

Conception de stratégies novatrices d'enregistrement,
d'analyse et de localisation des composantes rythmiques et
arythmiques de l'électrorétinogramme humain visant
l'optimisation de son pouvoir diagnostique

par

Mercedes GAUTHIER

THÈSE PAR ARTICLES PRÉSENTÉE À L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE
SUPÉRIEURE COMME EXIGENCE PARTIELLE À L'OBTENTION
DU DOCTORAT EN GÉNIE
Ph. D.

MONTREAL, LE 9 AOÛT 2022

ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE
UNIVERSITÉ DU QUÉBEC

©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

M. Pierre Lachapelle, codirecteur de thèse
Département de sciences de la vision et d'ophtalmologie au Centre Universitaire de Santé
McGill

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

Mme Rita Noumeir, membre du jury
Département de génie électrique à l'École de technologie supérieure

M. Marc Hébert, examinateur externe
Département d'ophtalmologie et ORL-chirurgie cervico-faciale à l'Université Laval

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

LE 11 JUILLET 2022

À L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier mes directeurs de recherche, Jean-Marc Lina et Pierre Lachapelle, qui m'ont accordé leur confiance et leur temps pour entreprendre ce long projet. Merci à vous deux d'avoir cru en moi et de m'avoir guidé à travers ma thèse. Sans votre soutien, je ne serais pas ici aujourd'hui. Merci à Jean-Marc pour ta grande patience tout au long de mon doctorat. Tu m'as définitivement transmis ta passion pour l'analyse des signaux médicaux et la recherche. Je remercie également Pierre de m'avoir accueilli dans sa deuxième famille et de m'avoir montré l'univers de l'électrorétinographie. Merci pour toutes les discussions que nous avons eues (reliées ou non à la science), et les magnifiques voyages de vélo après les conférences d'ISCEV.

Merci à toute l'équipe du laboratoire pour leur aide et leur soutien moral. Je remercie Antoine Brassard Simard d'avoir si bien commencé ce projet. Merci aussi à Mathieu Gauvin pour tous tes précieux conseils durant mon parcours; c'est probablement grâce à toi que j'ai entrepris mon doctorat. Je remercie Allison Dorfman de m'avoir appris comment enregistrer un ERG, au point de pouvoir assumer le service clinique pendant quelques mois. Merci à Anna Polosa pour les plus belles collaborations qui soient, et un mémorable voyage à Tokyo. Merci à Shasha Lv de m'avoir accueilli chez elle à Xi'an en Chine durant quelques jours et de m'avoir pointé le chemin vers le Mont Hua Shan; c'était sans aucun doute à voir! Finalement, merci à Suna Jung pour ton soutien pendant ces années au début de doctorat ou je doutais de tout.

Je remercie mes parents et tous les membres de ma famille ainsi que mes amis, pour leur soutien constant. Certains sont même venus en tant que cobayes pour enregistrer des ERGs, vous savez qui vous êtes. Merci.

Guillaume, tu as été à mes côtés tout au long de cette étape de ma vie et tu l'as rendue beaucoup plus joyeuse, merci. J'ai hâte d'explorer l'Europe à tes côtés.

Je remercie également les membres du jury qui ont accepté d'évaluer cette thèse.

Finalement, mes remerciements vont aux Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et à la famille Richard Brotto-Zorina Ali pour avoir généreusement financé cette recherche.

Conception de stratégies novatrices d'enregistrement, d'analyse et de localisation des composantes rythmiques et arythmiques de l'électrorétinogramme humain visant l'optimisation de son pouvoir diagnostique

Mercedes GAUTHIER

RÉSUMÉ

L'électrorétinogramme (ERG) est le seul outil de diagnostic disponible pour évaluer objectivement la fonction rétinienne. Habituellement, ce potentiel électrique évoqué d'un flash lumineux est enregistré à l'aide d'une seule électrode active sur la cornée. Cette réponse permet de mesurer la fonction globale de la rétine. Cependant, elle ne permet pas de localiser les sources du signal de l'ERG. De plus, comme le signal est toujours évoqué par un flash, il ne nous permet pas d'évaluer la fonction rétinienne au repos.

L'objectif général de ce projet de recherche porte sur la distinction entre les composantes périodiques (ou rythmiques) et apériodiques du signal électrophysiologique de l'activité rétinienne et de leur apport en termes de diagnostic clinique. Ainsi, l'hypothèse générale est qu'une valeur clinique pour le diagnostic précoce des rétinopathies est ajoutée, à travers la caractérisation et/ou la localisation de ces deux composantes du signal ERG (évoqué ou non).

La première partie de ce projet de recherche consiste à développer une méthodologie et une technique d'acquisition de l'ERG permettant de cartographier l'activité de toute la rétine. Avant ces travaux, ceci était seulement possible pour la macula à l'aide de l'ERG multifocal. La technique présentée ici permet d'augmenter la quantité d'électrodes d'enregistrement, tout en limitant leur nombre total autour de l'œil (seulement 3), en utilisant 11 changements du regard pour créer des électrodes virtuelles (pour un total de 33). Par cet ajout, il devient possible de reconstruire l'activité bioélectrique des sources de ce signal (c.-à-d. les cellules rétiniennes) par une méthode de résolution du problème inverse. À l'aide d'un modèle électro-anatomique de l'œil (par une méthode des éléments finis de frontière) et d'une solution à ce problème, il est alors possible de calculer la topographie fonctionnelle des 500 sources représentant l'activité rétinienne sur 180° qui explique les signaux électriques évoqués, enregistrés par les multiples électrodes virtuelles. Se faisant, les possibles lésions présentes sur la rétine peuvent être détectées. Cette technique permet donc un meilleur diagnostic des diverses pathologies rétiniennes et un meilleur suivi dans les cas de dégénérescence. Spécifiquement, les résultats démontrent qu'en utilisant l'algorithme LORETA (*Low Resolution Electromagnetic Tomography Algorithm*), il est possible de reconstruire un scotome central couvrant 10% de la surface rétinienne avec des signaux dont le rapport signal-sur-bruit est de 50dB, ou 55dB pour le même scotome qui se trouverait en périphérie.

La deuxième partie de ce projet consiste à analyser le signal intrinsèque de la rétine, en enregistrant un ERG au repos (c.-à-d. non évoqué). À notre connaissance, ce signal n'a jamais été étudié auparavant. Étant donné la similitude entre la rétine et le cerveau (dans leur développement, leur fonction et leur cytoarchitecture respective), il est possible de comparer le nouveau signal ERG au repos à celui de l'électroencéphalogramme (EEG) au repos. Lorsque

VIII

ces deux signaux sont enregistrés dans un contexte évoqué (par un stimulus ou une tâche), le diagnostic clinique porte principalement sur la composante périodique du signal (c.-à-d. de ses ondes particulières). Pour la version au repos de ces signaux (ERG et EEG), la composante aperiodique est aussi importante dans l'analyse. D'une part, c'est seulement cette composante (mesurée par l'exposant de Hölder dominant dans le signal) qui est affectée par des changements d'environnements lumineux, passant du noir à de faibles luminosités. D'autre part, les résultats démontrent qu'une composante oscillante invariante à 90 Hz existe dans le signal ERG au repos et que celle-ci est présente avec ou sans la présence d'un flash (donc intrinsèque à la rétine), contrairement aux composantes à bases fréquences de l'ERG, qui sont absentes lorsqu'aucun flash ne stimule la rétine. Les résultats préliminaires sur une petite sélection de sujets pathologiques nous indiquent finalement que ce signal n'est pas affecté de la même façon par des pathologies que l'est l'ERG flash ou l'ERG multifocal, suggérant un potentiel diagnostique en clinique à l'utilisation de l'ERG au repos.

Mots-clés: électrorétinogramme, rétine, problème inverse, ondelettes, analyse spectrale, analyse multifractale

Conception of innovative strategies for recording, analysis and localization of the rhythmic and arrhythmic components of the human electroretinogram aimed at optimizing its diagnostic power

Mercedes GAUTHIER

ABSTRACT

The electroretinogram (ERG) is the only diagnostic tool available to objectively assess retinal function. Usually, this electrical potential is evoked by a flash of light and recorded using a single active electrode on the cornea. This response allows to measure the overall function of the retina. However, it does not enable the localization of the sources of the ERG signal. Moreover, since the signal is always evoked by a flash, it does not allow us to assess retinal function at rest.

The general objective of this research project focuses on the distinction between the periodic (or rhythmic) and aperiodic components of the electrophysiological signal of retinal activity and their contribution in terms of clinical diagnosis. Thus, the general hypothesis is that a clinical value for the early diagnosis of retinopathies is added, through the characterization and/or localization of these two components of the ERG signal (evoked or not).

The first part of this research project consists in developing an ERG acquisition methodology and technique to map the activity of the entire retina. Prior to this work, this was only possible for the macula using the multifocal ERG. The technique presented here allows to increase the quantity of recording electrodes, while limiting their total number around the eye (only 3), by using 11 gaze changes to create virtual electrodes (for a total of 33). By this addition, it becomes possible to reconstruct the bioelectrical activity of the sources of this signal (i.e., the retinal cells) by a method solving the inverse problem. Using an electro-anatomical model of the eye (with a Boundary Element Method) and a solution to this problem, it is then possible to calculate the functional topography of the 500 sources representing the retinal activity over 180° which explains the evoked electrical signals, recorded by the multiple virtual electrodes. In doing so, possible lesions present on the retina can be detected. This technique therefore allows a better diagnosis of the various retinal pathologies and a better follow-up in cases of degeneration. Specifically, the results show that by using a LORETA (*Low Resolution Electromagnetic Tomography Algorithm*), it is possible to reconstruct a central scotoma covering 10% of the retinal surface with signals whose signal-to-noise ratio is 50dB, or 55dB for the same scotoma that would be in the periphery.

The second part of this project consists in analyzing the intrinsic signal of the retina, by recording a resting-state ERG (i.e., non-evoked). To our knowledge, this signal has never been studied before. Given the similarity between the retina and the brain (in their respective development, function and cytoarchitecture), it is possible to compare the new ERG signal at rest to that of the electroencephalogram (EEG) at rest. When these two signals are recorded in an evoked context (by a stimulus or a task), the clinical diagnosis focuses mainly on the periodic component of the signal (i.e., its particular waves). For the resting version of these

signals (ERG and EEG), the aperiodic component is also important in the analysis. On the one hand, it is only this component (measured by the Hölder exponent dominant in the signal) that is affected by changes in background light conditions, from dark to dim. On the other hand, the results presented here demonstrate that an invariant 90 Hz oscillatory component exists in the resting-state ERG signal and that it is present with or without using a flash (i.e., intrinsic to the retina), in contrast to the low frequency components of the flash ERG, which are absent when no flash stimulates the retina. Preliminary results on a small selection of pathological subjects indicate that this signal is not affected in the same way by pathologies as are the flash ERG or the multifocal ERG, suggesting a clinical diagnostic potential for the use of the resting-state ERG.

Keywords: electroretinogram, retina, inverse problem, wavelets, spectral analysis, multifractal analysis

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 MISE EN CONTEXTE SUR L'ÉLECTRORÉTINOGRAMME	5
1.1 Structure et fonction de l'œil	5
1.2 L'électrorétinogramme	8
1.2.1 La genèse du signal	9
1.2.2 L'enregistrement de l'ERG	11
1.2.3 Protocoles d'enregistrement standards	12
1.2.3.1 Protocoles d'ERG flash ou full-field	13
1.2.3.2 Protocoles de mfERG	13
1.3 Certaines pathologies ayant un effet important sur l'ERG	15
1.4 L'analyse du signal ERG	16
1.5 La rétine et le cerveau	17
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE	19
2.1 Mesurer les oscillations présentes dans le signal	19
2.1.1 La transformée en ondelettes	21
2.1.2 L'analyse multirésolution et les Wavelets Leaders	24
2.2 Localiser les oscillations sur la rétine	28
2.2.1 Modélisation de l'œil et problème direct	30
2.2.2 Reconstruire l'activité rétinienne en solutionnant le problème inverse....	31
2.3 Conclusion de la revue de littérature et présentation des objectifs de la thèse	34
CHAPITRE 3 PRÉSENTATION DES ARTICLES	37
3.1 Présentation du premier article	37
3.2 Présentation du deuxième article	38
3.3 Présentation du troisième article	38
CHAPITRE 4 THE EFFECTS OF BANDPASS FILTERING ON THE OSCILLATORY POTENTIALS OF THE ELECTRORETINOGRAM	41
4.1 Abstract	41
4.2 Introduction	42
4.3 Methods	44
4.3.1 ERG recording	44
4.3.2 OP filtering	44
4.3.3 ERG and OP analysis	45
4.3.4 Statistical analysis	47
4.4 Results	47
4.4.1 Impact of the filter type on the oscillatory potentials of the ERG	47

4.4.2	Impact of the filter parameters on the oscillatory potentials of the ERG.....	50
4.5	Discussion.....	53
CHAPITRE 5 MULTI-ANGULAR ELECTRORETINOGRAPHY (MAERG): TOPOGRAPHIC MAPPING OF THE RETINAL FUNCTION COMBINING REAL AND VIRTUAL ELECTRODES55		
5.1	Abstract.....	55
5.2	Introduction.....	56
5.3	The maERG Acquisition: Principles and Examples	58
5.3.1	The maERG Recording Principle and Procedure	58
5.3.2	Examples of maERG Recordings in Healthy Subjects	59
5.4	Reconstructions of the Retinal Electrical Activity From the maERG	63
5.4.1	Source Localization on the Retina: From maERG to Retinal Sources	63
5.4.1.1	The Forward Problem	63
5.4.1.2	The Source Space and Eye Model	64
5.4.1.3	The Generative Model	65
5.4.1.4	The Inverse Problem.....	67
5.4.1.5	Data Representation of Oscillatory Patterns Using the Discrete Wavelet Transform (DWT)	68
5.4.2	Numerical Simulations and Validations	69
5.4.2.1	Simulations	69
5.4.2.2	Validation of Our Method.....	71
5.4.2.3	Statistical Analysis.....	72
5.5	Results From the Simulations	72
5.5.1	Image Examples of Our 3D Simulated Normal Reconstructions	72
5.5.2	Simulated Scotoma Results.....	73
5.5.3	Variations on the maERG Recording Protocol.....	75
5.5.4	Reconstructions From Real maERG Recordings.....	77
5.6	Discussion.....	78
5.6.1	Feasibility of the maERG Recording Technique for Retinal Activity Mapping	78
5.6.2	Ideal maERG Protocol	80
5.6.3	The Advantages of the maERG for Retinal Activity Imaging.....	81
5.7	Conclusion	83
CHAPITRE 6 RESTING STATE ELECTRORETINOGRAPHY (RSEERG): AN INNOVATIVE APPROACH TO INTRINSIC RETINAL FUNCTION MONITORING.....85		
6.1	Abstract.....	85
6.2	Introduction.....	86
6.3	Methods.....	88
6.3.1	Subjects and recording material and procedure	88
6.3.1.1	fERG recording Protocol	89
6.3.1.2	rsERG recording Protocol.....	90

	6.3.1.3	Attempt at modulating the rsERG signal	92
	6.3.1.4	mfERG recording Protocol	92
	6.3.2	Spectral analysis.....	93
	6.3.3	Scale invariance	94
	6.3.3.1	Scale-Invariance and $1/f\alpha$ Power Spectrum.....	95
	6.3.3.2	Multifractal analysis using the Wavelet Leaders approach	96
	6.3.4	Statistical analysis.....	96
6.4	Results.....		97
	6.4.1	Attempt at modifying the frequency spectrum signature of the rsERG signal with the modulation of the luminous environment	97
	6.4.2	The rsERG reveals intrinsic and induced retinal components in the fERG	99
	6.4.3	The effect of retinal disease on the rsERG	101
6.5	Discussion		105
CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE.....			109
7.1	Le cas spécifique de l'analyse des OPs.....		110
7.2	L'imagerie fonctionnelle de la rétine.....		111
7.3	La réponse intrinsèque de la rétine, mesurée par le rsERG		113
CONCLUSION.....			117
RECOMMANDATIONS			119
ANNEXE I	FIGURES SUPPLÉMENTAIRES DU DEUXIÈME ARTICLE PRÉSENTÉ AU CHAPITRE 5		121
ANNEXE II	FIGURES SUPPLÉMENTAIRES DU TROISIÈME ARTICLE PRÉSENTÉ AU CHAPITRE 6		123
APPENDICE A	FEATURED ARTICLE IN IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING OCTOBER ISSUE		125
APPENDICE B	LISTES DES PUBLICATIONS, PRÉSENTATIONS ET PRIX		127
LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....			129

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 4.1 Coefficient of variation (%) within parameters for the measures of amplitude and peak time of each OP. Cells are colored from small variations in gray to large variations in blue. The data analyzed are the same as that of Figures 4.2c and 4.3b, e, h, k, depending on the parameter.....	49
Tableau 4.2 Area under the peak (AUP) of areas A (0–60 Hz), B (60–105 Hz) and C (105–215 Hz) of the FFTs shown in Figure 4.2.....	50
Tableau 4.3 Area under the peak (AUP) of areas A (0–60 Hz), B (60–105 Hz) and C (105–215 Hz) of the FFTs shown in Figure 4.3.....	52
Tableau 5.1 Radius and Conductivities of Key Tissues in Our BEM Model of the Eye.....	65
Tableau 5.2 Minimal SNR (in dB) Needed With a Median AUC > 0.8	75
Tableau 5.3 Minimal Surface Detectable (in %) With a Median AUC > 0.8	75
Tableau 6.1 Patient information	89

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1.1	Anatomie de l'œil, tirée de https://www.optoplus.com/sante/anatomie-de-l-oeil/ (Consulté en mars 2022)6
Figure 1.2	Cytoarchitecture de la rétine, modifiée de Hoon, Okawa, Della Santina, et Wong (2014), avec permission d'Elsevier8
Figure 1.3	Exemple d'ERG photopique, avec les ondes <i>a</i> et <i>b</i> et les OPs d'identifiés. Ici, la fin du signal est contaminée par un clignement des yeux, un artefact très commun en ERG, mais qui n'affecte pas l'ERG de cônes (en exemple ici), puisqu'il arrive après la section du signal sous analyse. La flèche rouge indique le moment du flash.....10
Figure 1.4	Exemple d'un Ganzfeld. Photos prises par Mercedes Gauthier.....11
Figure 1.5	Exemple d'une électrode DTL (A) et d'une électrode cutanée dite gold cup (B), ainsi qu'une illustration (C) de l'emplacement de chaque électrode sur un sujet (Mise à la terre, références et actives : œil gauche avec une électrode DTL; œil droit avec une électrode cutanée). Photos prises et reproduites avec la permission d'Anna Polosa et illustration créée par Mercedes Gauthier.....12
Figure 1.6	(A) Exemples de stimulus du mfERG, (B) de signaux mfERG d'un sujet normal et (C) la représentation 3D de cette réponse.....15
Figure 2.1	Données obtenues d'un sujet ayant une rétinite pigmentaire : à gauche les signaux enregistrés à travers les années, au centre les amplitudes des ondes <i>a</i> et <i>b</i> calculées sur ces signaux et à droite les coefficients des DWTs calculés sur ces signaux. Les lignes verticales dans les panneaux du centre et de droite montre l'année où il serait possible de diagnostiquer une rétinite pigmentaire uniquement avec ces mesures, démontrant qu'utiliser la DWT permet de détecter plus rapidement la présence de la maladie que les mesures traditionnelles (c.-à-d. l'amplitude des ondes). Figures tirées et modifiées de Gauvin, Chakor, et al., (2016).....24
Figure 2.2	Création des Wavelets Leaders à partir de la DWT, tirée de Wendt et Abry (2007) © 2007 IEEE26
Figure 4.1	Illustrated here is a method to determine the best filter from the different areas under the curve (AUP) of the peaks of the ERG's FFT. Area A (gray) represents the slow waves (i.e., <i>a</i> - and <i>b</i> -waves) from 0 to 60

	Hz; Area B (blue) represents the slow OPs from 60 to 105 Hz; Area C (purple) represents the fast OPs from 105 to 215 Hz. This method is shown on the raw ERG FFT curve, but remains the same for the filtered ERG FFT curves.....	47
Figure 4.2	a Average photopic ERG response of 40 normal subjects. b Average OP responses filtered by either the Butterworth (light blue), Bessel (dark blue), Chebyshev type 1 (red) or type 2 (magenta) or the Elliptic (black) filters, with an order of 2, between 75 and 300 Hz, without phase correction. c, d Measured from the different filtered responses presented in B, c Amplitudes (full bars) and peak times (checkered bars) of OP2 (blue), OP3 (green) and OP4 (red) and (E) Fourier analysis, including the Fourier analysis of the raw ERG (green)	49
Figure 4.3	a, d, g, j Average OP responses filtered using the Butterworth filter, and by changing either: a the low cutoff frequency, d the high cutoff frequency g the order and j the phase correction. Unless specified, the order is 2, between 75 and 300 Hz, without phase correction. (b, c, e, f, h, i, k, l) Measured from the different filtered responses presented in (a, d, g, j), (b, e, h, k) Amplitudes (full bars) and peak times (checkered bars) of OP2 (blue), OP3 (green) and OP4 (red), and (c, f, i, l) Fourier analysis, including the Fourier analysis of the raw ERG (green)	51
Figure 4.4	a Fourier analysis of the raw ERG (green) and the filtered responses (blue), using the Butterworth filter, between 75 and 300 Hz, with an order of 5 and with phase correction. b Average OP responses for this filter	54
Figure 5.1	ERG recordings from the different gaze positions (1st column; schematic view from the top of eye position in head), recorded with a DTL electrode (2nd column), the internal canthus electrode (IC; 3rd column), the lower lid electrode (LL; 4th column) and the external canthus electrode (EC; 5th column). The last column shows the DWT scalograms of the external canthus electrode recordings. Blue arrows show how the IC signals lose their a- and b-waves, when moving the gaze from nasal to temporal. Red arrows show how the EC signal starts positive at 40°T and slowly inverts and becomes negative at 40°N. A- and b-waves are identified on the ERG shown on the top left corner	61
Figure 5.2	(A) Coefficients of variation and (B) mean SNR calculated for the a- to b-wave range of each gaze position, for each electrode (DTL, IC, LL, and EC) and for each subject (s1 to s6)	63

Figure 5.3	Front and side views of the BEM eye model used in the study. The dots represent the 33 virtual electrode recording locations on the skin, the blue lines represent the perpendicular dipoles on the retina (spanning 180°), the eye is filled with the vitreous/aqueous humor in grey, the middle red circle represents the lens, the yellow layer represents the corneal/scleral thickness and the 3 outside pinkish layers represent the 3 skin layers66
Figure 5.4	Simulations (top) with no added noise and their corresponding reconstructions using the LORETA (middle) and MNE (bottom) algorithms. Three types of retinas are modeled: A – a healthy retina, B – a retina with a central scotoma spanning 30% of the retinal surface, and C – a retina with a peripheral scotoma spanning 30% of the retinal surface. An extra row under both types of reconstructions (LORETA and MNE) also show the same reconstruction, though with a 50 dB noise level.....71
Figure 5.5	AUC median (full line) with 25th and 75th percentiles (dotted lines) varying by SNR for different retinal surface ratios, with a threshold of 0.8 (black line). The 1st column (A,C) corresponds to the central inactivity scenarios. The 2nd column (B,D) corresponds to peripheral inactivity scenarios. The 1st row (A,B) corresponds to LORETA reconstructions, while the 2nd row (C,D) corresponds to MNE reconstructions74
Figure 5.6	Retinal activity simulations and its corresponding LORETA reconstructions obtained from 4 different gaze and electrode models. (A) Only the canthus electrodes are present (EC and IC) in this model, with horizontal gazes. (B) The model used in this study: horizontal gazes combined with 3 electrodes (EC, IC and LL). (C) The same 3 electrodes (EC, IC and LL) with 6 horizontal eye movements and 5 vertical eye movements. (D) The same gaze models as in C, though with only 2 electrodes (EC and IC), as in A76
Figure 5.7	AUC median (full line) with 25th and 75th percentiles (dotted lines) for the horizontal and vertical gaze movement model (as shown in Figure 5.6C) and LORETA reconstructions, varying by SNR for different retinal surface ratios, with a threshold of 0.8 (black line). (A) AUCs for central inactivity scenarios. (B) AUCs for peripheral inactivity scenarios.....77
Figure 5.8	Retinal activity reconstruction (LORETA) of a normal subject's maERG, from 4 different DWT coefficient bands: 20 Hz and 40 Hz (a- and b-waves), as well as 80 Hz and 160 Hz (OPs). The amplitude of each reconstruction is normalized with its maximum to compare each distribution78

Figure 6.1	Examples of the signals studied	90
Figure 6.2	Comparing signals of different sources.....	91
Figure 6.3	Comparing rsERGs at background light colors.....	98
Figure 6.4	Comparing rsERGs at different background light intensities and retinal adaptation states	99
Figure 6.5	Comparing fERGs to rsERGs	101
Figure 6.6	Pathological cases and the rsERG.....	104
Figure 6.7	rsERG vs fERG representation	107

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

AMD	<i>Age-related Macular degeneration</i> ou Dégénérescence maculaire liée à l'âge
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AUP	<i>Area Under the Peak</i>
BEM	<i>Boundary Element Method</i>
CSNB	<i>Congenital Stationary Night Blindness</i> ou Héméralopie congénitale
CV	<i>Coefficient of Variation</i>
CWT	<i>Continuous Wavelet Transform</i> ou Transformée en ondelettes continue
DMN	<i>Default Mode Network</i>
DTL	<i>Dawson-Trick-Litzkow</i>
DWT	<i>Discrete Wavelet Transform</i> ou Transformée en ondelette discrète
EC	<i>External Canthus</i> ou Canthus externe
ECG	Électrocardiographie / Électrocardiogramme
EEG	Électroencéphalographie / Électroencéphalogramme
EP	<i>Evoked Potentials</i>
ERG	Électrorétinographie / Électrorétinogramme
ERP	<i>Event-Related Potential</i>
FDM	<i>Finite Difference Method</i> ou Méthode des différences finies
FEM	<i>Finite Element Method</i> ou Méthode par éléments finis de volume
fERG	<i>Flash Electretinogram</i> ou Électrorétinogramme flash
ffERG	<i>Full-Field Electretinogram</i> ou Électrorétinogramme plein-champ
FFT	<i>Fast Fourier Transform</i> ou Transformée de Fourier rapide
GVFKP	<i>Goldman Visual Field Kinetic Perimetry</i>
IC	<i>Internal Canthus</i> ou Canthus interne
ISCEV	<i>International Society for Clinical Electrophysiology of Vision</i>
LCA	<i>Leber's Congenital Amaurosis</i> ou Amaurose congénitale de Leber
LED	<i>Light-Emitting Diode</i> ou Diode électroluminescente
LL	<i>Lower Lid</i> ou Paupière inférieure
LORETA	<i>Low Resolution Electromagnetic Tomography Algorithm</i>
maERG	<i>Multi-Angular Electretinogram</i> ou Électrorétinogramme multiangulaire

mfERG	<i>Multifocal Electretinogram</i> ou Électrorétinogramme multifocale
MNE	<i>Minimum Norm Estimate</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> ou Imagerie par résonance magnétique
OCT	<i>Optical coherence tomography</i> ou Tomographie en cohérence optique
OPs	<i>Oscillatory potentials</i> ou Potentiels oscillatoires
PhNR	<i>Photopic Negative Response</i>
PSD	<i>Power Spectral Density</i> ou Densité spectrale de puissance
ROC	<i>Receiver-Operating Characteristic</i>
RP	<i>Retinitis pigmentosa</i> ou Rétinite pigmentaire
rsEEG	<i>Resting-State Electroencephalogram</i> Électroencéphalogramme au repos
rsERG	<i>Resting-State Electretinogram</i> ou Électrorétinogramme au repos
RVO	<i>Retinal Vein Occlusion</i> ou Occlusions rétinienne de veine
SA	<i>Spectral Analysis</i> ou Analyse spectrale
SD	<i>Standard Deviation</i> ou Écart type
SI	<i>Scale Invariance</i> ou Invariance d'échelle
SNR	<i>Signal to Noise Ratio</i> ou Rapport signal sur bruit
SWT	<i>Stationary Wavelet Transform</i> ou Transformée en ondelette invariante par translation
TD	<i>Time Domain</i>
VEP	<i>Visual Evoked Potential</i> ou Potentiel évoqué visuel
WLBMF	<i>Wavelet Leader and Bootstrap based MultiFractal analysis</i>
WLMF	<i>Wavelet Leaders multifractal formalism</i>

LISTE DES SYMBOLES ET UNITÉS DE MESURE

°	degré
cd/m ²	Candela par mètre carré
cd·s/m ²	Candela seconde par mètre carré
dB	Décibel
Hz	Hertz
μV	Microvolt
μV ²	Microvolt carré
μV ² /Hz	Microvolt carré par Hertz
μV·s	Microvolt seconde
mm	Millimètre
mm ²	Millimètre carré
ms	Milliseconde
min	Minute
nm	Nanomètre
s	Seconde
S/m	Siemens par mètre

INTRODUCTION

À l'aide de deux électrodes, l'une sur la cornée et l'autre sur la tempe, on peut enregistrer le signal électrique produit par la rétine en réponse à un flash de lumière. Cette différence de potentiel se nomme l'électrorétinogramme (ERG). En effet, la perception de la lumière commence au fond de l'œil, lorsqu'elle est convertie en signal électrique par les photorécepteurs. Ce signal traverse d'abord une séquence de neurones ordonnée de façon très précise dans la rétine, pour ensuite être envoyé au système visuel du cerveau, en passant par le nerf optique.

L'ERG est le seul outil diagnostique qui permet d'évaluer objectivement la fonction rétinienne. Son utilisation en clinique a débuté dans les années 1940, alors que plusieurs progrès sont réalisés dans le domaine, autant dans l'appareillage d'enregistrement et la production d'une électrode de type verre de contact que dans la compréhension plus poussée des composantes du signal (de Rouck, 2006; Lam, 2005). Toutefois, l'enregistrement des potentiels électriques provenant de l'œil remonte à bien avant. Déjà en 1849, DuBois-Reymond découvrait un potentiel constant d'un pôle à l'autre de l'œil chez le poisson (de Rouck, 2006). Puis, en 1865, Holmgren enregistre pour la première fois des potentiels dans l'œil en réponse à une stimulation lumineuse (de Rouck, 2006). C'est finalement en 1924 que le premier ERG humain sera publié par Kahn et Löwenstein, mais la technique, alors trop inconfortable et difficile, prendra plusieurs années avant d'être finalement utilisée de façon routinière chez l'humain (de Rouck, 2006).

De nos jours, l'ERG est utilisé en clinique pour le diagnostic et le suivi de plusieurs pathologies, telles que l'héméralopie congénitale (en anglais CSNB), la dystrophie des cônes, l'amaurose congénitale de Leber (en anglais LCA) ou encore les différentes formes de la rétinite pigmentaire (RP) (Lam, 2005). Toutefois, pour faire un diagnostic précis de ces troubles de la vision, l'ERG doit être utilisé de concert avec d'autres outils d'imagerie lors d'examens cliniques, tels que l'ophtalmoscopie, les champs visuels ou la tomographie en cohérence optique (OCT). En général, le diagnostic clinique issu d'un ERG repose sur la

présence d'ondes particulières en réponse à une stimulation lumineuse (un flash). On parle alors d'un signal évoqué dont on extrait habituellement l'onde *a*, l'onde *b* et les potentiels oscillatoires (OPs), pour en mesurer leur amplitude et leur latence. Ainsi, une atténuation ou un décalage d'une de ces ondes peuvent indiquer un problème précis au niveau de différentes cellules et leurs interactions. Par exemple, une atténuation de l'onde *a* pourrait révéler un dysfonctionnement des photorécepteurs chez un patient. L'analyse de la composante rythmique de l'ERG (c.-à-d. ses ondes/oscillations) est donc importante en clinique, mais des études récentes démontrent aussi l'importance de la composante arythmique (ou apériodique), qui permet de détecter une rétinopathie plus rapidement que les mesures traditionnelles (Gauvin, Chakor, et al., 2016).

Depuis 1989, il existe des standards internationaux établis par l'International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) qui décrivent les principaux protocoles à utiliser lors d'un examen clinique d'ERG flash (Marmor, 1989). Toutefois, au cours des trente dernières années, peu de changements ont été apportés au protocole d'enregistrement clinique, qui comporte toujours l'utilisation d'une seule électrode active par œil, enregistrant la réponse évoquée à un flash lumineux. Cette pratique introduit deux contraintes qui seront abordées dans cette thèse :

Problématique 1. L'utilisation d'une seule électrode par œil donne une mesure globale de la fonction de la rétine, sans toutefois permettre de localiser les sources de l'ERG. En effet, utiliser une seule électrode ne permet pas, 1- d'enregistrer une cartographie de l'activité rétinienne et, 2- de déterminer la source des lésions potentielles (ou scotomes) dans la rétine. Dans un contexte où la région affectée ne montre aucun signe anatomique visible (c.-à-d. avec un OCT, une photo de fond d'œil, etc.), mais seulement fonctionnel (c.-à-d. avec un ERG), la localisation de cette possible dysfonction rétinienne revêt une valeur clinique incontestable.

Problématique 2. À notre connaissance, à ce jour l'ERG non évoqué, c'est à dire enregistré sans avoir recours à une stimulation lumineuse, n'a jamais été étudié. Sa valeur clinique reste inconnue, alors que celle de l'ERG évoqué est bien documenté. Parallèlement, beaucoup de

progrès ont été réalisés dans l'analyse de l'électroencéphalogramme (EEG) au repos (Babiloni et al., 2020; Li et al., 2020; Snyder & Raichle, 2012). Cette comparaison est particulièrement intéressante, étant donné que la rétine fait partie du cerveau par son développement (Striedter, 2005), et est pratiquement identique à celui-ci tant d'un point de vue cytoarchitectural que fonctionnel (Dowling, 1987).

Le but de cette thèse est de répondre à ces deux problématiques pour permettre un diagnostic précoce des rétinopathies, en apportant de nouvelles méthodes d'enregistrement et d'analyse de l'ERG qui s'inspirent de ce qui se fait déjà en EEG. Actuellement, le diagnostic clinique fait par un ERG repose sur deux mesures dans le domaine temporel : l'amplitude et le délai de culmination de chaque onde d'importance par rapport à l'instant du flash. Cette thèse ira plus loin, en utilisant entre autres des analyses spectrales, temps-fréquences et multifractales. De plus, deux nouvelles méthodes d'enregistrement seront introduites : l'ERG multi-angulaire et l'ERG au repos. La première vise à enrichir l'enregistrement de l'ERG avec plusieurs électrodes *virtuelles* sans augmenter pour autant le nombre d'électrodes *réelles* placées sur le patient. La seconde propose l'enregistrement de l'activité rétinienne au repos dans différents environnements d'illumination.

Cette thèse se divise en 6 chapitres. Le premier présente une mise en contexte sur la rétine et l'électrorétinogramme qui est suivie d'une revue de littérature sur les techniques d'analyse du signal utilisées dans cette thèse, qui se terminera par une présentation des objectifs spécifiques abordés. Une présentation des articles est ensuite faite dans le chapitre 3, suivie des articles aux chapitres 4 à 6. Ceux-ci sont suivis d'une discussion générale reprenant les travaux présentés et leur originalité. Une conclusion revenant sur les principaux résultats est faite, suivie finalement de recommandations, faites pour la poursuite des projets, le cas échéant.

CHAPITRE 1

MISE EN CONTEXTE SUR L'ÉLECTRORÉTINOGRAMME

1.1 Structure et fonction de l'œil

Pour comprendre l'ERG, il faut d'abord comprendre le fonctionnement de la rétine, ce tissu qui tapisse le fond de l'œil et permet la perception de la lumière. Autour de cette fine membrane neurale se trouvent plusieurs autres structures qui forment l'œil, tel que présenté à la Figure 1.1. En somme, suivant le chemin de la lumière, celle-ci doit d'abord passer par la cornée, un tissu transparent responsable de la convergence de la majorité de la lumière, avant de passer par la chambre antérieure remplie d'humeur aqueuse. La lumière passe ensuite par la pupille (bornée par l'iris) et continue par le cristallin (contrôlé par le corps ciliaire), qui permet de faire une dernière convergence plus précise de la lumière, avant de traverser l'humeur vitrée pour ensuite la concentrer sur la rétine. Derrière la rétine se trouve la choroïde, la couche vasculaire entre la rétine (ou plus particulièrement l'épithélium pigmentaire) et la sclère, qui transporte le sang et l'approvisionne vers ce premier tissu (Kolb, 2006). Une tache aveugle existe sur la rétine, au point d'entrée du nerf optique, qui permet d'acheminer les influx nerveux de la rétine vers le cerveau, ainsi que les artères et les veines vers la rétine. Finalement, le point central de la vision, où il y a une forte densité de cônes et une grande acuité visuelle, se nomme la macula, avec, en son centre, la fovéa (Kolb, 2006).

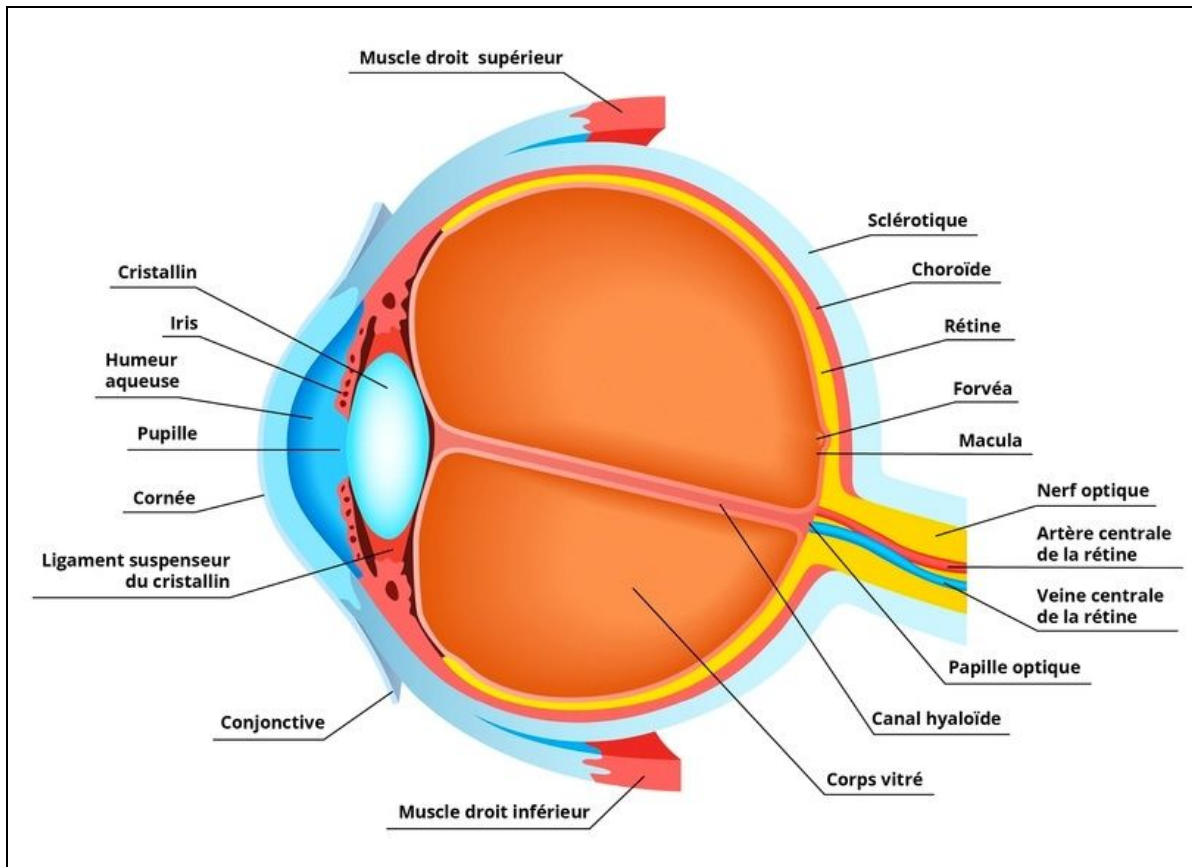


Figure 1.1 Anatomie de l'œil, tirée de <https://www.optoplus.com/sante/anatomie-de-l-oeil/> (Consulté en mars 2022)

Cette thèse se concentre surtout sur la rétine, qui est la partie de l'œil qui reçoit la lumière et la transforme en potentiel électrique envoyé au cerveau. Elle est une fine membrane neuronale placée au fond de l'œil, qui possède une structure très organisée, où les couches de cellules sont disposées de façon bien précise, tel que présenté à la Figure 1.2. La première couche de cellules de la rétine en partant de la choroïde et attachée à celle-ci est l'épithélium pigmentaire (Strauss, 2006), dont le rôle principal est le maintien de l'excitabilité des photorécepteurs, en leur fournissant des nutriments (glucose/oxygène provenant de la choroïde) et en renouvelant les segments externes des cônes (Hageman, 2006; Strauss, 2006). À cette membrane est attachée la couche de photorécepteurs, qui sont soit des cônes ou des bâtonnets. Les cônes sont responsables de la vision diurne et les bâtonnets, de la vision nocturne. Ces deux types de cellules ont différents photopigments qui s'activent lorsque excités par les photons (Kolb, 2006), permettant ainsi de créer le signal nerveux qui se rendra aux prochaines cellules : les

cellules bipolaires et les cellules horizontales. Les cellules horizontales ont un rôle principalement modulateur sur les signaux venant des photorécepteurs et sur les champs réceptifs des cellules bipolaires (Kolb, 2006). Quant à ces dernières, elles se divisent en deux catégories: les cellules bipolaires centre ON (qui s'activent lorsque la lumière stimule le centre du champ récepteur, alors que stimuler le pourtour du champ récepteur fait l'inverse : cela hyperpolarise la cellule) et les cellules bipolaires centre OFF (qui s'activent lorsque la lumière disparaît du centre du champ récepteur). Les cellules bipolaires vont ensuite faire des synapses avec les cellules ganglionnaires (centre ON ou OFF), lesquelles vont former le nerf optique qui achemine les informations rétinienne vers le corps genouillé latéral qui sert de relais avant que l'information atteigne les aires visuelles du cerveau. Entre les cellules bipolaires et ganglionnaires se trouvent les cellules amacrines, jouant aussi un rôle de modulateur entre ces deux cellules avec lesquelles elles ont des connexions. Finalement, les cellules de Müller sont les principales cellules gliales de la rétine (dont la fonction est similaire aux astrocytes ou oligodendrocytes pour le cerveau), qui peuvent s'étendre sur presque toute l'épaisseur de la rétine. Elles ont un rôle crucial pour l'homéostasie de la rétine, c.-à-d. pour sa régulation et le maintien de son métabolisme, en participant entre autres à la régulation du niveau extracellulaire de potassium et de glutamine (Hageman, 2006; Newman & Reichenbach, 1996).

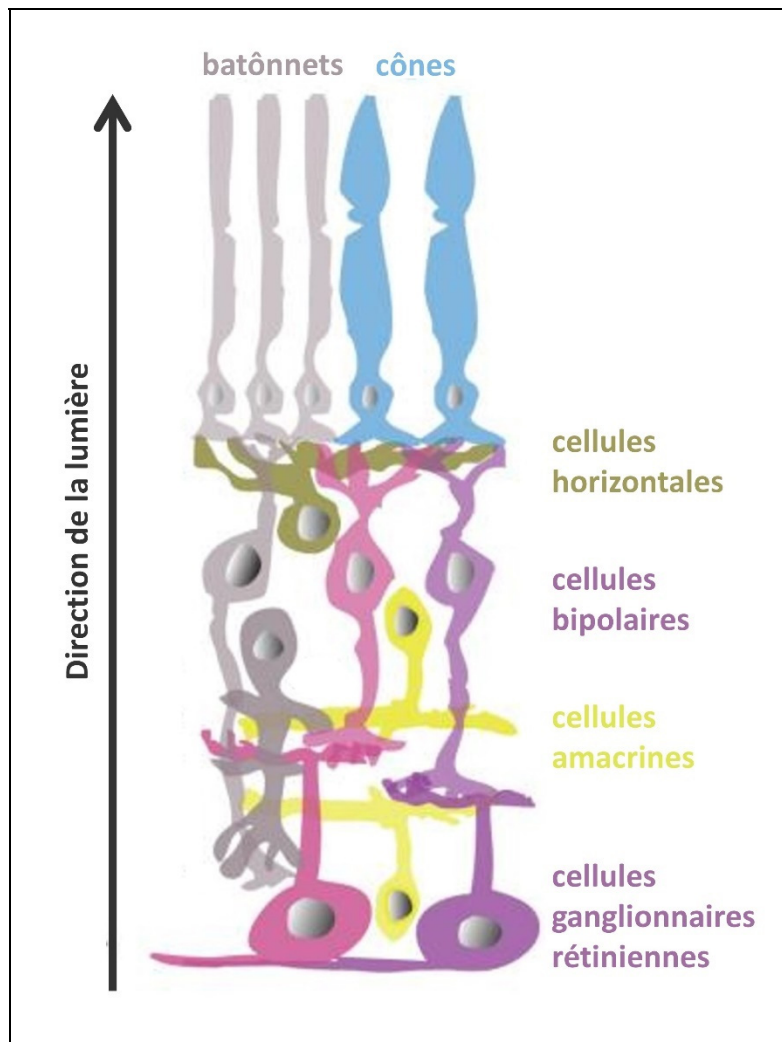


Figure 1.2 Cytoarchitecture de la rétine, modifiée de Hoon, Okawa, Della Santina, et Wong (2014), avec permission d'Elsevier

1.2 L'électrorétinogramme

Tel que mentionné précédemment, l'ERG est une mesure du changement de potentiel électrique induit par une stimulation lumineuse de la rétine. Ce potentiel est un signal évoqué, où l'activité des cellules de la rétine est synchronisée par un flash (ou autres stimuli) lumineux. L'analyse de cette réponse permet de poser différents diagnostics possibles. Les prochaines sections décriront sa genèse, son enregistrement, ainsi que différents protocoles d'enregistrements existants.

1.2.1 La genèse du signal

Les cellules responsables de la conversion de la lumière reçue en un signal électrique sont les photorécepteurs. Dans l'obscurité (c.-à-d. sans présence de lumière), ces cellules sont dépolarisées et comme elles sont inhibitrices, elles empêchent les prochaines cellules (horizontales et bipolaires) de se dépolariser à leur tour. Lorsque la lumière entre en contact avec les photopigments des photorécepteurs, une chaîne d'événements nommée phototransduction est déclenchée, ce qui finit par hyperpolariser la cellule et arrêter cette inhibition des prochains cellules (Smith, 2006).

Selon le photorécepteur, la phototransduction peut prendre plus ou moins de lumière et de temps pour être activée, puisque les bâtonnets et les cônes n'ont pas les mêmes pigments. En effet, les bâtonnets, qui sont les cellules de vision nocturne, fonctionnent avec la rhodopsine, qui nécessite peu de lumière pour s'activer, mais qui se désensibilisent par la suite (Smith, 2006). Ces cellules se retrouvent en plus grande concentration en périphérie de la rétine et aucune d'entre elles n'est présente à la fovéa (Curcio, Sloan, Kalina, & Hendrickson, 1990). Inversement, les cônes sont les cellules de vision diurne, ainsi que de vision chromatique. Ceux-ci fonctionnent avec 3 types d'opsine : l'opsine S (pour *Short wavelength* ou longueur d'onde courte), qui perçoit le bleu, l'opsine M (pour *Medium wavelength* ou longueur d'onde moyenne), qui perçoit le vert et l'opsine L (pour *Long wavelength* ou longueur d'onde longue), qui perçoit le rouge. Ces cellules aux différents photopigments sont distribuées aléatoirement sur la rétine (Roorda & Williams, 1999). Les cônes sont surtout présents en très forte concentration à la fovéa, puis cette densité diminue rapidement en fonction de l'excentricité de la rétine (Curcio et al., 1990).

L'hyperpolarisation des cônes et des bâtonnets est à l'origine de l'onde *a* de l'ERG, qui est l'onde négative au début du signal (voir l'exemple d'ERG présenté à la Figure 1.3). Cette hyperpolarisation est graduée en fonction du nombre de photons capté, entraînant une diminution de la libération du glutamate (un neurotransmetteur inhibiteur) en fonction de cette

quantité de lumière. Une moins grande inhibition des cellules bipolaires ON a comme résultat de dépolariser ces dernières. Ceci déclenche une chaîne de dépolarisation des cellules de la rétine relayant l'influx nerveux au cerveau. Un autre résultat de cette hyperpolarisation des photorécepteurs est une augmentation de la concentration extracellulaire d'ions de potassium (K^+), qui seront pompés par les cellules de Müller et envoyés vers l'humeur vitrée, créant par ce fait un courant positif. L'onde *b* est en conséquence produite par la combinaison de la dépolarisation des cellules bipolaires et des courants produits par les cellules de Müller (Frishman, 2006). De plus, l'activité de la rétine interne (Wachtmeister, 1998) produit des potentiels oscillatoires (*oscillatory potentials* ou OPs), qui sont les petites ondes sur la partie ascendante de l'onde *b*. Cependant, l'origine exacte de ces OPs est toujours débattue (Wachtmeister, 1998).

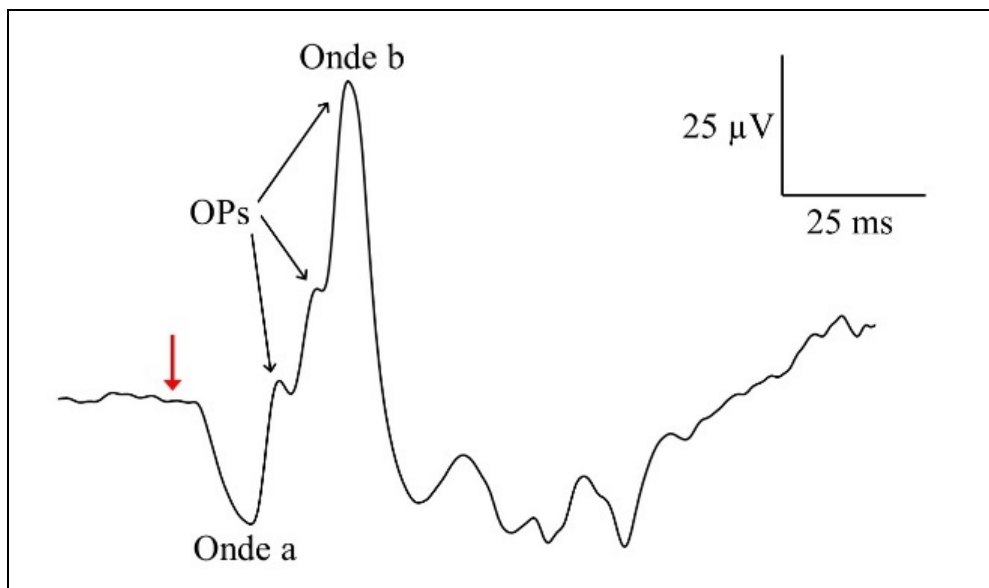


Figure 1.3 Exemple d'ERG photopique, avec les ondes *a* et *b* et les OPs d'identifiés. Ici, la fin du signal est contaminée par un clignement des yeux, un artéfact très commun en ERG, mais qui n'affecte pas l'ERG de cônes (en exemple ici), puisqu'il arrive après la section du signal sous analyse. La flèche rouge indique le moment du flash

1.2.2 L'enregistrement de l'ERG

Pour enregistrer l'ERG plein-champ (en anglais *full-field ERG* ou ffERG) selon le standard ISCEV (*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*), il faut une source de lumière offrant une illumination uniforme du champ visuel (McCulloch et al., 2015). Ceci est fait à l'aide du Ganzfeld, un appareil en forme de dôme qui répartit uniformément la lumière et qui possède un point au centre pour faciliter la fixation du regard du sujet, tel que présenté à la Figure 1.4. De plus, pour uniformiser la quantité de lumière qui entre dans l'œil et pour complètement illuminer la rétine, les pupilles des sujets sont préalablement dilatées (McCulloch et al., 2015), à l'aide de Tropicamide 1% (sous forme de gouttes).



Figure 1.4 Exemple d'un Ganzfeld. Photos prises par Mercedes Gauthier

Ensuite, 3 différentes électrodes doivent être utilisées pour enregistrer le signal, soit : l'électrode de mise à la terre, l'électrode de référence et l'électrode active (McCulloch et al., 2015). Les deux premières sont des électrodes cutanées, placées sur le front et sur la tempe, respectivement. Pour ce qui est de l'électrode active, plusieurs types d'électrodes sont acceptés, incluant les électrodes cutanées et celles qui sont placées en contact avec la cornée ou la conjonctive. Ces dernières offrent un meilleur rapport signal-sur-bruit (ou SNR en anglais) puisqu'elles sont en contact direct avec l'œil (Yin & Pardue, 2004). La Figure 1.5 présente les

deux types d'électrodes qui seront utilisés dans cette thèse, soit 1- les électrodes cutanées et 2- les électrodes *Dawson-Trick-Litzkow* (DTL; des fils de nylon recouvert d'argent et de chlorure d'argent), qui sont placées dans le sac conjonctival inférieur. Celles-ci sont plus confortables pour le patient que d'autres électrodes placées en contact avec la cornée et la sclère (telles que les lentilles de contact Jet), sans compromettre la qualité de l'enregistrement (Yin & Pardue, 2004). Une fois l'équipement placé sur le sujet, celui-ci doit attendre une certaine période d'adaptation, soit à la lumière ou à l'obscurité, avant de commencer les différents protocoles possibles.

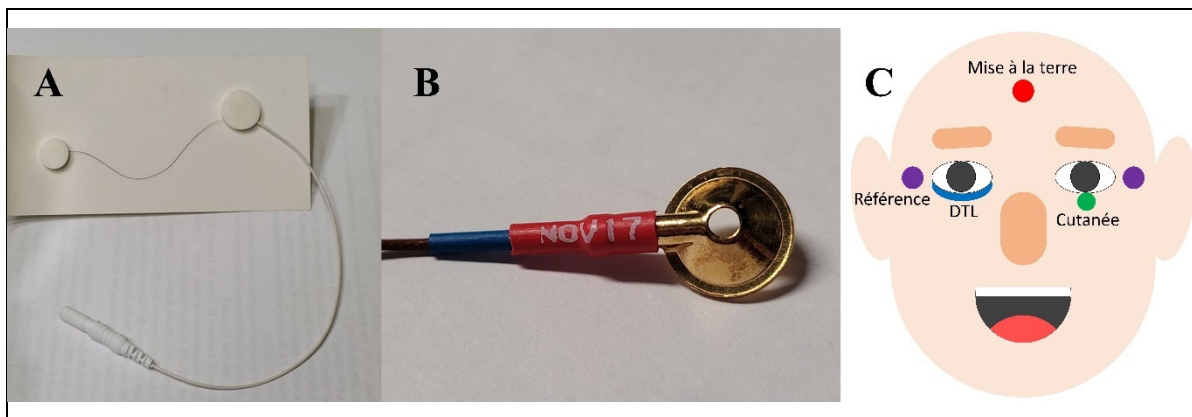


Figure 1.5 Exemple d'une électrode DTL (A) et d'une électrode cutanée dite gold cup (B), ainsi qu'une illustration (C) de l'emplacement de chaque électrode sur un sujet (Mise à la terre, références et actives : œil gauche avec une électrode DTL; œil droit avec une électrode cutanée). Photos prises et reproduites avec la permission d'Anna Polosa et illustration créée par Mercedes Gauthier

1.2.3 Protocoles d'enregistrement standards

Les standards ISCEV décrivent plusieurs types d'ERGs, ainsi que plusieurs protocoles supplémentaires (*extended protocols*). Les prochaines sections vont seulement décrire les protocoles de l'ERG plein-champ, ainsi que de l'ERG multifocal (mfERG), puisque ce sont ceux qui seront utilisés dans cette thèse.

1.2.3.1 Protocoles d'ERG flash ou full-field

Tel que mentionné plus haut, les sujets doivent être adaptés au moins 10 min à la lumière (pour des ERGs photopiques) ou 20 min à l'obscurité (pour des ERGs scotopiques) avant d'enregistrer les signaux. Les standards ISCEV (McCulloch et al., 2015) font ensuite varier l'adaptation et l'intensité lumineuse des flashes pour sélectivement activer les cônes ou les bâtonnets, qui ont des caractéristiques distinctes. En effet, les bâtonnets sont désensibilisés en présence de forte lumière, alors que les cônes, qui sont de 25 à 100 fois moins sensibles à la lumière (Smith, 2006), ne fonctionnent pas en présence de faible illumination (Smith, 2006). Il est donc possible d'enregistrer la réponse des bâtonnets seuls, après 20 minutes d'adaptation à l'obscurité, en réponse à un faible flash, avec le *dark-adapted 0.01 cd·s/m² ERG*. Il est aussi possible d'enregistrer la réponse isolée des cônes, à la suite d'une période de 10 minutes dans la lumière, en réponse à un flash plus fort (et une lumière d'arrière-plan désensibilisant les bâtonnets), avec le *light-adapted 3.0 cd·s/m² ERG*. En revanche, une réponse mixte des deux types de photorécepteurs peut être obtenue après 20 minutes à la noirceur, avec le même flash de 3.0 cd·s/m², nommée le *dark-adapted 3.0 cd·s/m² ERG* (McCulloch et al., 2015).

1.2.3.2 Protocoles de mfERG

Un autre type d'ERG couramment utilisé est le mfERG (Hoffmann et al., 2021; Sutter & Tran, 1992), une technique d'enregistrement qui permet la topographie de la fonction maculaire (donc seulement les cônes au centre de la rétine). L'enregistrement du mfERG se fait de la même façon que l'ERG photopique (les mêmes électrodes, avec 10 min adaptation à la lumière), sauf qu'ici, le sujet n'est pas placé devant un Ganzfeld, mais devant un écran, où un motif de 61 ou 103 hexagones est présenté, où chaque hexagone peut être soit blanc (allumé) ou noir (voir l'exemple présenté à la Figure 1.6A). L'état d'illumination de chaque hexagone (qui change rapidement) est déterminé préalablement par une séquence binaire pseudo-aléatoire et orthogonale, nommée *m-sequence*, où chaque hexagone possède une séquence identique aux autres, mais décalée par rapport à ceux-ci. Ici, pour chaque hexagone (un à la fois), il y aura un changement de noir à blanc à des moments aléatoires définis par la *m-sequence*, permettant de savoir quel hexagone a produit la réponse. L'extraction de l'activité

localisée à chaque hexagone se fait alors par une corrélation croisée entre les signaux enregistrés de façon continue et tous les états (*ON/OFF*) du *m-sequence*. Les signaux standards (présentés à la Figure 1.6B) (Hoffmann et al., 2021) sont normalement obtenus en additionnant les réponses suivant l'illumination et en soustrayant les réponses suivant le changement à l'état noir (*OFF*). Ces réponses mfERGs sont calculées à chaque hexagone et sont composées d'une première onde négative nommée N1, puis d'une onde positive P1, qui est suivie d'une dernière onde négative N2. Ces réponses viennent surtout des cellules bipolaires ON et OFF, ainsi que des cônes.

De plus, le résultat du mfERG doit prendre en compte la densité des cônes et de cellules bipolaires, qui est plus grande au centre qu'en périphérie (Curcio et al., 1990). Ceux-ci ont un rapport 1:1:1 avec les cellules ganglionnaires dans cette région de grande acuité visuelle, alors qu'ailleurs dans la rétine, ce ratio diminue progressivement vers la rétine périphérique où plusieurs photorécepteurs (entre 5-15) sont connectés à chaque cellule bipolaire (Bringmann et al., 2018). Ainsi, les hexagones présentés sont de plus en plus grands plus on s'éloigne du centre (Figure 1.6A), afin de stimuler le même nombre de cônes par hexagone et ainsi retrouver des tracés d'ERGs d'amplitudes similaires tant au centre qu'en périphérie (Figure 1.6B). De cette façon, il devient facile de détecter rapidement sur les tracés individuels (Figure 1.6B) de chaque hexagone si une zone en particulier est affectée. Pour imager la réponse, le logiciel qui calcule ces signaux propose aussi un graphique 3D qui cette fois reproduit l'amplitude des ondes en tenant compte du nombre de degrés des hexagones (inversement relié à la densité des cônes), ce qui permet de visualiser une plus grande amplitude au centre (étant donnée une plus forte densité de cônes) et plus faible en périphérie (Figure 1.6C). Cette imagerie permet ainsi de détecter visuellement une atteinte à l'activité de la fovéa. Toutefois, l'analyse quantitative du mfERG (qui permet de quantifier des déficits) se fait habituellement par la moyenne des ERGs par anneaux concentriques (pour un total de 5 anneaux), qui tiennent aussi compte du nombre de degrés des hexagones. L'anneau 1 est constitué de la réponse à l'hexagone centrale seulement, stimulant la fovéa (pouvant être que le sujet fixe bien la cible). Il possède l'amplitude la plus élevée due à la plus forte densité des cônes, alors que l'amplitude moyenne des autres anneaux diminue plus on s'éloigne du centre.

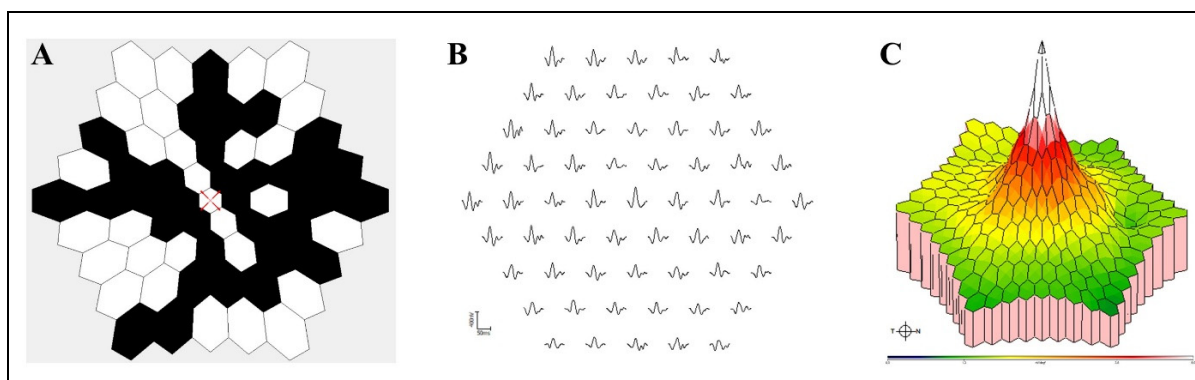


Figure 1.6 (A) Exemples de stimulus du mfERG, (B) de signaux mfERG d'un sujet normal et (C) la représentation 3D de cette réponse

Il est donc déjà possible d'imager la rétine centrale grâce au mfERG. Par contre, cette technique possède ses limites. Premièrement, elle ne permet que d'imager la fonction maculaire, soit les 40° à 50° de la rétine centrale, ignorant ainsi le reste de la rétine qui tapisse près de 300° (i.e., jusqu'à l'*ora serrata*). Deuxièmement, comme le mfERG se fait normalement en adaptation à la lumière, il permet seulement de vérifier la fonction des cônes et ne permet pas d'analyser celle des bâtonnets, alors que ceux-ci sont près de 20 fois plus nombreux chez les humains (Curcio et al., 1990). Il est à noter par contre qu'il existe une variante du mfERG qui permet l'enregistrement en étant adapté à la noirceur (Feigl, Brown, Lovie-Kitchin, & Swann, 2005, 2006; Hood et al., 1998; Panorgias et al., 2017), mais il est seulement utilisé en recherche et n'est pas reconnu par les standards ISCEV. Cette thèse vise entre autres aussi à combler ces deux lacunes.

1.3 Certaines pathologies ayant un effet important sur l'ERG

L'ERG est le seul outil diagnostique pour mesurer la fonction de la rétine, permettant la détection et le suivi de plusieurs rétinopathies. Ainsi, il permet d'évaluer la dégénérescence ou la stabilité de cette fonction, le cas échéant. Si un traitement existe, alors l'ERG permet aussi d'évaluer la progression possible de celui-ci. En particulier, certaines rétinopathies ont un effet non uniforme sur la rétine: une caractéristique intéressante dans le cadre de cette thèse qui vise en partie à localiser les dysfonctions rétiniennes. En effet, certaines anomalies de la rétine

débutent au centre de celle-ci, tel que la dégénération maculaire liée à l'âge (AMD; *Age-related Macular degeneration*). Cette maladie de la macula atteint principalement les personnes âgées et elle est parmi les causes de cécités les plus importantes (Lam, 2005). Le mfERG est parfois utilisé pour surveiller l'évolution de cette maladie. D'un autre côté, certaines maladies peuvent commencer ailleurs sur la rétine, telles que les rétinites pigmentaires (RP), qui sont un groupe de maladies dégénératives touchant 1 personne sur 3000 à 5000 (Pagon, 1988). Cette maladie débute par une dysfonction des bâtonnets, puis touche tous les photorécepteurs, sans nécessairement affecter la rétine uniformément (Lam, 2005). En effet, dans certains cas, les patients atteints auront un scotome en forme d'anneau autour de la macula (Lam, 2005) et dans d'autres cas, comme chez les patients atteints de RP sectorielle, la maladie sera localisée dans 1 ou 2 quadrants de la rétine avant de se propager au reste de la rétine (Lam, 2005). Des maladies inflammatoires telles que le *Birdshot Retinochoroidopathy* peuvent aussi être utiles dans le cadre de cette étude, puisqu'elles présentent souvent des lésions sur le fond de l'œil, qui ont un effet plus marqué sur l'ERG scotopique que photopique (Lam, 2005). Finalement, le glaucome est intéressant puisqu'il est une neuropathie optique débutant en périphérie, entraînant progressivement la perte de cellules ganglionnaires (Lam, 2005). Cette maladie est aussi une des causes les plus importantes de la cécité, dont l'âge avancé influence les chances d'y être affecté.

1.4 L'analyse du signal ERG

Les standards ISCEV (McCulloch et al., 2015) recommandent seulement l'analyse du signal d'ERG par l'amplitude et la latence des ondes *a* et *b*, alors que l'analyse des OPs se limite à la présence ou non des pics et à la normalité de ceux-ci pour chaque laboratoire. Ceci restreint grandement le pouvoir diagnostique de l'ERG, dont l'analyse est limitée à 2 facteurs par onde *a* et *b*, et à une recommandation floue de l'analyse des OPs. Ces derniers sont particulièrement affectés par un manque de directive claire, car leur analyse dépend d'une filtration du signal pour les extraire : filtre qui n'est jamais défini dans ces standards. Ainsi, il serait bénéfique d'améliorer l'analyse de l'ERG en clinique, avec des méthodes qui sont pour l'instant limitées à la recherche (détaillées davantage dans le CHAPITRE 2), telle qu'une analyse spectrale.

1.5 La rétine et le cerveau

Au cours du développement du cerveau, la rétine s'en sépare lorsque l'œil se forme, créant alors une évagination du cerveau capable de la vision (Dowling, 1987; Striedter, 2005). La rétine est donc la seule partie visible du cerveau. Sa matière grise est pratiquement identique à la rétine, du point de vue de la fonction et de la cytoarchitecture (c.-à-d. l'arrangement des cellules) (Dowling, 1987). C'est pourquoi nous allons utiliser dans cette thèse plusieurs techniques qui sont déjà utilisées en analyse de signal du cerveau, de la localisation des sources fonctionnelles des signaux EEG à l'analyse spectrale « avancée » des propriétés d'invariance d'échelle temporelle (analyse multifractale) de ce même signal. Ces techniques sont présentées dans le prochain chapitre.

CHAPITRE 2

REVUE DE LITTÉRATURE

Tel que vu dans le chapitre précédent, les signaux ERGs ont des composantes oscillatoires caractéristiques, telles que l'onde *a* et l'onde *b*, sur lesquelles reposent principalement le diagnostic des pathologies. Ces oscillations sont principalement analysées dans le domaine du temps, en identifiant les ondes et en calculant leur amplitude et leur latence. Elles peuvent aussi être analysées dans le domaine des fréquences, en identifiant les pics de fréquences importants qui composent le signal, révélés par exemple par une transformée de Fourier. Ces deux informations sur le signal (temporelle et spectrale) sont complémentaires et peuvent être combinées par une analyse dans le domaine temps-fréquences. Cette section porte donc d'abord sur les techniques d'analyse des composantes oscillatoires (ou périodiques) du signal qui seront utilisées dans cette thèse. Ensuite, des approches pour estimer la composante apériodique des signaux ERG seront discutées. Finalement, des méthodes d'imagerie fonctionnelle de la rétine par la résolution du problème inverse seront présentées en mettant l'accent sur les sources de l'activité oscillante dans les ERGs.

2.1 Mesurer les oscillations présentes dans le signal

Une onde peut être caractérisée par son amplitude, sa latence et sa fréquence (et sa phase). Actuellement, seulement les deux premières caractéristiques sont utilisées dans l'analyse de l'ERG clinique, tel que décrit par les standards ISCEV (McCulloch et al., 2015). Ce type d'analyse est plus simple, se fait directement sur le signal enregistré et donc ne requière pas de transformation de celui-ci, ce qui pourrait expliquer sa grande utilisation. Néanmoins, l'analyse spectrale permet de pousser plus loin les connaissances sur le signal de l'ERG et ces composantes oscillatoires, en identifiant les fréquences qui composent ses ondes. La technique la plus utilisée est évidemment la transformée de Fourier rapide (FFT) (Cooley & Tukey, 1965), un algorithme qui permet de calculer rapidement le poids de chaque fréquence dans la composition d'un signal, permettant de représenter celui-ci dans le domaine des fréquences. Depuis les années soixante, des groupes de recherche ont utilisé la FFT, pour déterminer le

contenu fréquentiel de l'ERG (Breslin & Parker, 1973; Gur & Zeevi, 1980; Poppele & Maffei, 1967; Van der Torren, Groeneweg, & van Lith, 1988). Celui-ci change avec l'adaptation à la lumière et l'intensité du flash. Par exemple, l'ERG photopique, qui sera étudié plus précisément dans cette thèse, est composé d'ondes lentes (c.-à-d. les ondes *a* et *b*) à des fréquences entre 15 et 50 Hz, alors que les potentiels oscillatoires (OPs) sont des ondes rapides dans l'ordre de 75 à 200 Hz (Gauvin, Little, Lina, & Lachapelle, 2015; Gur & Zeevi, 1980). L'analyse fréquentielle a aussi permis d'extraire plus d'informations de l'ERG, tel que les différences entre les ERGs de sujets normaux et pathologiques, pour détecter les occlusions rétinienne de veine (RVO) ou les rétinites pigmentaires (RP) (Hassan-Karimi et al., 2012; Yu, Liang, Wen, Wu, & Luo, 1998), pour ne nommer que ces deux exemples.

Bien que l'analyse de l'ERG avec la FFT donne plus d'informations, cet outil n'est pas optimal pour analyser le contenu fréquentiel de ce signal. En effet, la transformée de Fourier n'est légitime que pour l'analyse de signaux stationnaires, c.-à-d. des signaux qui possèdent un cycle qui se répète continuellement, comme une onde sinusoïdale (Mallat, 2009). Les signaux avec des fluctuations qui sont localisées dans le temps (tel que l'ERG) sont donc mal représentés par une FFT, car ces oscillations transitoires (et non périodiques) recrutent plusieurs fréquences dans l'espace de Fourier (un phénomène nommé *spectral leakage*). Une option plus optimale pour ce type de signal est donc l'analyse dans le domaine temps-fréquences, telle que décrite dans la prochaine section.

De plus, cette thèse visant à caractériser les composantes périodiques et apériodiques de l'ERG non évoqué, nous mettrons l'accent sur la composante du signal qui ne possède pas d'ondes bien définies dans le temps (contrairement à l'ERG traditionnel). C'est pourquoi la *densité spectrale de puissance* [PSD; carré des amplitudes de Fourier du signal divisé par la longueur (dans le temps) de celui-ci] est plutôt calculée pour ce signal. Puisque ce type de signal montre une grande variabilité dans le spectre de fréquences (c.-à-d. un SNR trop bas pour permettre l'analyse des fréquences), il est préférable d'utiliser la méthode de Welch (Stoica & Moses, 2005; Welch, 1967), au lieu de calculer la PSD sur toute sa longueur originale. En effet, la méthode de Welch estime la PSD en moyennant le résultat du calcul sur plusieurs petits

segments (ou fenêtres), qui se superposent dans le temps. Ceci a pour effet de réduire la variabilité de la PSD et ainsi améliorer le SNR, donnant un résultat plus robuste. Cependant, cette approche réduit la résolution spectrale.

2.1.1 La transformée en ondelettes

Tel que mentionné précédemment, une analyse dans le domaine temps-fréquence peut être plus avantageuse pour un signal comme l'ERG évoqué. Une des techniques les plus populaires pour ceci est la transformée en ondelettes, introduite dans les années 80 (Grossmann & Morlet, 1984). L'idée derrière cette transformée est de faire une corrélation entre le signal et l'itération d'une ondelette (c.-à-d. une petite oscillation), qui est dilatée (ce qui module sa fréquence) et translatée dans le temps (Mallat, 2009). Ainsi, on obtient une représentation du signal en deux dimensions (2D, nommée scalogramme), où pour chaque valeur de temps et de fréquence, un coefficient de corrélation a été calculé, nous donnant une idée de l'importance de cette fréquence dans le signal, à ce temps particulier.

Il existe 2 grandes catégories de transformée en ondelettes : continue (CWT) et discrète (DWT). Dans le premier cas, l'itération se fait sur toutes les valeurs possibles de fréquences et de temps. Un désavantage de cette technique est que la résolution temporelle et spectrale n'est pas la même pour toutes les valeurs de dilatation utilisées, puisque le principe d'incertitude nous indique qu'on ne peut connaître à la fois la fréquence et la latence d'une ondelette. Par conséquent, lorsque l'information est précise dans les fréquences (comme pour les basses fréquences), elle ne l'est pas dans le temps (puisque'il faut plus de temps pour la période d'une basse fréquence), et vice versa. Pour cette raison, le scalogramme de la CWT est redondant, puisqu'il y a chevauchement (soit dans le temps, soit dans les fréquences, ou les deux) des ondelettes utilisées pour le calcul des coefficients voisins, qui vont donc partager de l'information.

De l'autre côté, la DWT permet une représentation parcimonieuse dans le plan temps-fréquences, puisqu'il n'y a pas ce chevauchement (et que le résultat possède le même nombre

d'échantillons que le signal). En effet, l'itération se fait seulement sur un échantillonnage dyadique des dilatations et des translations. Le scalogramme calculé est similaire à un ensemble de « boîtes » de dimensions différentes et non superposées, représentant l'étendue en temps-fréquences de l'ondelette utilisée pour calculer le coefficient de cette boîte. Un ensemble d'ondelettes mères ψ mutuellement orthogonales est obtenu pour la décomposition du signal (Daubechies, 1988, 1992), où pour chaque niveau de décomposition j , les facteurs de translation temporelle valent $2^j k$ (où k est le temps) et les facteurs de dilatation (ou d'échelles) valent 2^j (Mallat, 2009). Pour un signal $x(t)$, les descripteurs $d(j, k)$ à chaque valeur de j et k sont donc calculés ainsi :

$$d(j, k) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) 2^{-j/2} \psi(2^{-j} t - k) dt \quad (2.1)$$

Concrètement, pour calculer la DWT, un algorithme fut proposé par Mallat en 1989 permettant de faire l'analyse multirésolution de façon numérique par un principe de récursion (Mallat, 1989). Brièvement, deux filtres en quadrature sont appliqués au signal $x(n)$, soit un filtre passe-haut $g(n)$ (qui est associé à l'ondelette choisie) et un filtre passe-bas $h(n)$ (qui est associé à une fonction d'échelle), auquel est ensuite appliquée une décimation (ou sous-échantillonnage) des coefficients. Le résultat du filtre passe-haut suivi de la décimation donnera les coefficients en ondelettes pour ce niveau de décomposition du signal. Le résultat du filtre passe-bas suivi de la décimation sera récursivement appliqué aux mêmes filtres pour donner les coefficients du prochain niveau de décomposition et ainsi de suite pour $n_j = \lfloor \log_2(n_x) \rfloor$ niveaux de décomposition, où n_x est le nombre d'échantillons du signal.

Puisque le résultat de la DWT découle d'une corrélation entre le signal et l'ondelette, et ce pour chaque échelle et chaque position temporelle, le choix de l'ondelette mère est particulièrement important pour l'analyse des signaux, qui doit avoir des bases orthonormales dans le cas de la DWT (ce critère n'est pas nécessaire pour la CWT), pour permettre la reconstruction exacte du signal à partir des coefficients DWT, sans perte d'information. Un exemple d'une telle famille d'ondelettes est celle de Daubechies (Daubechies, 1988, 1992),

développées vers la fin des années 1980, qui seront utilisées dans cette thèse. L'ondelette la plus simple est celle de Haar, qui possède seulement un moment nul (Daubechies, 1988, 1992). Le nombre de moments nuls N équivaut aux degrés (au plus $N-1$) des polynômes qui sont ignorés par l'ondelette, car orthogonaux avec celle-ci.

Par contre, un désavantage de la DWT est que son résultat n'est pas invariant avec des translations du signal d'entrée. Pour pallier ce problème, il est possible d'utiliser la transformée en ondelette invariante par translation (SWT) (Nason & Silverman, 1995). En somme, une DWT est calculée pour chaque valeur de décalage donnée, créant une matrice en trois dimensions (3D) de coefficients en ondelettes, avec comme axes : le temps, les fréquences et les décalages. Il est alors possible de calculer le coefficient maximum des décalages et rapporter cette matrice 3D dans le domaine temps-fréquences (2D).

L'analyse temps-fréquences de l'ERG est utilisée dans le domaine depuis peu, que ce soit par des analyses discrètes ou continues. Notre laboratoire a permis d'établir une méthode de décomposition du signal ERG en composantes de la DWT, qui permet une plus grande précision que les mesures traditionnelles (c.-à-d. l'amplitude et la latence des ondes a et b) (Gauvin, Lina, & Lachapelle, 2014; Gauvin et al., 2015), à partir d'un sous-ensemble des coefficients d'ondelettes calculés. Dans ces travaux, seulement 4 niveaux de la DWT (correspondants aux fréquences centrales de 20, 40, 80 et 160 Hz) sont nécessaires pour reconstruire l'essentiel du signal ERG (jusqu'à 98.5%), démontrant l'importance de cet intervalle de fréquences. Six coefficients (ou descripteurs) ont été identifiés ainsi : 20a, 20b, 40a, 40b, 80ops et 160ops, où chaque coefficient est décrit par leur fréquence et l'onde qui leur est rattachée. Ce sont ces descripteurs qui seront utilisés dans cette thèse, afin d'extraire une information précise sur chaque composante oscillatoire du signal ERG et de localiser leurs sources respectives dans une reconstruction débruitée des signaux maERG.

Comme l'analyse spectrale, l'analyse temps-fréquences permet d'aller chercher plus d'information diagnostique, par exemple pour la rétinopathie diabétique (Ahmadiéh, Behbahani, & Safi, 2021) ou le CSNB (Gauvin et al., 2017). Il a même été démontré dans un

cas (présenté à la Figure 2.1) que d'utiliser des mesures obtenues par la DWT permettrait de diagnostiquer une rétinite pigmentaire plus rapidement de presque 7 ans par rapport aux mesures traditionnelles (Gauvin, Chakor, et al., 2016). Encore une fois, pousser l'analyse de l'ERG plus loin que l'amplitude et la latence par la DWT permet de faire ressortir des informations supplémentaires pertinentes au diagnostic de diverses pathologies.

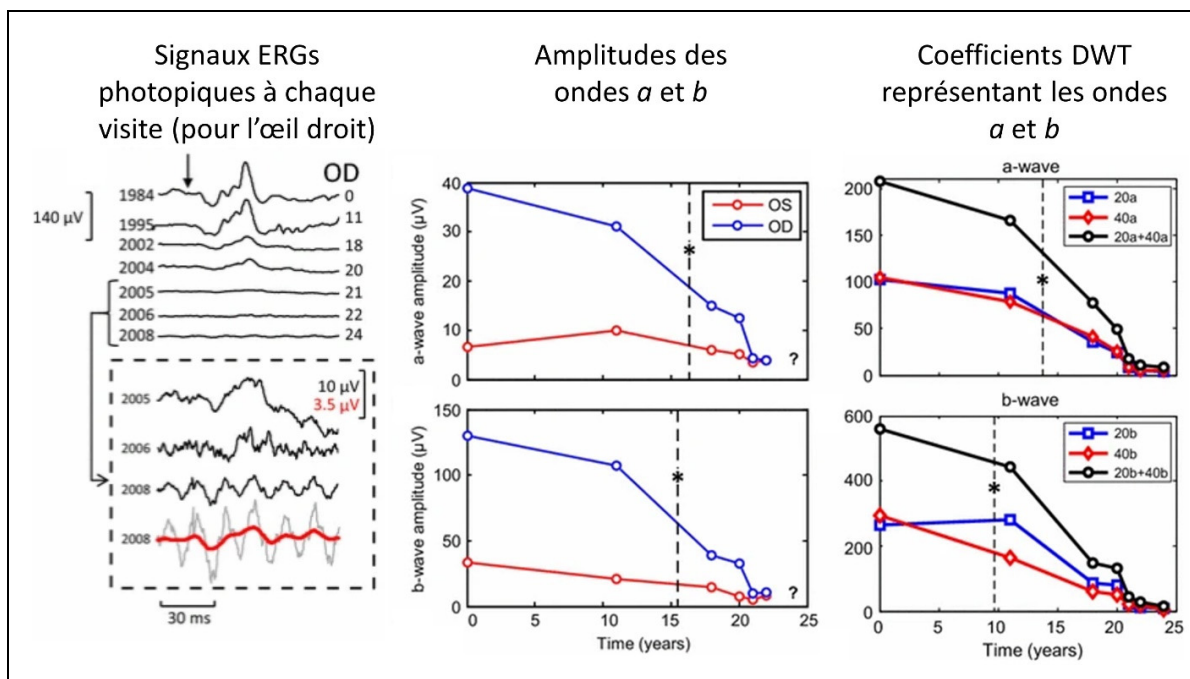


Figure 2.1 Données obtenues d'un sujet ayant une rétinite pigmentaire : à gauche les signaux enregistrés à travers les années, au centre les amplitudes des ondes a et b calculées sur ces signaux et à droite les coefficients des DWTs calculés sur ces signaux. Les lignes verticales dans les panneaux du centre et de droite montre l'année où il serait possible de diagnostiquer une rétinite pigmentaire uniquement avec ces mesures, démontrant qu'utiliser la DWT permet de détecter plus rapidement la présence de la maladie que les mesures traditionnelles (c.-à-d. l'amplitude des ondes). Figures tirées et modifiées de Gauvin, Chakor, et al., (2016)

2.1.2 L'analyse multirésolution et les Wavelets Leaders

Un autre avantage de la transformée en ondelettes est sa représentation multirésolution qui permet une interprétation de l'invariance d'échelle présente dans le signal (Mallat, 1989) : une

caractéristique particulièrement pertinente pour étudier la composante apériodique des signaux biologiques, tels que l’EEG. En effet, l’amplitude des fréquences d’arrière-plan (versus les pics sur le spectre de fréquences) est souvent organisée selon une loi de puissance en $1/f^\alpha$, décrivant un processus *scale-free* (c.-à-d. où aucune échelle n’est particulièrement importante). Cette organisation des fréquences peut donc être décrite par cet exposant d’échelle α , d’une valeur donnée. Cependant, la composante apériodique des signaux biologiques ne peut typiquement pas être décrite par une seule valeur α , mais bien par un ensemble de ces valeurs, représentées par une fonction d’échelle. C’est ici que le formalisme multifractal (Muzy, Bacry, & Arneodo, 1994) est particulièrement intéressant, puisqu’il permet d’approximer cet ensemble d’exposants. Au début des années 2000, une nouvelle technique a été développée pour estimer de façon robuste le spectre multifractal : le *Wavelet Leaders multifractal formalism* (WLMF) (Jaffard, 2004; Jaffard, Lashermes, & Abry, 2006; Wendt & Abry, 2007; Wendt, Abry, & Jaffard, 2007). Celui-ci réarrange les coefficients d’ondelettes pour reproduire les lois de puissances locales dans le signal, c.-à-d. pour estimer l’exposant de Hölder h (compris entre 0 et 1) de chaque moment du signal, créant ainsi un ensemble de ces exposants (Jaffard, 2004; Jaffard et al., 2006; Wendt & Abry, 2007; Wendt et al., 2007). Ceux-ci caractérisent la régularité du signal à chaque moment, où un h près de 1 indique des trajectoires lisses (ou persistantes), alors que s’il est plus près de 0, les trajectoires sont plus irrégulières (ou anti-persistantes). Si tous les exposants ainsi calculés ont des valeurs identiques, alors le signal est dit *monofractal*. Autrement, ce signal est dit *multifractal*.

Les coefficients $L(j, k)$ des *Wavelet Leaders* sont donc obtenus en réorganisant les coefficients de la DWT (décrits à l’équation 2.2), en les comparant à leurs voisins dans un intervalle dyadique, défini par :

$$\lambda = \lambda_{j,k} = [k2^j, (k+1)2^j) \quad (2.2)$$

Les $L_X(j, k)$ sont ensuite calculés ainsi :

$$L_X(j, k) = \sup_{\lambda' \in 3\lambda} |d_{X,\lambda'}| \quad (2.3)$$

Ainsi, chaque coefficient $d_X(j, k)$ devient la valeur maximale d'un ensemble de coefficients voisins appartenant à son intervalle dyadique et aux 2 autres qui lui sont adjacents (voir schéma à la Figure 2.2), tel que :

$$3\lambda_{j,k} = \lambda_{j,k-1} \cup \lambda_{j,k} \cup \lambda_{j,k+1} \quad (2.4)$$

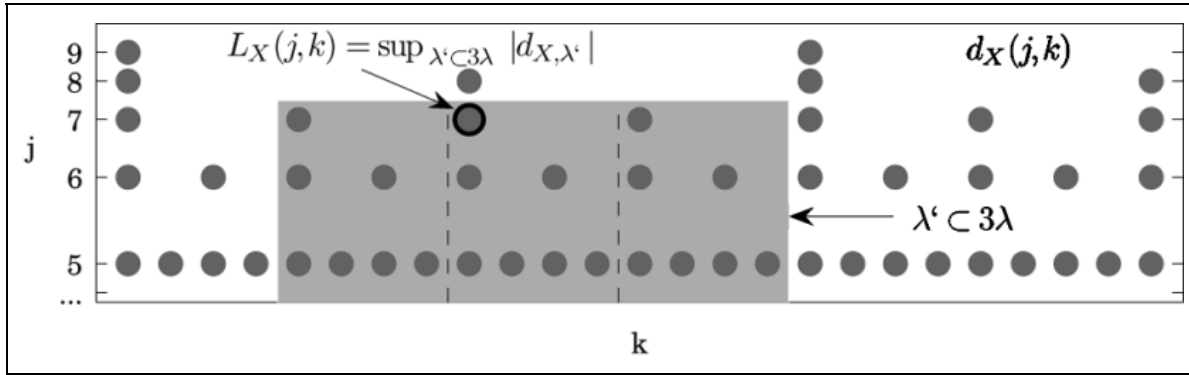


Figure 2.2 Création des Wavelets Leaders à partir de la DWT, tirée de Wendt et Abry (2007) © 2007 IEEE

Cette modification de la DWT régularise le scalogramme temps-fréquence, avec des coefficients croissants avec l'échelle analysée (ou fréquence), permettant ainsi de calculer l'exposant de Hölder h à chaque instant t_0 sur un ensemble d'échelles j , telle que :

$$L(j, t_0) \sim C 2^{jh(t_0)} \quad (2.5)$$

Le but est alors d'estimer la dimension du support (temporel) de chaque valeur de h . Cette dimension donne un spectre qui s'assimile à la distribution de ces exposants de Hölder, estimée par une fonction quadratique. Cette thèse se limitera à trouver la valeur de h qui domine ce spectre (nous indiquant si le signal est persistant ou anti-persistant) et comment ces valeurs se dispersent autour de celle-ci. S'il n'y a pas de dispersion (c.-à-d. qu'il existe un seul exposant

h), alors le signal est monofractal. Si le contraire survient, alors le signal est multifractale et donc augmente en complexité.

Comme mentionné en début de section, les signaux biologiques ont généralement deux types de composantes : une ou plusieurs composantes périodiques et une composante apériodique. La première se manifeste par des pics de fréquences présentes dans le signal. La deuxième se manifeste sur un large ensemble de fréquences, souvent vues comme d'arrière-plan. Cette composante peut être estimée par une loi de puissance de $1/f^\alpha$ ou par le formalisme multifractal. Dans un contexte ophtalmologique, l'utilisation de la DWT pour l'analyse de l'ERG photopique flash a pour la première fois été utilisée pour analyser à la fois la composante périodique (avec les coefficients d'ondelettes spécifiques à certaines ondes) et la composante apériodique, avec une approximation de l'exposant de Hölder (Gauvin, Chakor, et al., 2016; Gauvin et al., 2015). Dans une étude (Gauvin, Chakor, et al., 2016) sur une patiente atteinte d'une rétinite pigmentaire (initialement unilatérale), suivie pendant 28 ans, il a été démontré que cet exposant permettait de détecter plus rapidement la maladie d'au moins 8 ans, comparativement à toutes les autres mesures prises sur les composantes périodiques du même signal (avec les coefficients de la DWT, c'était plutôt 7 ans, voir Figure 2.1), mais aussi à toutes les autres mesures ophtalmologiques prises (c.-à-d. l'acuité visuelle, test de champ visuel et examen du fond d'œil). Son analyse permet donc un diagnostic précoce de cette rétinopathie. Cette étude indique l'importance d'étudier les deux composantes en ERG, comme il est aussi recommandé de le faire en EEG (Donoghue et al., 2020).

En effet, le signal EEG est un processus autosimilaire non stationnaire (possédant aussi des composantes périodiques), dont les dynamiques d'échelles (*scale-free*) ont une importance fonctionnelle dans le cerveau, qui varie à travers les zones cérébrales (B. J. He, Zempel, Snyder, & Raichle, 2010). En utilisant le formalisme multifractal, plusieurs ont analysé cette composante en EEG pour mieux comprendre les processus du sommeil (Lina, O'Callaghan, & Mongrain, 2019; Ma, Ning, Wang, & Li, 2005; Weiss, Clemens, Bodizs, Vago, & Halasz, 2009; Zorick & Mandelkern, 2013) ou détecter des troubles mentaux (Slezin et al., 2007), telles que l'Alzheimer (Ando, Nobukawa, Kikuchi, & Takahashi, 2021; Zorick, Landers, Leuchter,

& Mandelkern, 2020), la schizophrénie (Racz, Stylianou, Mukli, & Eke, 2020), l'épilepsie (Gadhoumi, Gotman, & Lina, 2015) ou des lésions cérébrales traumatiques (Zorick, Gaines, Berenji, Mandelkern, & Smith, 2021), pour ne nommer que ces études. Pour le signal EEG au repos, qui est analogue au signal ERG au repos, les dynamiques de l'activité multifractale des *microstates* (c.-à-d. de courts moments où la topographie de l'activité du cerveau est stable) sont un indicateur de l'adaptation et la réorganisation des réseaux fonctionnels du cerveau (Van de Ville, Britz, & Michel, 2010). L'analyse multifractale permet aussi d'approfondir la compréhension de cette connectivité fonctionnelle du cerveau au repos, où la composante multifractale du signal varie globalement, mais aussi localement, selon les régions anatomiques du cerveau (Racz, Stylianou, Mukli, & Eke, 2018, 2019). En effet, il y a une distribution spatiale de cette connectivité, où les régions frontales et occipitales ont le plus grand degré de multifractalité (Racz et al., 2019). En somme, le modèle multifractal contribue à l'analyse de la connectivité du cerveau, entre autres sur la fonction sous-jacente des différentes régions connectées du cerveau. Compte tenu de ces résultats en EEG, il sera intéressant d'étudier dans cette thèse cette composante multifractale en ERG, étant donné que la rétine est après tout une excroissance du cerveau.

2.2 Localiser les oscillations sur la rétine

Maintenant que nous savons identifier et quantifier les oscillations de l'ERG grâce à la DWT, nous pouvons les localiser sur la rétine. La localisation topographique de l'activité rétinienne est un problème qui n'a toujours pas de solution efficace en ERG, bien que certains aient tenté d'en trouver (Davey, Thompson, Wang, Koblasz, & Nation, 1988a; Derafshi et al., 2017; Doslak, Plonsey, & Thomas, 1981; Job, Keating, Evans, & Parks, 1999; Tahayori, Meffin, Venables, Grayden, & Burkitt, 2011). Pourtant, des solutions numériques du problème inverse (pour l'EEG) existent depuis les années 1990 en neuro-imagerie (Baillet, Mosher, & Leahy, 2001; Hamalainen & Ilmoniemi, 1994; Pascual-Marqui, 1999), permettant de calculer la carte fonctionnelle de l'activité bioélectrique du cerveau, qui expliquerait les signaux EEG enregistrés sur le scalp. Trouver cette configuration des sources qui explique le mieux les mesures enregistrées revient à résoudre le problème inverse. En ERG, résoudre ce problème

consiste à calculer la topographie de l'activité des cellules de la rétine qui explique les ERGs qui ont été enregistrés sur ou autour de l'œil. Il faut donc pouvoir enregistrer plusieurs ERGs de façon simultanée pour arriver à une solution, d'où la nécessité d'utiliser un grand nombre d'électrodes pour l'enregistrement du signal.

Actuellement, seul un autre groupe de recherche s'intéresse à ce problème en ERG. Pour pouvoir enregistrer différents signaux provenant de la rétine, cette équipe a construit une lentille cornéenne ayant 25 électrodes (Krakova et al., 2014), utilisée chez les rats, et une lentille à 33 électrodes (Selner, Ban, Williams, Thongpang, & Hetling, 2011), utilisée chez les humains. Leurs résultats actuels montrent de petites différences entre les signaux des électrodes, qui ne permettront probablement pas de faire une reconstruction topographique fiable (Derafshi et al., 2017). De plus, le fait que les électrodes soient sur la cornée devant la pupille bloque en partie l'entrée de la lumière, obligeant l'utilisation d'intensités lumineuses plus élevées (Selner, Derafshi, Kunzer, & Hetling, 2018). Bien qu'ils aient trouvé une solution pour enregistrer plusieurs ERGs simultanément, ce groupe de recherche n'a toujours pas utilisé cette technique pour résoudre le problème inverse qui permettrait de cartographier l'activité rétinienne.

Avant ces travaux, deux groupes de recherche avaient tenté de cartographier l'activité rétinienne avec l'ERG. La première proposait en 1988 d'utiliser l'ERG flash pour prédire la distribution des sources de la rétine avec 6 électrodes sur l'œil d'une grenouille (Davey et al., 1988a), en créant un modèle de l'œil et en simulant l'activité aux électrodes (c.-à-d. en solutionnant le problème direct). Ils ont divisé la rétine en 6 régions et prédit leur activité par les mesures enregistrées aux électrodes. Par contre, peu de conclusions peuvent être tirées de leurs résultats, puisqu'ils ont peu d'électrodes et seulement modélisé la rétine en 6 sources, offrant une résolution spatiale des plus médiocres. En comparaison, cette thèse présente une solution avec 500 sources. Le deuxième groupe ayant travaillé sur le problème inverse a fait une modélisation de l'œil beaucoup plus poussée avec le *Boundary Element Method* (BEM; la même méthode de modélisation qui sera utilisée dans cette thèse) permettant une meilleure reconstruction de l'activité rétinienne pour résoudre le problème inverse (Van Schijndel,

Thijssen, Oostendorp, Cuypers, & Huiskamp, 1997). Leurs résultats montrent qu'une simulation avec leur modèle donne une différence relative de 13-37% avec les mesures enregistrées lorsqu'un flash focal (et non de plein champ) est projeté sur la rétine. Les auteurs jugent que cette simulation est d'une précision raisonnable. Par contre, ceux-ci utilisent encore une fois un petit nombre d'électrodes (8) pour enregistrer le signal rétinien. Bref, depuis 20 ans, peu d'études concluantes ont portées sur la cartographie de l'activité rétinienne à partir de l'ERG.

2.2.1 Modélisation de l'œil et problème direct

Pour pouvoir faire la reconstruction, il faut d'abord avoir un modèle génératif du problème, c'est-à-dire résoudre le problème direct. Ce problème modélise d'une part les signaux obtenus aux électrodes $M(t)$ et d'autre part les sources $J(t)$ (ou les dipôles de courant sur la rétine). Le modèle linéaire a l'expression suivante (excluant le bruit):

$$M(t) = GJ(t) \quad (2.6)$$

où G représente la matrice de gain qui relie chaque source à chaque capteur. Ainsi, on cherche à calculer ce qui serait enregistré aux électrodes $M(t)$ étant donnée une configuration d'activité (ou densité de courant) des cellules de la rétine [ou sources $J(t)$] choisie, à l'aide d'un modèle de l'œil qui explique comment le signal se propage dans l'œil, de la source aux points de mesure. Comme il existe une solution unique à ce problème, il est dit « bien posé ». Pour résoudre ce problème, il faut d'abord calculer la matrice G ($n_{\text{capteurs}} \times n_{\text{sources}}$) à l'aide d'un modèle électro-anatomique de l'œil. Deux principales méthodes importantes ont historiquement été utilisées pour créer ce modèle dans le domaine de la neuro-imagerie (Hallez et al., 2007): la méthode par éléments finis de frontières (BEM) et la méthode par éléments finis de volume (FEM). Il existe aussi la méthode des différences finies (FDM), qui ne sera pas abordée ici.

La première méthode (BEM) consiste à modéliser les milieux entre les surfaces comme étant homogènes, tout en modélisant seulement les frontières des surfaces qui séparent ces milieux (Hallez et al., 2007; Mosher, Leahy, & Lewis, 1999). Cette méthode est utilisée depuis la fin des années 80 pour l'EEG (Hallez et al., 2007; B. He et al., 1987) et sa popularité repose sur le peu de calculs numériques nécessaire pour obtenir une solution, puisqu'il est seulement nécessaire de calculer ce qui se passe aux frontières entre 2 régions du modèle. C'est la méthode BEM qui a été choisie pour créer le modèle et calculer la matrice G dans cette thèse, à l'aide du logiciel OpenMEEG (Gramfort, Papadopoulos, Olivi, & Clerc, 2010; Kybic et al., 2005). C'est aussi ce que van Schijndel et al. (Van Schijndel et al., 1997) ont choisi comme méthode, alors qu'ils étaient parmi les seuls à tenter de résoudre le problème inverse pour l'ERG.

De l'autre côté, l'approche FEM consiste à modéliser les volumes au lieu des surfaces (Hallez et al., 2007). Puisqu'elle requiert beaucoup plus de points pour modéliser l'ensemble des volumes du modèle, il est plus complexe et plus long de calculer la matrice des gains G (ceci est aussi vrai pour l'approche FDM) (Hallez et al., 2007). Puisque le seul groupe à avoir tenté de résoudre le problème inverse en ERG a utilisé la méthode BEM, il n'y a pas d'autres exemples ayant utilisé la méthode FEM pour ce faire. En revanche, d'autres groupes se sont intéressés au problème direct en ERG (Doslak, Plonsey, & Thomas, 1980; Doslak et al., 1981; Job et al., 1999; Selner et al., 2018; Tahayori et al., 2011), pour modéliser l'œil et calculer les signaux qui devraient théoriquement être enregistrés aux électrodes. Toutefois, ils n'avaient pas le but explicite de résoudre le problème inverse et n'avaient pas de méthode pour acquérir de multiples données pour y arriver.

2.2.2 Reconstruire l'activité rétinienne en solutionnant le problème inverse

Une fois la matrice G calculée selon le modèle choisi, il est possible de l'utiliser pour faire des simulations de signaux (problème direct), mais aussi pour reconstruire l'activité de la rétine selon des mesures aux électrodes (problème inverse). Si le problème inverse était bien posé, avec autant d'électrodes que de sources et une matrice des gains à la fois inversible et carrée

(et qu'il n'y avait pas de bruit), il suffirait de calculer l'équation contraire du problème direct pour trouver $J(t)$, soit :

$$J(t) = G^{-1}M(t) \quad (2.7)$$

En pratique, il n'est pas possible d'inverser la matrice G ainsi. En effet, il y a beaucoup moins d'électrodes que de sources rendant le problème inverse mal-posé, c'est-à-dire qu'il y a un grand nombre de configurations de sources (ou de solutions) qui peuvent expliquer les données. Ainsi, il est nécessaire de restreindre l'espace des solutions possibles en plaçant des contraintes a priori, afin de limiter $J(t)$ à une seule solution. Historiquement, deux méthodes de régularisations ont longtemps été utilisées pour estimer une solution pour $J(t)$ (Asadzadeh, Rezaii, Beheshti, Delpak, & Meshgini, 2020; Awan, Saleem, & Kiran, 2019; Baillet et al., 2001; Grech et al., 2008; Lopez Rincon & Shimoda, 2016; Pascual-Marqui, 1999): la méthode du Minimum Norm Estimate (MNE) et la méthode Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA). Il existe actuellement des dizaines d'autres méthodes (Asadzadeh et al., 2020; Awan et al., 2019; Baillet et al., 2001; Grech et al., 2008; Lopez Rincon & Shimoda, 2016; Pascual-Marqui, 1999), incluant des variantes de celles-ci, qui ne seront pas couvertes dans cette thèse.

La méthode du MNE consiste à converger vers une solution d'énergie minimale et fut la première méthode introduite pour résoudre le problème inverse en 1984 (Hamalainen & Ilmoniemi, 1994). Pour y arriver, on utilise la pseudo-inverse d'une matrice G^+ (qui peut être calculé de 2 façons, tel que présentées aux équations 2.8 et 2.9) au lieu de l'inverse G^{-1} (comme à l'équation 2.7), où :

$$G^{\#} = (G^T G)^{-1} G^T \quad (2.8)$$

ou

$$G^{\#} = G^T (G G^T)^{-1} \quad (2.9)$$

On y ajoute ensuite un terme de régularisation λI (I étant la matrice identité) pour prendre en compte le bruit dans le système (en utilisant ici l'équation 2.8):

$$J(t) = (G^T G + \lambda I)^{-1} G^T M(t) \quad (2.10)$$

Pour la méthode Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA), la formule reste la même, sauf que la matrice identité I est remplacée par BB^T , un opérateur de lissage spatial (c.-à-d. un Laplacien discret de surface) qui représente une contrainte de lissage spatial de l'activité des sources (Pascual-Marqui, Michel, & Lehmann, 1994). Ainsi, LORETA permet d'obtenir une solution plus spatialement régulière, un a priori qui repose sur l'hypothèse qu'il faut plusieurs générateurs (ou neurones/photorécepteurs) synchronisés en une région pour arriver à activer une électrode mesurée loin de cette source. Ainsi, les solutions focales sont moins évidentes avec cette approche, puisque la solution est répartie sur la surface.

Dans les deux cas (MNE et LORETA), le but est de limiter l'espace des solutions à une seule, en trouvant une valeur de λ , qui fait un compromis entre minimiser à la fois l'erreur résiduelle (c.-à-d. $\|M(t) - GJ(t)\|$ ou le *goodness of fit*) et le gradient de la solution (c.-à-d. $\|J(t)\|^2$). On obtient ainsi la solution qui explique le plus les données tout en minimisant son amplitude pour prendre en compte le bruit.

C'est la méthode LORETA qui fut utilisée pour résoudre le problème inverse en ERG par van Schijndel et al. (Van Schijndel et al., 1997), qui a permis de reconstruire une région active sur la rétine (activée par un ERG focal). Les auteurs ont regardé seulement la différence entre la reconstruction et le modèle théorique, que les auteurs jugent visuellement acceptable, sans aller plus loin dans leur analyse. Aucune méthode objective n'a été utilisée pour quantifier cette différence. Ainsi, le seul exemple de stimulation et sa reconstruction qui existe dans la littérature est dans cet article de van Schijndel et al. (1997), et seulement un exemple fut étudié de façon qualitative et non quantitative.

2.3 Conclusion de la revue de littérature et présentation des objectifs de la thèse

Se limiter à la simple analyse de l'ERG par l'amplitude et la latence de ses ondes principales réduit grandement le pouvoir diagnostique de celui-ci. De plus, se limiter à une réponse *évoquée* donnée par *une seule* électrode active par œil limite à la fois la caractérisation du signal intrinsèque (au repos de la rétine), ainsi que la localisation de possibles scotomes – deux problématiques établis à l'introduction de cette thèse.

Ainsi, l'hypothèse de cette thèse est qu'il est possible d'ajouter une valeur clinique supplémentaire à l'ERG pour le diagnostic précoce des rétinopathies, en considérant l'analyse de ses composantes rythmiques et arythmiques. Ceci peut être fait à la fois en définissant davantage les composantes, en cartographiant les sources oscillantes (c.-à-d. rythmiques) rétinienne de l'ERG évoqué et en allant caractériser ces deux composantes dans l'ERG non évoqué. En effet, nous pouvons supposer qu'une anomalie dans les cellules de la rétine engendrera un changement dans l'organisation (temporelle et spatiale) des sources de ces oscillations, ce qui aura un effet sur le signal enregistré. Cette valeur clinique ajoutée sera rendue possible grâce au développement de nouvelles techniques d'enregistrement et d'analyse novatrices, qui seront présentées dans cette thèse. Trois objectifs seront visés par cette thèse:

Objectif 1. Revisiter l'analyse spectrale de l'ERG, pour optimiser l'identification et l'extraction de ses composantes périodiques et apériodiques en s'inspirant de méthodes établies en EEG.

Objectif 2. Concevoir une méthode d'acquisition de l'ERG à plusieurs électrodes qui permettrait de cartographier la distribution rétinotopique de l'activité rétinienne oscillatoire expliquant le signal électrique enregistré sur la cornée.

Objectif 3. Concevoir une technique d'acquisition de l'ERG non évoqué qui permettrait l'enregistrement de l'activité rétinienne au repos; l'objectif étant d'enregistrer ce signal,

d'identifier ses composantes rythmiques et arythmiques et de déterminer les conditions d'exposition (ou de pathologie) qui modulent ces composantes.

Spécifiquement, pour répondre au premier objectif, plusieurs techniques d'analyse du signal (tel que celles présentées dans ce chapitre) peuvent être et seront utilisées dans cette thèse, autant pour caractériser les composantes périodiques de l'ERG (dont les ondes *a* et *b* et les OPs font partie) que ses composantes aperiodiques. Ceci sera fait autant pour les signaux évoqués qu'au repos (répondant au troisième objectif). Pour répondre au deuxième objectif, une nouvelle méthode d'enregistrement permettant la création de plusieurs électrodes virtuelles sera développée, afin d'augmenter la quantité de signaux enregistrés et permettre de résoudre le problème inverse tel que décrit dans ce chapitre. Finalement, une méthode d'enregistrement de l'ERG sans flash sera détaillée, permettant de définir l'activité rétinienne au repos et ce qui la module. En général, les méthodes utilisées dans cette thèse s'inspireront de ce qui se fait en EEG, pour 'moderniser l'utilisation quantitative' de l'ERG et ainsi porter l'analyse de la fonction de la rétine au niveau de ce qui se fait actuellement pour l'analyse fonctionnelle de l'activité cérébrale.

CHAPITRE 3

PRÉSENTATION DES ARTICLES

Des standards pour l'enregistrement de l'ERG ont été établis à partir de 1989 par l'ISCEV (Marmor, 1989). Toutefois, ceux-ci ont peu changé en plus de 30 ans : l'examen comporte toujours une seule électrode qui somme le signal sur toute sa surface de contact, et un flash plein champ qui illumine la rétine en sa totalité. De plus, l'analyse se fait seulement sur certaines ondes importantes (principalement les ondes *a* et *b*) dans le domaine du temps, alors que d'autres analyses pourraient être bénéfiques pour faire ressortir plus d'information sur ces composantes périodiques de l'ERG. Il pourrait aussi être avantageux d'étudier la composante apériodique de ce signal, qui est normalement ignorée. Les prochains chapitres de cette thèse présenteront 3 articles qui visent à améliorer l'acquisition et l'analyse du signal d'ERG, dans le but d'apporter plus d'information clinique. Voici comment ceux-ci sont rattachés à cette thèse.

3.1 Présentation du premier article

Gauthier, M., Gauvin, M., Lina, J. M., & Lachapelle, P. (2019). The effects of bandpass filtering on the oscillatory potentials of the electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica*, 138(3), 247-254.

Pour avoir des standards fiables et reproductibles, il faut mieux définir les paramètres d'enregistrement et d'analyse de l'ERG. Du côté de l'enregistrement, les standards ISCEV sont très détaillés, mais l'analyse des signaux repose uniquement sur l'amplitude et la latence (McCulloch et al., 2015). Très peu de détails sont donnés par rapport à d'autres analyses, par exemple pour isoler les OPs en filtrant les ondes, alors que le choix de filtre peut changer la réponse obtenue, ne permettant pas leur comparaison entre laboratoires et centres hospitaliers. Il faut donc améliorer les données disponibles sur les techniques d'analyse du signal pour arriver à une meilleure utilisation de l'ERG tel que recommandé par les standards ISCEV. Le CHAPITRE 4 présente un premier article, qui porte sur les conséquences de l'utilisation de

différents filtres sur les OPs et propose une façon de comparer ceux-ci pour choisir le plus approprié, permettant de faire un choix éclairé sur la méthode choisie. Ceci permet donc de mieux étudier cette composante périodique du signal ERG flash, répondant en partie au premier objectif.

3.2 Présentation du deuxième article

Gauthier, M., Brassard-Simard, A., Gauvin, M., Lachapelle, P., & Lina, J. M. (2021). Multi-Angular Electroretinography (maERG): Topographic mapping of the retinal function combining real and virtual electrodes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 68(10), 3173-3183.

Une autre limite dans l'enregistrement standard de l'ERG est l'utilisation d'une électrode unique, qui ne permet pas d'isoler le signal venant d'une source en particulier. Pour localiser les sources du signal (et ses oscillations) sur la rétine, nous pouvons soit modifier le stimulus (Davey, Thompson, Wang, Koblasz, & Nation, 1988b) comme le fait le mfERG ou ajouter des électrodes pour l'enregistrement de plusieurs signaux à la fois (Davey et al., 1988a). Les limites de la première option ont été présentées dans le CHAPITRE 1. C'est pourquoi l'article présenté au CHAPITRE 5 propose une solution à la deuxième option, en utilisant le regard pour augmenter virtuellement le nombre d'électrodes présentes autour de l'œil. Cet article démontrera également comment les oscillations (isolées par la DWT) de ces multiples signaux obtenus peuvent être utilisées pour cartographier la fonction rétinienne et ainsi permettre la localisation de scotomes, le cas échéant. Par conséquent, cet article répond au deuxième objectif de cette thèse, en augmentant le nombre d'électrodes d'enregistrement et en présentant une solution au problème inverse de l'œil.

3.3 Présentation du troisième article

Gauthier, M., Brassard Simard, A., Polosa, A., Dorfman, A. L., Qian, C. X., Lina, J.-M., Lachapelle, P. (2022). Resting State Electroretinography (rsERG): An innovative approach to intrinsic retinal function monitoring. *Scientific Reports*. (Article soumis).

Afin d'uniformiser les réponses obtenues des sujets et patients, les standards ISCEV définissent plusieurs paramètres pour l'enregistrement de l'ERG : le temps d'adaptation à la lumière ou à l'obscurité, l'intensité de la lumière d'arrière-plan et sa couleur, l'intensité, la durée et la fréquence du flash utilisé. Malheureusement, même si le signal est enregistré avec les mêmes conditions, plusieurs éléments peuvent avoir un effet sur la réponse, tels que l'âge (Dimopoulos et al., 2014; Weleber, 1981), le cycle menstruel (Brûlé, Lavoie, Casanova, Lachapelle, & Hébert, 2007), le cycle circadien ou le niveau de mélatonine (Beaulieu, Rufiange, Dumont, & Lachapelle, 2009; Emser, Dechoux, Weiland, & Wirz-Justice, 1993; Rufiange, Dumont, & Lachapelle, 2002) ou le niveau de pigmentation de la rétine (vu par la couleur de l'iris) (Al Abdlsead, McTaggart, Ramage, Hamilton, & McCulloch, 2010; Wali & Leguire, 1992), pour ne nommer que ceux-là. Une solution serait alors de s'affranchir du flash de lumière, pour enregistrer la réponse intrinsèque de la rétine. C'est ce que le CHAPITRE 6 propose, en définissant une technique d'enregistrement de ce signal non évoqué, en plus de présenter une façon d'analyser celui-ci. Cet article permettra donc de répondre au troisième objectif de cette thèse, qui vise à enregistrer ce nouveau type de signal et déterminer ses composantes périodiques et apériodiques, ainsi que leurs variations en fonction de conditions variées d'illumination. De plus, il présente comment ce nouveau signal peut être déterminant dans la compréhension de l'origine des composantes périodiques de l'ERG flash. Finalement, cet article démontre aussi une possible utilité clinique à ce signal.

CHAPITRE 4

THE EFFECTS OF BANDPASS FILTERING ON THE OSCILLATORY POTENTIALS OF THE ELECTRORETINOGRAM

Mercedes Gauthier ^{1,2}, Mathieu Gauvin ¹, Jean-Marc Lina ^{2,3}, Pierre Lachapelle ¹

¹ Department of Ophthalmology and Neurology-Neurosurgery, Research Institute of the McGill University Health Centre/Montreal Children's Hospital, 1001 Boul. Décarie, Glen Site, Block E, Montréal, QC, H4A 3J1, Canada

² Département de Génie Électrique, École de Technologie Supérieure, Montréal, QC, Canada

³ Centre de Recherches Mathématiques, Montréal, QC, Canada

Article publié dans « Documenta Ophthalmologica »,
mars 2019

4.1 Abstract

Purpose: In order to study the OPs, the ERG signal must be filtered to eliminate the low-frequency waves known as the a- and b-waves. Unfortunately, the ISCEV ERG standard does not give clear guidelines on how to proceed apart from indicating that frequencies below 75 Hz should be filtered out when recording scotopic OPs, while no suggestions are offered for the photopic OPs. The purpose of this study was thus to characterize more extensively the effects of various digital filters on the photopic OP waveforms in order to suggest the most appropriate filtering method to record them. **Methods:** Filtered OPs (N = 9600 tracings) were extracted from a photopic ERG databank of 40 normal subjects [intensity: 4.4 cd s m⁻²; background: 30 cd m⁻²] using 240 different combinations of five digital filters types (Bessel; Butterworth; Elliptic; Chebyshev type 1 and 2), eight bandwidth ranges (50–300; 75–300; 100–300; 125–300; 50–1000; 75–1000; 100–1000; 125–1000 Hz), three filter orders (1, 2 and 5) and with/without phase lag corrections that were generated using MATLAB 2015b. The peak time and the percentage of OPs (sum of OP amplitudes on the b-wave amplitude) were calculated in the time domain (TD%OP). **Results:** The timing of the OPs was less affected than the amplitude by the different filters used. Depending on the filter used, the resulting OPs

were either severely depressed (16.16% of broadband OP content) or slightly reduced (93.63%). The filters that most successfully eliminated the slow components of the ERG (i.e., < 12% of broadband value) were the Bessel, the Butterworth and the Chebyshev type 1 filters and out of the latter, the Butterworth filter was that which most faithfully reproduced the high-frequency OPs (i.e., > 96%). **Conclusion:** Our results vividly demonstrate the need to better define the characteristics of the filter that is used to record the OPs as it does have a significant impact on the resulting waveform.

4.2 Introduction

The oscillatory potentials (OPs) are high-frequency components seen riding on the ascending limb of the b-wave of the electroretinogram (ERG) (P. Lachapelle, 1994; Wachtmeister, 1998). Although their physiological origin remains debated (Heynen, Wachtmeister, & van Norren, 1985; Wachtmeister, 1998; Zhou, Rangaswamy, Ktonas, & Frishman, 2007), they significantly contribute to the ERG waveform (P. Lachapelle, 1990) and were shown to be clinically meaningful in the assessment of pathological ERGs (P. Lachapelle, 1994; P. Lachapelle et al., 1998; Wachtmeister, 1987, 1998). Ideally, in order to study the OPs, the ERG signal should first be filtered to eliminate the low-frequency waves, known as the a- and b-waves. However, although the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) has had standards for recording ERGs since 1989 (Marmor, 1989), guidelines for scotopic OP filtering are not sufficiently detailed, while they are inexistent for photopic OPs (McCulloch et al., 2015). The only indication given for scotopic OPs is to filter out frequencies below 75 Hz. Of note, it would be wrong to apply these scotopic OP standards to photopic OPs, since they do not have the same frequency composition. Indeed, the scotopic OPs are mostly oscillating in the high-frequency band at 150–160 Hz (Dimopoulos et al., 2014), while photopic OPs are bimodal: a band around 70–80 Hz and another one at 130–160 Hz, sometimes termed the low-frequency and high-frequency OPs, respectively (Dimopoulos et al., 2014; Forte, Bui, & Vingrys, 2008; Gauvin et al., 2014; Gauvin et al., 2015; Zhou et al., 2007). Therefore, applying the scotopic OP filtering standards to the photopic OPs would dramatically remove their low-frequency component (i.e., 70–80 Hz).

This absence of standards for photopic OPs might explain the large range of filtering protocols, both between and within laboratories, varying in passband, attenuation, order, types and designs, as suggested in a previous study of ours (Gauvin, Dorfman, et al., 2016; P Lachapelle, 2006). We have previously reported that the TD%OP descriptor [i.e., sum of OP amplitudes on b-wave amplitude, calculated in the time domain (TD)] varies between studies (TD%OP values 26% to 112%), most probably resulting from different, ill-defined, filtering protocols (Gauvin, Dorfman, et al., 2016). While possible effects of filters on the peak time and amplitudes of OPs have been briefly mentioned in the ISCEV standards (McCulloch et al., 2015), the extent of these effects is not detailed and is likely overlooked. To our knowledge, only Severns et al. (Severns, Johnson, & Bresnick, 1994) looked at the effect of different filters on the OPs (recorded in scotopic condition). Their results showed a 15% amplitude difference between three types of filters studied.

Given that filter parameters have an impact on the measurements made from the resulting OP response, a more precise method of recording them is warranted. Ideally, a filter should remove all unwanted frequencies while keeping those of interest with minimal alteration. Unfortunately, there are no ideal filters, so we must compromise by defining optimal filter parameters.

The purpose of this study was therefore to thoroughly characterize the effect of different filters on the photopic OPs using various combinations of filter types and parameters, and then choose the most appropriate filter for the extraction of OPs. We have found major OP differences between filters and within filters, mainly in their morphology and amplitude. Our results vividly demonstrate the importance of reporting more than just the bandwidth when describing the OP filtering method, while also proposing an optimal choice of filter.

4.3 Methods

This is a retrospective study using normal broadband photopic ERGs (N = 40 normal subjects; 26 females, 14 males; average age: 29.9 ± 8.4 years) that were selected from our normative databank. All procedures agreed with the Declaration of Helsinki, and the ERG recordings had been previously approved by the Institutional Review Board of the Montreal Children's Hospital.

4.3.1 ERG recording

ERGs had been recorded (LKC UTAS-E-3000 system; LKC Technologies Inc., Gaithersburg, MD, USA) with both eyes dilated (tropicamide 1%) using a previously published method of ours (Garon, Rufiange, Hamilton, McCulloch, & Lachapelle, 2010; Gauvin et al., 2014; Rufiange et al., 2003; Rufiange, Dumont, & Lachapelle, 2005; Rufiange, Rousseau, Dembinska, & Lachapelle, 2002). Briefly, the active DTL fiber electrode was positioned deep in the inferior conjunctival sac, while the reference and ground electrodes were placed at the external canthi and on the forehead, respectively. At least ten flashes of white light (intensity 4.4 cd s m^{-2} ; background light 30 cd m^{-2} ; interstimulus interval 1.5 s) were delivered and responses were averaged. The stimulus and background intensities were measured with a research radiometer IL1700 (International Light, Newburyport, MA, USA). Single waveforms of 150 ms (sampling rate 3413.33 Hz; 512 data points per ERG) in length, which included a prestimulus baseline of 20 ms, were obtained from an average of the waves from both eyes. The recording bandwidth was 1–1000 Hz (amplifier gain 20,000; analog filter attenuation – 6 dB/decade).

4.3.2 OP filtering

The OPs were extracted with five different digital bandpass filters available in MATLAB 2015b (Mathworks, Natick, MA, USA), namely: a Bessel filter, a Butterworth filter, a Chebyshev type 1 filter (3 dB ripple in the passband) and type 2 filter (10 dB ripple in the stopband) and an Elliptic filter (3 dB ripple in the passband, 10 dB ripple in the stopband).

These filters were chosen because they are the most frequently used filters (analog or digital) (Fred, 2012). We have chosen a 3 dB attenuation at the cutoff frequencies for all filters. In addition, these filters introduce delays (or phase shifts) in the signal that vary with frequency. Fortunately, there are digital methods to overcome these delays, which is why we have compared both types of filter designs: with and without phase lags in the extracted response. We also varied the value of the two main parameters of the filters in order to study their effects on the OPs, namely: (1) the order parameter [this integer value modifies the filter's attenuation profile (order values of 1, 2 or 5)], and (2) the passband parameters of the filter (low-frequency cutoff values of 50, 75, 100 or 125 Hz and high-frequency cutoff values of 300 or 1000 Hz). As a result of the above methods, a total of 9600 filtered OP tracings were extracted using 240 different combinations of filter types and parameters.

4.3.3 ERG and OP analysis

According to the ISCEV standard (McCulloch et al., 2015), a trough-to-peak measurement was made to obtain the amplitude of the b-wave (before filtering) and individual OPs (after filtering). It should be noted that OP2 was calculated from the first trough seen on the filtered response to the peak of OP2, since it was often difficult to distinguish a trough between OP1 and OP2. Therefore, the measurement of OP2 amplitude also includes OP1, as previously reported by us (P Lachapelle, 2006). The sum of OPs was then calculated from the amplitudes of the three OPs (i.e., OP2, OP3 and OP4) and was then divided by the b-wave amplitude to obtain the percent OP contribution to the ERG in the time domain (TD%OPs), as we previously published elsewhere (Gauvin, Dorfman, et al., 2016). The peak times of the OPs were measured on the filtered waveforms from the stimulus onset to the peak of each OP.

A spectral analysis of the ERG and OPs was conducted following a previously published method of ours (Gauvin et al., 2014), by applying the fast Fourier transform (FFT) algorithm. Prior to calculating the FFT and in order to increase the spectral resolution, the signals were padded on each side with 768 respective end points (the first and last) for a total of 2048 data points per ERG (i.e., $512 + 768 + 768$). Considering our recording bandwidth (1–1000 Hz) and

to limit artifactual contamination, we restricted our analysis to the 1–300 Hz bandwidth, in increments of 1.67 Hz.

In order to compare the effect of the different filters and eventually choose which is best and which is worst, the area under the peak (AUP) was calculated from the FFT curves of each filter in MATLAB, as well as on the FFT of the raw ERG in order to assess the attenuation caused by filtering. Figure 4.1 shows how the AUP was calculated from three different areas of the FFT, each representing a different range of frequency components within the ERG. These areas include the 0–60 Hz range, which represents the slow waves (i.e., mostly the a- and b-waves; *area A* in Figure 4.1), the 60–105 Hz range, which represents mostly the slow OPs (*area B* in Figure 4.1) and the 105–215 Hz range, which represents mostly the fast OPs (*area C* in Figure 4.1). Although other components of the photopic ERG (such as the PhNR and the i-wave for example) must also contribute to one or more of these frequency areas, their frequency domains await to be determined. The limiting frequencies separating each area were chosen here from the troughs between peaks in the raw ERG's FFT.

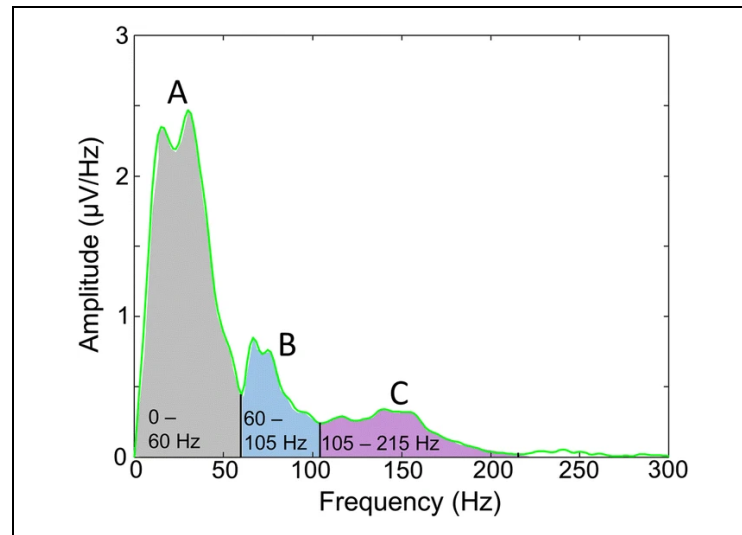


Figure 4.1 Illustrated here is a method to determine the best filter from the different areas under the curve (AUP) of the peaks of the ERG's FFT. Area A (gray) represents the slow waves (i.e., a- and b-waves) from 0 to 60 Hz; Area B (blue) represents the slow OPs from 60 to 105 Hz; Area C (purple) represents the fast OPs from 105 to 215 Hz. This method is shown on the raw ERG FFT curve, but remains the same for the filtered ERG FFT curves

4.3.4 Statistical analysis

The mean and standard deviation (SD) were calculated for all measurements (i.e., the TD%OP, the OP amplitudes and the OP peak times). Additionally, the coefficient of variation (%CV) was calculated by dividing the SD with the mean and multiplying by 100. The coefficient of variability (%CV) was also used to assess the variability of each parameter.

4.4 Results

4.4.1 Impact of the filter type on the oscillatory potentials of the ERG

The averaged (i.e., average of individual responses from all 40 normal subjects) response of the broadband ERGs is presented in Figure 4.2a, while Figure 4.2b shows the superposed OP responses (also representing an average of all 40 normal subjects) obtained with the five

different filters used. (Here, the filters were of order of 2, with a bandpass of 75–300 Hz.) Measurements of amplitudes and peak times for each OP taken from Figure 4.2b are shown in Figure 4.2c. These show that varying the filters did not change the OP peak time values significantly, while it had a significant effect on their amplitudes. This is best illustrated with the waveforms in Figure 4.2b, as well as with the group data reported in Tableau 4.1, where the %CV ranges between 0.3 and 0.6% for the peak time values compared to 14.8–18.2% for the amplitude values. The more pronounced effect of the different filters on the resulting OP amplitudes is best visualized in Figure 4.2b, c, especially when comparing the waveforms obtained with the different filters as well as the amplitude vs frequency distributions shown at Figure 4.2d. The data of Tableau 4.2 reveals that the Bessel, Butterworth and Chebyshev type 1 filters were more successful at attenuating the low-frequency component of the ERG (i.e., *area A*) to less than 12% of control value (i.e., broadband values) compared to approximately 25% of control for the Chebyshev type 2 and the Elliptic filters. In contrast, the Elliptic and Chebyshev type 1 filters attenuated more severely the high-frequency components (to approximately 75% of control) compared to the other filters (> 96% of control value) as per Tableau 4.2. Finally, the intermediate frequency range (i.e., *area B*) was best reproduced with the Butterworth and Chebyshev type 1 filters (approximately 75% of control value) compared to the other filters (12–67% of control) as per Tableau 4.2.

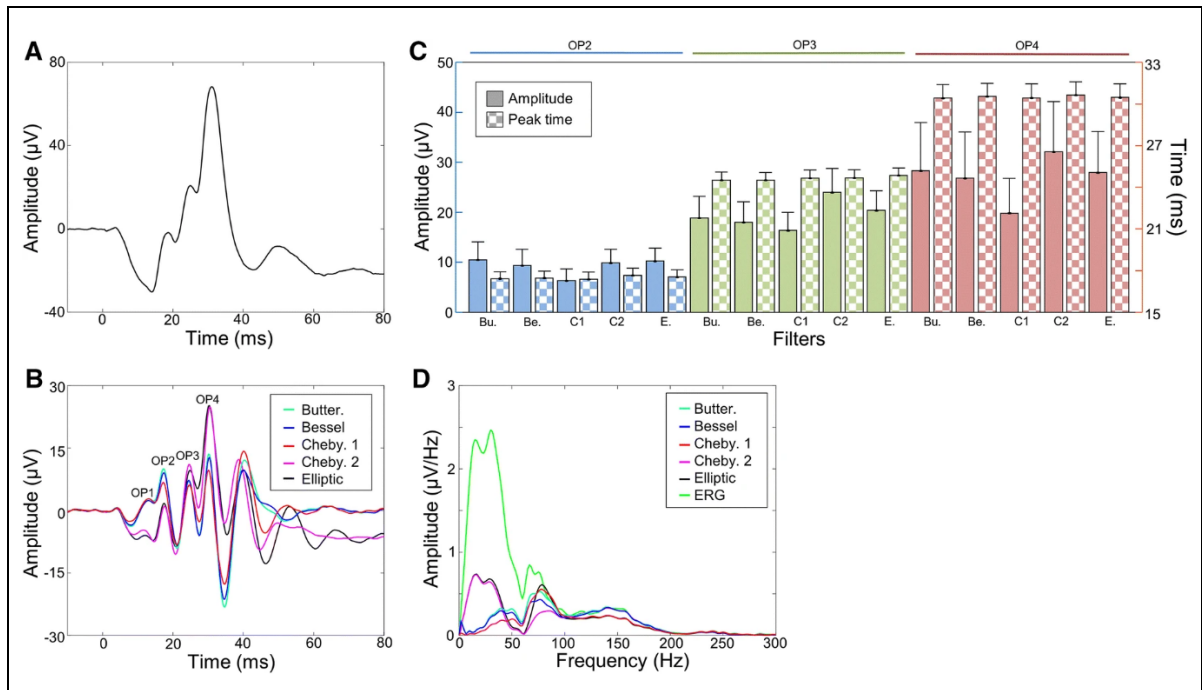


Figure 4.2 **a** Average photopic ERG response of 40 normal subjects. **b** Average OP responses filtered by either the Butterworth (light blue), Bessel (dark blue), Chebyshev type 1 (red) or type 2 (magenta) or the Elliptic (black) filters, with an order of 2, between 75 and 300 Hz, without phase correction. **c, d** Measured from the different filtered responses presented in B, **c** Amplitudes (full bars) and peak times (checkered bars) of OP2 (blue), OP3 (green) and OP4 (red) and **d** Fourier analysis, including the Fourier analysis of the raw ERG (green)¹

Tableau 4.1 Coefficient of variation (%) within parameters for the measures of amplitude and peak time of each OP. Cells are colored from small variations in gray to large variations in blue. The data analyzed are the same as that of Figures 4.2c and 4.3b, e, h, k, depending on the parameter

	Amplitude			Peak Time		
	OP2	OP3	OP4	OP2	OP3	OP4
Filter Type	18,23%	14,82%	16,60%	0,64%	0,58%	0,30%
Low Cutoff Frequency	58,41%	13,78%	18,36%	1,60%	1,95%	0,83%
High Cutoff Frequency	10,78%	3,43%	7,66%	2,88%	2,15%	1,62%
Order	60,34%	4,03%	24,58%	1,76%	0,21%	1,09%
Phase Correction	35,33%	22,83%	28,51%	1,30%	1,09%	1,06%

¹ Be. = Bessel; Bu. = Butterworth; C1 = Chebyshev type 1; C2 = Chebyshev type 2; E. = Elliptic

Tableau 4.2 Area under the peak (AUP) of areas A (0–60 Hz), B (60–105 Hz) and C (105–215 Hz) of the FFTs shown in Figure 4.2

	A (μV)	B (μV)	C (μV)
ERG	101,3 $\pm$ 17,9	27,5 $\pm$ 8,0	28,9 $\pm$ 6,9
Bessel	10,8 $\pm$ 2,3	17,3 $\pm$ 5,1	27,8 $\pm$ 6,7
Butter	12,0 $\pm$ 2,6	20,7 $\pm$ 6,1	28,6 $\pm$ 6,9
Chebyshev type 1	7,0 $\pm$ 1,5	20,7 $\pm$ 6,2	21,7 $\pm$ 5,2
Chebyshev type 2	25,0 $\pm$ 4,3	12,2 $\pm$ 3,8	28,4 $\pm$ 6,9
Elliptic	26,5 $\pm$ 4,6	18,6 $\pm$ 5,5	21,1 $\pm$ 5,1

4.4.2 Impact of the filter parameters on the oscillatory potentials of the ERG

The impact that the different parameters characterizing a given filter could have on the resulting OP signal were examined with the Butterworth filter, the results of which are presented in Figure 4.3. Again, varying the different filter parameters impacted more the amplitudes than the peak times, as seen in Tableau 4.1. As seen in Figure 4.3d–f increasing the high-frequency cutoff from 300 to 1000 Hz had a minimal impact on the resulting OP waveform, while the low-frequency cutoff (Figure 4.3a–c), the order (Figure 4.3g–i) and the phase correction (Figure 4.3j–l) impacted the OP waveform the most. Of interest, the effect of the different filter parameters differently affected the major OPs of the ERG as revealed in Tableau 4.2. On average, the amplitude of OP2 was attenuated by more than 40% (arithmetic mean), compared to 11% and 20% for OP3 and OP4.

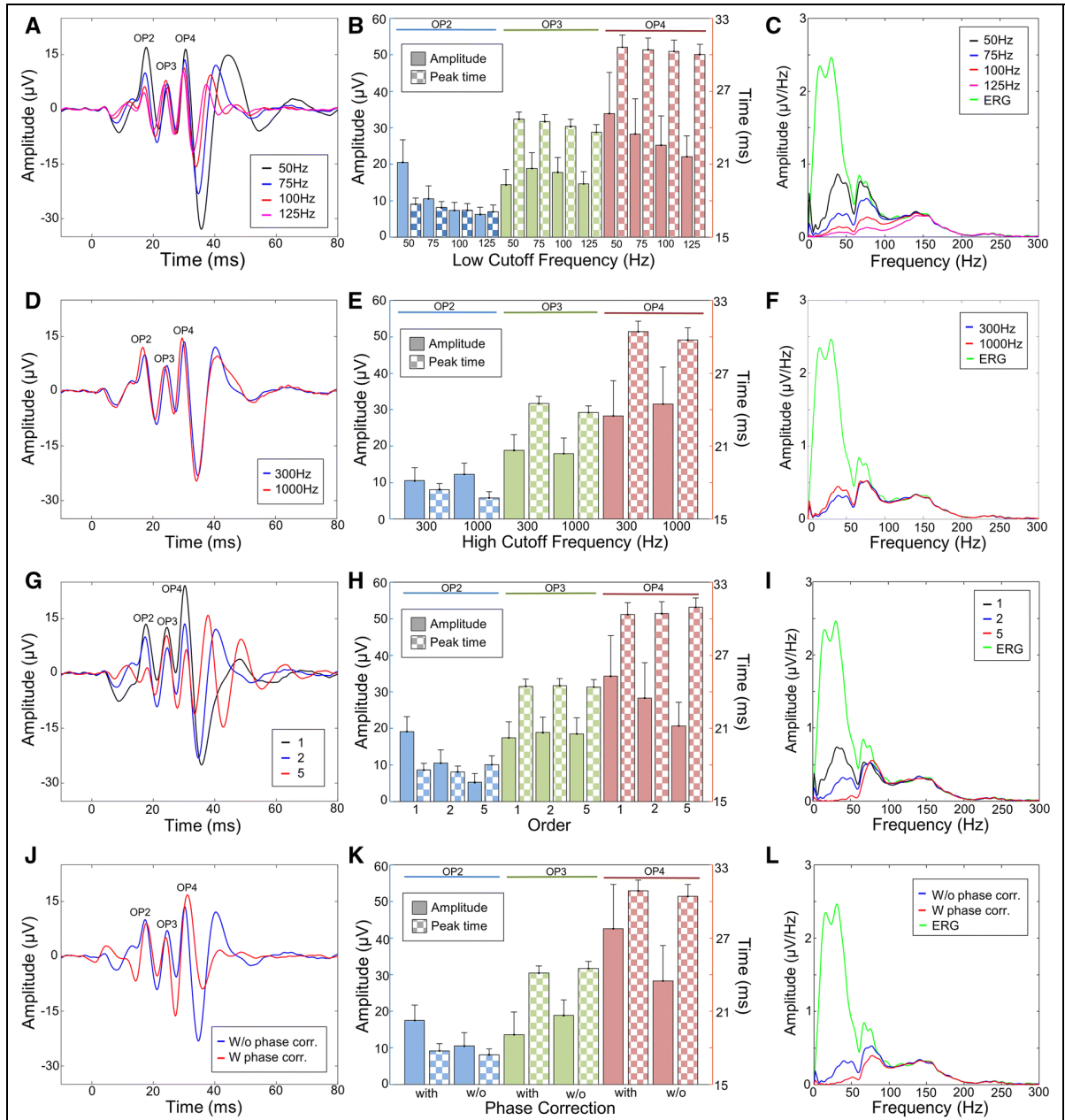


Figure 4.3 **a, d, g, j** Average OP responses filtered using the Butterworth filter, and by changing either: **a** the low cutoff frequency, **d** the high cutoff frequency **g** the order and **j** the phase correction. Unless specified, the order is 2, between 75 and 300 Hz, without phase correction. (**b, c, e, f, h, i, k, l**) Measured from the different filtered responses presented in (**a, d, g, j**), (**b, e, h, k**) Amplitudes (full bars) and peak times (checkered bars) of OP2 (blue), OP3 (green) and OP4 (red), and (**c, f, i, l**) Fourier analysis, including the Fourier analysis of the raw ERG (green)²

² Be. = Bessel; Bu. = Butterworth; C1 = Chebyshev type 1; C2 = Chebyshev type 2; E. = Elliptic

The filter characteristics also differently affected the three major frequency ranges of the OP responses, as shown in Tableau 4.3. Of note, apart from the low-frequency cutoff setting of 125 Hz (83% of control value), none of the different filter settings had a major impact on the amplitude of the high-frequency components of the OP response (i.e., *area C*; > 95% of control value). However, a slightly different picture emerges when the other frequency ranges are considered. While the low-frequency cutoff setting of 50 Hz had a minimal effect (97% of control value) on the frequencies under *area B*, they were most attenuated with the 100 Hz and 125 Hz low cutoff (43% and 21% of control, respectively), followed by the phase correction (57% of control value), while the remaining filter parameters had a nearly similar effect at approximately 70% of normal value. The frequencies under *area A* were those most affected by the different filter settings. As shown in Tableau 4.3, this range of frequencies was most attenuated with an order 5 filter (2% of control value) and least affected with an order 1 filter (28% of control value) or, as expected, with a low cutoff set at 50 Hz (30% of control value).

Tableau 4.3 Area under the peak (AUP) of areas A (0–60 Hz), B (60–105 Hz) and C (105–215 Hz) of the FFTs shown in Figure 4.3

		A (μV)	B (μV)	C (μV)
	ERG	101,3 ± 17,9	27,5 ± 8,0	28,9 ± 6,9
Low frequency cutoff	50	30,6 ± 6,5	26,7 ± 7,7	28,6 ± 6,9
	75	12,0 ± 2,6	20,7 ± 6,1	28,6 ± 6,9
	100	5,2 ± 1,1	11,9 ± 3,6	27,6 ± 6,6
	125	2,6 ± 0,6	5,9 ± 1,8	23,9 ± 5,6
High frequency cutoff	300	12,0 ± 2,6	20,7 ± 6,1	28,6 ± 6,9
	1000	16,2 ± 3,4	20,3 ± 5,9	28,0 ± 6,7
Order	1	28,6 ± 5,5	20,3 ± 5,9	27,9 ± 6,7
	2	12,0 ± 2,6	20,7 ± 6,1	28,6 ± 6,9
	5	1,9 ± 0,6	20,0 ± 6,0	28,8 ± 6,9
Phase correction	with	3,0 ± 0,9	16,0 ± 4,9	28,6 ± 6,9
	without	12,0 ± 2,6	20,7 ± 6,1	28,6 ± 6,9

4.5 Discussion

The purpose of this study was to analyze how filter designs can affect the morphology amplitude and timing of the oscillatory potential of the ERG. The objective is to suggest a standard to extract the OP from the broadband ERG signal. Of the different filters used, our results revealed that the Bessel, Butterworth and Chebyshev type 1 filters provided the better reproduction of the OP signal due to the fact that they more successfully attenuated the low-frequency components of the ERG with minimal impact on the high frequencies. Similarly, when considering the filter design, apart from the high-frequency setting of 125 Hz, all were successful at recording the high-frequency components of *area C* with minimal attenuation compared to control. However, frequencies within *area B*, which also belong to the OPs, were optimally reproduced with a low-frequency setting of 50 Hz and most affected with a low-frequency cutoff of 100 Hz and 125 Hz or with phase correction filters, while the remaining settings had a similar impact. Finally, frequencies within *area A* (i.e., those that we want to remove) were most attenuated with a low-frequency cutoff at 100 or 125 Hz, with an order of 5 and phase correction. Based on the above findings, what should be the optimal filter design for OP recording?

From the above-mentioned and after testing different filter combinations, we found that the Butterworth filter (order of 5; bandpass of 75–300 Hz; with phase correction) was the most appropriate filter to extract the OPs from the broadband ERG as it kept 99,75% of *area C*, 56.67% of the *B area* and only 0.26% of the *area A* (see Figure 4.4), thus meeting our selection criteria of eliminating the slow ERG waves while keeping the faster ones. When considering a good filter for the extraction of OPs, the low-frequency cutoffs must also be taken into account, especially since research suggests that photopic OPs are made of two frequency components: one low-frequency band at about 70–80 Hz and one high-frequency band at about 130–140 Hz (Dimopoulos et al., 2014; Forte et al., 2008; Gauvin et al., 2014; Gauvin et al., 2015; Zhou et al., 2007). Given the above, precautions must be taken when choosing the low-frequency cutoff, to make sure both frequency bands are present in the resulting photopic OP waves. We believe that our choice of best filter respects this condition.

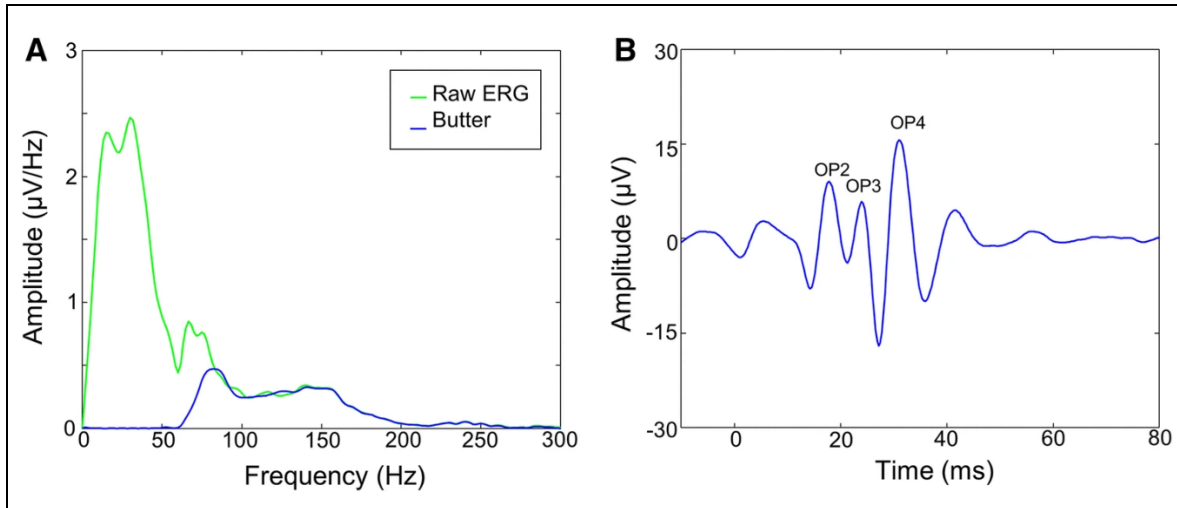


Figure 4.4 **a** Fourier analysis of the raw ERG (green) and the filtered responses (blue), using the Butterworth filter, between 75 and 300 Hz, with an order of 5 and with phase correction. **b** Average OP responses for this filter

In conclusion, filter types and their parameters have a major effect on the extracted OP waveforms, including in some instances the creation of artifactual components, a finding that would strongly suggest a better definition of the filtering technique in ERG procedures and standard so that we are in a better position to predict the outcome from an OP point of view. However, irrespective of the filter used, our results urge for a more precise reporting of the OP filtering used since the choice of filter and its parameters has a direct influence on the data being measured.

CHAPITRE 5

MULTI-ANGULAR ELECTRORETINOGRAPHY (MAERG): TOPOGRAPHIC MAPPING OF THE RETINAL FUNCTION COMBINING REAL AND VIRTUAL ELECTRODES

Mercedes Gauthier ^{1,2}, Antoine Brassard-Simard ^{1,2}, Mathieu Gauvin ², Pierre Lachapelle ^{2*},
Jean-Marc Lina ^{1,3*}

¹ Département de Génie Électrique, École de Technologie Supérieure, Montréal, QC, Canada

² Department of Ophthalmology and Neurology-Neurosurgery, Research Institute of the McGill University Health Centre/Montreal Children's Hospital, 1001 Boul. Décarie, Glen Site, Block E, Montréal, QC, H4A 3J1, Canada

³ Centre de Recherches Mathématiques, Montréal, QC, Canada

*equal last authors

Article publié dans « IEEE Transactions on Biomedical Engineering »,
avril 2021

Cet article a été choisi par *IEEE* pour être présenté en couverture sur leur site web (*Featured Article*) pour la revue du mois d'octobre. Voir APPENDICE A pour le résumé et les images présentés à cet effet.

De plus, cet article comporte deux figures supplémentaires, qui sont présentées à l'ANNEXE I.

5.1 Abstract

Goal: The full-field electroretinogram (ffERG) is an objective tool to assess global retinal function, though as it is currently done, it is unable to localize sources of retinal dysfunction or damage. To overcome this, we have developed a new way to record multiple spatial derivations of the ERG using the rotating capability of the eye, thus creating “virtual electrodes”. We have termed this the multi-angular ERG (or maERG). With only 3 real electrodes and 11 varying gaze positions, we create 33 “virtual electrodes”. **Methods:** We created a realistic electrophysiological and anatomical eye model (i.e., forward model) to reconstruct the retinal activity (i.e., inverse problem) from the 33 virtual electrodes. We simulated 2 pathological scenarios (central and peripheral scotomas), which were compared to

their respective theoretical source configurations using an Area under Receiver Operator Characteristic curve metric. **Results:** Our simulations show that the low-resolution brain electromagnetic tomography algorithm (LORETA) is the best method tested to reconstruct retinal sources when compared to the Minimum Norm Estimate algorithm. Furthermore, a signal to noise ratio of 50 dB is needed to accurately reconstruct the retina's functional map. **Conclusion:** Our proposed maERG recording method, combined with our solution to the electromagnetic inverse problem enables us to reconstruct the functional map of the human retina. **Significance:** We believe that this new functional retinal imaging technique will permit earlier detection of retinal malfunction and consequently optimize the clinical monitoring of patients affected with retinopathies.

5.2 Introduction

In Order to objectively assess retinal function, ophthalmologists rely on the full-field electroretinogram (ffERG), which is the electrical potential produced by the retina when stimulated by a flash of light. This signal is usually recorded with a single active electrode placed on the cornea or near it while reference and ground electrodes are placed at the external canthus and forehead, respectively (McCulloch et al., 2015). Diagnoses of retinal diseases are generally obtained by comparing the peak time and amplitude of specific components of the ERG (such as the a- and b-waves) with reference data. An impaired a-wave is indicative of an anomaly of the outer retina (rod and cone photoreceptors), while an abnormal b-wave points to a defect in the inner retina (bipolar cells to ganglion cells). However, given that the stimulus normally used is diffuse light, the entire retina participates to the genesis of this response. This, combined with the fact that a single active electrode (usually placed on the cornea) is used for the recording, makes it impossible to localize where, on the retina, the pathological loci are. For example, small scotomas (i.e., patches of nonfunctional retina, surrounded by functional retina) cannot be detected with the ffERG. However, they can be detected by changing the flash stimulus to a specific pattern stimulus, as is done with the multifocal ERG (mfERG), which is also recorded using the same electrode montage as above (Kretschmann, Seeliger, Ruether, Usui, & Zrenner, 1998).

The mfERG stimulus consists of an array of hexagons (usually 61 or 103) that covers approximately 50° of visual angle centered at the fovea (center of the macula) (Sutter & Tran, 1992). Each hexagon is illuminated with a mutually orthogonal sequence so that the response from each hexagon can be obtained, yielding a map of retinal function around the macula. Unfortunately, this technique only provides measurements of the central 40° – 50° of the visual field (Hood et al., 2012), hence ignoring the peripheral retina. However, the latter region may contain vital clues about the progression of certain retinopathies, such as retinitis pigmentosa, a degenerative disease affecting 1/5000 to 1/3000 people worldwide (Pagon, 1988).

To allow for the localization of small abnormal retinal sources at any given position on the retina, Davey et al. (Davey et al., 1988a) have considered combining the diffuse ffERG stimulus with multiple recording electrodes to generate multiple simultaneously recorded ERGs (i.e., as many as there are recording electrodes). By solving the inverse field theory equations (i.e., computing the retinal currents from measured electric voltages), the light-evoked electrical activity distribution would then be determined throughout the entire retina. Davey et al. (Davey et al., 1988a) were able to analytically approximate the retinotopic distribution of retinal activity using 6 active needle electrodes placed on a bullfrog's eye, which yielded a retinal map of 6 functional regions. Consequently, a much larger number of electrodes would be required in order to generate the spatial resolution required for a reasonable diagnostic power. For comparison, electro-encephalograms (EEGs) recorded with the goal of reconstructing the cortical source distribution typically requires >32 electrodes to achieve optimal spatial resolution (Michel & Brunet, 2019).

With the present work, we propose a solution that virtually increases the number of electrodes thus allowing a better spatial resolution of the reconstructions. The principle is to combine three (real) electrodes placed around the eye with 11 different gaze positions to generate 33 “virtual electrodes” that will be used to record multiple, quasi-simultaneous responses, an approach that we termed the *multi-angular* ERG (or maERG).

Assuming that the different gaze positions do yield complementary information on the light-evoked retinal response, our goal is to use the maERG recordings to reconstruct (or project back on the retina) the retinal activity that generated these signals. This is achieved using the same methodology as that currently employed in the field of brain imaging, where multiple derivations (each recorded with a different electrode) of the EEG are used to solve the inverse problem, thus providing us with a topographical map of the underlying brain activity (Baillet et al., 2001). In order to validate if a similar approach could be used with the maERG, we first created a forward model of the eye and its theoretical retinal activity, and then solved the inverse problem with the use of simulated ERG signals.

Our main hypothesis is that the 33 maERG responses, combined with a human anatomical eye model, will yield a valid reconstruction that will enable us to topographically map the underlying retinal activity. To that end, the aim of this paper is first to introduce our new maERG recording procedure, and second to describe a reconstruction algorithm of the retinal activity based on the maERG recordings. To do so, we first solved the forward problem. It amounts to defining a source space (retina) and a realistic anatomical eye model to project the retina activity onto the cornea. From this generative setup able to define a forward model, we then solved an inverse problem to map the ERG measurements back onto the retina. The maERG protocol and the related source localization algorithm are the main topics of the present work.

5.3 The maERG Acquisition: Principles and Examples

5.3.1 The maERG Recording Principle and Procedure

The recording protocol used was previously approved by the Institutional Review Board of the Montreal Children's Hospital and was in accordance with the Declaration of Helsinki. Photopic maERG recordings (Diagnosys Espion system [Diagnosys LLC, Lowell, MA]; sampling frequency: 3413.33 Hz; bandwidth: 1.25–1000 Hz; flash intensities: $5 \text{ cd} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-2}$; background: $30 \text{ cd} \cdot \text{m}^{-2}$; averages between 20 and 30 flashes per response) were obtained from 6 normal voluntary subjects (4 females, 2 males; average age: 26.5 ± 4.0 years). Subjects' heads were

positioned on a chin rest placed in front of a Ganzfeld stimulator (ColorDome full-field stimulator; Diagnosys LLC, Lowell, MA), whose shape and diffuse light enables uniform illumination on the retina. Three active skin electrodes (Grass gold cup electrodes filled with Grass EC2 conductive cream) were placed close to the right eye (lower lid (LL) centered with the pupil, external canthus (EC) and internal canthus (IC); reference above the eyebrow, ground on forehead). Combining these 3 electrodes with the 11 gaze positions (40°, 32°, 24°, 16°, 8° temporal, central, 8°, 16°, 24°, 32°, 40° nasal; fixation was monitored and validated with an incorporated camera in the Ganzfeld) yielded a total of 33 (11×3) virtual electrodes and consequently 33 spatially distinct ERG waveforms. These were combined to another 11 virtual electrodes from the DTL control data (XStatic conductive yarn, Sauquoit Industries, Scranton, PA, USA), placed in the inferior conjunctival bag of the right eye (Hébert, Lachapelle, & Dumont, 1995). The resulting ERG signals were subsequently imported and analyzed in Matlab R2019a (MathWorks, Natick, MA, USA). The b-wave amplitude differences were quantified using the coefficient of variation (CV) which is a % ratio obtained by dividing the standard deviation by the mean ($\times 100$). This ratio was calculated from all ERG b-waves recorded (i.e., for each gaze direction and for each electrode position).

5.3.2 Examples of maERG Recordings in Healthy Subjects

In order for the maERG to yield useful information, the recordings must vary with the electrode and gaze positions, but not between the different trials. Figure 5.1 shows maERG recordings from a representative subject. The latter are compared to maERGs recorded with the DTL electrode whose ERGs are not expected to yield positional waveform differences given that they make contact with the eye throughout its length. This claim is confirmed with the near-identical morphologies of all the DTL ERG waveforms shown in Figure 5.1 (DTL column). Comparing the amplitudes of ERGs recorded at the most extreme temporal and nasal positions [i.e., 40°; normalized to the central gaze position (normal position for the recording of clinical ERGs) to minimize intersubject variability] reveals that they are not significantly different from each other (0.93 ± 0.11 vs 0.85 ± 0.04 ; $p = 0.198$). In contrast, noticeable differences of ERG waveforms are observed in the recordings obtained with the IC and EC electrodes and to

a lesser extent with the LL electrode, where gaze positions appear to significantly impact the morphology of the resulting ERG signal.

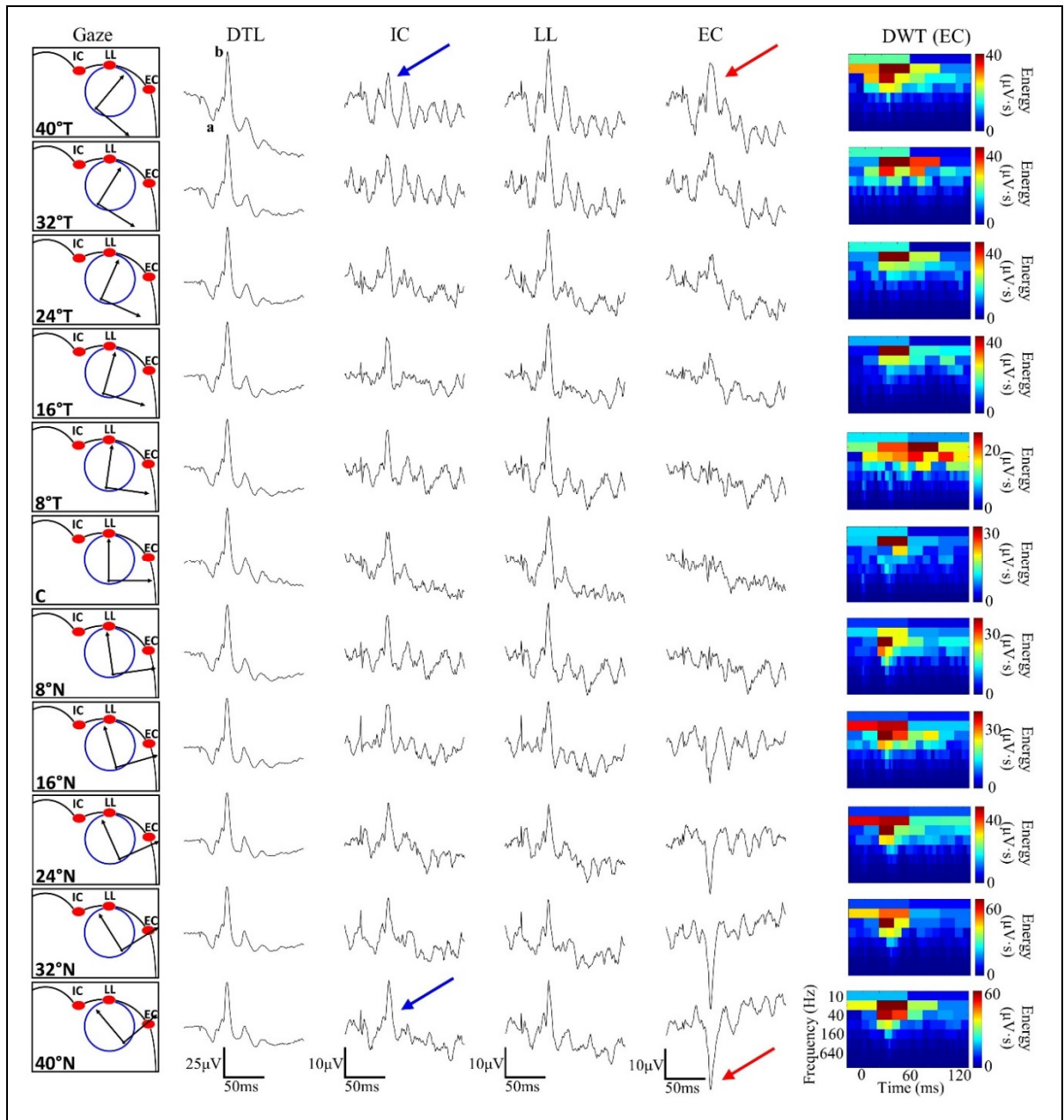


Figure 5.1 EERG recordings from the different gaze positions (1st column; schematic view from the top of eye position in head), recorded with a DTL electrode (2nd column), the internal canthus electrode (IC; 3rd column), the lower lid electrode (LL; 4th column) and the external canthus electrode (EC; 5th column). The last column shows the DWT scalograms of the external canthus electrode recordings. Blue arrows show how the IC signals lose their a- and b-waves, when moving the gaze from nasal to temporal. Red arrows show how the EC signal starts positive at 40°T and slowly inverts and becomes negative at 40°N. A- and b-waves are identified on the EERG shown on the top left corner

For example, the ERG signals recorded with the IC electrode include well-defined negative (i.e., a-wave) and positive (i.e., b-wave) waves at the 40° nasal position (bottom tracing of Figure 5.1, IC column, seen in all 6 subjects), which are gradually replaced by a more oscillatory signal with progressive displacement of the direction of gaze towards more temporal positions (compare signals with blue arrows in Figure 5.1, seen in 4/6 subjects; the other 2 subjects had less oscillatory, more b-wave type signals at the start). In comparison, responses recorded with the EC electrode (Figure 5.1, EC column, red arrows) which show either a positive b-wave ERG morphology (seen in 3/6 subjects) or a very oscillatory signal (3/6 subjects) at the 40° temporal position are gradually replaced by a negative b-wave ERG (seen in 5/6 subjects; no complete inversion was distinguished for the other subject) as we progressively move towards the 40° nasal position.

Compared to the DTL electrode recordings, those obtained with the EC electrode have greater morphological differences, as shown in Figure 5.1, which are accompanied by a greater difference in amplitude. Indeed, as shown in Figure 5.2A, the DTL electrode has a CV = 7%, which is 23% smaller than the EC electrode's CV value of 30%, it being the largest of all the electrodes. As comparison, the maERG electrode which has the smallest CV is the LL electrode at 14%, which is still twice as large as that of the DTL electrode. To demonstrate that the increase in CV mostly reflects an increase in b-wave amplitudes rather than a change in the baseline noise, the signal to noise ratio (SNR) for each gaze position was calculated and then averaged across gaze positions. The SNR was calculated using Equation 8 below, where the noise variance is the square of the standard deviation of the baseline signal (i.e., first 20 ms of recording before the flash onset). The SNR level is stable (21 ± 5 dB) across each skin electrode (Figure 5.2B), while the DTL electrode has a 2 times better SNR level (38 ± 3 dB). Thus, the change in CV level between skin electrodes is not due to changes in noise level.

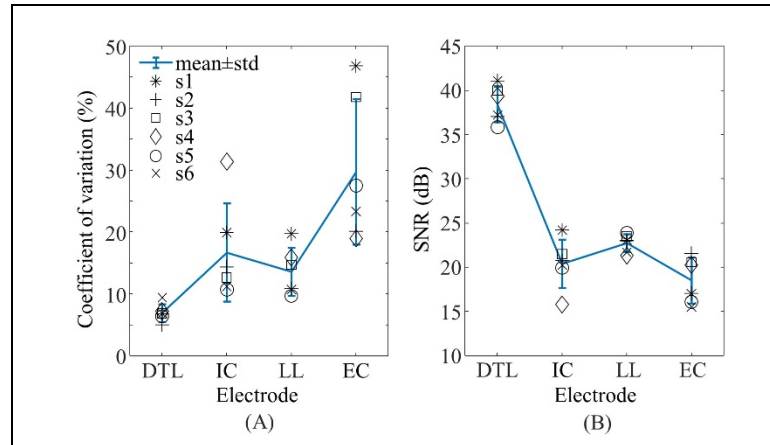


Figure 5.2 (A) Coefficients of variation and (B) mean SNR calculated for the a- to b-wave range of each gaze position, for each electrode (DTL, IC, LL, and EC) and for each subject (s1 to s6)

Thus, compared to the unchanging ERG waveforms obtained with the DTL electrode, ERG responses recorded with the IC and EC electrodes show positional variations suggesting different ERG derivations and/or dipole orientation changes, features that are essential in order to construct a retinotopic map of sources of retinal activity by solving the inverse problem. Furthermore, this constant DTL signal is consistent with constant illumination of the retina, no matter the gaze position, as a full-field light source is used (with the Ganzfeld).

5.4 Reconstructions of the Retinal Electrical Activity From the maERG

5.4.1 Source Localization on the Retina: From maERG to Retinal Sources

5.4.1.1 The Forward Problem

The first step in the acquisition of a functional retinal map is to compute a generative model of ERG electrodes potential generators. Thus, the linear forward model is given by the following equation:

$$M(t) = GJ(t) + E(t) \quad (5.1)$$

where M represents the column vector of the measures collected at the (virtual) electrodes, J represents the matrix of the dipolar sources (uniformly distributed over the retina and perpendicular to it) and G is a lead field matrix of the generative model relating each source with each electrode. An additional term $E(t)$ is also added representing the noise in the measurements.

5.4.1.2 The Source Space and Eye Model

In the above forward model, the lead field matrix G is defined from an anatomical model of an emmetropic eye. While small improvements to the model could be made based on each subject's anatomy (obtained for example with MRI or ultrasound), this level of model optimization is outside the scope of this study. As detailed in Tableau 5.1, this model is composed of principle layers that are each characterized with respective electrical (conductivities as per (Pethig, 1987)) and morphological (radius as per (Drasdo & Fowler, 1974) and MNI Brainweb dataset at <http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb> (Collins et al., 1998)) properties. Of note, the conductivity of the retina used in the model is actually that of the cornea, as its anterior surface has more impact on our model (as per preliminary results). Furthermore, the conductivities of the skin layers represent an average between conductivities of dry and wet skins, as only 1 type of skin layer is present in our model. Since the 3 skin electrodes were not positioned at the same distance of the center of the eye, 3 different layer thicknesses (one per electrode) are modeled.

Tableau 5.1 Radius and Conductivities of Key Tissues in Our BEM Model of the Eye

Tissue	Radius (mm)	Conductivity (S/m)
Combination of Corneal, Scleral and Retinal layers	12	0.41705 (for the cornea)
Vitreous and aqueous humor	11	1.5
Lens	1.04356 anterior, 1.755 posterior and 5 inferior/superior	0.31905
Skin: LL Layer	13.5*	0.0003
Skin: IC Layer	15.2*	0.0003
Skin: EC Layer	18.2*	0.0003
Air	N/A	0

*Value given to model the skin thickness, between each electrode and the eye.

5.4.1.3 The Generative Model

The forward problem was solved using a Boundary Elements Method (BEM) model (Kybic et al., 2005), as implemented with OpenMEEG (Gramfort et al., 2010). The BEM model was configured with 6 homogenous regions (lens, vitreous and aqueous humor, corneal/scleral and retinal layers, 3 skin layers, air) and 5 borders (external surface of the lens, retina, cornea, 3 skin surfaces), as shown in Figure 5.3. Each of these regions is modeled with a regular meshed-sphere of a corresponding radius, except for the asymmetrical lens (see Tableau 5.1). We modeled the borders between each ocular region with 1000 uniformly distributed points on a sphere, forming triangular meshes (with the Matlab library developed by Semechko (Semechko, 2018)). We decided to model the retina as covering only half of the back of the eye (i.e., 180° of the retina), therefore excluding the area reaching up to the ora serrata. Doing so, we avoid having opposed dipoles in our model (with the region past the 180° point overlapping the region on the back of the eye), as well as limiting the number of privileged dipoles (due to the proximity to the sensors) when calculating the inverse problem. Unfortunately, this also means that a part of the peripheral retina is ignored in our calculations (though given this is a photopic signal, in any case, there are few of these dipoles in this region). Thus, retinal activity is modeled here using only 500 dipoles uniformly distributed over the retina ($\sim 1.8\text{mm}^2$ of spatial resolution per dipole), perpendicular to it and spanning 180° of the

back of the eye. However, following a similar reasoning used for the size of the mfERG hexagons, to take into account the non-uniform distribution of the sources on the retinal surface (i.e., cone density decrease from center to periphery), we introduced a diagonal matrix P to weigh the amplitudes of this prior regular distribution of the retinal sources J :

$$M(t) = GPJ(t) + E(t) \quad (5.2)$$

This correction accounts for the cone density decreasing from the central to peripheral retina (as this study is concentrated on the photopic cone-mediated ERG). The values in the P matrix follow densities per eccentricity reported by Curcio et al. (Curcio et al., 1990).

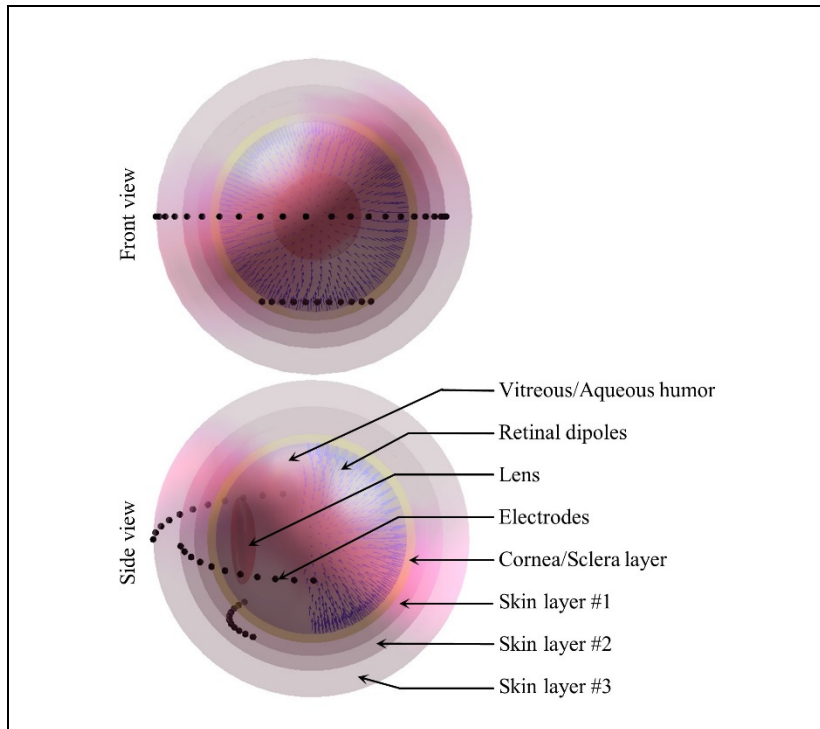


Figure 5.3 Front and side views of the BEM eye model used in the study. The dots represent the 33 virtual electrode recording locations on the skin, the blue lines represent the perpendicular dipoles on the retina (spanning 180°), the eye is filled with the vitreous/aqueous humor in grey, the middle red circle represents the lens, the yellow layer represents the corneal/scleral thickness and the 3 outside pinkish layers represent the 3 skin layers

5.4.1.4 The Inverse Problem

Given the maERG measurements and using the previously calculated G matrix (obtained by solving the forward problem with the eye model), we can solve the inverse problem to estimate the sources J . We first multiply the generative model equation in (2) with PG^T :

$$PG^T M(t) = PG^T GPJ(t) + PG^T E(t) \quad (5.3)$$

By doing so, one can formally inverse the term $PG^T GP$ and isolate the sources:

$$(PG^T GP)^{-1} PG^T M(t) = J(t) + (PG^T GP)^{-1} PG^T E(t) \quad (5.4)$$

The right-hand-side of this equality exhibits the source $J(t)$ but also a noise contribution. This contribution, present in the data, can be minimized by regularizing the inverse operator in the left-hand side of (4):

$$J^*(t) = (PG^T GP + \lambda W)^{-1} PG^T M(t) \quad (5.5)$$

The diagonal regularization term λW not only allows to provide a solution despite the presence of noise, but also regularizes the inversion of the ill-posed problem expressed in (4). The solution to this inverse problem is obtained with a value of λ , which represents the best compromise between the goodness of fit ($\lambda = 0$) and the regularization constraint ($J = 0$ or a large value of λ). To find this compromise (and therefore the value of λ), we simultaneously minimize the goodness of fit (i.e., $\|M(t) - GPJ^*(t)\|$) and the gradient of the solution (i.e., $\|J^*(t)\|^2$) by sampling across different values of λ . To define λW , we have considered two regularization approaches: the Minimum Norm Estimate (MNE) and the Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) algorithm.

- The LORETA algorithm consists of defining $W = B^2$, where B represents how the sources are spatially organized, in order to obtain a spatially smooth solution (Pascual-

Marqui et al., 1994). B is obtained from the adjacency matrix, which describes the neighborhood of each source. This adjacency matrix is then squared and the sum of each row is removed, to obtain an algebraic expression of an estimate of the spatial gradient over the sources. Minimizing the gradient of $J(t)$ amounts to reducing spatial variability (or spatial noise) of the solution.

- The MNE algorithm consists of defining $W = I$ (Hamalainen & Ilmoniemi, 1994).

5.4.1.5 Data Representation of Oscillatory Patterns Using the Discrete Wavelet Transform (DWT)

The ERG is a collection of specific waveforms, each with characteristic timing and frequency ranges. These transient oscillations within the ERG signal, which can be better defined in the time-frequency domain using the DWT, were shown to contain valuable diagnostic information (Gauvin et al., 2014; Gauvin et al., 2015). To better represent this idea, we have added the DWT scalograms to the maERG signals in Figure 5.1 (see last column). In this figure, only a small proportion of the time-frequency boxes disclose a high energy content. While noise is uniformly distributed on the entire scalogram, use of the high-density boxes alone can increase the ERG signal's signal to noise ratio (SNR) while the discarded ones mostly contain noise. Based on the above, we have previously identified key descriptors of the photopic ERG signal (Gauvin et al., 2014; Gauvin et al., 2015), that were calculated as follows:

$$d(j, k) = \int_{-\infty}^{+\infty} M(t) 2^{-j/2} \psi(2^{-j}t - k) dt \quad (5.6)$$

where the ERG signal $M(t)$ is transformed by a wavelet ψ (here the Haar wavelet), as established by Daubechies (Daubechies, 1988, 1992). This wavelet is scaled by 2^{-j} and translated by $2^j k$, thus producing each time-frequency coefficient $d(j, k)$.

Since the inverse problem in (5) is linear, we can directly localize the descriptor of interest. In this case, we chose to describe the activity of the b-wave (which represents mostly bipolar and Müller cell activities) which can be described by two frequency components in the 20 Hz and

the 40 Hz ranges (Gauvin et al., 2014; Gauvin et al., 2015). We chose to use the “40b descriptor” (i.e., b-wave descriptor in the 40 Hz range) since it is the largest DWT coefficient of the ERG (Gauvin et al., 2014; Gauvin et al., 2015). It is this descriptor that will be used as our measurements (i.e., $d_{(M)}(j,k)$),

$$d_{(J^*)}(j,k) = (PG^T GP + \lambda W)^{-1} PG^T d_{(M)}(j,k) \quad (5.7)$$

The solution provided by this equation ($d_{(J^*)}(j,k)$) would then represent the topographical distribution of the activity associated with this specific transient oscillation. This approach has two major advantages, one technical and one clinical. First, since the wavelet is a bandpass filter, this wavelet selection will result in reducing the noise (Mallat, 1999). Second, this solution allows us to target a specific information about a relevant transient oscillation of the ERG.

5.4.2 Numerical Simulations and Validations

5.4.2.1 Simulations

To simulate a functional retina, a transient oscillatory pattern of ~ 40 Hz was induced on the retina, mimicking the ERG frequency component described above (voir Figure A I-1 et A I-2 de l'ANNEXE I). This was used to simulate signals recorded from each virtual electrode (i.e., using the forward problem). Three different simulation scenarios were considered: 1- simulated normal activity on the retina, where all sources were equally active (Figure 5.4A); 2- simulated central scotoma, where central sources were inactivated (Figure 5.4B), and 3- simulated peripheral scotoma, where peripheral sources were inactivated (Figure 5.4C). We simulated varying extensions of these scotomas, spanning 5% to 30% of the retinal surface (in 5% increments), in order to determine the smallest scotoma that our technique could theoretically detect. For each case, we simulated a total of 10 scotomas (1 per simulation), each with a differing center positioned in a given 3% region of the retina. Additionally, to assess the

impact of noise on our technique, we added varying noise levels to our simulation models, ranging from 0 dB to 100 dB in increments of 5 dB, calculated as:

$$\text{SNR} = 10 * \log\left(\frac{[b - \text{wave amplitude}]^2}{\text{noise variance}}\right) \quad (5.8)$$

Given a uniform noise on each electrode, we scaled the 33 simulated maERG signals according to the SNR calculated on the largest maERG recording and its associated noise. In order to obtain realistic simulations, we have used maERG noise (with no flash) recorded from 2 normal subjects, following the same procedure as detailed in Section II-B (voir Figure A I-1 de l'ANNEXE I). The resulting reconstructions from each subject are subsequently put together for the analysis.

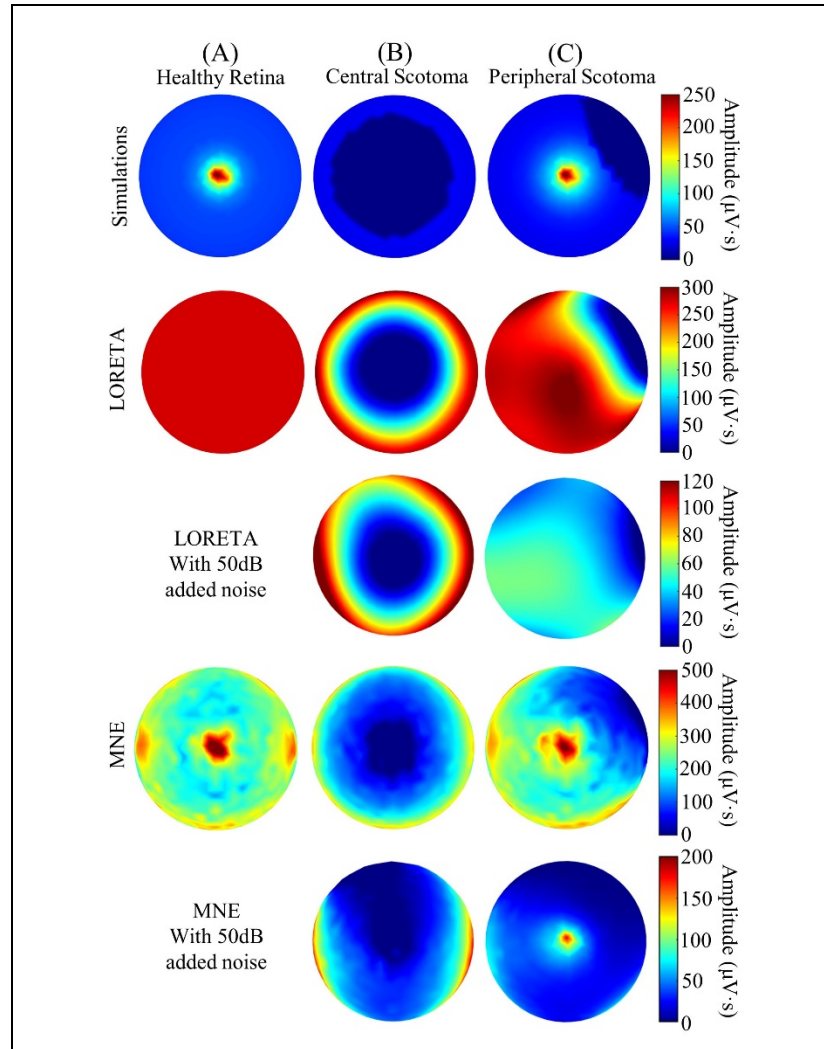


Figure 5.4 Simulations (top) with no added noise and their corresponding reconstructions using the LORETA (middle) and MNE (bottom) algorithms. Three types of retinas are modeled: A – a healthy retina, B – a retina with a central scotoma spanning 30% of the retinal surface, and C – a retina with a peripheral scotoma spanning 30% of the retinal surface. An extra row under both types of reconstructions (LORETA and MNE) also show the same reconstruction, though with a 50 dB noise level

5.4.2.2 Validation of Our Method

To assess the quality of the simulated reconstructions (with varying scotoma sizes and SNR levels), we used the Area Under the Curve (AUC) of the Receiver-Operating Characteristic

(ROC) curve obtained by comparing the theoretical (healthy/on state or scotoma/off state) to the reconstructed source distribution (analog value, to which a threshold was applied). By changing the threshold for our reconstructed source distribution, a ROC curve was computed based on fractions of on/off states correctly identified. Sensitivity was the proportion of scotoma states correctly identified. Specificity was the proportion of healthy states correctly identified. A ROC curve with $AUC \geq 0.8$ was determined as correctly reconstructing the scotoma. Of note, in our case, the true positive was the (focal) scotoma, which is small compared to the rest of the active retina (or ‘background’). For this reason, the AUC measure was modified following a method proposed for EEG signals (Grova et al., 2006), by reducing the sampled dipoles of the background (active retina) to equal that of the scotoma. Doing so enables the AUC metric to be balanced with regards to our region of interest and better estimate our algorithm's performance, instead of calculating the AUC of a small area of inactivity on an overwhelmingly active retina (which would imbalance the specificity/sensitivity ratio of the ROC curve).

5.4.2.3 Statistical Analysis

The median, the 25th and the 75th percentiles of the AUC values were calculated for each SNR and scotoma size. Statistical differences between the simulations done were obtained using a 2-way repeated measure ANOVA (with statistical significance at $p < 0.05$). Additionally, t-tests were performed to evaluate statistical probability (with $p < 0.05$).

5.5 Results From the Simulations

5.5.1 Image Examples of Our 3D Simulated Normal Reconstructions

Representative simulations of retinal dipoles and 3D reconstructions are presented in Figure 5.4. The first case shows the simulation of a healthy retina (Figure 5.4A). The simulated retinal dipoles have a weighted level of activity based on the cone density distribution, thus explaining why the reconstructions show more activity in the center than in the periphery of the retina. From this simulation of a normal retina, we can derive the ERG recordings predicted at each

of the 33 virtual electrodes by solving the forward problem. From these predicted ERG signals, we then solved the inverse problem, either with the LORETA or MNE algorithms, and obtained the reconstructions shown in Figure 5.4. As shown, the LORETA algorithm reconstructions reveal a uniform retinal activity map and was unable to reconstruct the foveal singularity (i.e., peak cone density thus peak electrical activity). On the other hand, the MNE algorithm is able to reconstruct the increased foveal activity, as shown by the dark red (i.e., more activity) island of activity at the center of the reconstruction. However, these reconstructions present with a noisier topography (i.e., patchy distribution of active and inactive loci) compared to those obtained with the LORETA algorithm (more compact distribution of active and inactive zones).

5.5.2 Simulated Scotoma Results

Pathological simulations were also attempted, the results of which are shown in Figure 5.4 for a central (Figure 5.4B) or peripheral (Figure 5.4C) scotoma covering 30% of the retina (with no added noise). When using the MNE algorithm, the scotoma limits appear to be either smaller than the real scotoma for central cases (dark blue circle is much smaller in the reconstruction than the simulation), while it appears to be greater than the simulated scotoma for peripheral scotomas, i.e., the suppressed activity (shown in blue) cover a greater area in the reconstruction than in the simulation.

This disparity between ground truth (i.e., the simulations) and the reconstructions is better exemplified with the computed AUC values obtained for each combination of noise level, area of inactivity and scotoma position tested (see Figure 5.5). In general, the reconstructions yielded a better fit with the model when using LORETA compared to MNE. An ANOVA comparing the AUC values obtained with the 2 algorithms (LORETA and MNE) yielded a significant difference ($p < 0.05$); a difference also seen when comparing the graphs of the first and second rows in Figure 5.5 (i.e., comparing Figure 5.5A with C, and Figure 5.5 B with D); the AUC values obtained using LORETA are always the highest. Furthermore, while the AUC values obtained with LORETA do reach the value of 1 (i.e., perfect reconstruction) with higher

SNR, a perfect score is never reached using MNE even with the highest SNRs. Finally, the reconstructions done with the MNE algorithm (Figure 5.5C,D) are unable to exceed the 0.8 threshold for central scotoma areas smaller than 30% of the retinal surface, while peripheral scotomas require a high SNR (>70 dB) to reach this threshold.

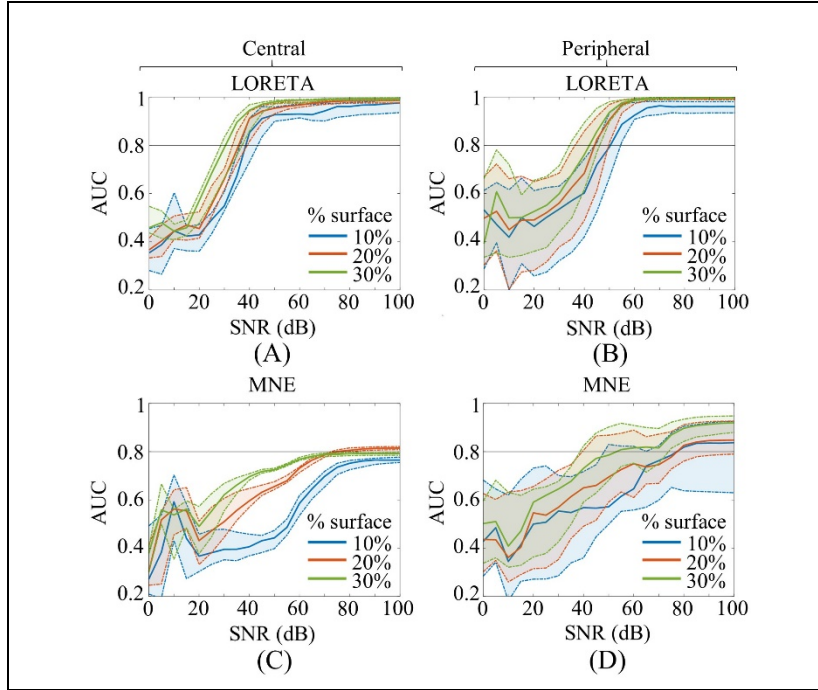


Figure 5.5 AUC median (full line) with 25th and 75th percentiles (dotted lines) varying by SNR for different retinal surface ratios, with a threshold of 0.8 (black line). The 1st column (A,C) corresponds to the central inactivity scenarios. The 2nd column (B,D) corresponds to peripheral inactivity scenarios. The 1st row (A,B) corresponds to LORETA reconstructions, while the 2nd row (C,D) corresponds to MNE reconstructions

When considering the minimal SNR needed to cross the 0.8 AUC threshold, the LORETA algorithm outperformed the MNE algorithm in all cases (see Tableau 5.2). The superiority of the LORETA algorithm is also seen when considering the lesion size detectable (i.e., crossing the AUC threshold), as seen in Tableau 5.3, where the detection thresholds are smallest with LORETA. Furthermore, Tableau 5.2 shows that for reconstructions done with LORETA, the

larger the surface of the scotoma is, the lower the SNR level needs to be in order to be detected (with a 5-10 dB difference between holes of 10% and 30% of retinal surface).

Tableau 5.2 Minimal SNR (in dB) Needed With a Median AUC > 0.8

Pathological scenario	Central			Peripheral		
Surface area affected (%)	10	20	30	10	20	30
LORETA	40	40	35	55	45	45
MNE	N/A	75	N/A	80	80	55

N/A means that an AUC level of 0.8 is never reached for this condition.

Tableau 5.3 Minimal Surface Detectable (in %) With a Median AUC > 0.8

Pathological scenario	Central		Peripheral	
SNR (dB)	50	75	50	75
LORETA	10	5	15	5
MNE	N/A	N/A	N/A	25

N/A means that an AUC level of 0.8 is never reached for this condition.

5.5.3 Variations on the maERG Recording Protocol

To see the effect of the electrode placement, we created a model where the LL electrode was removed, as shown in Figure 5.6A, thus all electrodes are on the same horizontal plane. The resulting reconstruction has a horizontal bias in the response, where it cannot show the peripheral lesion at its correct location (superior nasal on the retina). Rather, it is placed symmetrically on the horizontal axis of the retina (on the same side as the simulation). On the other hand, putting back the LL electrode enables the correct reconstruction of the simulated retinal activity (Figure 5.6B). This result indicates the importance of having virtual electrodes on all 3 planes (i.e., x, y, z coordinates).

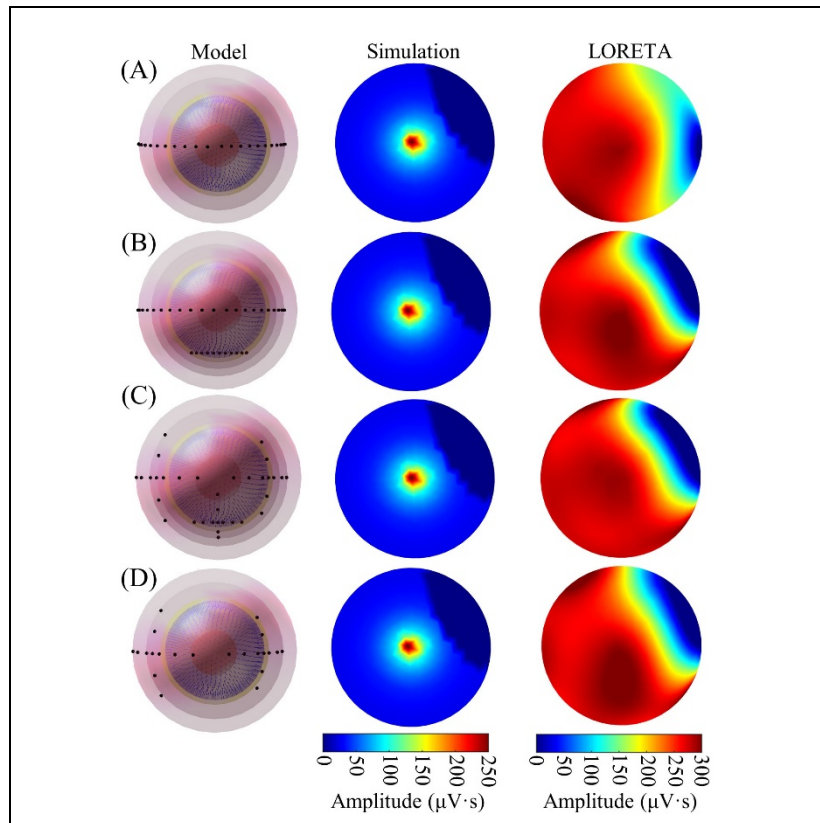


Figure 5.6 Retinal activity simulations and its corresponding LORETA reconstructions obtained from 4 different gaze and electrode models. (A) Only the canthus electrodes are present (EC and IC) in this model, with horizontal gazes. (B) The model used in this study: horizontal gazes combined with 3 electrodes (EC, IC and LL). (C) The same 3 electrodes (EC, IC and LL) with 6 horizontal eye movements and 5 vertical eye movements. (D) The same gaze models as in C, though with only 2 electrodes (EC and IC), as in A

Additionally, we tested another experimental strategy to see if including both vertical and horizontal gazes could be of an advantage, as shown in Figure 5.6C. The resulting reconstructions show very little differences with the horizontal gaze-only model, a finding also confirmed with the AUC values (Figure 5.7; $p < 0.05$). Furthermore, if we use a model that combines the EC and IC electrodes with the vertical gaze movements (Figure 5.6D), we also have very little differences with the reconstructions where the LL electrode is also used but with only horizontal gazes. This would mean that having an electrode on a different plane (i.e., the LL electrode is lower than the EC and IC electrodes) has the same effect as using vertical

gaze movements to change the plane of the virtual electrode. Therefore, the scotomas are correctly localized on the reconstructions as long as there are virtual electrodes on different planes, either because of real electrode placement or gaze angle.

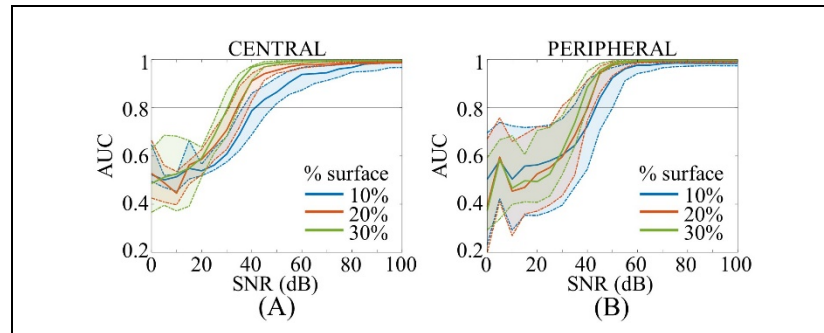


Figure 5.7 AUC median (full line) with 25th and 75th percentiles (dotted lines) for the horizontal and vertical gaze movement model (as shown in Figure 5.6C) and LORETA reconstructions, varying by SNR for different retinal surface ratios, with a threshold of 0.8 (black line). (A) AUCs for central inactivity scenarios. (B) AUCs for peripheral inactivity scenarios

5.5.4 Reconstructions From Real maERG Recordings

Figure 5.8 shows reconstructions with LORETA and maERG recordings obtained from a normal subject. As we are now using real ERG signals, we have calculated one reconstruction per each DWT coefficient in the frequency band that describes major components of the ERG, as described by Gauvin et al. (Gauvin et al., 2014; Gauvin et al., 2015). These include a coefficient in 20 Hz and one 40 Hz coefficient for the a- and b-waves and two coefficients in the 80 Hz and 160 Hz for the oscillatory potentials (OPs). All 4 reconstructions show a maximum of activity in the center of the retina, where we expect the peak of macular activity to be located. Of note, each reconstruction varies slightly between each other, with the OP coefficient reconstructions having a broader central activity. The high level of noise in the skin electrode ($\text{SNR} \approx 20 \text{ dB}$) recording could explain the very low activity in the rest of the retina. Indeed, in those recordings, the noise level was higher than what is shown to be permitted to identify scotomas, though this retina was healthy.

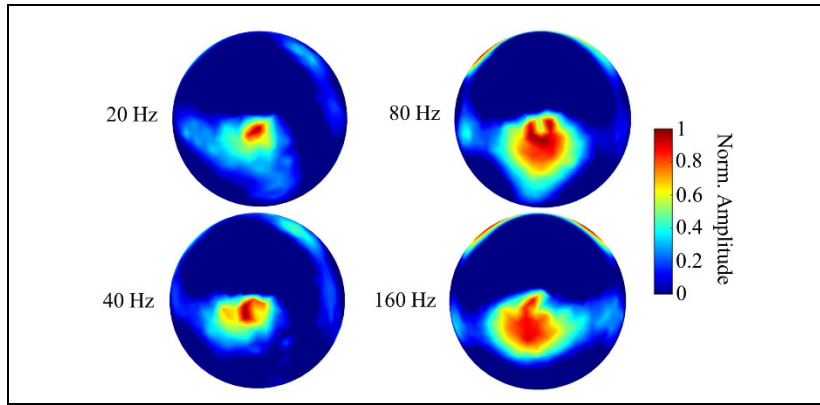


Figure 5.8 Retinal activity reconstruction (LORETA) of a normal subject's maERG, from 4 different DWT coefficient bands: 20 Hz and 40 Hz (a- and b-waves), as well as 80 Hz and 160 Hz (OPs). The amplitude of each reconstruction is normalized with its maximum to compare each distribution

5.6 Discussion

5.6.1 Feasibility of the maERG Recording Technique for Retinal Activity Mapping

In the present study we are proposing a new ERG acquisition technique, termed the multi-angular ERG, that permits the geographic representation of the functional or dysfunctional retina. This new recording and post-processing technique has the advantage of using few real electrodes (only three), thus accommodating both patient comfort and the eye's relatively small size, while at the same time being able to record from multiple virtual electrodes. Indeed, our experiment using a DTL electrode as a control showed that its recordings were not impacted by the changes in gaze position, but the skin electrode (focal electrode) recordings are. This finding indicates that the observed maERG recording variations are indeed multiple ERG derivations and not changes in recording or illumination conditions or trials (i.e., the virtual electrodes can detect changes in retinal dipoles), given the full-field nature of the Ganzfeld. Thus, this justifies the use of the maERG recording protocol to carry out the reconstruction of the retinal activity.

The maERG recordings obtained showed some variability between subjects in all electrodes tested, including the DTL. Indeed, for some subjects, the signal did not go through the whole range of modifications (1 subject did not have a b-wave inversion on the EC electrode and half did not lose the b-wave to oscillations on the IC electrode). These differences can be explained by biological differences in the subject's head/eye anatomy which changes the position of the electrodes with respect to the retina (i.e., how much the eye protrudes from the orbit, how the EC electrode is positioned relative to the eye, how large of a shadow the nose creates, etc.). However, this should not considerably affect the quality of the reconstruction, as it relies on the relative amplitude of the signals at each electrode, therefore, it should only modulate the reconstruction's amplitude. If the signal at a given electrode is disproportionately diminished, then this will be seen on the reconstruction as a scotoma, similar to what could happen in a patient. Having a better anatomical landmark than the external canthus would also help reduce this variability. Better yet, placing the electrodes directly on the eye in a manner such that the eye could still rotate relative to the electrode positions would remove this anatomical head variability between subjects as well as increase the signal levels. Of note, the specific impact of fixation errors was beyond the scope of this initial report.

Using this array of ERG signals recorded from different angles, we propose to use an approach originally designed in the context of the electrophysiological signal processing of the brain (EEG) (Gramfort et al., 2010) and generalized here in the context of the ERG to reconstruct the retinal activity. The simulated reconstructions of this activity offer intuitive 3D images of the functional retina, enabling a clinician to locate a potential retinal disease.

In order to demonstrate that our technique will yield pertinent diagnostic information when using real world clinical data, we will need to compare the visual fields of patients with clinically demonstrable scotomas (i.e., as per Goldman visual field kinetic perimetry: GVFKP) with the functional retinotopic reconstruction of the focal retinal activity/inactivity obtained with the maERG technique. A perfect match between both scotomas (i.e., evidenced with the GVFKP and with the maERG reconstruction) will validate the diagnostic relevance of our approach. Use of our technique should also allow us to determine if the scotoma experienced

by the patient is of retinal (confirmed with abnormal GVFKP and maERG reconstruction) or cortical (confirmed with an abnormal GVFKP but with a normal maERG reconstruction) origin, a conclusion that cannot (in most cases) be reached when the GVFKP data alone is considered.

As for the real maERG reconstructions from a normal subject (Figure 5.8), these show an increased activity in the macular region, as expected (though simulated reconstructions of the normal retina in Figure 5.4 showed no foveal peak, presumably due to a low energy contrast between center and periphery in our model and the inherent low spatial resolution of LORETA). Interestingly, the 20 Hz and 40 Hz reconstructions (which are similar and represent the a- and b-wave) differ from those of the 80 Hz and 160 Hz reconstructions (which are also similar and represent the OPs). This could be explained by the differences in the distribution of the generators for these specific waveforms, which are either from photoreceptors (a-wave; here cone cells) and bipolar/müller cells (b-wave) (Frishman, 2006) and from cells of the inner retina, such as the amacrine cells, and the bipolar cells (OPs) (Heynen et al., 1985; P Lachapelle, 2006; Wachtmeister, 1998). Indeed, the cones are very present in the macula (Curcio et al., 1990), while the horizontal or amacrine cells are running horizontal to it, thus the activity of each cell covers more retinal space, which could in part explain this data. However, this is preliminary data and will have to be better studied in a subsequent publication.

5.6.2 Ideal maERG Protocol

According to the AUC metric, results obtained herein show that the reconstructions were most accurate when using the LORETA algorithm, which is focused on the scotoma's accurate reconstruction. However, the images show extreme smoothing of the retinal activity, to the point of not being able to display the expected enhanced activity at the fovea, as the reconstructions from Figure 5.4 illustrate. The fact that the fovea cannot be imaged using this approach is probably due to the fact that this method typically favors smooth solutions (Pascual-Marqui et al., 1994). This is not the case for reconstructions obtained with the MNE algorithm, which do show the foveal higher activity, while the reconstructions of the scotomas

are noisier and less accurate. However, the MNE algorithm does poorly in the presence of noise, which is seen with the AUC curves. Additionally, our focus is mostly on the correct reconstructions of scotomas, for diagnostic purposes.

We also found that very small scotomas are difficult to detect when the SNR is too low. Indeed, a relatively large SNR is required to obtain adequate results, enabling us to image holes as small as 5% of the retinal surface (with $\text{SNR} \geq 75$ dB needed, see Tableau 5.3). Considering the best scenario possible (using the LORETA algorithm), an SNR of 50 dB is needed to reconstruct central scotomas (see an example in Figure 5.4), while an SNR of 55 dB is needed for peripheral ones (for scotomas of 10%). Unfortunately, given that the SNR for skin electrodes is typically low (our recording here had a 21 ± 5 dB SNR level), the averaging needs to be high to overcome the poor signal quality (from 21 dB to 50 dB, a 29 dB increase is needed, i.e., 794 times as many flashes), as shown by the noisy maERG signals given in Figure 5.1 and an maERG reconstruction in Figure 5.8. This brings length to the protocol and increases patient discomfort and fatigue for the test, thus improvements in stimulus, recording, and/or algorithms are needed to make this method more practical. Ideally, and again, to overcome this limitation, the maERG electrodes could be placed directly on the eye, which would greatly improve the SNR level (from 38 dB to 50 dB, only 16 times more flashes would be needed). This would also remove the need for the skin layers in the model, greatly increase the gaze direction effect on the measurements and thus, simplify the inverse problem-solving algorithm. Alternatively, one could consider using a 30 Hz flicker ERG which would help decrease the testing time, while also gaining functional information. However, in a previous study we showed that the composition of the ERG signal was significantly altered as the rate of stimulation was progressively increased (P. Lachapelle, 1991). The latter would suggest that the information thus gathered might yield (functionally) different retinotopic maps.

5.6.3 The Advantages of the maERG for Retinal Activity Imaging

Although the idea of using multiple recordings to reconstruct retinal activity by inverse problem solving is not new (Davey et al., 1988a), we believe our novel multi-angular approach

provides the best possible solution to the problems of using multiple electrodes close to the eye. Others have proposed alternative solutions, such as placing 8 skin electrodes around the eye (Van Schijndel et al., 1997), though this offered poor reconstructions of the ERG signal (37% difference with the real data when solving the forward problem). More recently, some have considered using a new corneal contact lens electrode array (Krakova et al., 2014) to record multiple ffERG signals simultaneously. The ultimate goal is to use this electrode with their corresponding 3D eye model (Selner et al., 2018) to solve the inverse problem and map the functioning retina, while they have only solved the forward problem in rats for now. Their electrode array enables them to obtain simultaneous recordings, while ours yields quasi-simultaneous recordings using ‘virtual-electrodes’. However, as theirs is a corneal electrode, a percentage of light is blocked by it, thus forcing them to use stronger illuminations to obtain comparable results. It is also unclear how much of a shadow this electrode produces on the retina, i.e., how much light is unable to reach the retina under each recording electrode location. On the other hand, our present technique using skin electrodes ensures that the light path is unobstructed and undistorted, thus able to reach all areas of the retina. Additionally, our technique also requires no addition of new equipment other than what is currently used in ERG clinics.

Finally, the maERG acquisition technique has the advantage of using a full-field stimulus, unlike the multi-focal ERG (mfERG), which uses a pattern of small hexagonal stimuli to excite small patches of retina, enabling it to detect where an anomaly could lie. Unfortunately, the mfERG stimulus only covers the central 40-50° of the retina (Hood et al., 2012) and ignores its periphery. Our maERG method reconstructs a functioning retina extending over 180°, thus not only including the central retina but also most of its periphery, albeit not all. Localizing lesion on the whole retina could be particularly useful for diseases originating in the periphery, such as glaucoma (Weinreb, Aung, & Medeiros, 2014), a pathology that is characterized by the degeneration of the retinal ganglion cells and the optic nerve.

5.7 Conclusion

The maERG acquisition and reconstruction technique presented here can provide a method of reconstructing functional topographical maps of the active retina. This new technique, which makes use of the rotating capability of the eye combined with a limited number of real electrodes, generates multiple ERG recordings (each generated from specific loci on the surface of the retina), as a result of the virtual-electrodes thus created. Solving the inverse problem for these quasi-simultaneous recordings enables us to map the activity produced by the retina in response to a full-field stimulus and gain key topographical information about possible lesions.

CHAPITRE 6

RESTING STATE ELECTRORETINOGRAPHY (RSERG): AN INNOVATIVE APPROACH TO INTRINSIC RETINAL FUNCTION MONITORING

Mercedes Gauthier^{1,2}, Antoine Brassard-Simard^{1,2}, Anna Polosa^{2,3}, Allison L. Dorfman^{2,4},
Cynthia X. Qian^{3,4}, Jean-Marc Lina^{1,5*} and Pierre Lachapelle^{2*}

¹ Département de Génie Électrique, École de Technologie Supérieure, Montréal, Québec, Canada.

² Department of Ophthalmology & Visual Sciences, Research Institute of the McGill University Health Centre/Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec, Canada.

³ Department of Ophthalmology, Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Centre, University de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

⁴ Department of Ophthalmology, Sainte-Justine Hospital, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

⁵ Centre de Recherches en Mathématiques, Montréal, Québec, Canada.

*equal last authors

Article soumis dans « Scientific Reports »,
Février 2022

Cet article comporte deux figures supplémentaires, qui sont présentées à l'ANNEXE II.

6.1 Abstract

The electroretinogram represents the biopotential evoked by the retina in response to a flash of light. This signal, usually referred to as the flash electroretinogram (fERG), is used clinically to diagnose and monitor retinal disorders. We hereby present a new method to record retinal activity, without the use of a flash stimulus, that we named the resting-state ERG (rsERG). Results show that, irrespective of the recording conditions used, the rsERG always includes the same 90Hz component; a frequency component also present in the fERG response, suggesting a retinally-intrinsic origin. However, in addition, the fERGs also includes a low-frequency component which is absent in the rsERGs, a finding supporting a retinally-induced origin. Comparing rsERGs with fERGs in selected patients with various retinal disorders

indicates that the two retinal signals are not always similarly affected by pathology, suggesting an added value to the diagnosis of retinopathies.

6.2 Introduction

The electroretinogram (ERG) represents the biopotential generated by the retina in response to a flash of light (McCulloch et al., 2015). To date, the flash-evoked ERG (or fERG) represents the only tool available to assess the functional integrity of the retina, normal or diseased (Heckenlively & Arden, 2006; Lam, 2005). The fERG thus falls in the category of Evoked Potentials (EP) since a stimulus (i.e., a flash of light) is required to evidence it, unlike the resting-state electroencephalogram (rsEEG) or the electrocardiogram (ECG) which represent the recording of ongoing (or intrinsic) spontaneous electrical activity. EPs are therefore a man-made construct that allow us to artificially assess the functional integrity of neural structures and/or pathways. To be diagnostically relevant, the method used to generate, record and analyze a given EP from a patient must be clearly defined and compared to normative data gathered using an identical approach. These methodological procedures must therefore be standardized (see fERG standard in McCulloch et al. (2015), for example) if universality is sought; a task far more complex compared to the standardization of ongoing electrical potential recordings like the EEG or ECG. The purpose of this study is therefore to investigate if it is possible to disenfranchise the recording of the ERG from the flash of light that triggers it in order to obtain diagnostically meaningful retinal electrical activity without having to rely on a light synchronizer.

Herein, we present an innovative strategy aimed at assessing the non-evoked, spontaneous (i.e., intrinsic or autogenous) electrical activity of the retina, that we named the resting-state ERG (rsERG). This new approach parallels the resting-state EEG, which studies the brain activity at rest (Babiloni et al., 2020; Li et al., 2020; Snyder & Raichle, 2012), and contrasts with the evoked response potential (ERP) of the EEG, which are recorded in response to the execution of a given task or use of a triggering stimulus. Thus, the ERP is to the brain what the fERG is to the retina. These brain-retina functional analogies (i.e., rsEEG vs rsERG and ERP vs fERG)

are of particular significance considering that the brain and retina were shown to be nearly identical from a cytoarchitecture and functional point of view (and even presented as an approachable part of the brain by Dowling (1987)). To our knowledge, this study is first to report the recording and analysis of the intrinsic human retinal activity.

Based on the above retina-brain similarities, the rsERG signal will be analyzed using methodologies previously applied to the EEG, such as that detailed in Donoghue et al.'s (2020) study which showed the importance of disentangling the periodic (which emphasizes frequency peaks in the spectrum) and the aperiodic (or scale-free activity) components of neuronal signals. In the present study, we also analyzed these two components, where the periodic component was assessed by means of a spectral analysis of the data and the aperiodic component was modeled with a power law relationship that organizes the various temporal scales as $1/f^\alpha$, an approach also used in EEG (Donoghue et al., 2020; Gadhoumi et al., 2015; Lina et al., 2019). Of note, the aperiodic component was previously shown to yield valuable information as it reveals the spectral organization of the EEG signal, without having to rely on a specific scale or frequency (B. J. He et al., 2010; Ma et al., 2005; Zorick & Mandelkern, 2013). For example, changes in behavioral or cognitive states have been shown to modify the underlying fractal pattern of the EEG signal (Gadhoumi et al., 2015; B. J. He et al., 2010; Zorick & Mandelkern, 2013). However, there is not typically a unique value for the scaling exponent α characterizing a given biopotential signal, as they generally exhibit a wide range of such exponents. Consequently, using the multifractal formalism allows one to better describe the aperiodic component, as it models the scaling property as a collection of such exponents rather than a single α value. The Wavelet Leaders multifractal formalism (Jaffard, 2004; Jaffard et al., 2006; Wendt & Abry, 2007; Wendt et al., 2007) provides a robust estimator of Hölder exponents spectrum. This framework describes the sets of the exponents present in the signal and characterizes, locally, the $1/f^\alpha$ spectrum. Here, we will use two values to describe the multifractal spectrum: H_m (the main Hölder exponent) and D (the dispersion of the exponent). Describing the aperiodic component as such has been shown to be a robust mean to estimate the complexity of various biopotentials (Gadhoumi et al., 2015; Lina et al., 2019). Finally, we have previously shown that a scale-free behavior exists in the human photopic

fERG (Gauvin, Chakor, et al., 2016; Gauvin et al., 2015), and our assumption here is that this characteristic also holds true even when the retinal response is not triggered/evoked by a flash of light.

6.3 Methods

6.3.1 Subjects and recording material and procedure

The experimental protocol described below was approved by the Institutional Review Board of the Montreal Children's Hospital and in accordance with the Declaration of Helsinki. fERG and rsERGs were recorded using a Ganzfeld (full-field) stimulator (ColorDome full-field stimulator; Diagnosys Espion system; Diagnosys LLC, Lowell, MA) in 2 different groups of normal subjects: 7 subjects in Group 1 (4 females, 3 males; average age: 24.0 ± 4.5 years) and 15 subjects in Group 2 (12 females, 3 males; average age: 38.3 ± 15.1 years). Additionally, 5 patients affected with different retinopathies were also included in this study (see Tableau 6.1 for details). The retinal responses were recorded following our previously published method (Vatcher et al., 2019; Woo, Jung, Gauvin, & Lachapelle, 2017) and the ISCEV standards (McCulloch et al., 2015). DTL fiber active electrodes (27/7 XStatic® silver-coated nylon conductive yarn, Sauquoit Industries, Scranton, PA, USA) were placed deep in the inferior conjunctival bags of each eye, while the ground and reference skin electrodes (Grass gold cup electrodes filled with Ten 20 electrode conductive cream; Natus Neurology) were respectively placed on the forehead and external canthi. After pupil dilation (tropicamide 1%) the subjects were positioned facing the Ganzfeld with their chin on the chin rest and instructed to stare at a fixating red LED light. Photopic fERGs and rsERGs were first obtained after a 10-minute period of adaptation to background light (30 cd.m^{-2} , white light). This was then followed by a 20-minute period of dark adaptation to record the scotopic fERGs and rsERGs. Multifocal ERGs (mfERGs) were also recorded after a 10-minute period of light adaptation. Following the recordings, the signals were exported and subsequently analyzed in Matlab R2021a (MathWorks, Natick, MA, USA).

Tableau 6.1 Patient information

#	Age	Sex	Eye	Diagnosis	Best corrected visual acuity
1	42	M	OD	Maculopathy (degenerative)	20/50
2	64	M	OS	Birdshot chorioretinopathy	20/40
3	77	F	OD	Pigmented perivenous chorioretinal atrophy	20/40
4	46	F	OS	Retinitis pigmentosa & macular edema	20/30
5	41	F	OD	Retinitis pigmentosa	20/20

6.3.1.1 fERG recording Protocol

Averages of photopic (flash intensity: 3 cd.s.m^{-2} ; rod desensitizing background light: 30 cd.m^{-2} white light; interstimulus interval: 1500 ms; pre-stimulus baseline: 20 ms) and scotopic ([20 minutes of dark-adaptation; flashes of 0.005 and 1 cd.s.m^{-2} ; interstimulus interval: 10 s; pre-stimulus baseline: 20 ms) fERGs (sampling frequency: 3413.33 Hz; bandwidth: 1.25–1000 Hz) were obtained from all our subjects and patients. Representative examples of the fERG waveforms obtained are shown in Figure 6.1a (photopic fERG), 6b (scotopic pure rod fERG) and 6c (scotopic mix rod-cone fERG).

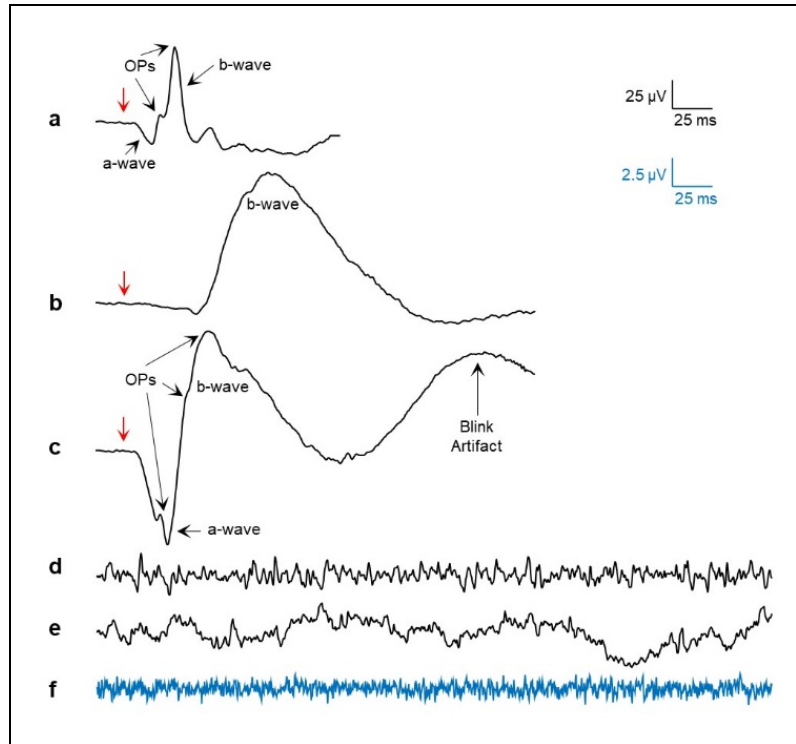


Figure 6.1 Examples of the signals studied³

6.3.1.2 rsERG recording Protocol

Although the recording of the intrinsic retinal electrical activity has never been presented before, we felt that using an approach similar to that used for the fERG (i.e., with the active electrode touching the eye) would be acceptable, given that both techniques are aimed at assessing retinal function. The fERG signals (shown in Figure 6.1a-c) differ significantly from the rsERG response is shown in Figure 6.1d which also differs substantially from the signal obtained when the active electrode is pasted on the forehead of the same subject (Figure 6.1e; rsEEG) or immersed in a beaker filled with a saline solution (to monitor neighboring electrical noise; Figure 6.1f). Of note, all three tracings were obtained using the same recording

³ (a) Mean photopic 3.0 cd.s.m⁻² fERG from all subjects. (b) Mean scotopic 0.005 cd.s.m⁻² fERG (pure-rod) from all subjects. (c) Mean scotopic 1.0 cd.s.m⁻² fERG (mixed rod-cone) from all subjects. (d) Single sample of a photopic rsERG with 30 cd.m⁻² white background. (e) Single sample of an EEG (forehead electrode) with 30 cd.m⁻² white background. (f) Single sample from electrode in saline with 30 cd.m⁻² white background (amplified 4 times; blue signal matches blue calibration bar). Red arrows in (a-c) show flash onset.

parameters (30 cd.m⁻² white background light; sampling frequency: 3606 Hz; bandwidth: 0–300Hz; signal length: 1020 ms; 3-10 individual responses). At Figure 6.2 are compared the frequency spectrums of the latter three signals (see spectral analysis method below), where differences are expected to be seen given their distinct nature (i.e., retinal origin vs. cerebral origin vs. electrical noise). Here, the neighboring electrical noise tracing (yellow) behaves more like a low-amplitude white noise given that: 1- it is the smallest signal recorded [approximately 2 log units smaller than the other two as per Figure 6.2a, or 1 log unit smaller in amplitude as per tracings Figure 6.1 (calibration bar 10 times smaller for tracing f)]; 2- it does not have a $1/f^\alpha$ background behavior, its slope being almost 0 ($\alpha = 0.09$). In contrast, the other two signals are biopotentials and thus have a $1/f^\alpha$ background behavior. However, while the rsERG (red tracing) shows a peak in amplitude at ~90 Hz, following a rise which started at ~40 Hz, the EEG frequency spectrum (blue tracing) never discloses a significant peak throughout (as expected given the resting-nature of this EEG; see Figure 6.2). Finally, the estimated slope roughly describing the aperiodic component shows a difference between the rsERG ($\alpha = 1.09$) and EEG ($\alpha = 1.42$) of this subject.

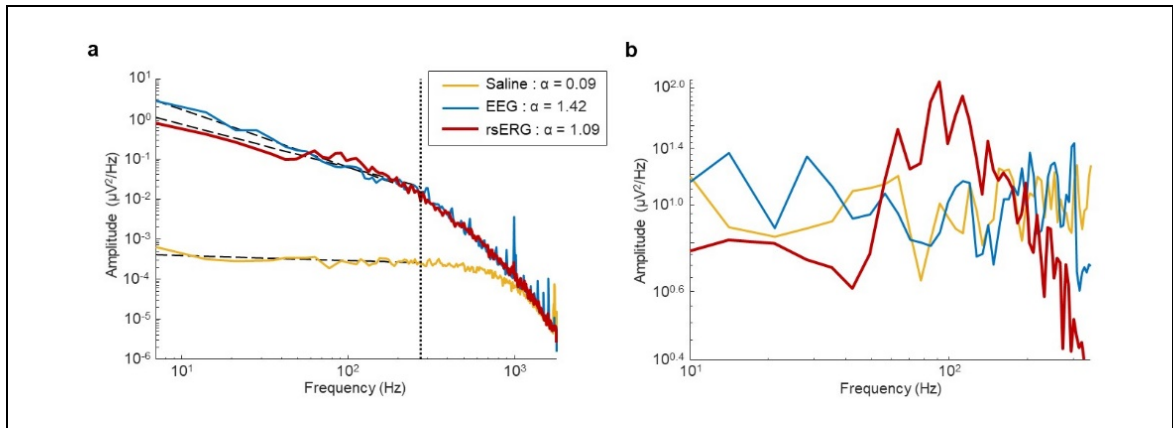


Figure 6.2 Comparing signals of different sources⁴

⁴ (a) Mean frequency spectrums depicted on a log-log scale for signals of 1 subject coming from 3 locations: on the eye (rsERG; red tracing), on the forehead (EEG; blue tracing) and in saline (neighboring electrical noise; yellow tracing). Of note, the vertical dotted line shows the upper limit of data points used in the linear regression, i.e., data points from 7 Hz to 275 Hz, while the other 3 dotted lines represent each linear regression. The legend displays the α exponent estimated from the linear regression (i.e., the negative slope value), used to remove the background $1/f^\alpha$ activity from the frequency spectrums in (a) to get the frequency spectrums in (b) (zoomed)

6.3.1.3 Attempt at modulating the rsERG signal

By definition, the rsERG represents the intrinsic retinal activity, free from any sort of external stimulation. Although it is not an activity evoked by a flash of light, we postulated that it could be modulated by varying the background light and/or state of retinal adaptation. Consequently, rsERGs (sampling frequency: 3606 Hz; bandwidth: 0–300Hz; signal length: 1020 ms; 3 to 10 individual responses) were obtained as follows. Group 1 subjects were exposed to red (630 ± 20 nm), green (520 ± 35 nm), blue (470 ± 20 nm), white background lights (30 cd.m^{-2} ; LED lights) and finally, dark (light OFF) conditions, respectively. Tracings that included evidence of contamination (i.e., blinks, eye or head movements, etc.) were discarded.

Group 2 subjects were exposed to varying intensities of background light in both light and dark-adapted conditions. The background light intensities used were of 0, 1, 20 and 30 cd.m^{-2} (white light) in light-adapted conditions, and of 0, 0.0005, 0.001, 0.005, 0.05, and 1 cd.m^{-2} (Rod-color light from Diagnosys LLC, Lowell, MA, made from the green and blue LEDs) in dark-adapted conditions. Of note, the fERGs were recorded in this group, before recording the rsERGs in each condition.

6.3.1.4 mfERG recording Protocol

To assess the macular function of the pathological subjects, we also recorded the mfERGs in accordance with the ISCEV standards (Hoffmann et al., 2021). The test uses a 50° stimulus array composed of 61 hexagons centered at the fovea, enabling the segmentation into 61 contiguous ERG responses produced within that region (Hoffmann et al., 2021). The subjects were placed in front of the stimulus array and asked to stare at a fixating point at the center of the screen. The mfERGs were then recorded (Espion V6.0.54 Diagnosys LLC; maximal luminance: 500 cd.s.m^{-2} , minimal luminance: 0 cd.s.m^{-2} ; background: 250 cd.s.m^{-2} ; Bandwidth: 10–100 Hz; 8 steps lasting 30 s each) in each subject/patient after a 10 min period of light-adaptation, as per a previously published method of ours (Beneish, Dorfman, Khan, Polomeno, & Lachapelle, 2021; Vatcher et al., 2019).

6.3.2 Spectral analysis

Spectral analysis (SA) of the fERG and rsERG was done using two different methods, as the first is more oscillatory while the second more stochastic. For the averaged fERGs responses, we used the fast Fourier transform (FFT) with a spectral resolution of 1.7 Hz as previously published by us (Gauthier, Gauvin, Lina, & Lachapelle, 2019; Gauvin et al., 2014). Of note, when a blink artifact was present in the signal, it was removed and replaced by baseline noise (i.e., padding). For the rsERGs, we used Welch's overlapping segment averaging method, which reduces the variance in the power spectrum and thus is more robust for noisy signals such as this, though the resulting spectral resolution is larger (Hayes, 1996). The power spectral density (PSD) was thus estimated on each sweep with Welch's method (Hamming window; window size: 512 points; no-overlap size: 50 points; spectral resolution: 7 Hz).

From the power spectrums obtained, we can identify periodic and aperiodic components (Donoghue et al., 2020). The periodic components are the peaks which can be seen in the frequency spectrums. The aperiodic component is the background activity in the spectrum. As the power spectrum $p(f)$ is dominated by this aperiodic component, it can be modeled as:

$$p(f) = C/f^\alpha \quad (6.1)$$

This is true when the log-log representation of the spectrum is mostly linear, which happens here between 7 and 275 Hz (0 Hz being the DC shift; see Figure 6.1a). To estimate the values of constant C and the exponent α in this region of the power spectrum, a linear regression ($\alpha f + C$) is made on the log of the power spectrum $[\log(p(f))]$ and the log of the frequencies $[\log(f)]$. Figure 6.1a shows examples of these linear regressions (dashed lines), made on the frequency spectrum of each signal, up to the horizontal cutoff at 275 Hz (dotted line). With this linear regression, the $1/f^\alpha$ background activity (or aperiodic activity) was removed from the power spectrum to better visualize the underlying periodic activity $p_o(f)$ (see example of resulting spectrum in Figure 6.1b). This was done by subtracting the estimated linear regression

from the power spectrums in the log-log space, which amounts to filtering out the aperiodic component to be left with the periodic component $p_o(f)$, such that:

$$p_o(f) = f^\alpha p(f) \quad (6.2)$$

6.3.3 Scale invariance

As shown above, fitting a linear regression in the log-log scale aims at finding a $1/f^\alpha$ behavior in the signal. This enables us to estimate the scale invariance (SI) in the signal, which is the characteristic of time signals with similar statistical properties at different time scales (or frequency). In this case, analyzing the ERG's SI amounts to calculating the power law relationship that exists between scales (Gadhoumi et al., 2015; Varsavsky, Mareels, & Cook, 2011). However, this simple slope estimate is not the best approach to do so, as the slope may vary throughout the frequency domain (i.e., the power spectrum in log-log scale does not show a perfect linear relationship). Because of this, the linear regression was not a perfect match, even though we controlled for its variation by selecting a small segment of the spectrum. A better way would then be to have multiple values expressing this scaling behavior of the data in the frequency domain.

To do so, one could also use the Hölder exponent h , which characterizes the signal's local regularity at each time point, where an h close to 0 has irregular trajectories (i.e., anti-persistent process) and a larger h (close to 1) has smoother ones (i.e., persistent process or long-range dependency). An h of 0.5 would be the cutoff between both differing signal processes. If the collection of h exponents has the same value for the whole signal, this signal is said to be monofractal. If on the other hand the signal has a distribution of varying h values, then this signal would be multifractal. Thus, a better way of estimating the signal's SI is with a multifractal analysis, which does not estimate the SI as a simple constant (as with the linear regression method above) but a whole function describing the collection of all Hölder exponents h .

6.3.3.1 Scale-Invariance and $1/f^\alpha$ Power Spectrum

We can characterize a scale-free signal by a self-similar process $x(t)$, at a scale a , with:

$$x(at) \approx a^H x(t) \quad (6.3)$$

Following this equality and if the Hurst exponent $H > 0$, a signal $x(t)$ would reproduce a similar process at all scales a , whether it is zoomed in or out, with each scale having a normalized amplitude given by the value of the exponent H . The analysis of such self-similar processes can be challenging due to their non-stationarity, but we can describe a subclass containing stationary increments, defined as $x_\theta(t) = x(t + \theta) - x(t)$ for a given time delay θ and $x_\theta(t) \approx x_\theta(0)$. Then replacing $x(t)$ with $x_\theta(t)$ reproduces the self-similar property. The statistical moments (or structure function $S_q(j)$) of these stationary increments can then be given by:

$$S_q(j) \stackrel{\text{def}}{=} E[|x_\theta|^q] \sim \theta^{qH}, \text{ for } q > -1 \quad (6.4)$$

For large time delays τ , the autocovariance of these increments behave as:

$$E[x_\theta(t - \tau)x_\theta(t)] \sim H\gamma\theta^2\tau^{\gamma-1}, \gamma = 2H - 1 \quad (6.5)$$

From here, the process will have one of 2 possible fluctuation types in the time series, according to the value of H (Flandrin, 1992). If H is between 0.5 and 1, then the process shows persistence or long-range dependency. If on the other hand H is between 0 and 0.5, then the process shows anti-persistence or more complexity. Furthermore, the PSD of the increment process will follow approximately a $1/f^\gamma$ behavior, while the power spectrum of its original signal $x(t)$ will follow approximately a $1/f^{\gamma+2}$, thus about $1/f^\alpha$ with $\alpha = 2H + 1$.

6.3.3.2 Multifractal analysis using the Wavelet Leaders approach

The Multifractal analysis was done using the freely-accessible *Wavelet Leader and Bootstrap based MultiFractal analysis* (WLBMF) Matlab toolbox, implementing the Wavelet Leaders multifractal formalism developed by Wendt et al. (2007).

This approach estimates the set of local Hölder exponents by estimating a local power law from a modified discrete wavelet transform (DWT) termed the Wavelet Leaders (Jaffard, 2004; Jaffard et al., 2006; Wendt & Abry, 2007; Wendt et al., 2007). Doing so gives a statistically robust and reliable way of estimating the multifractal spectrum.

We used the first 2 log-cumulants c_1 and c_2 calculated with this toolbox to describe the signal. These were referred here as the main Hölder exponent H_m (i.e., c_1), and the dispersion index D (i.e., c_2), that accounts for the multifractality of the process, i.e., the dispersion in Holder exponents. The scales j between 2 and 9 (corresponding to a range of frequencies going from 3.5 Hz to 901.5 Hz) were used, as well as moments of order q going between -5 and 5, using 49 bootstrap resamples of wavelet leaders. The mother wavelet chosen was Daubechies 4 (with 4 vanishing moments).

This work will consider a multifractal framework, with the quadratic expansion $\zeta(q) = qH_m + 1/2Dq^2$ to generalize the signal's SI. Thus, the goal is to find the most prevalent exponent H termed H_m and the dispersion D of these exponents around H_m . If $D = 0$, then the signal is monofractal: there is no dispersion, i.e., a single H exponent exists. If on the other hand $D < 0$ (D cannot be positive since $\zeta(q)$ needs to be convex), then the signal is multifractal and thus increases in complexity.

6.3.4 Statistical analysis

Mean values and standard deviations were calculated for each testing parameter. Statistical significance ($p < 0.05$) was determined with t-tests, either one-sampled (to determine

statistically negative D values), paired-sampled (between different conditions in the same group) t-tests using Matlab R2021a (MathWorks, Natick, MA, USA). Finally, we compared the morphologies of the rsERG frequency spectrums of normal and pathological subjects, by calculating the correlation coefficient (r^2 ; Matlab, $p < 0.05$). This was done only for the frequencies around the frequency peak (i.e., between 14.09 and 147.90 Hz).

6.4 Results

6.4.1 Attempt at modifying the frequency spectrum signature of the rsERG signal with the modulation of the luminous environment

In a first set of experiments, we aimed at determining whether the rsERG could be modulated by changes in the luminous environment. Results shown at Figures 6.3a-b reveal that retinal exposure to luminous backgrounds of differing wavelengths conceal an invariant peak in amplitude at ~ 90 Hz, following a rise which started at ~ 40 Hz. This invariance of the rsERG signal following exposure to different colored background conditions is also seen with the multifractal analysis in Figure 6.3c-d, where the H_m and D values are not statistically different from each other, for any of the tested conditions ($p > 0.05$). Of note, the dark (black) background seems to differ from the other conditions in Figure 6.3c-d, albeit not in a statistically significant way.

However, D being significantly different from 0 (and negative; Figure 6.3d; $p < 0.05$) in all test conditions confirms our use of the multifractal formalism. Furthermore, the H_m value stays ~ 0.65 for all conditions (Figure 6.3c), which is in the range of values categorizing a long-range dependence in the signal (i.e., when $H_m > 0.5$).

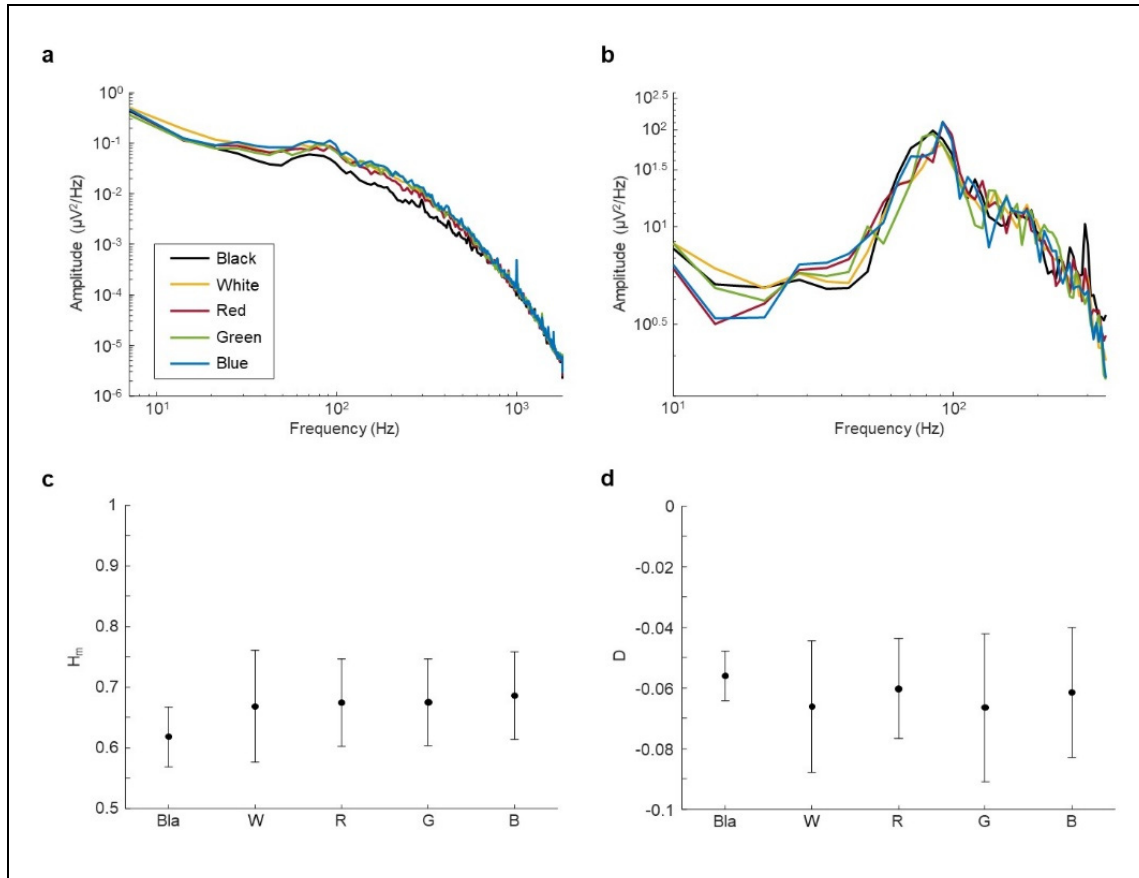


Figure 6.3 Comparing rsERGs at background light colors⁵

In a second set of experiments, we modulated the intensity of the background light both in light adaptation and following a period of dark-adaptation of 20 minutes, the results of which are shown in Figure 6.4. Again, the frequency spectrum shows a peak at ~ 90 Hz (see red arrow in Figure 6.4a), that does not change either with light intensity or retinal adaptation conditions (voir Figure A II-1 de l'ANNEXE II). Of note, contrary to changes in wavelength, changes in intensity of the background light had an effect on the H_m values (but not in the D values; not imaged) between some of the conditions tested, as shown in Figure 6.4b. In the light-adapted

⁵ Mean frequency spectrums of rsERGs obtained from different colored background lights at 30 cd.m^{-2} , i.e., black (no illumination; black tracings), white (yellow tracings), red (red tracings), green (green tracings) and blue (blue tracings). (a) Original mean frequency spectrums in log-log scale. (b) Modified spectrums (zoomed) in log-log scale, with the $1/f^\alpha$ background activity removed. (c,d) Multifractal analysis on the colored rsERG signals. (c) Main exponent H_m . (d) Dispersion index D

condition, only the 0 cd.m^{-2} and 1 cd.m^{-2} background light conditions differed ($p < 0.05$) between each other. For the dark-adapted conditions, the complete dark condition (0 cd.m^{-2}) differed ($p < 0.05$) with the 0.005 cd.m^{-2} and the 0.05 cd.m^{-2} background light conditions in both eyes. Finally, the data was not significantly different ($p > 0.05$) between OD and OS, in both the frequency spectrums and the multifractal analysis values.

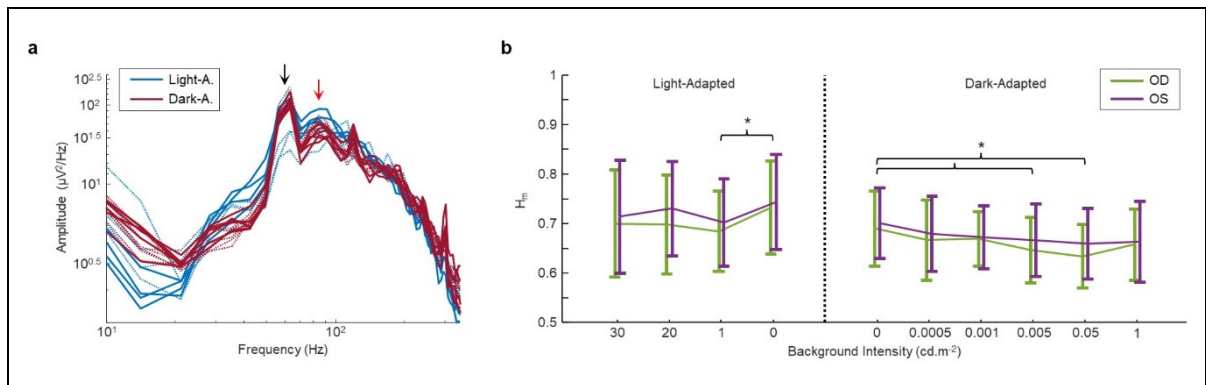


Figure 6.4 Comparing rsERGs at different background light intensities and retinal adaptation states⁶

6.4.2 The rsERG reveals intrinsic and induced retinal components in the fERG

As defined above, the rsERG differs from the fERG as the latter requires a flash of light to be visualized while the former does not; our claim being that the rsERG represents the intrinsic electrical signal generated by the retina. We therefore aimed at determining if, in the fERG, we could also identify this intrinsic component and, conversely, what part of the fERG is artificially created as a result of the use of a flash. At Figure 6.5 are compared light- (Figure 6.5a,c) and dark-adapted (Figure 6.5b,d) fERG and rsERG raw frequency spectrums, while in

⁶ (a) Modified (removed $1/f^\alpha$ background) and zoomed mean frequency spectrum depicted on a log-log scale for all light- (blue tracings) and dark-adapted (red tracings) rsERGs obtained from different background illuminations. For the detailed tracings for each illumination, see Figure A II-1 (de l'ANNEXE II). Of note, both eyes are shown separately, with OD shown in full lines and OS in dashed lines. The red arrow shows the 90 Hz peak, while the black arrow shows the 60 Hz contamination, which was greater in these recordings than in those from Figure 6.3. (b) The main exponent H_m , for both light- and dark-adapted rsERGs at different background light intensities, and for both eyes. Statistically significant differences ($p < 0.05$) between values in both eyes are shown with an asterisk (*)

Figure 6.5c-d the spectrums are shown without the $1/f^\alpha$ background activity in order to enhance the underlying periodic components.

In the light-adapted condition shown in Figure 6.5c, the ISCEV standard (McCulloch et al., 2015) photopic fERG (flash: 3 cd.s.m⁻², background light: 30 cd.m⁻²) was compared to the rsERG recorded while facing the 30 cd.m⁻² white light background. The green arrow points at the ~95 Hz (rsERG: 90.6±4.9 Hz; fERG: 98.9±6.5 Hz) components which is common to both retinal responses, while the red arrow points at a ~45Hz (45.2±5.4 Hz) seen only in the fERG response.

Figure 6.5d shows the ISCEV standard scotopic fERG (pure-rod response flash: 0.005 cd.s.m⁻²; mixed-response flash: 1 cd.s.m⁻², background light: 0 cd.m⁻²) compared to the 0 cd.m⁻² background light (total dark) rsERG. Similar to the light-adapted condition, the dark-adapted responses share a similar high frequency component (see green arrow) oscillating between ~75-90 Hz (rsERG: 83.5±10.3 Hz; fERG rod: 91.5±9.9 Hz; fERG mixed: 75.0±3.3 Hz), while the fERG signals also conceal another frequency component (see red arrows) at 15.9±1.9 Hz (pure-rod) and 25.0±1.7 Hz (mixed).

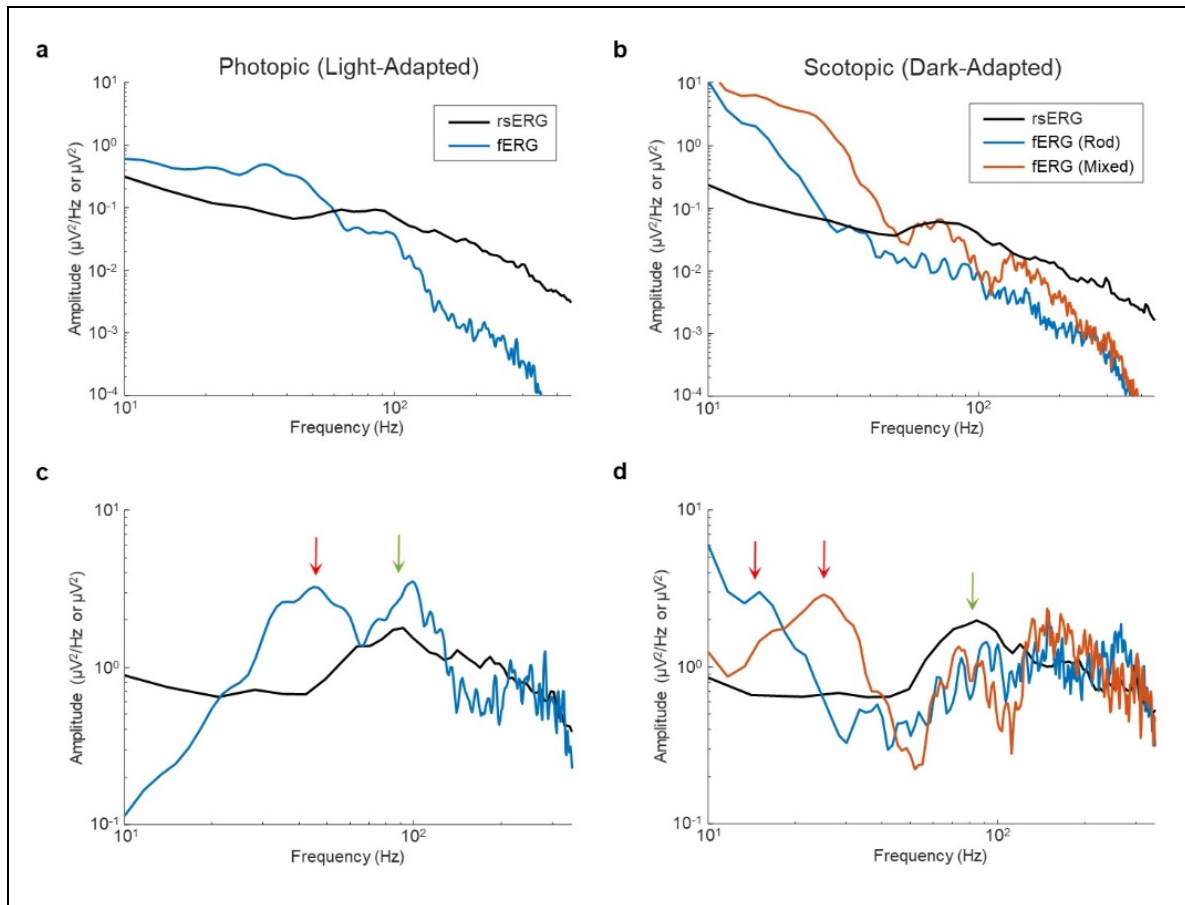


Figure 6.5 Comparing fERGs to rsERGs⁷

6.4.3 The effect of retinal disease on the rsERG

Finally, we recorded the rsERG in patients affected with known retinopathies, to assess whether it could be used to detect a disease state. Figure 6.6b-f shows 5 examples of data collected from patients affected with selected retinal pathologies (compared with normal subjects in Figure 6.6a). Patients' data is detailed in Tableau 6.1. To have a more complete picture of the retinal function of these patients, fERGs (which measures the retinal function

⁷ Mean frequency spectrums depicted on a log-log scale for light- (a,c) and dark-adapted (b,d) rsERG and fERG signals. Of note, the fERG signal amplitudes were divided by 10 for better visual comparisons in (a) and (b). (a,b) Original spectrums. (c,d) Modified spectrums (zoomed), with the $1/f^\alpha$ background activity removed. Red arrows show peaks at low frequencies (about 15-45 Hz) present only in the fERGs, while green arrows show peaks at higher frequencies (about 80-120 Hz) present in both rsERGs and fERGs

over its entire surface) and multifocal ERGs (mfERGs; giving a topographical assessment of macular function) were also recorded and analyzed. In order to better appreciate differences in the shapes of the rsERG frequency spectrums, these were normalized to the value at the first data point (i.e., 7 Hz), and a correlation was calculated between the rsERG spectrums of normal and diseased retinas. Interestingly, as shown in Figure 6.6, while the amplitudes of the fERGs gradually progress (Figure 6.6b-f) from normal to extinguished, the r^2 value of the rsERG varies in the opposite way [i.e., starting from a low value (at $r^2 = 0.31$) to progressively reach a closer to normal value (at $r^2 = 0.94$)].

Individual patient data also reveals interesting trends. In patients #1 and #2 (Figure 6.6b,c), the fERG responses are within the normal amplitude and peak time ranges. Similarly, the corresponding FFTs (Figure 6.6b,c-II) also yield a normal frequency distribution with key frequency components present in both responses (see red and green arrows). In contrast, the rsERG frequency spectrums (Figure 6.6b,c-III) differ markedly from normal, as reflected with the low r^2 values (Patient #1: $r^2 = 0.31$; Patient #2: $r^2 = 0.32$). This change in morphology is most obvious with Patient #2 (Figure 6.6c-III), where the 40 Hz trough that normally precedes the 90Hz peak is lacking, thus making the latter less prominent. Patient #2 also has a reduced macular function as seen with the low mfERG amplitude (Figure 6.6c-IV), while Patient #1 also had an altered mfERG response, with individual waveforms presenting a noisy aspect (voir Figure A II-2b de l'ANNEXE II), resulting in patches of low amplitude on the 3D plot in Figure 6.4b-IV.

The other 3 patients (#3-5) all had significantly reduced fERGs (see Figure 6.6d,e,f-I), resulting in significantly reduced amplitudes (by 1 to 2 log-units) of their FFT frequency spectrums (Figure 6.6d,e,f-II). In contrast, while the rsERGs of Patients #4 and #5 were within the normal range in amplitude and morphologies (as evidenced with the high r^2), that of Patient #3 (Figure 6.6d-III) was significantly different from normal, both in rsERG frequency spectrum amplitude (significantly below the normal limits), and its aperiodic component (i.e., $1/f^\alpha$ background activity). This patient also had a nearly extinguished mfERG (Figure 6.6d-IV), while subjects #4 and #5 had a preserved foveal peak (Figure 6.6e,f-IV). However, all r^2 values showed a

high level of correlation ($r^2 > 0.7$), meaning that the morphologies of these patients' rsERG frequency spectrums were similar to that of the normal population, with a small trough at about 40 Hz and a peak at about 90 Hz (see Figure 6.6d,e,f-III).

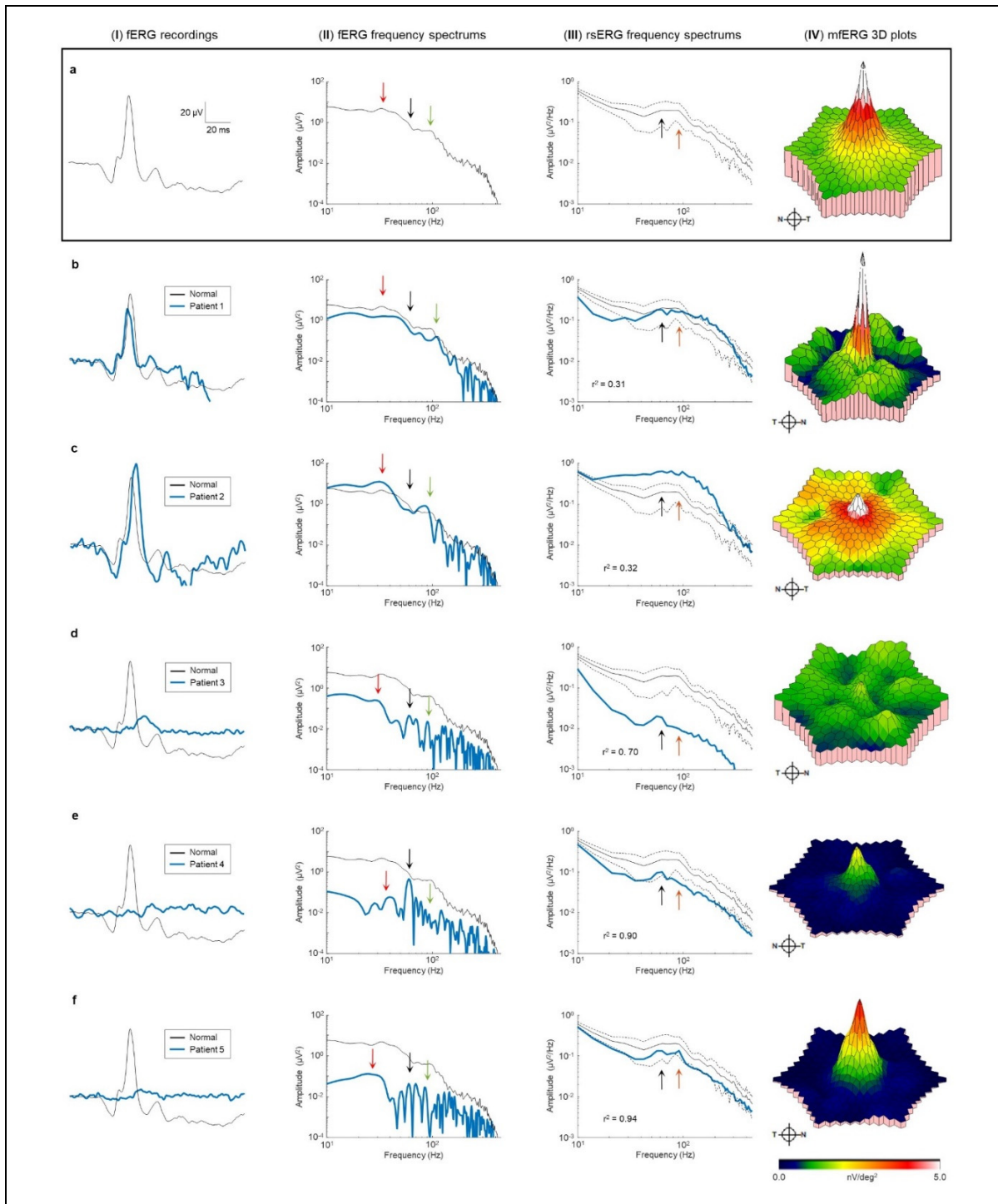


Figure 6.6 Pathological cases and the rsERG⁸

⁸ Examples of pathological cases (blue traces) compared to normal subjects (black traces). Row (a) shows examples of normal data, while each subsequent row (b-f) shows a different patient, with their details found in

6.5 Discussion

The purpose of this study was to develop a method to record and analyze the resting-state ERG (or rsERG) which is defined as the intrinsic (or spontaneous) electrical activity generated by the retina. The rsERG thus contrasts with the better-known flash ERG (or fERG) in that the former does not rely on a synchronizing stimulus (such as a flash of light) for its production while the latter does. Thus, the rsERG parallels the rsEEG in that both signals are obtained without use of tasks or stimuli to generate a response but rather assess the intrinsic/endogenous neuronal activity (Babiloni et al., 2020; Li et al., 2020; Snyder & Raichle, 2012).

Given that the rsERG does not have a clearly distinguishable waveform like the fERG, we opted for spectral analysis approach similar to that used in EEG (Donoghue et al., 2020; Voytek, Kayser, et al., 2015; Zorick & Mandelkern, 2013). Donoghue et al. (2020) showed that both periodic and aperiodic components need to be extracted from the frequency spectrums of biopotentials. The periodic components, which are defined as peaks in specific frequency bands of the EEG, are usually associated to physiological, cognitive or behavioral activities (Engel, Fries, & Singer, 2001; Voytek, Kayser, et al., 2015). On the other hand, the aperiodic component represents the underlying background activity which recruits wider frequency bands and whose power decreases with increasing frequency, following a $1/f^\alpha$ power law dynamic. This activity is said to reflect a balance between excitatory and inhibitory neuronal activities (Gao, Peterson, & Voytek, 2017; Molina et al., 2020), which can change with age (Voytek, Kramer, et al., 2015), but also with cerebral activity, cognitive or motor (B. J. He, 2014; Miller, Sorensen, Ojemann, & den Nijs, 2009). As with the brain, inhibitory and

Tableau 6.1. The first column (I) shows the ISCEV standard photopic fERG (flash: 3 cd.s.m⁻², background light: 30 cd.m⁻²) recordings, with the associated frequency spectrums shown in the second column (II). The light-adapted 30 cd.m⁻² white background light rsERG frequency spectrums are shown in the third column (III), with the normal subject mean $\pm$ standard deviations shown in black dashed lines. The last column (IV) shows the mfERG 3D plots, with the full mfERG data shown in Figure A II-2 (de l'ANNEXE II). Black arrows show the 60Hz component. Red arrows show the fERG slow component. Green arrows show the fERG fast component. Orange arrows show the rsERG 90Hz fast component. The r^2 value between the normal and pathological rsERG frequency spectrums are shown on the bottom left corner of each figure. All r^2 values were significant ($p < 0.05$)

excitatory activities also exist in the retina, most notably the ON-OFF pathway (Light onset/offset responses) (Gauvin et al., 2017; Howarth, 1961). This aperiodic component is not solely described by a single scaling exponent α (as our multifractal D value was found to be significantly different from 0 in all conditions), but rather by a range of such exponents which reflect the changing power laws present in the frequency spectrum, hence our use of a multifractal analysis.

In our first set of analysis, we found that irrespective of the background illumination to which the retina was exposed, a 90 Hz frequency peak remained nearly invariable, as evidenced at Figure 6.3a-b and Figure 6.4a, where the different frequency spectrums are overlapped. This either suggests that this periodic component is the frequency signature of all rsERGs, irrespective of how they are generated or that the recording conditions that we tested were not distinct enough to generate significantly different frequency peaks, should this concept exist. It is however of interest to note that the results obtained from our selected patients would suggest that the periodic component of the rsERG can vary as a result of a given retinal disease process. The latter finding would support a diagnostic value to the rsERG. It is of interest to note that this high frequency component of the rsERG is also observed in the frequency spectrums of the photopic and scotopic fERG (Figure 6.5). Given its alleged intrinsic nature, this would suggest that the flash stimulus is not essential to the presence of this high-frequency activity in the fERG response. In contrast, our demonstration that the low-frequency component of the fERG (which is absent in the rsERG) varies with flash intensity (increasing the flash intensity increases the peak frequency), would suggest that the latter is a man-made (i.e., artificial) fERG component (i.e., flash-induced; see Figure 6.7 for explanatory illustration).

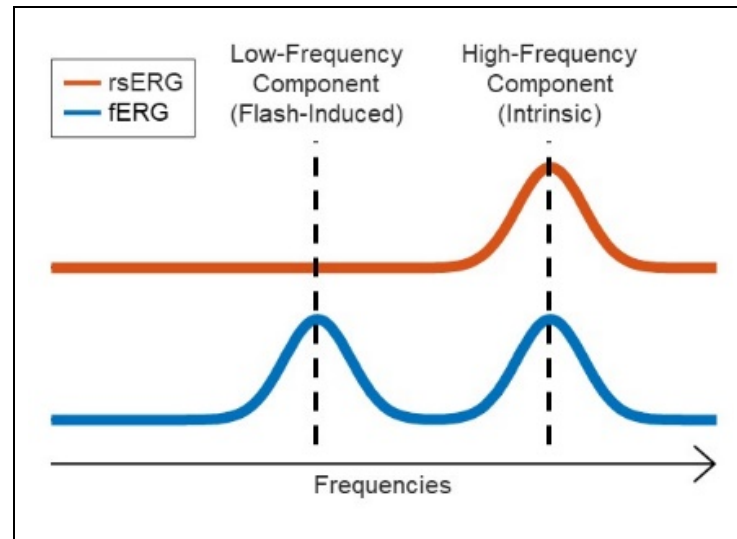


Figure 6.7 rsERG vs fERG representation⁹

Our results further revealed that the different luminous environment tested altered only the aperiodic component of the rsERG of some conditions compared to dark (no light; see Figure 6.4b). Adding only a small quantity of light can modify the aperiodic component of the rsERG, while adding a larger amount will revert this effect. The latter would suggest a modulatory effect of light on the aperiodic component, a feature possibly associated with the ON-OFF paradigm; a concept in line with the behavior of the aperiodic component of the EEG which is said to be a reflection of the balance between excitation/inhibition (i.e., ON-OFF) activities (Gao et al., 2017; Molina et al., 2020).

Finally, our brief survey of pathological cases revealed that combining the recording of the rsERG with the fERG could yield significant information given that they are not always similarly affected by pathology. We found that when the mfERG was almost extinguished, the aperiodic component of the rsERG was also abnormal, while normal or even residual macular function (i.e., only central rings of the mfERG remaining) was associated with normal rsERGs. Of note, it is at the level of the fovea that we find the highest density of cone photoreceptors (Curcio et al., 1990). We claim that this peak in photoreceptor density, combined with the 1-

⁹ Illustration of the intrinsic (high-frequency) and induced (low-frequency) components in the fERG and rsERG

1-1 ratio between cone-bipolar cells-ganglion cells observed at the fovea (Bringmann et al., 2018), generates an electric dipole moment of a magnitude significantly larger than that measured (for the same surface unit) anywhere else in the retina, thus explaining the higher contribution of the fovea to the genesis of the rsERG compared to the rest of the retina. The latter concept needs however to be further investigated.

CHAPITRE 7

DISCUSSION GÉNÉRALE

Les standards ISCEV (McCulloch et al., 2015) sont plutôt exhaustifs pour ce qui est de l'acquisition du signal ERG, en standardisant les électrodes, la stimulation (incluant la durée, la fréquence, la longueur d'onde et l'intensité du flash), l'adaptation rétinienne (incluant sa durée et l'intensité de la lumière d'arrière-plan), la bande passante d'enregistrement, le positionnement du sujet, etc. Par contre, les recommandations sont limitées pour ce qui est de l'analyse du signal et mentionnent seulement l'amplitude et la latence comme mesures suggérées, et ce pour les ondes *a* et *b* seulement, en excluant ainsi les OPs. Il a été démontré par Gauvin et al. (Gauvin et al., 2014) que se restreindre à ces deux mesures limite aussi le pouvoir diagnostique de l'ERG. En effet, puisque le signal de l'ERG est composé d'ondes ayant des fréquences et des latences spécifiques et connues, l'analyse dans le plan temps-fréquences est tout-à-fait appropriée, par exemple en utilisant la DWT. Puisque l'étendue des fréquences composant les ondes des ERGs est connue, il est pertinent d'utiliser la DWT pour extraire les informations précises du signal (Gauvin et al., 2015), ce qui revient aussi à le débruiter (Mallat, 1999, 2009), tel que présenté dans le deuxième article afin d'améliorer la performance de la reconstruction. Ainsi, bien caractériser la composante périodique de l'ERG permet de mieux extraire l'information pour une meilleure utilisation clinique de ce signal, tel que souligné dans le premier article. Par contre, il ne faut pas sous-estimer l'importance de la composante apériodique, dont la mesure par l'exposant de Hölder (sur l'ERG photopique) a été démontrée comme étant plus rapide, d'environ 8 ans comparé aux mesures traditionnelles, pour la détection des rétinites pigmentaires (Gauvin, Chakor, et al., 2016). Non seulement cette composante apériodique est importante pour l'ERG évoqué, mais aussi pour l'analyse de l'ERG au repos puisque que seulement cette composante varie avec l'intensité de la luminosité, tel que démontré dans le dernier article.

Il y a plusieurs façons d'améliorer la caractérisation des composantes périodiques et apériodiques de l'ERG, qui pourrait avoir un impact sur le pouvoir diagnostique de celui-ci.

Cette thèse s'est concentrée sur deux grandes approches, soit : 1- améliorer la localisation de la composante périodique par l'augmentation du nombre d'électrodes et la résolution du problème inverse, et 2- évaluer ces composantes sur l'activité rétinienne au repos (avec le rsERG), alors qu'elles sont normalement évaluées sur l'ERG évoqué.

7.1 Le cas spécifique de l'analyse des OPs

Même pour l'ERG flash standard utilisé en clinique, extraire des composantes périodiques spécifiques du signal demeure un défi. C'est le cas pour les OPs, où un flou persiste quant à leur extraction et leur analyse dans les standards (McCulloch et al., 2015). Ceci crée une grande variation dans les articles portant sur le sujet, qui peuvent même omettre de mentionner comment ceux-ci ont été analysés (Gauvin, Dorfman, et al., 2016). Pourtant, ceux-ci sont importants dans le diagnostic de certaines pathologies où ils sont considérablement réduits, telles la rétinopathie diabétique (Kizawa, Machida, Kobayashi, Gotoh, & Kurosaka, 2006; Wachtmeister, 1987) et l'occlusion de la veine centrale de la rétine (CRVO) (Takei et al., 1993; Wachtmeister, 1987). Le premier article de cette thèse critique la présence de ce flou dans les standards, en démontrant l'impact de l'utilisation de différents filtres sur la réponse et en proposant une méthode pour choisir le filtre optimal. À la lumière de ce qui a été démontré ici, les standards ISCEV devraient au minimum exiger des auteurs d'indiquer toute l'information relative au filtrage des OPs, ce qui permettrait la réplication et la comparaison des données entre cliniques et laboratoires. Au mieux, ils pourraient recommander une méthode particulière, comme celle proposée dans le premier article pour extraire les OPs.

Bien que cet article ait démontré une façon de choisir un filtre optimal pour extraire le signal des OPs présent dans une certaine bande spectrale et ensuite de l'analyser dans le temps, cette approche n'est pas nécessairement la meilleure pour observer et mesurer cette composante périodique du signal ERG. En effet, puisque les OPs possèdent une signature fréquentielle et une latence spécifique (comme les ondes *a* et *b*), l'analyse dans le plan temps-fréquences est plus appropriée. C'est ce que Gauvin et al., (Gauvin, Dorfman, et al., 2016) ont démontré dans leur analyse des OPs par la DWT, qui donne des valeurs similaires à celles obtenues sur le

signal dans le domaine du temps, tout en étant beaucoup plus reproductibles. Réduire la variabilité des mesures de l'ERG d'une population normale permet alors de mieux détecter des ERGs pathologiques, puisqu'il nécessite une moins grande différence pour être considéré comme anormal. Ainsi, la DWT permet une meilleure caractérisation des composantes périodiques spécifiques de l'ERG, en offrant moins de variabilité, même en présence de fort bruit (Gauvin et al., 2014).

7.2 L'imagerie fonctionnelle de la rétine

L'imagerie fonctionnelle de la rétine peut être réalisée en modifiant l'enregistrement de l'ERG de deux façons. Il est possible d'utiliser une seule électrode active, mais un stimulus ayant un motif permettant d'enregistrer sélectivement l'activité de différentes zones de la rétine (Davey et al., 1988b), comme avec le mfERG (Hoffmann et al., 2021; Sutter & Tran, 1992). Alternativement, il est possible d'utiliser plusieurs électrodes placées autour de l'œil, mais un stimulus plein-champ, afin de permettre la résolution du problème inverse qui permet de cartographier cette activité rétinienne (Davey et al., 1988a), comme avec le maERG.

Avant les travaux réalisés dans cette thèse, seulement la première option (avec le mfERG) était possible, mais celle-ci se limitait seulement à l'imagerie de la région maculaire et seulement pour la fonction résultant des cônes (photopique) (Hoffmann et al., 2021). Actuellement, en clinique, il n'existe pas de méthode permettant l'imagerie fonctionnelle de l'ensemble de la rétine (jusqu'à l'*ora serrata*).

Ainsi, la seconde option présentée plus haut visant à augmenter le nombre d'électrodes semble une bonne option pour corriger ces lacunes, et c'est celle-ci qui a été choisie dans cette thèse pour créer le nouveau paradigme d'acquisition qu'est le maERG. C'est aussi l'option qui fut étudiée par van Schijndel et al. (Van Schijndel et al., 1997), où l'activité de la rétine stimulée par un ERG scotopique focal avec 10° d'angle visuel était reconstruite. En utilisant 8 électrodes cutanées, un modèle BEM de la tête complète et la résolution du problème inverse par LORETA, ils ont reconstruit la topographie de l'activité de la rétine, qui était active sur toute

la zone illuminée par l'ERG focal. Certains de ces aspects sont similaires au travail présenté ici, tels que le type de modèle et la méthode de reconstruction utilisée. Par contre, l'article au CHAPITRE 5 présente des différences majeures et quelques analyses supplémentaires. En effet, contrairement à ces auteurs, notre étude visait à identifier un scotome sur la rétine, et donc à imager une zone inactive sur un arrière-plan actif, puisque le but ultime est d'utiliser cette technique en clinique pour détecter des scotomes. De plus, l'article de van Schijndel et al. (Van Schijndel et al., 1997) ne modélise pas seulement l'œil, mais toute la tête, probablement en raison de l'emplacement de leurs électrodes cutanées qui étaient relativement loin de l'œil. Ce n'est pas le choix que d'autres chercheurs (Davey et al., 1988a; Doslak et al., 1981; Job et al., 1999; Singh, Logan, & Gilmartin, 2006) ont fait pour créer un modèle pour résoudre le problème direct (ou dans notre cas le problème inverse). En effet, modéliser seulement l'œil est beaucoup moins complexe à réaliser en clinique, puisque celui-ci varie moins entre les sujets qu'un modèle de la tête complète. Il est difficile de déterminer si un modèle de la tête complète pourrait offrir une reconstruction significativement meilleure, car aucune mesure n'est établie pour quantifier la justesse de reconstruction dans l'article de van Schijndel et al. (Van Schijndel et al., 1997). C'est d'ailleurs une lacune qui a été corrigée dans notre article (Gauthier, Brassard-Simard, Gauvin, Lachapelle, & Lina, 2021), puisque nous mesurons l'aire sous la courbe ROC de nos différentes simulations. Finalement, notre étude permet d'ajouter plus d'électrodes (33 contre 8), ce qui peut améliorer la résolution et la précision de la reconstruction, comme c'est le cas pour l'EEG, où un nombre minimum de 64 électrodes est jugé nécessaire en clinique (Lantz, Grave de Peralta, Spinelli, Seeck, & Michel, 2003; Ryyanen, Hyttinen, & Malmivuo, 2004).

L'ajout d'électrodes n'est pas seulement bénéfique pour faire une reconstruction avec le problème inverse, mais pourrait aussi être utilisé pour détecter une zone générale de baisse d'activité. C'est ce qu'a démontré un groupe de recherche (Derafshi et al., 2017; Kunzer, Derafshi, & Hetling, 2021), avec leur lentille multi-électrodes, utilisée pour cartographier les potentiels sur la cornée selon l'activité obtenue à chaque électrode, permettant ainsi de déterminer si une large zone était inactive. En effet, puisque chaque électrode échantillonne une zone différente, chaque électrode peut être indépendamment affectée par des dommages

localisés sur la rétine, permettant d'identifier des zones générales plus ou moins endommagées. Le simple fait d'avoir trouvé une façon d'ajouter des électrodes pour l'enregistrement est donc un gain en soi lorsqu'on essaie d'améliorer ou d'ajouter de l'information clinique en ERG. De plus, leur technique a l'avantage de ne pas avoir besoin de la coopération du sujet pour enregistrer l'ERG, alors que dans notre cas, celui-ci doit poser le regard toujours dans la bonne direction. Par contre, ce n'est pas certain que les électrodes soient positionnées assez loin les unes des autres pour permettre la résolution du problème inverse, car ils n'échantillonnent que les potentiels sur la cornée.

Comme mentionné, l'utilisation du maERG peut être plus difficile en clinique car il exige une plus grande coopération des sujets/patients. Il est aussi nécessaire que le sujet ait une bonne acuité visuelle pour repérer dans le fond du Ganzfeld la cible (un point rouge) nécessaire pour avoir le bon angle de regard pour l'enregistrement. Ceci pourrait être remédié avec l'utilisation d'un oculomètre pour vérifier la position exacte du regard. Cet outil aiderait également à la précision de la reconstruction. Encore plus simplement, si un sujet a un problème maculaire, l'utilisation du mfERG pourrait être plus bénéfique pour le patient, puisque celui-ci a une meilleure résolution que notre maERG pour cette région.

7.3 La réponse intrinsèque de la rétine, mesurée par le rsERG

L'EEG est un signal qui peut être évoqué, enregistré pendant l'exécution d'une certaine tâche ou provoqué par un stimulus, ou alors non évoqué, enregistré au repos. En ophtalmologie, un exemple d'EEG évoqué est le potentiel évoqué visuel (VEP) (Odom et al., 2016), un signal enregistré par une électrode placée sur le crâne, à l'arrière de la tête (c.-à-d. près du cortex visuel). Celui-ci peut être évoqué soit par un flash de lumière ou par un stimulus à motif quadrillé. L'analyse de ce potentiel évoqué (ou *event-related potential*; ERP) est alors très similaire à celui de l'ERG flash (ou aux autres signaux ERP de l'EEG) (Li et al., 2020), c.-à-d. des mesures d'amplitude et de latence des ondes, essentiellement. Fait à noter, il est intéressant de faire ce parallèle ici entre les signaux évoqués du cerveau et de la rétine, étant

donné leurs similitudes en ce qui concerne leur fonction et de leur cytoarchitecture (Dowling, 1987).

Par ailleurs, il est possible d'enregistrer l'EEG sans utiliser de tel stimulus pour en étudier l'activité intrinsèque du cerveau, c.-à-d. enregistrer l'EEG au repos. Au moment de cette écriture, une recherche rapide sur PubMed renvoi plus de 3200 résultats sur le *resting-state EEG* (rsEEG), avec une forte augmentation du nombre de publications vers le début des années 2000. Les travaux de ce domaine ont permis d'établir la présence d'un mode de fonction de certaines zones du cerveau dont l'activité est augmentée au repos (ou réduite par l'exécution de tâches), nommé *default mode network* (DMN) (Cabral, Kringelbach, & Deco, 2014; Fox et al., 2005; Mazoyer et al., 2001; Raichle et al., 2001; Snyder & Raichle, 2012). En neurologie, le signal rsEEG ou le DMN peuvent être affectés de plusieurs façons, entre autres par l'épilepsie (Centeno & Carmichael, 2014; Dharan et al., 2021; Faiman, Smith, Hodsoll, Young, & Shotbolt, 2021), la maladie d'Alzheimer (Babiloni et al., 2021), l'autisme (Neuhaus et al., 2021; Wang et al., 2013), la schizophrénie (Newson & Thiagarajan, 2018), des traumatismes crâniens (Conley et al., 2018), et plusieurs autres (Newson & Thiagarajan, 2018; Snyder & Raichle, 2012). Ces changements du signal au repos de certaines maladies psychiatriques sont particulièrement intéressants, vu les récentes recherches menées sur le signal fERG pour en identifier des biomarqueurs de trouble psychiatriques (Lavoie, Maziade, & Hébert, 2014). Ceci nous pousse alors à nous demander : est-ce qu'enregistrer un ERG au repos ne serait pas aussi une bonne ou même une meilleure façon de détecter certains de ces troubles?

Avant le début des travaux réalisés dans cette thèse, il n'y avait pas d'équivalent en ERG, permettant de s'affranchir du flash. C'est exactement le contenu du troisième article, qui propose une nouvelle technique d'enregistrement de l'ERG au repos. Deux résultats sont particulièrement notables ici. Premièrement, son analyse a permis d'identifier une composante fréquentielle intrinsèque dans la rétine, partagée avec le fERG (évoqué), alors que ce dernier possède des composantes fréquentielles plus lentes, purement fabriquées par le stimulus utilisé. Deuxièmement, l'ERG au repos semble offrir une information supplémentaire sur l'état pathologique de la rétine et pourrait donc avoir une valeur diagnostique. En effet, dans notre

étude, certains exemples de pathologies montrent des anomalies au fERG alors que les rsERG sont normaux, alors que lorsque le mfERG est plus sévèrement atteint, le rsERG l'est aussi. Comme mentionné dans l'article, ceci pourrait suggérer une forte importance de l'activité maculaire dans le signal rsERG, potentiellement relié à la forte densité de cônes et autres cellules rétiniennes dans cette région qui sont présents dans un ratio de 1:1:1 (cônes : cellules bipolaires : cellules ganglionnaires) à la fovéa (Bringmann et al., 2018). En revanche, plusieurs cônes ou bâtonnets convergent vers ces dernières cellules dans la rétine périphérique, ce qui peut alors expliquer qu'elles aient un moins grand poids dans ce signal. En effet, deux patients ayant un mfERG où seulement la région centrale (fovéale) était encore active (donc pas d'activité ailleurs) montraient toujours un rsERG normal.

CONCLUSION

Cette thèse avait pour objectif général d'améliorer l'utilisation de l'ERG et son pouvoir diagnostique de plusieurs façons, afin de moderniser son utilisation à un niveau similaire à ce qui se fait actuellement en EEG. Les résultats de cette thèse sont multiples, et permettent d'améliorer et d'augmenter la quantité l'information acquise par l'ERG, entre autres en augmentant le nombre d'électrodes utilisées et en s'affranchissant du flash de lumière, permettant un meilleur suivi des pathologies rétinienne.

Les objectifs spécifiques de cette thèse étaient à la fois d'introduire des techniques d'analyse du signal plus avancées (déjà utilisées en EEG), de concevoir une technique pour cartographier l'activité rétinienne et de concevoir une technique pour mesurer l'activité rétinienne au repos. Ceux-ci furent atteints principalement à travers l'introduction des nouveaux ERG multi-angulaire et ERG au repos – l'hypothèse étant que ceux-ci amélioreraient la valeur clinique de l'ERG pour le diagnostic précoce des rétinopathies. En effet, permettre de localiser des scotomes et faire un suivi de ceux-ci a une valeur diagnostique incontestable. De plus, le dernier article a démontré qu'il serait bénéfique d'ajouter l'ERG au repos, puisque celui-ci n'est pas affecté par les pathologies de la même façon que l'ERG flash ou l'ERG multi-focale. Finalement, l'APPENDIX B fait la liste de tous les articles, présentations et prix qui ont été réalisés ou obtenues durant cette thèse.

Chaque article (ou chapitre ici) présentait des résultats spécifiques et des progrès réalisés pour cette thèse, mais comportaient aussi quelques limites (dont des pistes de solutions sont proposées dans le prochaine chapitre RECOMMANDATIONS):

- 1) Le premier article a déterminé quel filtre serait idéal pour les OPs, tout en proposant une méthode pour choisir le meilleur.

Limites : Celui-ci s'est limité aux principaux filtres analogues, ignorant ainsi les façons digitales de filtrer les signaux. Le filtre optimal établi est donc choisi seulement entre les filtres présentés dans l'article.

- 2) Le deuxième article a proposé une méthode pour enregistrer plusieurs ERGs, tout en limitant le nombre total de vraies électrodes autour de l'œil. Il a aussi proposé un modèle de l'œil qui peut être utilisé pour résoudre les problèmes direct et inverse, tout en démontrant la faisabilité de l'imagerie fonctionnelle de la rétine sur 180°.

Limites : Malheureusement, l'article établit qu'un SNR élevé est nécessaire pour une reconstruction de l'activité de la rétine adéquate (qui reproduit correctement la topographie de la fonction rétinienne). Pour l'instant, ceci limite ce qui peut être fait en clinique, étant donné le faible SNR obtenu par les électrodes cutanées utilisées dans l'article. De plus, une bonne coopération du sujet est nécessaire pour l'instant, afin de permettre de fixer les bonnes cibles durant l'examen.

- 3) Le troisième article a proposé une méthode pour s'affranchir du flash de lumière et d'enregistrer l'ERG au repos, mesurant ainsi la réponse intrinsèque de la rétine. Cet article permet de mettre en évidence quelles composantes proviennent du stimulus lors de l'enregistrement du fERG, en plus de démontrer la pertinence de l'enregistrement du rsERG en clinique, pour le diagnostic de pathologies.

Limites : La grande variation des mesures entre les sujets normaux limite la possibilité de détecter des variations, soit avec les conditions d'illumination ou avec les sujets pathologiques. De plus, la petite quantité de sujets pathologiques examinés ici ne nous permet pas pour l'instant de conclure sur l'effet réelle de ces pathologies sur le signal de repos.

RECOMMANDATIONS

Finalement, pour ceux qui souhaitent continuer le travail avancé dans cette thèse, voici quelques recommandations:

- 1) Pour éliminer la dépendance à la coopération du sujet au test maERG, au lieu de regarder un point présent à un angle précis, il pourrait être utile d'utiliser des positions aléatoires du regard (c.-à-d. le sujet regarde où il veut) combinées à un oculomètre pour calculer cette position du regard, qui serait ajustée dans le modèle.
- 2) Pour avoir un meilleur SNR qu'avec des électrodes cutanées, il serait préférable d'utiliser une électrode qui a un contact direct avec l'œil, mais qui ne bouge pas avec le regard de l'œil. Ceci pourrait être une électrode fixée à la paupière, pour empêcher le déplacement, mais qui entre aussi en contact avec l'œil, telle une électrode HK-loop (Hawlina & Konec, 1992). Le défi ici est de trouver une électrode permettant plusieurs enregistrements indépendants, tout en étant confortable et sécuritaire pour le sujet.
- 3) Si une technique d'enregistrement avec un meilleur SNR est développée, alors il devient important de tester cette technique chez une population clinique, ou même chez un modèle animal, où un scotome pourrait être créé et vérifié, sur des régions variées et ayant des grosseurs différentes.
- 4) Pour une utilisation clinique, le modèle de l'œil pourrait être modifiable selon la personne pour inclure des aspects tels que la grosseur ou la longueur axiale de l'œil, pour améliorer la qualité de la reconstruction.
- 5) Comme le signal rsERG est nouveau, plus d'étude doivent être faites pour comprendre les mécanismes à son origine. Par exemple, est-ce que l'hypothèse d'une forte importance de l'activité maculaire sur le signal est bonne? Est-ce qu'il y a des conditions pour lesquelles la composante intrinsèque à haute fréquence diffère? Quelles pathologies rétinienne peuvent le moduler? Qu'en est-il des troubles psychiatriques? La nature novatrice et exploratoire de cet article présenté dans le CHAPITRE 6 peut engendrer plusieurs questions qui n'étaient pas dans le cadre de cette thèse, mais qui pourraient être intéressantes à poser dans des travaux futurs.

ANNEXE I

FIGURES SUPPLÉMENTAIRES DU DEUXIÈME ARTICLE PRÉSENTÉ AU CHAPITRE 5

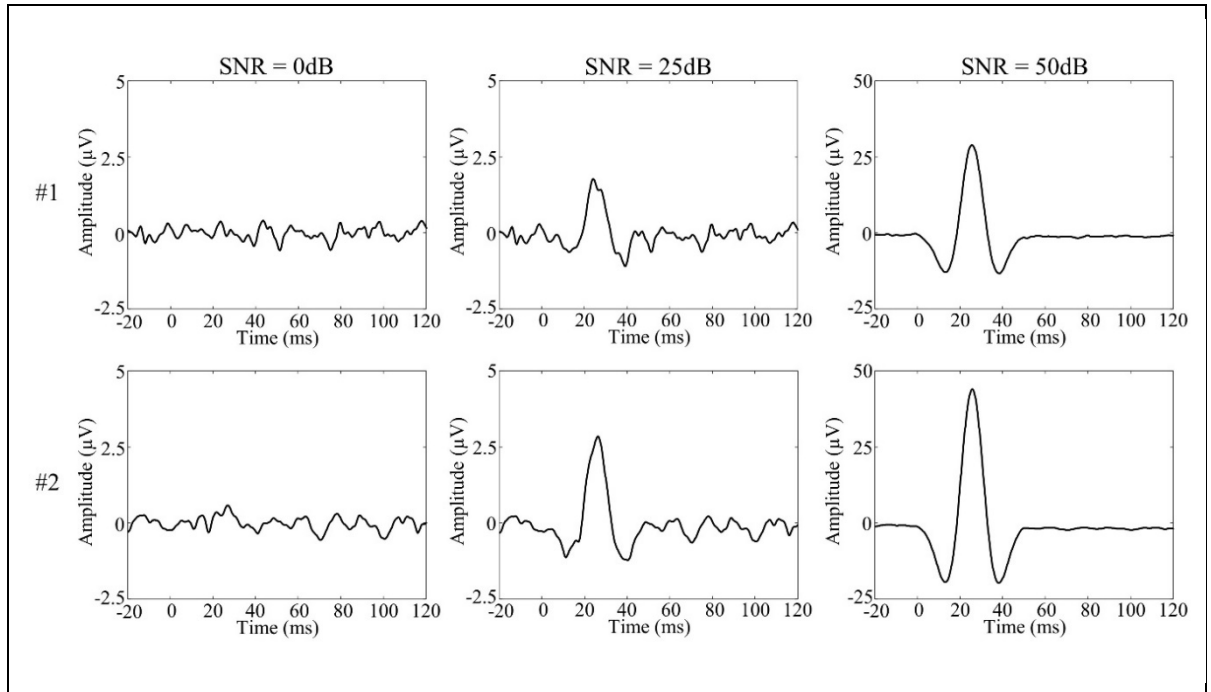


Figure A I-1 Examples of 2 simulated signals (#1 and #2) obtained at the electrodes for different SNR levels

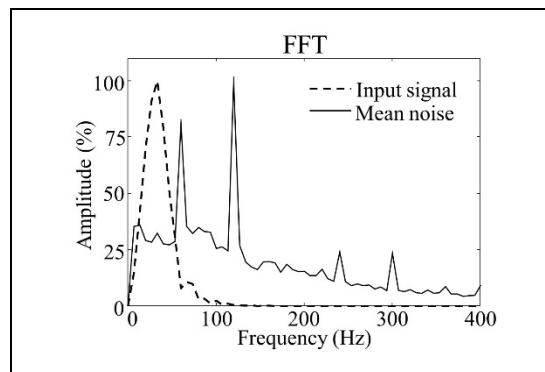


Figure A I-2 FFT of the input wavelet signal and the mean FFT of the maERG noise, following our previously published method (Gauthier et al., 2019; Gauvin et al., 2014). The major peaks seen are 60 Hz contaminations in the signal (at 60 120 240 and 300 Hz)

ANNEXE II

FIGURES SUPPLÉMENTAIRES DU TROISIÈME ARTICLE PRÉSENTÉ AU CHAPITRE 6

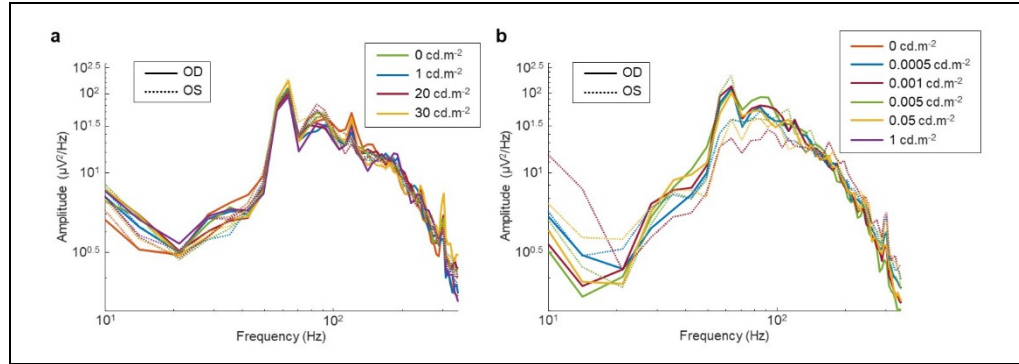


Figure A II-1 Detailed light- and dark-adapted rsERG frequency
spectrums¹⁰

¹⁰ Modified (removed $1/f^\alpha$ background) and zoomed mean frequency spectrums depicted on a log-log scale for light- (a) and dark-adapted (b) rsERGs obtained from different background illuminations, in both eyes (OD and OS)

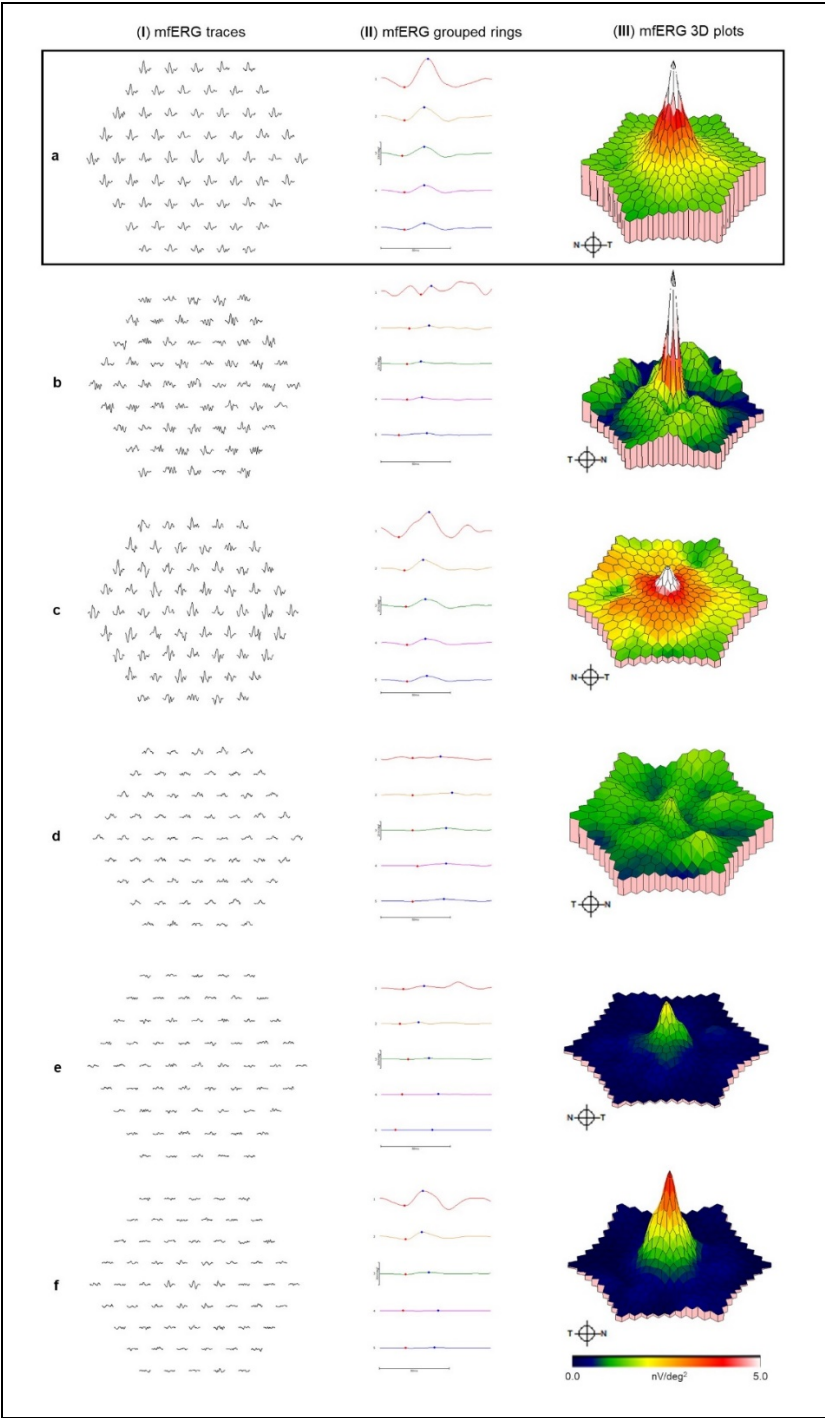


Figure A II-2 Detailed mfERGs of all patients. mfERGs of the pathological cases shown in Fig. 4 and Table 1¹¹

¹¹ Row (a) shows an example of a normal subject, while each subsequent row (b-f) shows a different patient, as in Fig. 4. Columns show data as follows: (I) mfERG traces; (II) mfERG group tracings for each ring; (III) mfERG 3D plots

APPENDICE A

FEATURED ARTICLE IN IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING OCTOBER ISSUE

To objectively assess retinal function, ophthalmologists use the electroretinogram (ERG): the electrical signal produced by the retina in response to a flash of light. However, because it uses a single electrode and a full-field stimulus, only a global signal is obtained, thus preventing the localization of retinal dysfunction or damage. To overcome this limitation, this work aims at establishing a new recording protocol where the number of recording electrodes is increased without encumbering the limited area around the eye. To achieve this goal, we placed 3 real electrodes around the eye, and combined this with 11 gaze positions thus generating 33 virtual electrodes which permitted the recording of 33 different derivations of the ERG signal. We named this novel ERG recording protocol the multi-angular ERG (or maERG). With these varying recordings and using a realistic electrophysiological and anatomical eye model, we reconstructed the retinal activity which would have produced the 33 maERG signals by solving the inverse problem.

To assess feasibility and accuracy of our technique, we simulated diseased retinas with central or peripheral scotomas of varying sizes, as well as varying levels of noise added to our simulated signals. With these simulated signals, two inverse problem-solving methods were compared in this study, where we found that the low-resolution brain electromagnetic tomography algorithm (LORETA) performed better at correctly reconstructing the scotoma than the Minimum Norm Estimate (MNE) algorithm. With LORETA, we established a signal to noise ratio limit of 50dB was further needed. Thus, we demonstrate here that it is possible to accurately reconstruct the retina's functional map, given a good enough signal to noise ratio and our solution to the electromagnetic inverse problem is followed. This novel functional retinal imaging technique will permit an optimized clinical monitoring of patients affected with retinopathies, by localizing and detecting retinal malfunction earlier.

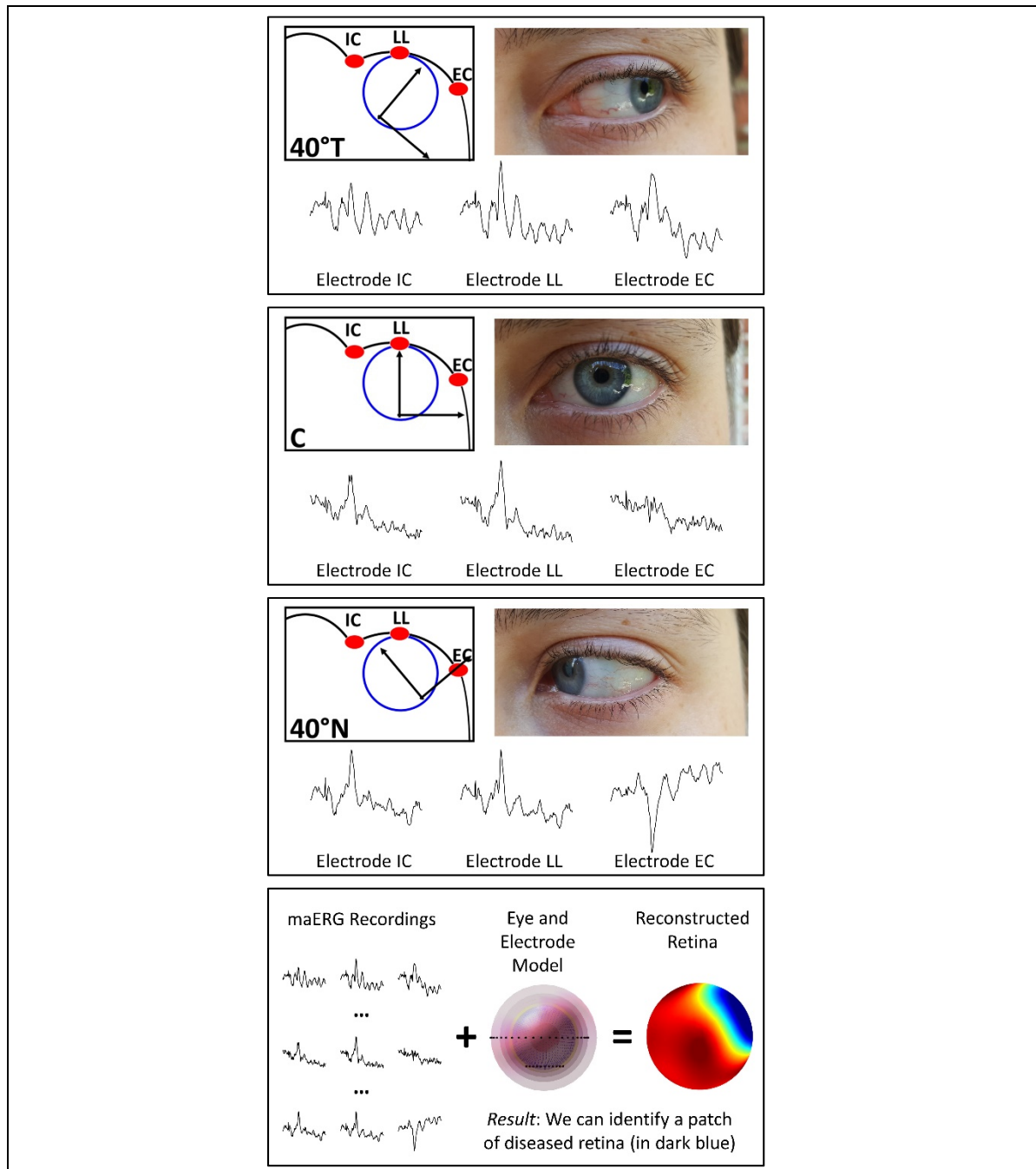


Figure A A-1 Gif décomposé en 4 images, qui accompagnait le texte-ci haut. Le gif peut être visualisé au <https://www.embs.org/tbme/articles/multi-angular-electroretinography-maerg-topographic-mapping-of-the-retinal-function-combining-real-and-virtual-electrodes/>

APPENDICE B

LISTES DES PUBLICATIONS, PRÉSENTATIONS ET PRIX

ARTICLES présentés dans cette thèse (première auteure):

Gauthier, M., Gauvin, M., Lina, J. M., & Lachapelle, P. (2019). The effects of bandpass filtering on the oscillatory potentials of the electroretinogram. *Doc Ophthalmol*, 138(3), 247-254.

Gauthier, M., Brassard Simard, A., Gauvin, M., Lachapelle, P., & Lina, J. M. (2021). Multi-Angular Electroretinography (maERG): Topographic mapping of the retinal function combining real and virtual electrodes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 68(10), 3173-3183.

Gauthier, M., Brassard Simard, A., Polosa, A., Dorfman, A. L., Qian, C. X., Lina, J.M. & Lachapelle, P. (*En révision*). Resting State Electroretinography (rsERG): An innovative approach to intrinsic retinal function monitoring. *Front Physiol - Fractal Physiology*.

ARTICLES en tant que co-auteure :

Gauvin, M., Dorfman, A. L., Trang, N., Gauthier, M., Little, J. M., Lina, J. M., & Lachapelle, P. (2016). Assessing the contribution of the oscillatory potentials to the genesis of the photopic ERG with the discrete wavelet transform. *BioMed research international*, 2016.

Constable, P. A., Marmolejo-Ramos, F., Gauthier, M., Lee, I. O., Skuse, D. H., & Thompson, D. A. (2022). Discrete Wavelet Transform Analysis of the Electroretinogram in Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Neurosci*, 16.

PRÉSENTATIONS ET AFFICHES À DES CONGRÈS INTERNATIONAUX:

Gauthier, M., Dorfman, A. L., Brassard Simard, A., Lina, J. M. & Lachapelle, P. (2017). The asynchronous ERG (aERG) uncovers man-made components of the flash ERG. The 55th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), Miami, Florida, USA. *Doc Ophthalmol*. 135, 9–48.

Gauthier, M., Gauvin, M., Sustar, M., Hawlina, M., Lina, J. M., Lachapelle, P. (2018). Impact of gaze and electrode position on ERG morphology. The 56th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), Reims, France. *Doc Ophthalmol*. 136, 3–52.

Gauthier, M., Polosa, A., Qian, C. X., Lina, J. M., Lachapelle, P. (2019). Background modulation of the spontaneous retinal activity or aERG: Methodology, normative data and clinical application. The 57th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), Seoul, Korea. *Doc Ophthalmol.* 139, 1–43.

Gauthier, M., Polosa, A., Lina, J. M., Lachapelle, P. (2020). Analysis of rodents scotopic oscillatory potentials at extremely dim flashes shown in time and in frequency domains. The 58th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), Online. *Doc Ophthalmol.* 141, 1–37.

Gauthier, M., Polosa, A., Lina, J. M., Lachapelle, P. (2021). The brighter the flash, the more synchronized the oscillatory potential response: A Hilbert Transform Analysis. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Online. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2021;62(8):610.

PRIX:

- 2017. Prix d'excellence – 1er prix – Catégorie présentation orale – Rétine et segment postérieur. Réseau de recherche en santé de la vision (RRSV).
- 2018. 1st Runner-up for the Eberhard Dodt Memorial Award. The 56th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), Reims, France.
- 2020-2021 Sean Murphy Award for Research, Department of Ophthalmology & Visual Sciences at McGill University
- 2021. Prix Réseau vision 2021-2022. Réseau de recherche en santé de la vision (RRSV).
- 2021. Bourse Substance de diffusion de la recherche. École de Technologie Supérieure (ÉTS).

LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ahmadieh, H., Behbahani, S., & Safi, S. (2021). Continuous wavelet transform analysis of ERG in patients with diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol*, 142(3), 305-314. doi: 10.1007/s10633-020-09805-9
- Al Abdlseaed, A., McTaggart, Y., Ramage, T., Hamilton, R., & McCulloch, D. L. (2010). Light- and dark-adapted electroretinograms (ERGs) and ocular pigmentation: comparison of brown- and blue-eyed cohorts. *Doc Ophthalmol*, 121(2), 135-146. doi: 10.1007/s10633-010-9240-3
- Ando, M., Nobukawa, S., Kikuchi, M., & Takahashi, T. (2021). Identification of Electroencephalogram Signals in Alzheimer's Disease by Multifractal and Multiscale Entropy Analysis. *Front Neurosci*, 15, 667614. doi: 10.3389/fnins.2021.667614
- Asadzadeh, S., Rezaii, T. Y., Beheshti, S., Delpak, A., & Meshgini, S. (2020). A systematic review of EEG source localization techniques and their applications on diagnosis of brain abnormalities. *Journal of neuroscience methods*, 339, 108740. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108740
- Awan, F. G., Saleem, O., & Kiran, A. (2019). Recent trends and advances in solving the inverse problem for EEG source localization. *Inverse Problems in Science and Engineering*, 27(11), 1521-1536. doi: 10.1080/17415977.2018.1490279
- Babiloni, C., Arakaki, X., Azami, H., Bennys, K., Blinowska, K., Bonanni, L., . . . Guntekin, B. (2021). Measures of resting state EEG rhythms for clinical trials in Alzheimer's disease: Recommendations of an expert panel. *Alzheimers Dement*, 17(9), 1528-1553. doi: 10.1002/alz.12311
- Babiloni, C., Barry, R. J., Basar, E., Blinowska, K. J., Cichocki, A., Drinkenburg, W., . . . Hallett, M. (2020). International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) - EEG research workgroup: Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms. Part 1: Applications in clinical research studies. *Clin Neurophysiol*, 131(1), 285-307. doi: 10.1016/j.clinph.2019.06.234
- Baillet, S., Mosher, J. C., & Leahy, R. M. (2001). Electromagnetic brain mapping. *IEEE signal processing magazine*, 18(6), 14-30. doi: 10.1109/79.962275
- Beaulieu, C., Rufiange, M., Dumont, M., & Lachapelle, P. (2009). Modulation of ERG retinal sensitivity parameters with light environment and photoperiod. *Doc Ophthalmol*, 118(2), 89-99. doi: 10.1007/s10633-008-9137-6

- Beneish, R., Dorfman, A. L., Khan, A., Polomeno, R. C., & Lachapelle, P. (2021). Organic visual loss measured by kinetic perimetry and retinal electrophysiology in children with functional amblyopia. *Doc Ophthalmol*, 143(1), 1-16. doi: 10.1007/s10633-020-09811-x
- Breslin, C. W., & Parker, J. A. (1973). Frequency spectrum analysis of the dark-adapted electroretinogram. *Can J Ophthalmol*, 8(1), 106-113. Repéré à <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4705521>
- Bringmann, A., Syrbe, S., Gerner, K., Kacza, J., Francke, M., Wiedemann, P., & Reichenbach, A. (2018). The primate fovea: Structure, function and development. *Prog Retin Eye Res*, 66, 49-84. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.03.006
- Brûlé, J., Lavoie, M. P., Casanova, C., Lachapelle, P., & Hébert, M. (2007). Evidence of a possible impact of the menstrual cycle on the reproducibility of scotopic ERGs in women. *Doc Ophthalmol*, 114(3), 125-134. doi: 10.1007/s10633-007-9045-1
- Cabral, J., Kringelbach, M. L., & Deco, G. (2014). Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest. *Prog Neurobiol*, 114, 102-131. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.12.005
- Centeno, M., & Carmichael, D. W. (2014). Network Connectivity in Epilepsy: Resting State fMRI and EEG-fMRI Contributions. *Front Neurol*, 5, 93. doi: 10.3389/fneur.2014.00093
- Collins, D. L., Zijdenbos, A. P., Kollokian, V., Sled, J. G., Kabani, N. J., Holmes, C. J., & Evans, A. C. (1998). Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans Med Imaging*, 17(3), 463-468. doi: 10.1109/42.712135
- Conley, A. C., Cooper, P. S., Karayanidis, F., Gardner, A. J., Levi, C. R., Stanwell, P., . . . Iverson, G. L. (2018). Resting State Electroencephalography and Sports-Related Concussion: A Systematic Review. *J Neurotrauma*. doi: 10.1089/neu.2018.5761
- Cooley, J. W., & Tukey, J. W. (1965). An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of computation*, 19(90), 297-301. doi: 10.1090/S0025-5718-1965-0178586-1
- Curcio, C. A., Sloan, K. R., Kalina, R. E., & Hendrickson, A. E. (1990). Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*, 292(4), 497-523. doi: 10.1002/cne.902920402
- Daubechies, I. (1988). Orthonormal bases of compactly supported wavelets. *Communications on Pure and Applied Mathematics*, 41(7), 3552-3558. doi: 10.1002/cpa.3160410705
- Daubechies, I. (1992). *Ten lectures on wavelets*. Philadelphia: SIAM.

- Davey, K. R., Thompson, B., Wang, S. M., Koblasz, A., & Nation, B. (1988a). Predicting distributed retinal source activity from ERG data--Part I: Field theoretic approach. *IEEE Trans Biomed Eng*, 35(11), 942-947. doi: 10.1109/10.8674
- Davey, K. R., Thompson, B., Wang, S. M., Koblasz, A., & Nation, B. (1988b). Predicting distributed retinal source activity from ERG data--Part II: Multiple stimulus approach. *IEEE Trans Biomed Eng*, 35(11), 948-952. doi: 10.1109/TBME.1988.1245947
- de Rouck, A. F. (2006). History of the Electroretinogram. Dans J. R. Heckenlively, Arden, G. B. (Éd.), *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision: Second Edition* (pp. 3-10). Cambridge, MA, USA: MIT Press.
- Derafshi, Z., Kunzer, B. E., Mugler, E. M., Rokhmanova, N., Park, D. W., Tajalli, H., . . . Hetling, J. R. (2017). Corneal Potential Maps Measured With Multi-Electrode Electroretinography in Rat Eyes With Experimental Lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58(7), 2863-2873. doi: 10.1167/iovs.16-20726
- Dharan, A. L., Bowden, S. C., Lai, A., Peterson, A. D. H., Cheung, M. W., Woldman, W., & D'Souza, W. J. (2021). Resting-state functional connectivity in the idiopathic generalized epilepsies: A systematic review and meta-analysis of EEG and MEG studies. *Epilepsy Behav*, 124, 108336. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108336
- Dimopoulos, I. S., Freund, P. R., Redel, T., Dornstaeder, B., Gilmour, G., & Sauve, Y. (2014). Changes in rod and cone-driven oscillatory potentials in the aging human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55(8), 5058-5073. doi: 10.1167/iovs.14-14219
- Donoghue, T., Haller, M., Peterson, E. J., Varma, P., Sebastian, P., Gao, R., . . . Voytek, B. (2020). Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nat Neurosci*, 23(12), 1655-1665. doi: 10.1038/s41593-020-00744-x
- Doslak, M. J., Plonsey, R., & Thomas, C. W. (1980). The effects of variations of the conducting media inhomogeneities on the electroretinogram. *IEEE Trans Biomed Eng*, 27(2), 88-94. doi: 10.1109/TBME.1980.326712
- Doslak, M. J., Plonsey, R., & Thomas, C. W. (1981). Numerical solution of the bioelectric field of the e.r.g. *Med Biol Eng Comput*, 19(2), 149-156. doi: 10.1007/BF02442708
- Dowling, J. E. (1987). *The retina: an approachable part of the brain*. Cambridge, MA, USA: Harvard University Press.
- Drasdo, N., & Fowler, C. W. (1974). Non-linear projection of the retinal image in a wide-angle schematic eye. *Br J Ophthalmol*, 58(8), 709-714. doi: 10.1136/bjo.58.8.709. Repéré à <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4433482>

- Emser, W., Dechoux, R., Weiland, M., & Wirz-Justice, A. (1993). Melatonin decreases the amplitude of the b-wave of the human electroretinogram. *Experientia*, 49(8), 686-687. doi: 10.1007/BF01923951
- Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*, 2(10), 704-716. doi: 10.1038/35094565
- Faiman, I., Smith, S., Hodsoll, J., Young, A. H., & Shotbolt, P. (2021). Resting-state EEG for the diagnosis of idiopathic epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review. *Epilepsy Behav*, 121(Pt A), 108047. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108047
- Feigl, B., Brown, B., Lovie-Kitchin, J., & Swann, P. (2005). Cone- and rod-mediated multifocal electroretinogram in early age-related maculopathy. *Eye (Lond)*, 19(4), 431-441. doi: 10.1038/sj.eye.6701503
- Feigl, B., Brown, B., Lovie-Kitchin, J., & Swann, P. (2006). The rod-mediated multifocal electroretinogram in aging and in early age-related maculopathy. *Curr Eye Res*, 31(7-8), 635-644. doi: 10.1080/02713680600762739
- Flandrin, P. (1992). Wavelet analysis and synthesis of fractional Brownian motion. *IEEE Transactions on information theory*, 38(2), 910-917. doi: 10.1109/18.119751
- Forte, J. D., Bui, B. V., & Vingrys, A. J. (2008). Wavelet analysis reveals dynamics of rat oscillatory potentials. *J Neurosci Methods*, 169(1), 191-200. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.12.007
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(27), 9673-9678. doi: 10.1073/pnas.0504136102
- Fred, T. (2012). Classic Filter Design. Dans *Digital Filters: principles and applications with MATLAB* (pp. 151-165). New York: Wiley-IEEE Press. doi: 10.1002/9781118141151.ch12
- Frishman, L. J. (2006). Origins of the electroretinogram. Dans J. R. Heckenlively, Arden, G. B. (Éd.), *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision: Second Edition* (pp. 139-183). Cambridge, MA, USA: MIT Press.
- Gadhoumi, K., Gotman, J., & Lina, J. M. (2015). Scale invariance properties of intracerebral EEG improve seizure prediction in mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, 10(4), e0121182. doi: 10.1371/journal.pone.0121182

- Gao, R., Peterson, E. J., & Voytek, B. (2017). Inferring synaptic excitation/inhibition balance from field potentials. *Neuroimage*, *158*, 70-78. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.06.078
- Garon, M. L., Rufiange, M., Hamilton, R., McCulloch, D. L., & Lachapelle, P. (2010). Asymmetrical growth of the photopic hill during the light adaptation effect. *Doc Ophthalmol*, *121*(3), 177-187. doi: 10.1007/s10633-010-9243-0
- Gauthier, M., Brassard-Simard, A., Gauvin, M., Lachapelle, P., & Lina, J. M. (2021). Multi-Angular Electroretinography (maERG): Topographic Mapping of the Retinal Function Combining Real and Virtual Electrodes. *IEEE Trans Biomed Eng*, *68*(10), 3173-3183. doi: 10.1109/TBME.2021.3075617
- Gauthier, M., Gauvin, M., Lina, J. M., & Lachapelle, P. (2019). The effects of bandpass filtering on the oscillatory potentials of the electroretinogram. *Doc Ophthalmol*, *138*(3), 247-254. doi: 10.1007/s10633-019-09683-w
- Gauvin, M., Chakor, H., Koenekoop, R. K., Little, J. M., Lina, J. M., & Lachapelle, P. (2016). Witnessing the first sign of retinitis pigmentosa onset in the allegedly normal eye of a case of unilateral RP: a 30-year follow-up. *Doc Ophthalmol*, *132*(3), 213-229. doi: 10.1007/s10633-016-9537-y
- Gauvin, M., Dorfman, A. L., Trang, N., Gauthier, M., Little, J. M., Lina, J. M., & Lachapelle, P. (2016). Assessing the Contribution of the Oscillatory Potentials to the Genesis of the Photopic ERG with the Discrete Wavelet Transform. *Biomed Res Int*, *2016*, 2790194. doi: 10.1155/2016/2790194
- Gauvin, M., Lina, J. M., & Lachapelle, P. (2014). Advance in ERG analysis: from peak time and amplitude to frequency, power, and energy. *Biomed Res Int*, *2014*, 246096. doi: 10.1155/2014/246096
- Gauvin, M., Little, J. M., Lina, J. M., & Lachapelle, P. (2015). Functional decomposition of the human ERG based on the discrete wavelet transform. *J Vis*, *15*(16), 14. doi: 10.1167/15.16.14
- Gauvin, M., Sustar, M., Little, J. M., Breceelj, J., Lina, J. M., & Lachapelle, P. (2017). Quantifying the ON and OFF Contributions to the Flash ERG with the Discrete Wavelet Transform. *Transl Vis Sci Technol*, *6*(1), 3. doi: 10.1167/tvst.6.1.3
- Gramfort, A., Papadopoulos, T., Olivi, E., & Clerc, M. (2010). OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. *Biomed Eng Online*, *9*, 45. doi: 10.1186/1475-925X-9-45
- Grech, R., Cassar, T., Muscat, J., Camilleri, K. P., Fabri, S. G., Zervakis, M., . . . Vanrumste, B. (2008). Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil*, *5*, 25. doi: 10.1186/1743-0003-5-25

- Grossmann, A., & Morlet, J. (1984). Decomposition of Hardy functions into square integrable wavelets of constant shape. *SIAM journal on mathematical analysis*, 15(4), 723-736. doi: 10.1137/0515056
- Grova, C., Daunizeau, J., Lina, J. M., Benar, C. G., Benali, H., & Gotman, J. (2006). Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes. *Neuroimage*, 29(3), 734-753. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.053
- Gur, M., & Zeevi, Y. (1980). Frequency-domain analysis of the human electroretinogram. *J Opt Soc Am*, 70(1), 53-59. doi: 10.1364/josa.70.000053
- Hageman, G. S. J., L. V. (2006). The photoreceptor-retinal pigmented epithelium interface. Dans J. R. Heckenlively, Arden, G. B. (Éd.), *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision: Second Edition* (pp. 23-36). Cambridge, MA, USA: MIT Press.
- Hallez, H., Vanrumste, B., Grech, R., Muscat, J., De Clercq, W., Vergult, A., . . . Lemahieu, I. (2007). Review on solving the forward problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil*, 4, 46. doi: 10.1186/1743-0003-4-46
- Hamalainen, M. S., & Ilmoniemi, R. J. (1994). Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput*, 32(1), 35-42. doi: 10.1007/BF02512476
- Hassan-Karimi, H., Jafarzadehpur, E., Blouri, B., Hashemi, H., Sadeghi, A. Z., & Mirzajani, A. (2012). Frequency Domain Electroretinography in Retinitis Pigmentosa versus Normal Eyes. *J Ophthalmic Vis Res*, 7(1), 34-38. Repéré à <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22737385>
- Hawlina, M., & Konec, B. (1992). New noncorneal HK-loop electrode for clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol*, 81(2), 253-259. doi: 10.1007/BF00156014
- Hayes, M. H. (1996). Spectrum estimation. Dans *Statistical digital signal processing and modeling* (pp. 391-492). New York: John Wiley & Sons.
- He, B., Musha, T., Okamoto, Y., Homma, S., Nakajima, Y., & Sato, T. (1987). Electric dipole tracing in the brain by means of the boundary element method and its accuracy. *IEEE Trans Biomed Eng*, 34(6), 406-414. doi: 10.1109/tbme.1987.326056
- He, B. J. (2014). Scale-free brain activity: past, present, and future. *Trends Cogn Sci*, 18(9), 480-487. doi: 10.1016/j.tics.2014.04.003

- He, B. J., Zempel, J. M., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2010). The temporal structures and functional significance of scale-free brain activity. *Neuron*, 66(3), 353-369. doi: 10.1016/j.neuron.2010.04.020
- Hébert, M., Lachapelle, P., & Dumont, M. (1995). Reproducibility of electroretinograms recorded with DTL electrodes. *Doc Ophthalmol*, 91(4), 333-342. doi: 10.1007/BF01214651
- Heckenlively, J. R., & Arden, G. B. (2006). *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision: Second Edition*. Cambridge, MA, USA: MIT press.
- Heynen, H., Wachtmeister, L., & van Norren, D. (1985). Origin of the oscillatory potentials in the primate retina. *Vision Res*, 25(10), 1365-1373. doi: 10.1016/0042-6989(85)90214-7
- Hoffmann, M. B., Bach, M., Kondo, M., Li, S., Walker, S., Holopigian, K., . . . Robson, A. G. (2021). ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Doc Ophthalmol*, 142(1), 5-16. doi: 10.1007/s10633-020-09812-w
- Hood, D. C., Bach, M., Brigell, M., Keating, D., Kondo, M., Lyons, J. S., . . . International Society For Clinical Electrophysiology of, V. (2012). ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol*, 124(1), 1-13. doi: 10.1007/s10633-011-9296-8
- Hood, D. C., Wladis, E. J., Shady, S., Holopigian, K., Li, J., & Seiple, W. (1998). Multifocal rod electroretinograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39(7), 1152-1162. Repéré à <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9620074>
- Hoon, M., Okawa, H., Della Santina, L., & Wong, R. O. (2014). Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res*, 42, 44-84. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.06.003
- Howarth, C. I. (1961). On-off interaction in the human electroretinogram. *J Opt Soc Am*, 51, 345-352. doi: 10.1364/josa.51.000345
- Jaffard, S. (2004). *Wavelet techniques in multifractal analysis*. Paris: Institut Universitaire de France. Repéré à <https://apps.dtic.mil/sti/citations/ADA433872>
- Jaffard, S., Lashermes, B., & Abry, P. (2006). Wavelet leaders in multifractal analysis. Dans T. Qian, Vai, M. I. & Xu, Y. (Éd.), *Wavelet Analysis and Applications. Applied and Numerical Harmonic Analysis*. (pp. 201-246). Basel, Switzerland: Birkhäuser Basel. doi: 10.1007/978-3-7643-7778-6_17

- Job, H. M., Keating, D., Evans, A. L., & Parks, S. (1999). Three-dimensional electromagnetic model of the human eye: advances towards the optimisation of electroretinographic signal detection. *Med Biol Eng Comput*, 37(6), 710-719. doi: 10.1007/BF02513372
- Kizawa, J., Machida, S., Kobayashi, T., Gotoh, Y., & Kurosaka, D. (2006). Changes of oscillatory potentials and photopic negative response in patients with early diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 50(4), 367-373. doi: 10.1007/s10384-006-0326-0
- Kolb, H. (2006). Functional organization of the retina. Dans J. R. Heckenlively, Arden, G. B. (Éd.), *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision: Second Edition* (pp. 47-64). Cambridge, MA, USA: MIT Press.
- Krakova, Y., Tajalli, H., Thongpang, S., Derafshi, Z., Ban, T., Rahmani, S., . . . Hetling, J. R. (2014). Spatial differences in corneal electroretinogram potentials measured in rat with a contact lens electrode array. *Doc Ophthalmol*, 129(3), 151-166. doi: 10.1007/s10633-014-9459-5
- Kretschmann, U., Seeliger, M., Ruether, K., Usui, T., & Zrenner, E. (1998). Spatial cone activity distribution in diseases of the posterior pole determined by multifocal electroretinography. *Vision Res*, 38(23), 3817-3828. doi: 10.1016/s0042-6989(98)00071-6
- Kunzer, B. E., Derafshi, Z., & Hetling, J. R. (2021). Visualizing spatial differences in corneal electroretinogram potentials using a three-dimensional surface spline. *J Neural Eng*, 18(5). doi: 10.1088/1741-2552/ac20e6
- Kybic, J., Clerc, M., Abboud, T., Faugeras, O., Keriven, R., & Papadopoulos, T. (2005). A common formalism for the integral formulations of the forward EEG problem. *IEEE Trans Med Imaging*, 24(1), 12-28. doi: 10.1109/tmi.2004.837363
- Lachapelle, P. (1990). Oscillatory potentials as predictors to amplitude and peak time of the photopic b-wave of the human electroretinogram. *Doc Ophthalmol*, 75(1), 73-82. doi: 10.1007/BF00142596
- Lachapelle, P. (1991). The effect of a slow flicker on the human photopic oscillatory potentials. *Vision Res*, 31(11), 1851-1857. doi: 10.1016/0042-6989(91)90179-9
- Lachapelle, P. (1994). The human suprathreshold photopic oscillatory potentials: method of analysis and clinical application. *Doc Ophthalmol*, 88(1), 1-25. doi: 10.1007/BF01203698
- Lachapelle, P. (2006). The Oscillatory Potentials of the Electroretinogram. Dans J. R. Heckenlively, Arden, G. B. (Éd.), *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision: Second Edition* (pp. 565-580). Cambridge, MA, USA: MIT Press.

- Lachapelle, P., Rousseau, S., McKerral, M., Benoit, J., Polomeno, R. C., Koenekoop, R. K., & Little, J. M. (1998). Evidence supportive of a functional discrimination between photopic oscillatory potentials as revealed with cone and rod mediated retinopathies. *Doc Ophthalmol*, 95(1), 35-54. doi: 10.1023/a:1001784614333
- Lam, B. L. (2005). *Electrophysiology of vision: clinical testing and applications*. CRC Press.
- Lantz, G., Grave de Peralta, R., Spinelli, L., Seeck, M., & Michel, C. M. (2003). Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol*, 114(1), 63-69. doi: 10.1016/s1388-2457(02)00337-1
- Lavoie, J., Maziade, M., & Hébert, M. (2014). The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 48, 129-134. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.020
- Li, Z., Zhang, L., Zhang, F., Gu, R., Peng, W., & Hu, L. (2020). Demystifying signal processing techniques to extract resting-state EEG features for psychologists. *Brain Science Advances*, 6(3), 189-209. doi: 10.26599/bsa.2020.9050019
- Lina, J. M., O'Callaghan, E. K., & Mongrain, V. (2019). Scale-Free Dynamics of the Mouse Wakefulness and Sleep Electroencephalogram Quantified Using Wavelet-Leaders. *Clocks Sleep*, 1(1), 50-64. doi: 10.3390/clockssleep1010006
- Lopez Rincon, A., & Shimoda, S. (2016). The inverse problem in electroencephalography using the bidomain model of electrical activity. *J Neurosci Methods*, 274, 94-105. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.09.011
- Ma, Q., Ning, X., Wang, J., & Li, J. (2005). Sleep-stage Characterization by Nonlinear EEG Analysis using Wavelet-based Multifractal Formalism. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2005, 4526-4529. doi: 10.1109/IEMBS.2005.1615475
- Mallat, S. (1989). A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 11(7), 674-693. doi: 10.1109/34.192463
- Mallat, S. (1999). Denoising. Dans *A wavelet tour of signal processing*. San Diego, CA, USA: Academic Press.
- Mallat, S. (2009). *A Wavelet Tour of Signal Processing: The Sparse Way* (3e éd.). Academic Press. doi: 10.1016/B978-0-12-374370-1.X0001-8
- Marmor, M. F. (1989). An international standard for electroretinography. *Doc Ophthalmol*, 73(4), 299-302. doi: 10.1007/BF00154485

- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houde, O., . . . Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull*, 54(3), 287-298. doi: 10.1016/s0361-9230(00)00437-8
- McCulloch, D. L., Marmor, M. F., Brigell, M. G., Hamilton, R., Holder, G. E., Tzekov, R., & Bach, M. (2015). ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*, 130(1), 1-12. doi: 10.1007/s10633-014-9473-7
- Michel, C. M., & Brunet, D. (2019). EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps. *Front Neurol*, 10, 325. doi: 10.3389/fneur.2019.00325
- Miller, K. J., Sorensen, L. B., Ojemann, J. G., & den Nijs, M. (2009). Power-law scaling in the brain surface electric potential. *PLoS Comput Biol*, 5(12), e1000609. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000609
- Molina, J. L., Voytek, B., Thomas, M. L., Joshi, Y. B., Bhakta, S. G., Talledo, J. A., . . . Light, G. A. (2020). Memantine Effects on Electroencephalographic Measures of Putative Excitatory/Inhibitory Balance in Schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 5(6), 562-568. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.02.004
- Mosher, J. C., Leahy, R. M., & Lewis, P. S. (1999). EEG and MEG: forward solutions for inverse methods. *IEEE Trans Biomed Eng*, 46(3), 245-259. doi: 10.1109/10.748978
- Muzy, J.-F., Bacry, E., & Arneodo, A. (1994). The multifractal formalism revisited with wavelets. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 4(02), 245-302. doi: 10.1142/S0218127494000204
- Nason, G. P., & Silverman, B. W. (1995). The stationary wavelet transform and some statistical applications. Dans A. Antoniadis, Oppenheim, G. (Éd.), *Wavelets and Statistics. Lecture Notes in Statistics* (Vol. 103, pp. 281-299). New York, NY: Springer. doi: 10.1007/978-1-4612-2544-7_17
- Neuhaus, E., Lowry, S. J., Santhosh, M., Kresse, A., Edwards, L. A., Keller, J., . . . The, A. C. E. G. N. (2021). Resting state EEG in youth with ASD: age, sex, and relation to phenotype. *J Neurodev Disord*, 13(1), 33. doi: 10.1186/s11689-021-09390-1
- Newman, E., & Reichenbach, A. (1996). The Muller cell: a functional element of the retina. *Trends Neurosci*, 19(8), 307-312. doi: 10.1016/0166-2236(96)10040-0
- Newson, J. J., & Thiagarajan, T. C. (2018). EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. *Front Hum Neurosci*, 12, 521. doi: 10.3389/fnhum.2018.00521

- Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D. L., Mizota, A., . . . International Society for Clinical Electrophysiology of, V. (2016). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol*, 133(1), 1-9. doi: 10.1007/s10633-016-9553-y
- Pagon, R. A. (1988). Retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol*, 33(3), 137-177. doi: 10.1016/0039-6257(88)90085-9
- Panorgias, A., Tillman, M., Sutter, E. E., Moshiri, A., Gerth-Kahlert, C., & Werner, J. S. (2017). Senescent Changes and Topography of the Dark-Adapted Multifocal Electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58(2), 1323-1329. doi: 10.1167/iovs.16-20953
- Pascual-Marqui, R. D. (1999). Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International journal of bioelectromagnetism*, 1(1), 75-86. Repéré à <http://www.brainmaster.com/software/pubs/brain/loreta/TechnicalDetails.pdf>
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, 18(1), 49-65. doi: 10.1016/0167-8760(84)90014-x
- Pethig, R. (1987). Dielectric properties of body tissues. *Clin Phys Physiol Meas*, 8 Suppl A, 5-12. doi: 10.1088/0143-0815/8/4a/002
- Poppele, R. E., & Maffei, L. (1967). Frequency analysis of the electroretinogram. *J Neurophysiol*, 30(5), 982-992. doi: 10.1152/jn.1967.30.5.982
- Racz, F. S., Stylianou, O., Mukli, P., & Eke, A. (2018). Multifractal Dynamic Functional Connectivity in the Resting-State Brain. *Front Physiol*, 9, 1704. doi: 10.3389/fphys.2018.01704
- Racz, F. S., Stylianou, O., Mukli, P., & Eke, A. (2019). Multifractal and entropy analysis of resting-state electroencephalography reveals spatial organization in local dynamic functional connectivity. *Sci Rep*, 9(1), 13474. doi: 10.1038/s41598-019-49726-5
- Racz, F. S., Stylianou, O., Mukli, P., & Eke, A. (2020). Multifractal and Entropy-Based Analysis of Delta Band Neural Activity Reveals Altered Functional Connectivity Dynamics in Schizophrenia. *Front Syst Neurosci*, 14, 49. doi: 10.3389/fnsys.2020.00049
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682. doi: 10.1073/pnas.98.2.676

- Roorda, A., & Williams, D. R. (1999). The arrangement of the three cone classes in the living human eye. *Nature*, 397(6719), 520-522. doi: 10.1038/17383
- Rufiange, M., Dassa, J., Dembinska, O., Koenekoop, R. K., Little, J. M., Polomeno, R. C., . . . Lachapelle, P. (2003). The photopic ERG luminance-response function (photopic hill): method of analysis and clinical application. *Vision Res*, 43(12), 1405-1412. doi: 10.1016/s0042-6989(03)00118-4
- Rufiange, M., Dumont, M., & Lachapelle, P. (2002). Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43(7), 2491-2499. Repéré à <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091455>
- Rufiange, M., Dumont, M., & Lachapelle, P. (2005). Modulation of the human photopic ERG luminance-response function with the use of chromatic stimuli. *Vision Res*, 45(17), 2321-2330. doi: 10.1016/j.visres.2005.02.010
- Rufiange, M., Rousseau, S., Dembinska, O., & Lachapelle, P. (2002). Cone-dominated ERG luminance-response function: the Photopic Hill revisited. *Doc Ophthalmol*, 104(3), 231-248. doi: 10.1023/a:1015265812018
- Ryynanen, O., Hyttinen, J., & Malmivuo, J. (2004). Study on the spatial resolution of EEG--effect of electrode density and measurement noise. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2004, 4409-4412. doi: 10.1109/IEMBS.2004.1404226
- Selner, A. N., Ban, T., Williams, J., Thongpang, S., & Hetling, J. R. (2011). Novel contact lens electrode array for multi-electrode electroretinography (meERG). Dans *2011 IEEE 37th Annual Northeast Bioengineering Conference (NEBEC)* (pp. 1-2). IEEE. doi: 10.1109/NEBC.2011.5778713
- Selner, A. N., Derafshi, Z., Kunzer, B. E., & Hetling, J. R. (2018). Three-Dimensional Model of Electroretinogram Field Potentials in the Rat Eye. *IEEE Trans Biomed Eng*. doi: 10.1109/TBME.2018.2816591
- Semechko, A. (2018). Suite of functions to perform uniform sampling of a sphere (Version version 1.4.0.0). MathWorks. Repéré à <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/37004-suite-of-functions-to-perform-uniform-sampling-of-a-sphere>
- Severns, M. L., Johnson, M. A., & Bresnick, G. H. (1994). Methodologic dependence of electroretinogram oscillatory potential amplitudes. *Doc Ophthalmol*, 86(1), 23-31. doi: 10.1007/BF01224625
- Singh, K. D., Logan, N. S., & Gilmartin, B. (2006). Three-dimensional modeling of the human eye based on magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47(6), 2272-2279. doi: 10.1167/iovs.05-0856

- Slezin, V. B., Korsakova, E. A., Dytjatkovsky, M. A., Schultz, E. A., Arystova, T. A., & Siivola, J. R. (2007). Multifractal analysis as an aid in the diagnostics of mental disorders. *Nord J Psychiatry*, 61(5), 339-342. doi: 10.1080/08039480701643175
- Smith, W. (2006). Phototransduction and Photoreceptor Physiology. Dans J. R. Heckenlively, Arden, G. B. (Éd.), *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision: Second Edition* (pp. 65-78). Cambridge, MA, USA: MIT Press.
- Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2012). A brief history of the resting state: the Washington University perspective. *Neuroimage*, 62(2), 902-910. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.044
- Stoica, P., & Moses, R. L. (2005). *Spectral analysis of signals*. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, Inc.
- Strauss, O. (2006). Membrane Mechanisms of the Retinal Pigment Epithelium. Dans J. R. Heckenlively, Arden, G. B. (Éd.), *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision: Second Edition* (pp. 37-46). Cambridge, MA, USA: MIT Press.
- Striedter, G. F. (2005). *Principles of brain evolution*. Sunderland, MA, USA: Sinauer associates.
- Sutter, E. E., & Tran, D. (1992). The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res*, 32(3), 433-446. doi: 10.1016/0042-6989(92)90235-b
- Tahayori, B., Meffin, H., Venables, N. A., Grayden, D. B., & Burkitt, A. N. (2011). Theoretical framework for estimating the conductivity map of the retina through finite element analysis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 6721-6724. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091657
- Takei, K., Sato, T., Nonoyama, T., Miyauchi, T., Goto, K., & Hommura, S. (1993). A new model of transient complete obstruction of retinal vessels induced by endothelin-1 injection into the posterior vitreous body in rabbits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 231(8), 476-481. doi: 10.1007/BF02044235
- Van de Ville, D., Britz, J., & Michel, C. M. (2010). EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(42), 18179-18184. doi: 10.1073/pnas.1007841107
- Van der Torren, K., Groeneweg, G., & van Lith, G. (1988). Measuring oscillatory potentials: Fourier analysis. *Doc Ophthalmol*, 69(2), 153-159. doi: 10.1007/BF00153696

- Van Schijndel, N., Thijssen, J., Oostendorp, T., Cuypers, M., & Huiskamp, G. (1997). The inverse problem in electroretinography: a study based on skin potentials and a realistic geometry model. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 44(2), 209-211. doi: 10.1109/10.552251
- Varsavsky, A., Mareels, I., & Cook, M. (2011). On the predictability of seizures. Dans *Epileptic seizures and the EEG: measurement, models, detection and prediction* (pp. 263–303). CRC Press. doi: 10.1201/b10459
- Vatcher, D., Dorfman, A. L., Shen, Y., You, J. Y., Sun, V., Khan, A., . . . Lachapelle, P. (2019). Revealing a retinal facilitatory effect with the multifocal ERG. *Doc Ophthalmol*, 138(2), 117-124. doi: 10.1007/s10633-019-09674-x
- Voytek, B., Kayser, A. S., Badre, D., Fegen, D., Chang, E. F., Crone, N. E., . . . D'Esposito, M. (2015). Oscillatory dynamics coordinating human frontal networks in support of goal maintenance. *Nat Neurosci*, 18(9), 1318-1324. doi: 10.1038/nn.4071
- Voytek, B., Kramer, M. A., Case, J., Lepage, K. Q., Tempesta, Z. R., Knight, R. T., & Gazzaley, A. (2015). Age-Related Changes in 1/f Neural Electrophysiological Noise. *J Neurosci*, 35(38), 13257-13265. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2332-14.2015
- Wachtmeister, L. (1987). Basic research and clinical aspects of the oscillatory potentials of the electroretinogram. *Doc Ophthalmol*, 66(3), 187-194. doi: 10.1007/BF00145232
- Wachtmeister, L. (1998). Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Prog Retin Eye Res*, 17(4), 485-521. doi: 10.1016/s1350-9462(98)00006-8
- Wali, N., & Leguire, L. E. (1992). Fundus pigmentation and the dark-adapted electroretinogram. *Doc Ophthalmol*, 80(1), 1-11. doi: 10.1007/BF00161226
- Wang, J., Barstein, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., Takarae, Y., & Sweeney, J. A. (2013). Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord*, 5(1), 24. doi: 10.1186/1866-1955-5-24
- Weinreb, R. N., Aung, T., & Medeiros, F. A. (2014). The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*, 311(18), 1901-1911. doi: 10.1001/jama.2014.3192
- Weiss, B., Clemens, Z., Bodizs, R., Vago, Z., & Halasz, P. (2009). Spatio-temporal analysis of monofractal and multifractal properties of the human sleep EEG. *J Neurosci Methods*, 185(1), 116-124. doi: 10.1016/j.jneumeth.2009.07.027
- Welch, P. (1967). The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on audio and electroacoustics*, 15(2), 70-73. doi: 10.1109/TAU.1967.1161901

- Weleber, R. G. (1981). The effect of age on human cone and rod ganzfeld electroretinograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 20(3), 392-399. Repéré à <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7203883>
- Wendt, H., & Abry, P. (2007). Multifractality tests using bootstrapped wavelet leaders. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 55(10), 4811-4820. doi: 10.1109/TSP.2007.896269
- Wendt, H., Abry, P., & Jaffard, S. (2007). Bootstrap for empirical multifractal analysis. *IEEE signal processing magazine*, 24(4), 38-48. doi: 10.1109/MSP.2007.4286563
- Woo, J., Jung, S., Gauvin, M., & Lachapelle, P. (2017). The DTL ERG electrode comes in different shapes and sizes: Are they all good? *Doc Ophthalmol*, 135(2), 155-164. doi: 10.1007/s10633-017-9600-3
- Yin, H., & Pardue, M. T. (2004). Performance of the DTL electrode compared to the jet contact lens electrode in clinical testing. *Doc Ophthalmol*, 108(1), 77-86. doi: 10.1023/b:doop.0000018395.78512.4e
- Yu, M., Liang, X., Wen, F., Wu, D. Z., & Luo, T. (1998). Analysis of oscillatory potentials of flash electroretinogram in frequency domain and time domain in retinal vein occlusion. *Yan Ke Xue Bao*, 14(3), 176-181, 144. Repéré à <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12580028>
- Zhou, W., Rangaswamy, N., Ktonas, P., & Frishman, L. J. (2007). Oscillatory potentials of the slow-sequence multifocal ERG in primates extracted using the Matching Pursuit method. *Vision Res*, 47(15), 2021-2036. doi: 10.1016/j.visres.2007.03.021
- Zorick, T., Gaines, K. D., Berenji, G. R., Mandelkern, M. A., & Smith, J. (2021). Information Transfer and Multifractal Analysis of EEG in Mild Blast-Induced TBI. *Comput Math Methods Med*, 2021, 6638724. doi: 10.1155/2021/6638724
- Zorick, T., Landers, J., Leuchter, A., & Mandelkern, M. A. (2020). EEG multifractal analysis correlates with cognitive testing scores and clinical staging in mild cognitive impairment. *J Clin Neurosci*, 76, 195-200. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.003
- Zorick, T., & Mandelkern, M. A. (2013). Multifractal detrended fluctuation analysis of human EEG: preliminary investigation and comparison with the wavelet transform modulus maxima technique. *PLoS One*, 8(7), e68360. doi: 10.1371/journal.pone.0068360

