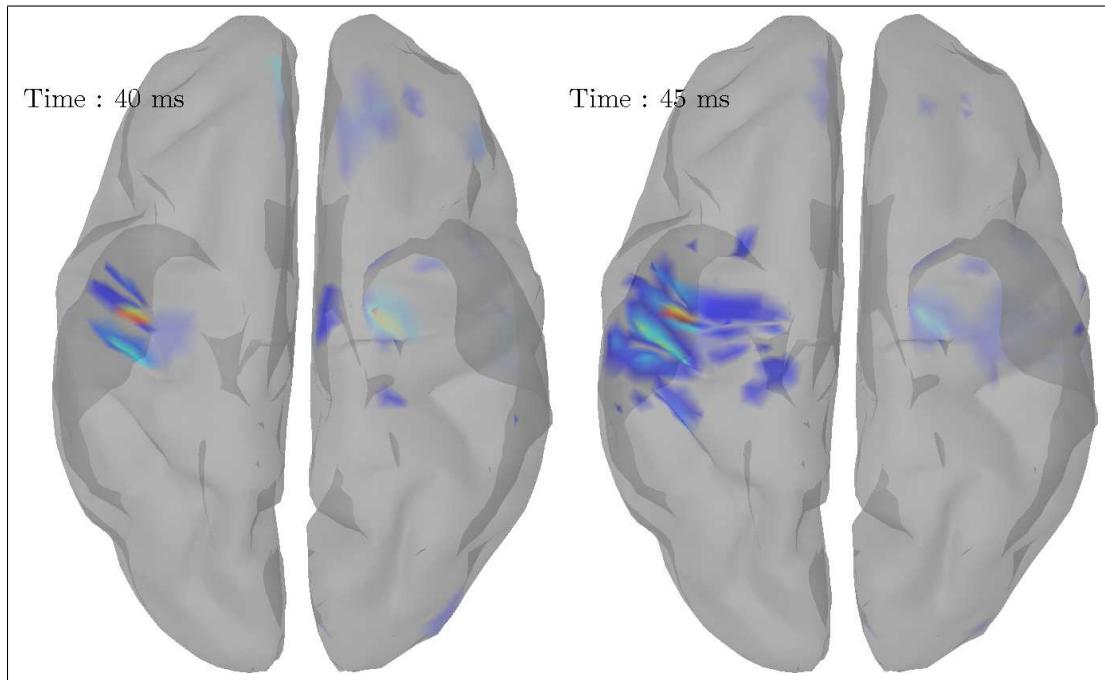


Figure-A III-4 Reconstruction des sources du signal analytique extrait des données réelles avec la méthode du rMEM

## 2.1 Données réelles

Nous supposons que le signal analytique est dans la bande de fréquences beta (ligne 34 du script à la figure III-8). Nous limitons l'analyse à une fenêtre temporelle plausible physiologiquement, soit entre les temps 0 et 200 ms (ligne 24 du script). Malgré des oscillations de forte amplitude dans les bandes de fréquences inférieures (voir figure III-3, gauche), BEst extrait un ridge multivarié dans la bande de fréquences beta oscillant environ à 30 Hz et s'étalant de 40 à 100 ms. La localisation des sources de ce signal analytique (ligne 49 du script) est montrée à la figure III-4. Les sources du signal analytique sont clairement localisées dans le cortex somatosensoriel primaire gauche. De plus, la localisation du signal 5 ms plus tard montre l'ac-

tivation du cortex somatosensoriel secondaire. Cette séquence est cohérente avec les activations rapportées par Hansen *et al.* (2010).

## 2.2 Données simulées

Dans le cas de la simulation, nous savons que l'oscillation est dans la bande gamma (30-80 Hz) et que la synchronie se produit autour de 600 ms. Quatre ridges sont extraits dans cette fenêtre, ceux-ci sont montrés à la figure III-5 ci-dessous.

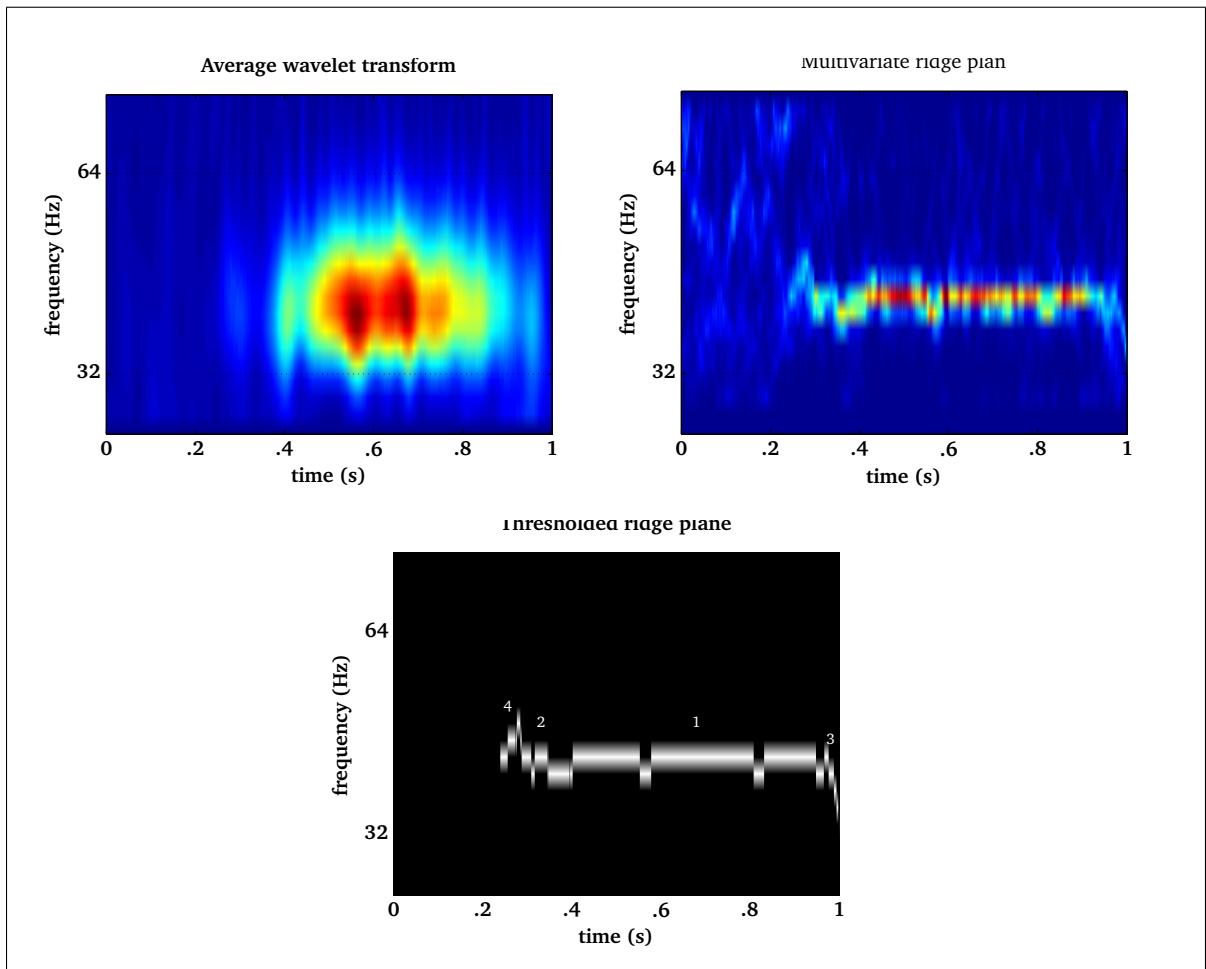


Figure-A III-5 Plan temp-fréquences (gauche), plan de ridges multivarié (droite) et plan de ridges seuillé (bas) des données simulées

La localisation des sources de ce signal analytique est montrée à la figure III-6. Cette localisation retrouve les parcelles simulées à la fois durant les phases asynchrones et durant la phase synchrone des oscillations.

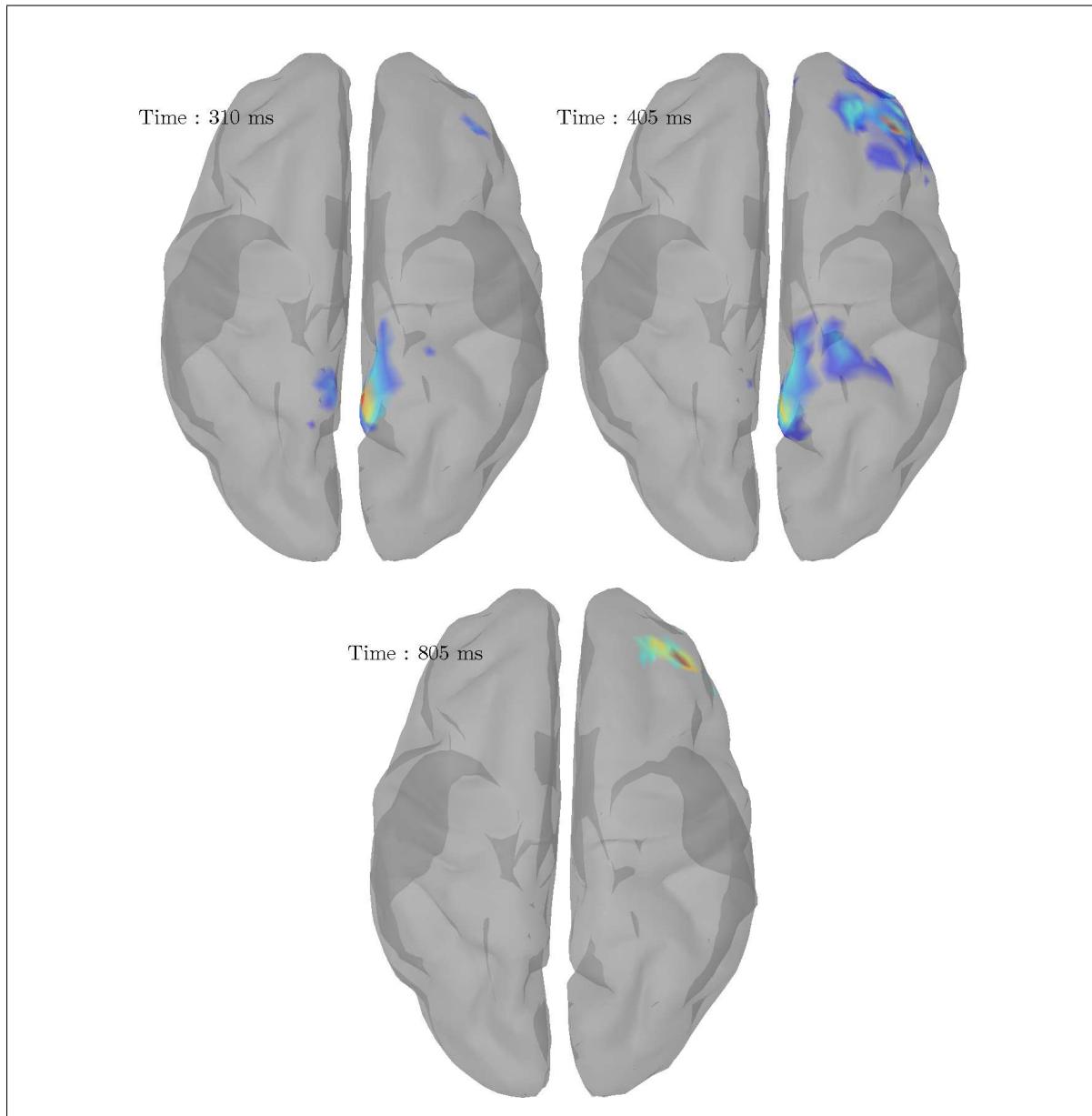


Figure-A III-6 Reconstruction des sources du signal analytique extrait des données simulées avec la méthode du rMEM

```

14-01-30 11:46  /home/etudiant/Dropbox/These_v2/BEST/DEMO_script_realdata.m      1 of 1
=====

1 %% ====== DONNEES REELLES ===== %
2 clear
3 load DEMO_data
4 addpath('fonctions')
5 addpath( genpath('BEST_v2.3') )
6
7 %% Construction de la structure headmodel
8 HeadModel      = struct;
9 HeadModel.Gain(1).modality      = 'MEG';
10 HeadModel.Gain(1).matrix       = gain;
11 HeadModel.vertex_connectivity = neighborhood;
12
13 %% Calcul des ridges multivaries
14
15 % construction de la structure d'options
16 % definition des champs 'mandatory'
17 OP = be_main('rMEM');
18 OP.mandatory.Data      = data;
19 OP.mandatory.DataTime  = time;
20 OP.mandatory.ChannelTypes = chantypes;
21 OP.mandatory.DataTypes = {'MEG'};
22
23 % definition des options de l'analyse
24 OP.optional.TimeSegment = [0 .2];
25 OP.optional.BaselineSegment = [-1 0];
26
27 % definition des proprietes de l'ondelette
28 OP.wavelet.type      = 'CWT';
29 OP.wavelet.order      = 4;
30 OP.wavelet.nb_levels  = 128;
31 OP.wavelet.vanish_moments = 4;
32
33 % definition des proprietes des ridges
34 OP.ridges.frequency_range = [12 30]; % bande beta
35 OP.ridges.min_duration   = 20; %ms
36 OP.ridges.method        = 'inhouse';
37
38 % definition des proprietes du solveur
39 OP.solver.NoiseCov_method = 2;
40 OP.solver.NoiseCov_recompute= 1;
41 OP.solver.parallel_matlab = 0;
42
43 % calcul des ridges
44 [OP, OutputFiles]      = be_ridgefilter(OP);
45 OP.automatic.rMEMfiles = OutputFiles;
46
47 % localisation des ridges
48 clear OutputFiles
49 [LOC, OP]                = be_main( HeadModel, OP );
50
51 % visualisation des ridges
52 these_viz(OP)
53
54 % Visualisation des sources
55 these_viz(LOC, cx, 1, [.08 .085])

```

Figure-A III-7 Script de démonstration du logiciel BEST sur des données réelles

```

14-01-30 11:46  /home/etudiant/Dropbox/These_v2/BEST/DEMO_script_simdata.m      1 of 1
=====
1 %% ====== DONNEES SIMULEES ======
2 clear
3 load DEMO_simulation
4 addpath('fonctions')
5 addpath( genpath('BEST_v2.3') )
6
7 %% Construction de la structure headmodel
8 HeadModel = struct;
9 HeadModel.Gain(1).modality = 'MEG';
10 HeadModel.Gain(1).matrix = gain;
11 HeadModel.vertex_connectivity = neighborhood;
12
13 %% Calcul des ridges multivaries
14
15 % construction de la structure d'options
16 % definition des champs 'mandatory'
17 OP = be_main('rMEM');
18 OP.mandatory.Data = data;
19 OP.mandatory.DataTime = time;
20 OP.mandatory.ChannelTypes = chantypes;
21 OP.mandatory.DataTypes = {'MEG'};
22
23 % definition des options de l'analyse
24 OP.optional.TimeSegment = [1 2];
25 OP.optional.BaselineSegment = [0 1];
26
27 % definition des proprietes de l'ondelette
28 OP.wavelet.type = 'CWT';
29 OP.wavelet.order = 4;
30 OP.wavelet.nb_levels = 128;
31 OP.wavelet.vanish_moments = 4;
32
33 % definition des proprietes des ridges
34 OP.ridges.frequency_range = [30 80]; % bande beta
35 OP.ridges.min_duration = 20; %ms
36 OP.ridges.method = 'inhouse';
37
38 % definition des proprietes du solveur
39 OP.solver.NoiseCov_method = 2;
40 OP.solver.NoiseCov_recompute= 1;
41 OP.solver.parallel_matlab = 0;
42
43 % calcul des ridges
44 [OP, OutputFiles] = be_ridgefilter(OP);
45 OP.automatic.rMEMfiles = OutputFiles;
46
47 % localisation des ridges
48 clear OutputFiles
49 [LOC, OP] = be_main( HeadModel, OP );
50
51 % visualisation des ridges
52 these_viz(OP)
53
54 % Visualisation des sources
55 these_viz(LOC, cx, 1, [.08 .085])

```

Figure-A III-8 Script de démonstration du logiciel BEST sur des données simulées

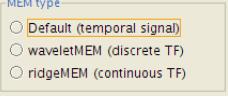
## ANNEXE IV

### LISTE DES OPTIONS DU LOGICIEL BEST

Les options qui contrôlent le logiciel BEst sont classées en 7 catégories qui reflètent des aspects distincts de la méthodologie présentée au chapitre 4. Les catégories sont brièvement décrites ici, puis les options seront décrites individuellement.

#### Catégories d'options

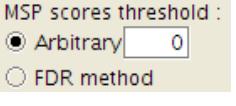
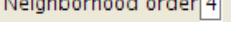
Mandatory	essentiels. Le logiciel ne peut fonctionner si l'un d'eux est vide
Optional	aucun de ces champs ne sont obligatoires. Ceux-ci concernent principalement la définition de fenêtres temporelles dans les données
Automatic	gérés automatiquement par le logiciel
Model	définition de la distribution de référence. Requièrent une connaissance profonde du MEM
Solver	concernent les aspects numériques de l'optimisation du MEM
Wavelet	paramétrage des ondelettes. Utiles pour le wMEM et le rMEM
Ridges	paramétrage des ridges. Utiles uniquement pour le rMEM

<b>mandatory</b>			
<b>champ</b>	<b>description</b>	<b>standalone ([dimension])</b>	<b>GUI</b>
pipeline	déclinaison du MEM (cMEM, wMEM ou rMEM)	caractères ([1,1])	
Data	matrice de données	double ([N <sub>canaux</sub> , N <sub>temps</sub> ])	automatique
DateTime	vecteur temps	double ([1, N <sub>canaux</sub> ])	automatique
ChannelTypes	modalité des canaux inclus dans la matrice de données	cellules ([N <sub>canaux</sub> , 1])	automatique
DataTypes	modalités utilisées pour la résolution du problème inverse. Si sélection multiple, le problème inverse tient compte de la fusion multimodale	cellules ([1, N <sub>modalites</sub> ])	

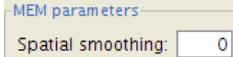
optional			
champ	description	standalone ([dimension])	GUI
TimeSegment	fenêtre de données à considérer pour la reconstruction de sources	double ([1, 2])	Time window: <input type="text" value="-1"/> - <input type="text" value="1.5"/> s
Baseline	matrice de données de fond	double ( $[N_{canaux}, N_{temps}]$ )	<input type="button" value="default"/> <input type="button" value="import"/>
BaselineTime	vecteur temps associé aux données de fond. Considéré seulement si optional.baseline est initialisé	double ([1, $N_{temps}$ ])	automatique
Baseline Channels	modalité des canaux de la matrice de données de fond. Lorsque laissé vide, le programme suppose que ce champ prend la même valeur que options.mandatory.ChannelTypes	cellules ( $[N_{canaux}, 1]$ )	automatique
Baseline Segment	fenêtre de données de fond à considérer. Lorsque vide, considère toute la matrice	double ([1, 2])	Window: <input type="text" value="-1"/> - <input type="text" value="1.5"/> s
groupAnalysis	disponible uniquement lorsqu'on localise simultanément des données de différents sujets. Réalise la fusion de <i>priors</i> à l'échelle de chaque sujet puis du groupe	booléen ([1, 1])	<input type="checkbox"/> Group analysis <input type="checkbox"/> Multi-subjects spatial priors <small>WARNING: very slow</small>
Channel	structure d'informations de base sur les canaux (i.e. nom, type)	pas utilisé	automatique
ChannelFlag	étiquette pour chaque canal indiquant son inclusion or rejet de l'analyse (p. ex. canaux bruités)	booléen ( $[N_{canaux}, 1]$ )	automatique
waitbar	affichage ou pas de la barre de défilement	booléen ([1,1])	pas utilisé
DataFile	chemin complet du fichier de données à localiser	pas utilisé	automatique
ResultFile	chemin complet du fichier de résultats de la localisation de sources	pas utilisé	automatique
HeadModel File	chemin complet de la matrice gain utilisée pour la localisation de sources	pas utilisé	automatique
Comment	préfixe du commentaire qui s'affiche pour identifier le fichier contenant la localisation de sources	pas utilisé	Comment: <input type="text" value="MN: MEG"/>

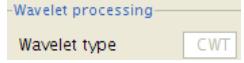
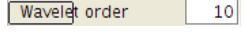
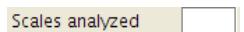
automatic			
champ	description	standalone ([dimension])	GUI
Inverse Method stand_alone	MEM par défaut. Aucun autre solveur n'est proposé dans BEst indique si l'appel à <b>be_main.m</b> a été à l'extérieur de l'environnement Brainstorm	automatique	automatique
Units	unités des données, matrice de gain et matrice de covariance. Celles-ci sont normalisées de sorte à localiser de l'activité en nAmp. Ceci stabilise également les aspects numériques du MEM	automatique	automatique
GoodChannel	étiquette pour chaque canal indiquant son inclusion or rejet de l'analyse (p. ex. canaux bruités). Pertinent seulement en mode GUI, les mauvais capteurs ne doivent pas être inclus en mode stand-alone	automatique	automatique
nb_channels	nombre total de capteurs disponibles pour la reconstruction de sources	automatique	automatique
Modality	structure de données principale de BEst. Data, baseline, covariance et gain sont stockés séparément pour chaque modalité	automatique	automatique
entropy_drops	gain en entropie à chaque itération du MEM. Comme l'entropie est négative, la chute d'entropie est considérée comme un gain	automatique	automatique
BaselineType	indique si les données de fond sont stockées dans le même fichier que les données à localiser. Prend la valeur <b>data</b> dans ce cas, ou <b>independent</b> autrement	automatique	automatique
iProtocol	structure de données sur le protocole de Brainstorm en cours d'utilisation	automatique	automatique
iStudy	indice de l'étude en cours d'utilisation sous Brainstorm dans la base de données	automatique	automatique

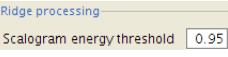
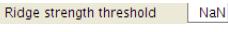
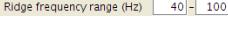
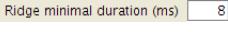
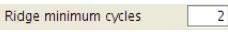
automatic			
champ	description	standalone ([dimension])	GUI
iItem	indice du jeu de données en cours d'utilisation sous Brainstorm dans la base de données	automatique	automatique
DataInfo	structure de données de Brainstorm concernant le jeu de données en cours d'utilisation	automatique	automatique
Comment	suffixe du commentaire identifiant la localisation de sources dans l'arborescence de Brainstorm	automatique	automatique
selected_samples	Echantillons de données sélectionnés pour la localisation de sources	automatique	automatique
selected_jk	Pertinent uniquement pour le wMEM. domaines spectral et temporel des coefficients sélectionnés dans options.automatic.selected_samples	automatique	automatique
rMEMfiles	Pertinent uniquement pour le rMEM. Nom des fichiers ou structures de données contenant les signaux analytiques de ridges à localiser	automatique	automatique
Mod_in_ridges	Pertinent uniquement pour le rMEM. Indique la présence, pour chaque modalité, du ridge multimodal extrait	automatique	automatique
TFfile	Pertinent uniquement pour le rMEM. Nom du fichier contenant la transformée en ondelettes analytiques	automatique	automatique
TFtime	Pertinent uniquement pour le rMEM. vecteur temps associé à la matrice dans TFfile.	automatique	automatique
TFcomment	Pertinent uniquement pour le rMEM. Etiquette identifiant la transformée en ondelettes analytiques dans l'arborescence Brainstorm	automatique	automatique

clustering			
champ	description	standalone ([dimension])	GUI
clusters_type	type de fenêtre temporelle pour le calcul des parcelles (voir section 4.1). Choix : <b>blockwise</b> (fenêtre glissante de taille fixe), <b>static</b> (fenêtre couvre tout le signal) or <b>wadaptive</b> (taille de la fenêtre ajustée au support temporel du coefficient d'ondelette - valide seulement pour le rMEM et le wMEM)	cellule ([1,1])	
MSP_window	Valide seulement si <b>clusters_type</b> est initialisé à <b>blockwise</b> . Taille de la fenêtre temporelle	double ([1,1])	
MSP_scores_threshold	seuil sur les scores MSP, les sources avec des scores inférieurs ne participent pas à la solution. Si seuil=0, toutes les sources participent. Si initialisé à <b>fdr</b> , le seuil est appris des données de fond par la méthode FDR paramètre interne de la MSP. Recommandé de le laisser tel que défini dans Mattout et al. (2005)	double ([1, N_sources])	
MSP_R2_threshold		double([1,1])	automatique
neighborhood_order	ordre de voisinage pour la construction des parcelles	entier ([1,1])	
FDR_max_window_size	Pertinent seulement si MSP_scores_threshold est initialisé à <b>fdr</b> . Les fenêtres temporelles pour la FDR ont une taille aléatoire comprise entre FDR_min_window_size et FDR_max_window_size (en termes de nombre d'échantillons)	entier ([1,1])	automatique
FDR_min_window_size	voir FDR_max_window_size	entier ([1,1])	automatique

model			
champ	description	standalone ([dimension])	GUI
alpha_method	Initialisation de la probabilité de chaque parcelle d'être à l'état actif (voir section 4.1). <b>1</b> : moyenne des scores MSP des sources dans chaque parcelle, <b>2</b> : max des scores MSP..., <b>3</b> : médiane des scores MSP..., <b>4</b> : toutes les probabilités initialisées à 0.5, <b>5</b> : toutes les probabilités initialisées à 1	entier ([1,1])	Active mean initialization <input type="button" value="B"/>
alpha_threshold	Permet d'éteindre des parcelles avec des probabilités inférieures au seuil. Les parcelles éteintes ne peuvent faire partie de la solution du MEM	double ([1,1])	Active probability threshold <input type="button" value="0"/>
active_mean_method	Initialisation de la moyenne de l'état actif des sources dans chaque parcelle. <b>1</b> : moyenne de l'intensité des sources, calculée comme la moyenne de la solution donnée par le Minimum Norm dans chaque parcelle (voir section refsec :invpb <b>2</b> : moyenne nulle, <b>3</b> : comme en <b>1</b> mais avec une version régularisée spatialement du Minimum Norm	entier ([1,1])	Active probability initialization <input type="button" value="5"/>
initial_lambda	vecteur de poids initiaux sur les capteurs. <b>0</b> : poids nuls, <b>1</b> : poids aléatoires	entier ([1,1])	Lambda <input type="button" value="1"/>
active_var_mult	Initialisation de la variance des sources à l'état actif. Par défaut, la variance est 5% de la moyenne à l'état actif. Ce pourcentage peut être changé par le champ <b>active_var_mult</b>	double ([1,1])	Active variance coeff. <input type="button" value="0.05"/>
inactive_var_mult	Initialisation de la variance des sources à l'état inactif.	pas utilisé	pas utilisé

solver			
champ	description	standalone ([dimension])	GUI
spatial_smoothing	La solution du MEM peut être lissée spatialement (spatial gradient). Ce paramètre pondère la régularisation	double ([1,1])	
NoiseCov_recompute	indique si BEst doit utiliser la matrice de covariance des capteurs calculée dans brainstorm ou en calculer une nouvelle	logical ([1,1])	<input type="checkbox"/> Recompute covariance matrix
NoiseCov_method	Pertinent seulement si NoiseCov_recompute est initialisé à 1. <b>0</b> : matrice identité, <b>1</b> : matrice diagonale, les capteurs sont de variance égale, <b>2</b> : matrice diagonale, <b>3</b> : matrice complète	entier ([1,1])	Covariance matrix type <input type="text" value="2"/>
Optim_method	routine d'optimisation utilisée par le MEM. Soit <b>fminunc</b> , fait partie du logiciel "optimization toolbox" de Matlab, ou <b>minFunc</b> , une fonction équivalente écrite par Schmidt (2013)	string	Optimization routine <input type="text" value="fminunc"/>
parallel_matlab	Indique si le code doit être parallélisé par les fonctions standard de Matlab. Disponible seulement avec les architectures multi-coeurs	booléen ([1,1])	<input type="checkbox"/> Matlab parallel computing
covariance_scale	Facteur multiplicatif de la matrice de covariance des capteurs. Paramètre la fonction de coût optimisée par le MEM	pas utilisé)	pas utilisé

wavelet			
champ	description	standalone ([dimension])	GUI
type	Type d'ondelette. Soit <b>RDW</b> : ondelette réelle de Daubechies, utilisée pour le wMEM ou <b>CWT</b> : ondelettes continues de Morse, utilisées pour le rMEM	caractères	
vanish_ moments	Nombre de moments nuls de l'ondelette. Ce paramètre contrôle le filtrage par l'ondelette. Plus ce nombre est grand, plus les coefficients sont décorrélatés, mais plus basse est la résolution spectrale	entier ([1,1])	
order	Pertinent seulement si <b>type</b> est initialisé à <b>CWT</b> . Précision du filtrage à haute fréquence par l'ondelette	entier ([1,1])	
nb_levels	Pertinent seulement si <b>type</b> est initialisé à <b>CWT</b> . Nombre de niveaux de décomposition	entier ([1,1])	
shrinkage	Pertinent seulement si <b>type</b> est initialisé à <b>RDW</b> . Indique si les coefficients du plan temps-échelle doivent être seuillés. Utile pour le débruitage du signal	booléen ([1,1])	
scales	Pertinent seulement si pour le wMEM. Echelles à analyser. Si vide, toutes les échelles sont sélectionnées	double ([1,nb of scales])	

ridges (only relevant for the rMEM)			
champ	description	standalone ([dimension])	GUI
scalo_threshold	Limite la recherche de maxima locaux du plan T-F à un pourcentage de l'énergie totale de ces maxima. Recommandé de laisser tel que défini dans Amor <i>et al.</i> (2005)	double ([1,1])	
strength_threshold	Seuil sur la force des ridges, c.a.d. la synchronie considérée comme significative. Ce nombre est compris entre 0 et 1. Si initialisé à NaN, le seuil est appris des données de fond	double ([1,1])	
energy_threshold	Pertinent seulement si <b>strength_threshold</b> est initialisé à NaN. Des ridges sont extraits des données de fond et la distribution cumulative de leur intensité est calculée. <b>strength_threshold</b> est alors interpolée comme le <b>energy_threshold</b> percentile de cette distribution	double ([1,1])	
frequency_range	Intervalle de fréquences pour le calcul des ridges	double ([1,2])	
min_duration	Critère de durée sur les ridges. Evite de localiser des évènements synchrones forts mais trop courts pour avoir un sens physiologique	double ([1,1])	
cycles_in_window	Pertinent seulement si <b>OPTIONS.clustering.clusters_type</b> est initialisé à <b>wadaptive</b> . La taille de la fenêtre MSP est <b>cycles_in_window</b> fois la taille du support temporel du coefficient à localiser	entier ([1,1])	



## BIBLIOGRAPHIE

- Achard, S., C. Delon-Martin, P. Vértes, F. Renard, M. Schencke, C. Schneider, C. Heinrich, S. Kremer, et E. Bullmore. 2012. « Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients ». *Proc. Nat. Acad. Sci.*, vol. 109, p. 20608–20613.
- Ahlfors, S.P., J. Han, J.W. Belliveau, et M.S. Hämäläinen. 2010. « Sensitivity of MEG and EEG to source orientation ». *Brain Topogr.*, vol. 23, n° 3, p. 227-232.
- Ahmadi-Noubari, H., A. Pourshaghaghy, F. Kowsary, et A. Hakkaki-Fard. 2008. « Wavelet application for reduction of measurement noise effects in inverse boundary heat conduction problems ». *International Journal of Numerical Methods for Heat & Fluid Flow*, vol. 18, p. 217–236.
- Aly, M. et M. Moscovitch. 2010. « The effects of sleep on episodic memory in older and younger adults ». *Memory*, vol. 18, p. 327-334.
- Amblard, C., E. Lapalme, et J.M. Lina. 2004. « Biomagnetic source detection by maximum entropy and graphical models ». *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 51, n° 3, p. 427–442.
- Amor, F., D. Rudrauf, V. Navarro, K. N'diaye, L. Garner, J. Martinerie, et M. Le Van Quyen. 2005. « Imaging brain synchrony at high spatio-temporal resolution : application to MEG signals during absence seizures ». *Signal Process.*, vol. 85, n° 11, p. 2101–2111.
- Anderer, P., G. Klösh, G. Gruber, E. Trenker, R.D. Pascual-Marqui, J. Zeitlhofer, M.J. Barbanjoj, P. Rappelsberger, et B. Saletu. 2001. « Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex ». *Neuroscience*, vol. 103, p. 581-592.
- Andrillon, T., Y. Nir, R. Staba, F. Ferrarrelli, C. Cirelli, G. Tononi, et I. Fried. 2011. « Sleep spindles in humans : insights from intracranial EEG and unit recordings ». *J. Neurosci.*, vol. 31, p. 17821-34.
- Baillet, S., J.C. Mosher, et R.M. Leahy. 2001. « Electromagnetic brain mapping ». *IEEE Sig. Proc. Mag.*, vol. 18, n° 6, p. 14–30.
- Bar, M. 2007. « The proactive brain : using analogies and associations to generate predictions ». *Trends Cogn. Sci.*, vol. 11, p. 280–289.
- Barakat, M., J. Doyon, K. Debas, G. Vandewalle, A. Morin, G. Poirier, N. Martin, M. Lafortune, A. Karni, L.G. Ungerleider, H. Benali, et J. Carrier. 2011. « Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence ». *Behav. Brain. Res.*, vol. 217, p. 117-121.
- Bartolomei, F., I. Bosma, J. Baayen, J. Reijneveld, T. Postma, J. Heimans, B. van Dijk, J. de Munck, A. de Jong, K. Cover, et C. Stam. 2006. « Disturbed functional connectivity in brain tumor patients : Evaluation by graph analysis of synchronization matrices ». *Clin. Neurophysiol.*, vol. 117, p. 2039–2049.

- Bassett, D.S. et E. Bullmore. 2006. « Small world brain networks ». *Neuroscientist*, vol. 12, p. 512-523.
- Bazhenov, M., I. Timofeev, M. Steriade, et T. Sejnowski. 2002. « Model of thalamocortical slow-wave sleep oscillations and transitions to activated States ». *J. Neurosci.*, vol. 22, p. 8691-8704.
- Bedard, C., H. Kröger, et A. Destexhe. 2004. « Modeling extracellular field potentials and the frequency-filtering properties of extracellular space ». *Biophysical journal*, vol. 86, p. 1829-1842.
- Bénar, C.G., L. Chauvière, F. Bartolomei, et F. Wendling. March 2010. « Pitfalls of high-pass filtering for detecting epileptic oscillations : A technical note on false ripples ». *Clin. Neurophys.*, p. 301-310.
- Bentin, S., T. Allison, A. Puce, E. Perez, et G. McCarthy. 1996. « Electrophysiological studies of face perception in humans ». *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 8, p. 551-565.
- Besedovsky, L., T. Lange, et J. Born. 2012. « Sleep and immune function ». *Eur. J. Physiol.*, vol. 463, p. 121-137.
- Bhattacharya, J., H. Petsche, U. Feldmann, et B. Rescher. 2001. « EEG gamma-band phase synchronization between posterior and frontal cortex during mental rotation in humans ». *Neurosci. Lett.*, vol. 311, p. 29-32.
- Bindemann, M., C. Scheepers, et A. Burton. 2009. « Viewpoint and center of gravity affect eye movements to human faces ». *J. Vision.*, vol. 9, p. 1-16.
- Bonjean, M., T. Baker, M. Lemieux, I. Timofeev, T. Sejnowski, et M. Bazhenov. 2011. « Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo ». *Jour. of Neurosci.*, vol. 31, p. 9124-9134.
- Bonjean, M., T.a Baker, M. Bazhenov, S. Cash, E. Halgren, et T. Sejnowski. 2012. « Interactions between Core and Matrix thalamocortical projections in human sleep spindle synchronization ». *Jour. of Neurosci.*, vol. 32, p. 5250-5263.
- Brewer, A.A., J. Liu, A.R. Wade, et B.A. Wandell. 2005. « Visual field maps and stimulus selectivity in human ventral occipital cortex ». *Nat. Neurosci.*, vol. 8, p. 1102-1109.
- Bullmore, E. et O. Sporns. 2009. « Complex brain networks : graph theoretical analysis of structural and functional systems ». *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 10, p. 186-198.
- Buzsaki, G., 2006. *Rhythms of the Brain*, chapter 4, p. 50-71. Oxford university press.
- Castelhano, J., J. Rebola, B. Leitao, E. Rodriguez, et Castelo-Branco M. 2013. « To perceive or not perceive : the role of gamma-band activity in signaling object percepts ». *PLoS One*, vol. 8, p. e66363.

- Chavez, M., M. Valencia, V. Navarro, V. Latora, et J. Martinerie. 2010. « Functional Modularity of Background Activities in Normal and Epileptic Brain Networks ». *Phys. Rev. Lett.*, vol. 104, p. 118701–118704.
- Chowdhury, R.A., J.M. Lina, E. Kobayashi, et C. Grova. 2013a. « MEG Source Localization of Spatially Extended Generators of Epileptic Activity : Comparing Entropic and Hierarchical Bayesian Approaches ». *PLoS One*, p. 1–19.
- Chowdhury, R.A., J.M. Lina, E. Kobayashi, et C. Grova. 2013b. « Fusion of ElectroEncephalography (EEG) and MagnetoEncephalography (MEG) within the Maximum Entropy on the Mean Framework ». *NeuroImage*, vol. submitted, p. 1.
- Ciuciu, P., G. Varoquaux, P. Abry, S. Sadaghiani, et A. Kleinschmidt. 2012. « Scale-Free and Multifractal Time Dynamics of fMRI Signals during Rest and Task ». *Front. Physiol.*, vol. 3, p. 186.
- Cointepas, Y., J.F. Mangin, L. Garner, J.B. Poline, et H. Benali. 2001. « BrainVISA : Software platform for visualization and analysis of multi-modality brain data ». *NeuroImage*, vol. 13, p. 98.
- Columbus, F., 2003. *Trends in Chronobiology Research*, chapter 1, p. 1–47. Nova Science Publishers.
- Contreras, D. et M. Steriade. 1996. « Spindle oscillation in cats : the role of corticothalamic feedback in a thalamically generated rhythm ». *J. Physiol.*, vol. 490, p. 159–179.
- Curcio, C.A. et K.A. Allen. 1990. « Topography of ganglion cells in human retina ». *J. Comp. Neurol.*, vol. 300, p. 5-25.
- Curcio, C.A., K.R. Sloan, O. Packer, A.E. Hendrickson, et R.E. Kalina. 1987. « Distribution of cones in human and monkey retinas : individual variability and radial asymmetry ». *Science*, vol. 236, n° 5, p. 579-581.
- Dale, A.M. et M.I. Sereno. 1993. « Improved localizadon of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction : a linear approach ». *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 5, p. 162–176.
- Danckert, L. et M.A. Goodale. 2001. « Superior performance for visually guided pointing in the lower visual field ». *Exp. Brain Res.*, vol. 137, p. 303-308.
- Daubechies, I., 1992. *Ten Lectures on Wavelets*. CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics.
- Dauwels, J., T. Rutkowski, F. Vialatte, et Cichocki A. 2008. « On the Synchrony of Empirical Mode Decompositions with Application to EEG ». In *Proc. IEEE Int. Conf. Acoustics Signal Process. (ICASSP)*. IEEE Press.

- David, O., L. Garnero, D. Cosmelli, et F.J. Varela. September 2002. « Estimation of neural dynamics from MEG/EEG cortical current density maps : application to the reconstruction of large-scale cortical synchrony ». *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 49, p. 975–987.
- de Munck, J.C., B.W. van Dijk, et H. Spekreijse. November 1988. « Mathematical dipoles are adequate to describe realistic generators of human brain activity ». *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 35, n° 11, p. 960–966.
- de Pasquale, F., S. Della Penna, A.Z. Snyder, C. Lewis, D. Mantini, L. Marzetti, P. Belardinelli, L. Ciancetta, V. Pizzella, G. Romani, et M. Corbetta. 2010. « Temporal dynamics of spontaneous MEG activity in brain networks ». *Proc. Nat. Acad. Sci.*, vol. 107, p. 6040–6045.
- Dehghani, N., S.y Cash, A.O. Rossetti, C.C. Chen, et E. Halgren. 2010. « Magnetoencephalography demonstrates multiple asynchronous generators during human sleep spindles ». *J. Neurophys.*, vol. 104, p. 179-188.
- Dehghani, N., S. Cash, et E. Halgren. 2011. « Emergence of synchronous EEG spindles from asynchronous MEG spindles ». *Human Brain Map.*, vol. 32, p. 2217-2227.
- Delprat, N., B. Escudé, P. Guillemin, R. Kronland-Martinet, P. Tchamitchian, et B. Torrésani. March 1992. « Asymptotic Wavelet and Gabor Analysis : Extraction of Instantaneous Frequency ». *IEEE Trans. Inf. Theory*, vol. 38, n° 2, p. 644–664.
- Delprat, N., P. Guillemin, R. Kronland-Martinet, P. Tchamitchian, et B. Torresani. 1994. « Asymptotic wavelet and Gabor analysis : Extraction of instantaneous frequencies ». *IEEE Trans. Inf. Theory*, vol. 38, p. 644-664.
- Destexhe, A., D. Contreras, et M. Steriade. 1998. « Mechanisms underlying the synchronizing action of corticothalamic feedback through inhibition of thalamic relay cells ». *J. Neurophysiol.*, vol. 79, p. 999-1016.
- Di Russo, F., A. Martinez, M.I. Sereno, S. Pitzalis, et S.A. Hillyard. 2001. « Cortical sources of the early components of the visual evoked potential ». *Hum. Brain Mapp.*, vol. 15, p. 95-111.
- Doesburg, S.M., A.B. Roggeveen, K. Kitajo, et L.M. Ward. 2007. « Large-scale gamma-band phase synchronization and selective attention ». *Cereb. Cortex*, vol. 18, p. 386–396.
- Donoghue, J.P., J.N. Sanes, N.G. Hatsopoulos, et G. Gaél. January 1998. « Neural discharge and local field potential oscillations in primate motor cortex during voluntary movements ». *J. Neurophysiol.*, vol. 79, p. 159–73.
- Donoho, D.L. 1992. « Nonlinear Solution of Linear Inverse Problems by Wavelet-Vaguelette Decomposition ». *Appl. Comp. Harm. Anal.*, vol. 2, p. 101–126.
- Donoho, D.L. et I.M. Johnstone. 1994. « Threshold selection for wavelet shrinkage of noisy data ». *IEEE Eng. Med. Biol.*, p. 24–25.

- Doran, S. 2003. « The dynamic topography of individual sleep spindles ». *Sleep Research Online*, vol. 5, p. 133-139.
- Eimer, M. 1998. « Does the face-specific N170 component reflect the activity of a specialized eye processor ? ». *NeuroReport*, vol. 9, p. 2945-2948.
- Engel, A.K., P. Fries, et W. Singer. 2001. « Dynamic predictions : oscillations and synchrony in top-down processing ». *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 2, p. 704-716.
- Ermentrout, G.B. et N. Kopell. 1998. « Fine structure of neural spiking and synchronization in the presence of conduction delays ». *Proc. Nat. Acad. Sci.*, vol. 95, p. 1259-1264.
- Fair, D., A.L. Cohen, J.D. Power, N. Dosenbach, J. Church, F.M. Miezin, B. L. Schlaggar, et S.E. Petersen. 2009. « Functional Brain Networks Develop from a Local to Distributed Organization ». *PLoS Comp. Biol.*, p. 1-14.
- Fallani, F., L. Astolfi, F. Cincottis, M.G. Marciani, S. Salinari, J. Kurths, S. Gao, A. Cichocki, A. Colosimo, et F. Babiloni. 2007. « Cortical functional connectivity networks in normal and spinal cord injured patients : Evaluation by graph analysis ». *Hum. Brain Map.*, vol. 28, p. 1334-1346.
- Felleman, D.J. et D.C. Van Essen. 1991. « Distributed Hierarchical Processing in the Primate Cerebral Cortex ». *Cereb. Cortex*, vol. 1, p. 1-47.
- Ferri, R., F. Rundo, et O. Bruni. 2008. « The functional connectivity of different EEG bands moves towards small-world network organization during sleep ». *Clin. Neurophysiol.*, vol. 119, p. 2026-2036.
- Fine, A., D. Nicholls, et D. Mogul. January 2010. « Assessing instantaneous synchrony of nonlinear nonstationary oscillators in the brain ». *J. Neurosci. Met.*, , p. 42-51.
- Fogel, S., N. Martin, M. Lafortune, M.c Barakat, K. Debas, S. Laventure, V. Latreille, J.F. Gagnon, J. Doyon, et J. Carrier. 2012. « NREM sleep oscillations and brain plasticity and aging ». *Front. Neurol.*, vol. 3, p. 176.
- Fox, M.D., A.Z. Snyder, J.L. Vincent, M. Corbetta, D.C Van Essen, et M. E. Raichle. 2005. « The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks ». *Proc. Nat. Acad. Sci.*, vol. 102, p. 9673-9678.
- Frei, E., A. Gamma, R. Pascual-Marqui, D. Lehmann, D. Hell, et F.X. Vollenweider. 2001. « Localization of MDMA-induced brain activity in healthy volunteers using low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) ». *Human Brain Mapping*, vol. 14, n° 3, p. 152-165.
- Gencer, N.G. et S.J. Williamson. July 1998. « Differential characterization of neural sources with the bimodal truncated SVD pseudo-inverse for EEG and MEG measurements ». *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 45, n° 7, p. 827-838.

- Ghitza, O. et S. Greenberg. 2009. « On the possible role of brain rhythms in speech perception : intelligibility of time-compressed speech with periodic and aperiodic insertions of silence ». *Phonetica*, vol. 66, p. 113–126.
- Gilbert, C.D. et T.N. Wiesel. 2008. « Columnar specificity of intrinsic horizontal and cortico-cortical connections in cat visual cortex ». *J. Neurosci.*, vol. 9, p. 2432–2442.
- Giot, R., C. Charrier, et M. Descoteaux. 2012. « Local water diffusion phenomenon clustering from high angular resolution diffusion imaging (HARDI) ». In *Pattern Recognition*. p. 3745–3749.
- Golshani, P., X.B. Liu, et E.G. Jones. 2001. « Differences in quantal amplitude reflect GluR4-subunit number at corticothalamic synapses on two populations of thalamic neurons ». *PNAS*, vol. 98, p. 4172-4177.
- Goupillaud, P., A. Grossman, et J. Morlet. 1984. « Cycle-octave and related transforms in seismic signal analysis ». *Geoexploration*, vol. 23, p. 85–102.
- Gramfort, A., T. Papadopoulo, E. Olivi, et M. Clerc. 2010. « OpenMEEG : opensource software for quasistatic bioelectromagnetics ». *BioMedical Engineering OnLine*, vol. 45, n° 9, p. 1–20.
- Gramfort, A., T. Papadopoulo, E. Olivi, et M. Clerc. 2011. « OpenMEEG : opensource software for quasistatic bioelectromagnetics ». *Biomed. Eng. Online*, vol. 6, p. 9-45.
- Gray, C.M., P. König, A.K. Engel, et W. Singer. 1989. « Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties ». *Nature*, vol. 338, p. 334–337.
- Gross, J., J. Kujala, M. Hämäläinen, L. Timmermann, A. Schnitzler, et R. Salmelin. 2001. « Dynamic imaging of coherent sources : studying neural interactions in the human brain ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, p. 694–699.
- Grova, C., J. Daunizeau, J.M. Lina, C.G. Bénar, H. Benali, et J. Gotman. 2006. « Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes ». *NeuroImage*, vol. 29, p. 734–753.
- Grützner, C., P.J. Uhlhass, E. Genc, A. Kohler, W. Singer, et M. Wibral. 2010. « Neuroelectromagnetic correlates of perceptual closure processes ». *J. Neurosci.*, vol. 30, p. 8342-8352.
- Gumenvyuk, V., T. Roth, J. E. Moran, C. Jefferson, S. M. Bowyer, N. Tepley, et C.L. Drake. 2009. « Cortical locations of maximal spindle activity : MEG study ». *J. Sleep Res.*, vol. 19, p. 245-253.
- Haar, A. 1910. « On the Theory of Orthogonal Function Systems ». *Mathematische Annalen*, vol. 69, p. 331–371.

- Haig, N.D. 1986. « Exploring recognition with interchanged facial features ». *Perception*, vol. 15, p. 505-512.
- Halgren, E., C. Boujon, J. Clarke, C. Wang, et P. Chauvel. 2002. « Rapid Distributed Fronto-parieto-occipital Processing Stages During Working Memory in Humans ». *Cereb. Cortex*, vol. 12, p. 710–728.
- Hämäläinen, M.S. et R.J. Ilmoniemi. 1984. « Interpreting magnetic fields of the brain : minimum norm estimates ». *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 31, p. 35-42.
- Hansen, P., M. Kringelbach, et R. Salmelin, 2010. *MEG : An Introduction to Methods*, chapter 12, p. 300–345. Oxford University Press.
- Hao, Y.-L., Y. Ueda, et N. Ishii. 1992. « Improved procedure of complex demodulation and an application to frequency analysis of sleep spindles in EEG ». *Med. biol. Eng. Comput.*, vol. 30, p. 406-412.
- Harrison, L.M., W. Penny, J. Ashburner, N.J. Trujillo-Barreto, et K.J. Friston. 2007. « Diffusion-based spatial priors for imaging ». *Neuroimage*, vol. 38, p. 677–695.
- Haydon, P.G. et G. Carmignoto. 2006. « Astrocyte Control of Synaptic Transmission and Neurovascular Coupling ». *Physiol. Rev.*, vol. 86, p. 1009–1031.
- He, B.J., J.M. Zempel, A.Z. Snyder, et M.E. Raichle. 2010. « The temporal structures and functional significance of scale-free brain activity ». *Neuron*, vol. 66, p. 353–369.
- He, Y., Z. Chen, et A. Evans. 2008. « Structural Insights into Aberrant Topological Patterns of Large-Scale Cortical Networks in Alzheimer’s Disease ». *J. Neurosci.*, vol. 28, p. 4756–4766.
- Hedrich, T. 2013. Impulse response function of the maximum entropy on the mean brain imaging framework. paper in preparation.
- Hills, P.J., A.J. Sullivan, et M. Pake. 2012. « Aberrant first fixations when looking at inverted faces in various poses : The result of the centre-of-gravity effect ? ». *Br. J. Psychol.*, p. 520–538.
- Hirsch, J.A. et C.D. Gilbert. 1991. « Synaptic physiology of horizontal connections in the cat’s visual cortex ». *J. Neurosci.*, vol. 11, p. 1800–1809.
- Hsiao, J.H. et G. Cottrell. 2008. « Two fixations suffice in face recognition ». *Psychol. Sci.*, vol. 19, p. 998-1006.
- Hurtado, J.M., L.L. Rubchinsky, et K.A. Sigvardt. 2004. « Statistical Method for Detection of Phase-Locking Episodes in Neural Oscillations ». *J. Neurophysiol.*, vol. 91, n° 4, p. 1883–1898.
- Iber, C., S. Ancoli-Israel, et S.F. Quan. 2007. « The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events : Rules, Terminology and Technical Specifications ». *American Academy of Sleep Medicine*, p. 51–56.

- Itier, R.J., C. Alain, K. Sedore, et A.R. McIntosh. 2007. « Early face processing specificity : it's in the eyes ! ». *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 19, p. 1815-1826.
- Jacques, C. et B. Rossion. june 2007. « Electrophysiological evidence for temporal dissociation between spatial attention and sensory competition during human face processing ». *Cereb. Cortex*, vol. 17, n° 5, p. 1959-1979.
- Jankel, W.R. et E. Niedermayer. 1985. « Sleep spindles ». *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 2, p. 1-35.
- Jaynes, E. T. 1957. « Information Theory and Statistical Mechanics ». *Phys. Rev.*, vol. 106, p. 620-630.
- Jellison, B.J., A.S. Field, J. Medow, M. Lazar, M.S. Salamat, et A.L. Alexander. 2004. « Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter : A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns ». *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 25, p. 356-369.
- Jemel, B., A.M. Schuller, Y. Cheref-Khan, V. Goffaux, M. Crommelinck, et R. Bruyer. november 2003. « Stepwise emergence of the face-sensitive N170 event-related potential component ». *Cereb. Cortex*, vol. 14, n° 4, p. 2035-2039.
- Jerbi, K., J.R. Vidal, T. Ossandon, S. Dalal, J. Jung, J. Hoffmann, L. Minotti, O. Bertrand, P. Kahane, et J.P. Lachaux. 2010. « Exploring the Electrophysiological Correlates of the Default-Mode Network with Intracerebral EEG ». *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 4, p. 1-9.
- Jirsch, J.D., E. Urrestarazu, P. LeVan, A. Olivier, F. Dubeau, et J. Gotman. 2006. « High-frequency oscillations during human focal seizures ». *Brain*, vol. 129, p. 1593-1608.
- Jobert, M., E. Poiseau, P. Jähnig, H. Schulz, et S. Kubicki. 1992. « Topographical analysis of sleep spindle activity ». *Neuropsychobiology*, vol. 26, p. 210-217.
- Jouvin, C. 2006. « Modulation de l'excitabilité corticospinale et récupération des fonctions locomotrices suite à un accident vasculaire cérébral ». Master's thesis, Université Laval.
- Kanayama, N., A. Sato, et H. Ohira. 2007. « Crossmodal effect with rubber hand illusion and gamma-band activity ». *Psychophysiology*, vol. 44, p. 392-402.
- Kopell, N., G.B. Ermentrout, M.A. Whittington, et R.D. Traub. 2000. « Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties ». *Proc. Nat. Acad. Sci.*, vol. 97, p. 1867-1872.
- Lachaux, J.P., E. Rodriguez, J. Martinerie, et F.o Varela. 1999. « Measuring phase synchrony in brain signals ». *Hum. Brain. Map.*, vol. 8, p. 194-208.
- Lachaux, J.P., Eugenio Rodriguez, Michel Le Van Quyen, Antoine Lutz, Jacques Martinerie, et Francisco J. Varela. 2000. « Studying single-trials of phase synchronous activity in the brain ». *Int. J. Bifurcat. Chaos*, vol. 10, n° 10, p. 2429-2439.

- Lacourse, K. 2014. « Débruitage de signaux magnétoencéphalographiques par ondelettes discrètes ». Master's thesis, École de Technologie Supérieure.
- Langheim, F.J.P., A. C. Leuthold, et A.P. Georgopoulos. 2006. « Synchronous dynamic brain networks revealed by MEG ». *PNAS*, vol. 103, p. 455-459.
- Lapalme, E., J.M. Lina, et J. Mattout. 2006. « Data-driven parceling and entropic inference in MEG ». *NeuroImage*, vol. 30, p. 160–171.
- Le Van Quyen, M., J. Foucher, J.P. Lachaux, E. Rodriguez, A. Lutz, J. Martinerie, et F.J. Varela. 2001. « Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony ». *J. Neurosci. Meth.*, vol. 111, n° 2, p. 83–98.
- Lemay, E. 2010. « LOCALISATION DES SOURCES D'ACTIVITÉ CÉRÉBRALE À L'AIDE DE LA FUSION MULTIMODALE EEG ET MEG ». Master's thesis, École de Technologie Supérieure.
- Levine, M.W. et J.J. McAnany. 2005. « The relative capabilities of the upper and lower visual hemifields ». *Vision Res.*, vol. 45, p. 2820-2830.
- Liao, W., Z. Zhang, Z. Pan, D. Mantini, J. Ding, et X. Duan. 2010. « Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy : a study combining fMRI and DTI ». *Hum. Brain. Mapp.*, vol. 32, p. 883–959.
- Lilly, J.M. et S.C. Olhede. August 2010. « On the Analytic Wavelet Transform ». *IEEE Trans. Inf. Theory*, vol. 56, n° 8, p. 4135–4156.
- Lilly, J.M. et S.C. Olhede. 2012. « Analysis of Modulated Multivariate Oscillations ». *IEEE Trans. Sig. Proc.*, vol. 60, n° 8, p. 600–612.
- Lin, F., T. Witzel, S. Ahlfors, S. Stufflebeam, J. Belliveau, et M. Hämäläinen. 2006. « Assessing and improving the spatial accuracy in MEG source localization by depth-weighted minimum-norm estimates ». *NeuroImage*, vol. 31, n° 1, p. 160–171.
- Lina, J.M., R. Chowdhury, E. Lemay, E. Kobayashi, et C. Grova. 2012. « Wavelet-based localization of oscillatory sources from magnetoencephalography data ». *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, p. 1.
- Lohmann, H. et B. Rorig. 1994. « Long-range horizontal connections between supragranular pyramidal cells in the extrastriate visual cortex of the rat ». *J. Comp. Neurol.*, vol. 344, p. 543–558.
- Lu, X. et J. Ashe. 2005. « Anticipatory activity in primary motor cortex codes memorized movement sequences ». *Neuron*, vol. 45, p. 967–973.
- Lynall, M.E., D.S. Bassett, R. Kerwin, P.J. McKenna, M. Kitzbichler, U. Müller, et Bullmore E. 2010. « Functional connectivity and brain networks in schizophrenia ». *J. Neurosci.*, vol. 30, p. 9477–9487.

- MacLean, P.D. 1952. « Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain) ». *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, vol. 4, p. 407–418.
- Mallat, S., 2008. *A Wavelet Tour of Signal Processing : the sparse way, third edition*. éd. 3rd edition. Academic Press.
- Manshanden, I., J.C. De Munck, N.R. Simon, et F.H. Lopes da Silva. 2002. « Source localization of MEG sleep spindles and the relation to sources of alpha band rhythms ». *Clin. Neurophysiol.*, vol. 113, p. 1937-47.
- Mantini, D., S. Della Penna, L. Marzetti, F. de Pasquale, V. Pizzella, M. Corbetta, et G.L. Romani. 2011. « A Signal-Processing Pipeline for Magnetoencephalography Resting-State Networks ». *Brain Connectivity*, , p. 1.
- Massimini, M., F. Ferrarelli, R. Huber, S.K. Esser, H. Singh, et G. Tononi. 2005. « Breakdown of cortical connectivity during sleep ». *Science*, vol. 309, p. 2228-2231.
- Mattout, J., M. Pélégrini-Issac, L. Garnero, et H. Benali. 2005. « Multivariate source prelocalization (MSP) : use of functionally informed basis functions for better conditioning the MEG inverse problem ». *Neuroimage*, vol. 26, n° 2, p. 356-373.
- McPartland, J., C.H. Cheung, D. Perszyk, et L.C. Mayes. 2008. « Face-related ERPs are modulated by point of gaze ». *Neuropsychologia*, vol. 48, n° 12, p. 3657-3660.
- Metea, M et EA Newman. 2006. « Glial Cells Dilate and Constrict Blood Vessels : A Mechanism of Neurovascular Coupling ». *J. Neurosci*, vol. 26, p. 2862–2870.
- Micheloyannis, S. 2006. « Graph-based network analysis in schizophrenia ». *World J. Psychiatry.*, vol. 2, p. 1–12.
- Morillon, B., K. Lehongre, R.S. Frackowiak, A. Ducorps, A. Kleinschmidt, D. Poeppel, et A.L. Giraud. 2010. « Neurophysiological origin of human brain asymmetry for speech and language ». *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 107, p. 18688–18693.
- Morin, A., J. Doyon, V. Dostie, M. Barakat, A. Hadj Tahar, M. Korman, H. Benali, A. Karni, L.G. Ungerleider, et J. Carrier. 2001. « Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep ». *Sleep*, vol. 31, p. 1149-1156.
- Mountcastle, V.B. 1997. « The columnar organization of the neocortex ». *Brain*, vol. 120, p. 701–722.
- Näätänen, R. 1975. « Selective attention and evoked potentials in humans—a critical review ». *Acta Psychol.*, vol. 2, p. 313–329.
- Näätänen, R. et T. Picton. 1987. « The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound : a review and an analysis of the component structure ». *Psychophysiology*, vol. 24, p. 375–425.

- Nowagk, R. et E. Pfeifer. 1996. *Unix implementation of the erp evaluation package (eep 3.0)*. Technical report. Max-Planck-Institute of Cognitive Neuroscience.
- Nunez, P.L. et R. Srinivasan, 2006. *Electric Fields of the Brain : The Neurophysics of EEG, second edition*. Oxford university press.
- Orban de Xivry, J.J., M. Ramon, P. Lefèvre, et B. Rossion. 2008. « Reduced fixation on the upper area of personally familiar faces following acquired prosopagnosia ». *J. Neuro-psychol.*, vol. 2, p. 245-268.
- Otsu, N.i. 1979. « A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms ». *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, vol. 9, p. 62-66.
- Pascual-Marqui, R.D., C.M. Michela, et D. Lehmann. August 1994. « Low resolution electromagnetic tomography : a new method for localizing electrical activity in the brain ». *Int. J. Psychophys.*, , p. 49–65.
- Perry, V.H. et A. Cowey. 1985. « The ganglion cell and cone distributions in the monkey's retina : implications for central magnification factors ». *Vision. Res.*, vol. 25, p. 1795-1810.
- Pikovsky, A.S., M.G. Rosenblum, et J. Kurths, 2003. *Synchronization - A universal concept in nonlinear sciences*. Cambridge University Press.
- Portin, K., S. Vanni, V. Virsu, et R. Hari. 1999. « Stronger occipital cortical activation to lower than upper visual field stimuli. Neuromagnetic recordings ». *J. Opt. Soc. m. A. Opt. Image. Sci. Vis.*, vol. 16, p. 755-763.
- Quijan Quiroga, R., A. Kraskov, T. Kreuz, et P. Grassberger. Mar 2002. « Performance of different synchronization measures in real data : A case study on electroencephalographic signals ». *Phys. Rev. Lett.*, vol. 65, n° 4, p. 041903.
- Rabinovich, M., A. Volkovskii, P. Lecanda, R. Huerta, H.D.I Abarbanel, et G. Laurent. 2001. « Dynamical Encoding by Networks of Competing Neuron Groups : Winnerless Competition ». *PHYSICAL REVIEW LETTERS*, vol. 87, p. 160–171.
- Rakover, S.S. et B. Teucher. 1997. « Facial inversion effects : Parts and whole relationship ». *Percept. Psychophys.*, vol. 59, p. 752-761.
- Rodriguez, E., N. George, J.P. Lachaux, J. Martinerie, B. Renault, et F.J. Varela. February 1999. « Perception's shadow : long-distance synchronization of human brain activity ». *Nature*, vol. 397, p. 6718.
- Roelfsema, P.R., A.K. Engel, P. König, et W. Singer. 1997. « Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas ». *Nature*, vol. 385, p. 157–161.

- Romei, V., V. Brodbeck, C. Michel, A. Amedi, A. Pascual-Leone, et G. Thut. 2008. « Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas ». *Cereb. Cortex*, vol. 18, p. 2010–2018.
- Rosenblum, M.G., A.S. Pikovsky, et J. Kurths. Mar 1996. « Phase Synchronization of Chaotic Oscillators ». *Phys. Rev. Lett.*, vol. 76, n° 11, p. 1804–1807.
- Rosson, B. et C. Jacques. 2008. « Does physical interstimulus variance account for early electrophysiological face sensitive responses in the human brain ? Ten lessons on the N170 ». *NeuroImage*, vol. 39, p. 1959-1979.
- Rössler, O.E. July 1976. « An equation for continuous chaos ». *Phys. Lett.*, vol. 57A, n° 5, p. 397–398.
- Rousselet, G.A., C.R. Pernet, P.J. Bennett, et A.B. Sekuler. 2008. « Parametric study of EEG sensitivity to phase noise during face processing ». *BMC Neurosci.*, vol. 9, p. 98.
- Saether, L., W. Van Belle, B. Laeng, T. Brennen, et M. Ø vervoll. 2009. « Anchoring gaze when categorizing faces' sex : evidence from eye-tracking data ». *Vision Res.*, vol. 49, p. 2870-2880.
- Sanz-Arigita, E., M.M. Schoonheim, J.S. Damoiseaux, S. Rombouts, E. Maris, F. Barkhof, P. Scheltens, et C.J. Stam. 2010. « Loss of Small-World Networks in Alzheimer's Disease : Graph Analysis of fMRI Resting-State Functional Connectivity ». *PLoS One*, p. 1.
- Scanell, J.W., G.A. Burns, C.C. Hilgetag, M.A. O'Neil, et M.P. Young. 1999. « The Connec-tional Organization of the Cortico-thalamic System of the Cat ». *Cereb. Cortex*, vol. 9, p. 227–299.
- Schabus, M., T.T. Dang-Vu, G. Albouy, E. Balteau, M. Boly, J. Carrier, A. Darsaud, C. Del-guedre, M. Desseilles, S. Gais, C. Phillips, G. Rauchs, C. Schnakers, V. Sterpenich, G. Vandewalle, A. Luxen, et P. Maquet. 2007. « Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep ». *PNAS*, vol. 107, p. 13164-13169.
- Schmidt, M. 2013. « minFunc.m ». <<http://www.di.ens.fr/~mschmidt/Software/copyright.html>>.
- Schneider, M. January 1972. « A Multistage Process for Computing Virtual Dipolar Sources of EEG Discharges from Surface Information ». *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, , p. 1–12.
- Schönwald, S., D. Carvalho, G. Dellagustin, E.L. de Santa-Helena, et G.J.L. Gerhardt. 2011. « Quantifying chirp in sleep spindles ». *J. Neurosci. Methods*, vol. 197, p. 158-164.
- Schyns, P.G., L.S. Petro, et M.L. Smith. 2007. « Dynamics of visual information integration in the brain for categorizing facial expressions ». *Cur. Biol.*, vol. 17, p. 1580-1585.

- Singer, W. 1993. « Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning ». *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 55, p. 349–374.
- Singer, W. et C.M. Gray. 1995. « Visual Feature Integration and the Temporal Correlation Hypothesis ». *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 18, n° 1, p. 555–586.
- Slotnick, S., S. Klein, T. Carney, E. Sutter, et S. Dastmalch. 1999. « Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex ». *Clin. Neurophysiol.*, vol. 110, p. 1793-180.
- Smit, D., C. Stam, D. Posthuma, D. Boomsma, et E. de Geus. 2008. « Heritability of small-world networks in the brain : A graph theoretical analysis of resting-state EEG functional connectivity ». *Hum. Brain Map.*, vol. 29, p. 1368–1378.
- Smith, A. T., K. D. Singh, A. L. Williams, et M. W. Greenlee. 2001. « Estimating receptive field size from fMRI data in human striate and extrastriate visual cortex ». *Cerebral Cortex*, vol. 11, p. 1182-1190.
- Sokoloff, L. 1991. « Measurement of Local Cerebral Glucose Utilization and its Relation to Local Functional Activity in the Brain ». *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 291, p. 21–429.
- Spencer, M., R. Leahy, J. Mosher, et P. Lewis. 1992. « Adaptive filters for monitoring localized brain activity from surface potential time series ». *IEEE Signals, Systems and Computers*, vol. 1, p. 156–161.
- Spencer, R., A. Gouw, et R. Ivry. 2007. « Age-related decline of sleep-dependent consolidation ». *Learning and Memory*, vol. 14, p. 480-484.
- Sporns, O., G. Tononi, et G.M. Edelman. 2000. « Theoretical neuroanatomy : relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices ». *Cereb. Cortex*, vol. 10, p. 127–141.
- Sporns, O., D. R. Chialvo, M. Kaiser, et C.C. Hilgetag. 2004. « Organization, development and function of complex brain networks ». *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 8, p. 418–425.
- Stam, C. J. et B. W. van Dijk. 2002. « Synchronization likelihood : an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets ». *Physica D : Nonlinear Phenomena*, vol. 163, n° 3-4, p. 236–251.
- Stam, C.J., W. de Haan, A. Daffertshofer, B.F. Jones, I. Manshanden, A.M. van Walsum, et P. Scheltens. 2009. « Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease ». *Brain*, vol. 132, p. 213–224.
- Steriade, M., M. Deschenes, L. Domich, et C. Mulle. 1985. « Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami ». *J. Neurophysiol.*, vol. 54, p. 1473-1497.

- Steriade, M., L. Domich, G. Oakson, et M. Deschenes. 1987. « The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity ». *J. Neurophysiol.*, vol. 57, p. 260-273.
- Steriade, M., D. Contreras, R. Currò Dossi, et A. Nunez. 1993. « The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons : scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks ». *J. Neurosci.*, vol. 13, p. 3284–3299.
- Steriade, M., I. Timofeev, F. Grenier, et N. Dürmüller. 1998. « Role of thalamic and cortical neurons in augmenting responses and self-sustained activity : dual intracellular recordings in vivo ». *J. Neurosci.*, vol. 18, p. 6425-6443.
- Supekar, K., V. Menon, D. Rubin, M. Musen, et M.D. Greicius. 2008. « Network Analysis of Intrinsic Functional Brain Connectivity in Alzheimer's Disease ». *PLoS Comp. Biol.*, p. 1.
- Tadel, F., S. Baillet, J.C. Mosher, D. Pantazis, et R.M. Leahy. april 2011. « Brainstorm : a user-friendly application for MEG/EEG analysis ». *Comput. Intell. Neurosci.*, p. 1.
- Takahashi, Y., D.M. Kipnis, et W.H. Daughaday. 1968. « Growth hormone secretion during sleep ». *J. Clin. Invest.*, vol. 47, p. 2079–2090.
- Tallon-Baudry, C., O. Bertrand, C. Delpuech, et J. Pernier. 1997. « Oscillatory gamma -Band (30-70 Hz) Activity Induced by a Visual Search Task in Humans ». *J. Neurosci.*, vol. 17, n° 2, p. 722–734.
- Tallon-Baudry, C., O. Bertrand, M.A. Hénaff, J. Isnard, et C. Fischer. 2005. « Attention modulates gamma-band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus ». *Cereb. Cortex*, vol. 15, p. 654–662.
- Tamaki, M., T. Matsuoka, H. Nittono, et T. Hori. 2009. « Activation of fast sleep spindles at the premotor cortex and parietal areas contributes to motor learning : a study using sLORETA ». *Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, p. 878-886.
- Tanaka, J.W. et M.J. Farah. 1993. « Parts and wholes in face recognition ». *Q. J. Exp. Psychol. A.*, vol. 46, p. 225-245.
- Tass, P., M. G. Rosenblum, J. Weule, J. Kurths, A. Pikovsky, J. Volkmann, A. Schnitzler, et H.-J. Freund. Oct 1998. « Detection of  $n : m$  Phase Locking from Noisy Data : Application to Magnetoencephalography ». *Phys. Rev. Lett.*, vol. 81, n° 15, p. 3291–3294.
- Telfeian, A.E. et B.W. Connors. 2003. « Widely integrative properties of layer 5 pyramidal cells support a role for processing of extralaminar synaptic inputs in rat neocortex ». *Neurosci. Let.*, vol. 343, p. 121–124.
- Timofeev, I. et M. Bazhenov. 2005. « Mechanisms and biological role of thalamocortical oscillations ». *Trends in Chronobio. Res.*, p. 1-47.
- Timofeev, I. et S. Chauvette. 2012. « The spindles : are they still thalamic ? ». *Sleep*, vol. 36, p. 825-826.

- Timofeev, I. et M. Steriade. 1996. « Low-frequency rhythms in the thalamus of intact-cortex and decorticated cats ». *J. Neurophysiol.*, vol. 76, p. 4152–4168.
- Timofeev, I., F.s Grenier, et M. Steriade. 2001. « Disfacilitation and active inhibition in the neocortex during the natural sleep-wake cycle : an intracellular study ». *PNAS*, vol. 98, p. 1924–1929.
- Traub, R.D., M.A. Whittington, I.A. Stanford, et J.G.R. Jefferys. 1996. « A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex ». *Nature*, vol. 383, p. 621–624.
- Trujillo-Barreto, N.J., E. Aubert-Vàzquez, et W.D. Penny. 2008. « Bayesian M/EEG source reconstruction with spatio-temporal priors ». *NeuroImage*, vol. 39, p. 318–335.
- Uhlhass, P.J. et Singer W. February 2010. « Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia ». *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 11, p. 100–113.
- Urakami, Y. 2008. « Relationships between sleep spindles and activities of cerebral cortex as determined by simultaneous EEG and MEG recordings ». *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 25, p. 13-24.
- Vakorin, V.A., B. Ross, O. Krakovska, T. Bardouille, D. Cheyne, et A.R. McIntosh. January 2010. « Complexity analysis of source activity underlying the neuromagnetic somato-sensory steady-state response ». *NeuroImage*, vol. 51, p. 83–90.
- van den Heuvel, M.P., C.J. Stam, M. Boersma, et H.E. Hulshoff. 2008. « Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain ». *NeuroImage*, vol. 43, p. 528–539.
- van den Heuvel, M.P., C.J. Stam, R.S. Kahn, et H.E. Hulshoff Pol. 2009. « Efficiency of Functional Brain Networks and Intellectual Performance ». *J. Neurosci.*, vol. 29, p. 7619–7624.
- van Dijk, H., J.M. Schoffelen, R. Oostenveld, et O. Jensen. 2008. « Prestimulus oscillatory activity in the alpha band predicts visual discrimination ability ». *J. Neurosci.*, vol. 28, p. 1816–1823.
- Van Veen, B., W. Van Drongelen, M. Yuchtman, et A. Suzuki. 1997. « Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering ». *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 44, p. 867–880.
- Van Veen, B.D. et K.M. Buckley. 1988. « Beamforming : a versatile approach to spatial filtering ». *IEEE ASSP Magazine*, vol. 5, p. 4–24.
- Vanhatalo, S., J.M. Palva, M.D. Holmes, J.W. Miller, J. Voipio, et K. Kaila. 2004. « Infraslow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep ». *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 101, p. 5053–5057.

- Varela, F., J.P. Lachaux, E. Rodriguez, et J. Martinerie. April 2001. « The brainweb : Phase synchronization and large-scale integration ». *Nat. Rev. Neurosci.*, , p. 229–239.
- Vemuri, B.C., Y. Chen, M. Rao, et T. McGraw. 2001. « Fiber tract mapping from diffusion tensor MRI ». In *Variational and Level Set Methods in Computer Vision*. p. 81–88. IEEE Workshop on Variational and Level Set Methods in Computer Vision.
- von Stein, A. et J. Sarnthein. 2000. « Different frequencies for different scales of cortical integration : from local gamma to long range alpha/theta synchronization ». *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 38, p. 301–313.
- Walker, M.P. 2009. « The role of slow wave sleep in memory processing ». *J. Clin. Sleep Med.*, vol. 5, p. S20-26.
- Walker, M.P. et R. Stickgold. 2006. « Sleep, memory and plasticity ». *Annu. Rev. Psychol.*, vol. 57, p. 139-166.
- Watts, D.J. et S.H. Strogatz. 1998. « Collective dynamics of 'small-world' networks ». *Nature.*, vol. 393, p. 440–442.
- Welsh, D.K., D.E. Logothetis, M. Meister, et S.M. Reppert. 1995. « Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms ». *Neuron*, vol. 14, p. 697–706.
- Williams, C.C. et J.M. Henderson. 2007. « The face inversion effect is not a consequence of aberrant eye movements ». *Mem. Cognit.*, vol. 35, p. 1977-1985.
- Wilson, J.K., B. Baran, E.F. Pace-Schott, R.B. Ivry, et R.M. Spencer. 2012. « Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults ». *Neurobiol. Aging*, vol. 33, p. 991-1000.
- Wu, T., L. Wang, Y. Chen, C. Zhao, K. Li, et P. Chan. 2009. « Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease ». *Neurosci. Lett.*, vol. 460, p. 6–10.
- Yang, L., Z. Liu, et B. He. August 2010. « EEG-fMRI reciprocal functional neuroimaging ». *Clin. Neurophysiol.*, vol. 121, p. 1240–1250.
- Yuval-Greenberg, S. et L.Y. Deouell. june 2009. « The broadband-transient induced gamma-band response in scalp EEG reflects the execution of saccades ». *Brain Topography*, vol. 21, n° 1, p. 3–6.
- Zerouali, Y., C.L. Herry, B. Jemel, et J.M. Lina. 2011. « Localization of synchronous cortical neural sources ». *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 60, n° 3, p. 770–780.
- Zygierekiewicz, J., K.J. Blinowska, P.J. Durka, W. Szelenberger, S. Niemcewicz, et W. Androsiuk. 1999. « High resolution study of sleep spindles ». *Clin. Neurophysiol.*, vol. 110, p. 2136-2147.