

Connectivité de sources en EEG-hr et dynamique des réseaux cérébraux fonctionnels

MAHMOUD HASSAN^{1,2}, OLIVIER DUFOR^{3,4}, AHMAD MHEICH^{1,2}, ARNAUD BIRABEN^{1,2,5}, CLAUDE BERROU^{3,4}, PASCAL BENQUET^{1,2}, FABRICE WENDLING^{1,2}

¹ INSERM, U1099, Rennes, F-35000, France

² Université de Rennes 1, LTSI, F-35000, France

³ Télécom Bretagne (Institut Mines-Télécom), UMR CNRS Lab-STICC, Brest, France

⁴ UMR CNRS Lab-STICC, Brest, France

⁵ Unité d'épileptologie, service de Neurologie, CHU, Rennes, France

^{1,2,5} prenom.nom@univ-rennes1.fr,

^{3,4} prenom.nom@telecom-bretagne.eu

Résumé - Le traitement l'information par le cerveau est un processus dynamique qui met en jeu une réorganisation rapide des réseaux cérébraux fonctionnels, sur une échelle de temps très courte (< seconde). Le suivi de la dynamique spatio-temporelle de ces réseaux sur cette durée courte est une question non résolue. Nous abordons ce problème en utilisant des signaux électroencéphalographiques à haute résolution spatiale (EEG-hr, 256 électrodes), enregistrées lors d'une tâche de dénomination d'objets. La méthode proposée consiste à : (i) résoudre le problème inverse de l'EEG qui est mal posé (nombre des sources \gg nombre d'électrodes), (ii) estimer les dépendances statistiques (connectivité fonctionnelle) entre les sources reconstruites, (iii) caractériser les réseaux identifiés (sous forme des nœuds connectés par des liens formant un graphe) par des analyses basées sur la théorie des graphes et (vi) segmenter, dans le temps, le processus cognitif sous la forme d'une séquence d'états de connectivité fonctionnelle (fcSs : 'functional connectivity states'). Les résultats montrent qu'un traitement approprié du signal EEG permet d'identifier une dynamique spatio-temporelle dans les réseaux fonctionnels mis en jeu durant la tâche avec une excellente résolution temporelle (de l'ordre de la ms) et spatiale (~ 1000 régions d'intérêt). Cette dynamique correspond à une séquence de six fcSs (durée : 30 ms à 160 ms) caractérisés par une corrélation de phase significative des oscillations gamma (30-45 Hz). Des transitions rapides entre ces fcS sont observées et les réseaux associés à chaque fcS se recouvrent partiellement. Ces réseaux s'instancient sur des régions cérébrales pertinentes par rapport à la tâche de dénomination d'objets, depuis la perception de l'image jusqu'à l'articulation du nom. La méthode proposée ouvre de nombreuses perspectives quant à l'identification, à partir des données d'EEG de scalp, de réseaux cérébraux mis en jeu transitoirement lors d'activités cognitives.

Abstract - The information processing in the human brain is a dynamic process that involves a rapid reorganization of functional brain networks, in a very short time scale (<second). Tracking spatiotemporal dynamics of these networks in this short time scale is an open question. Here, we tackle this problem by using high spatial resolution electroencephalographic signals (EEG-hr, 256 electrodes), recorded during a picture naming task. The proposed method consists of: (i) solving the EEG inverse problem which is ill-posed (number of sources \gg number of electrodes), (ii) estimating the statistical dependencies (functional connectivity) between reconstructed sources (iii) characterizing the identified networks (in the form of nodes connected by edges forming a graph) by graph theory based analysis and (vi) segmenting, in time, the cognitive process as a sequence of functional connectivity states (fcSs). The results show that appropriate processing of the EEG signals can reveal the spatiotemporal dynamics of functional brain networks involved in the task with excellent temporal (on the order of ms) and spatial (~ 1000 regions of interest) resolution. This corresponds to a dynamic sequence of six fcSs (duration: 30 ms to 160 ms) with significant gamma phase synchronization (30-45 Hz). Rapid transitions between these fcS are observed and the networks associated with each fcS partially overlap. These networks disclose relevant brain regions related to picture naming task, from the perception of the image until the naming. The proposed method offers many opportunities in the identification, from the EEG data, of brain networks involved in cognitive activities.

1 Introduction

Les fonctions cognitives ne résultent pas de l'activation de régions cérébrales isolées mais au contraire mettent en jeu des réseaux distribués dans le cerveau [1]. Par conséquent, l'analyse de la connectivité cérébrale à partir des données de neuroimagerie occupe aujourd'hui une place centrale dans la compréhension des fonctions cognitives [2]. Grâce à son excellente résolution spatiale, l'IRMf est devenue l'une des méthodes non invasives les plus couramment utilisées pour étudier

cette connectivité. Cependant, l'IRMf a une faible résolution temporelle ce qui rend très difficile le suivi de la dynamique des réseaux cérébraux. Un défi considérable en neuroscience cognitive est donc l'identification et le suivi des réseaux cérébraux sur des durées courtes [3], généralement <1s pour une tâche de dénomination d'images, par exemple. Jusqu'à présent, peu d'études ont abordé cette question qui nécessite l'utilisation de techniques ayant une résolution temporelle très élevée (de l'ordre de la ms), ce qui est le cas pour la magnéto- ou l'électro-encéphalographie

(MEG ou EEG). Cependant, l'interprétation des mesures de connectivité à partir d'enregistrements effectués au niveau des électrodes (scalp) n'est pas simple, car ces enregistrements ont une faible résolution spatiale et leur précision est altérée par les effets de conduction par le volume [4]. Ainsi, au cours des dernières années, l'analyse de la connectivité fonctionnelle au niveau des sources corticales reconstruites à partir des signaux du scalp a fait l'objet d'un intérêt croissant. L'avantage de cette méthode est d'améliorer la résolution spatiale, tout en conservant l'excellente résolution temporelle de l'EEG ou de la MEG [4, 5].

Cette méthode, dite de « connectivité de sources », implique deux étapes principales: i) la résolution du problème inverse de l'EEG ou de la MEG pour estimer les sources corticales et reconstruire leurs dynamiques temporelles et ii) la mesure de la connectivité fonctionnelle pour évaluer les relations statistiques entre les dynamiques temporelles de sources. Au niveau méthodologique, trois facteurs ont un impact majeur sur les résultats: la méthode utilisée pour résoudre le problème inverse, la méthode utilisée pour calculer la connectivité fonctionnelle entre les séries temporelles des sources reconstruites et le nombre d'électrodes utilisées sur le scalp. Pour aborder ces questions, nous avons récemment réalisé une étude d'analyse multifactorielle pour déterminer la meilleure combinaison entre ces trois facteurs: problème inverse, méthode de connectivité et le nombre d'électrodes [5]. Nos résultats ont montré que les résultats sont très dépendants de la combinaison choisie. Ils ont montré aussi que l'utilisation de l'estimateur basé sur la norme minimale pondérée (wMNE) avec la méthode de synchronisation de phase (PS), appliquées à des enregistrements « haute-résolution » (EEG-hr) fournit les meilleurs résultats. Cependant, dans ce travail comparatif, l'aspect dynamique n'a pas été exploité, ce qui est l'objectif de cet article. Ici, nous montrons comment l'approche « connectivité source » à partir de l'EEG-hr permet de suivre la dynamique spatio-temporelle des réseaux cérébraux impliqués dans une tâche cognitive.

2 Matériels et méthodes

Le synoptique de la méthode proposée est illustré dans la figure 1. Cette figure présente les différentes étapes nécessaires pour identifier les réseaux cérébraux à partir de l'EEG. Ces étapes sont détaillées ci-après.

2.1 Analyse de connectivité au niveau sources

Techniquement, dans le modèle de sources, nous supposons que les signaux EEG sont générés par des macrocolonnes (assemblées de cellules pyramidales alignées de façon orthogonale par rapport à la surface du cortex). La contribution électrique de chaque macrocolonne aux électrodes de scalp peut être représentée par un dipôle de courant équivalent situé au centre de gravité de chaque triangle d'un maillage 3D (obtenu à partir de l'IRM structurelle du sujet) et orienté normalement à la surface. La méthode wMNE estime le moment de ces sources dipolaires. Elle compense la

tendance de l'algorithme MNE classique à favoriser les sources de faible énergie très proches de la surface corticale. Ceci est réalisé par l'introduction d'une matrice de pondération W_S :

$$\hat{D}_{wMNE} = (G^T W_S G + \lambda I)^{-1} G^T W_S S$$

où W_S est une matrice diagonale de la matrice G construite avec des termes non nuls inversement proportionnels à la norme des vecteurs de champ. La valeur de λ est calculée selon le rapport signal sur bruit pour chaque signal post/pré-stimulus. Sa valeur typique est comprise entre 0,1 et 0,3. Les sources sont reconstruites pour chaque essai et la connectivité fonctionnelle est ensuite calculée entre les sources en utilisant une méthode de synchronisation de phase (PS). La première étape estime la phase instantanée du signal par transformée de Hilbert. La deuxième étape calcule un indice approprié pour mesurer le degré de synchronisation entre les phases instantanées estimées. Ici, nous avons utilisé la méthode dite de « verrouillage de phase » (phase locking value, PLV) décrite dans [6]. Pour chaque paire de canaux, x et y , à l'instant t ($t = t_1, \dots, t_T$ où $T = D * fs$; D et fs représente la longueur du signal et la fréquence d'échantillonnage, respectivement) pour les N essais chez le sujet j ($j = 1 \dots M$, où M désigne le nombre de sujets), l'index PLV est défini comme:

$$PLV_{xy}^j(t) = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N \varphi_x(t) - \varphi_y(t) \right|$$

En pratique, la connectivité fonctionnelle a été calculée dans la bande de fréquence gamma (30-45Hz) de l'EEG. Nous avons utilisé FreeSurfer pour obtenir 148 régions corticales anatomiques. Chacune de ces régions a été divisée en un ensemble de 1000 sous-régions couvrant le cortex. Cette segmentation nous a fourni des matrices de connexion à haute résolution (voir la figure 1). Ces sous-régions ont ensuite été considérées comme les nœuds de nos réseaux. Pour la quantification, nous avons calculé la force (strength) définie comme la somme des poids des arrêtes connectées à chaque nœud.

2.2 Segmentation automatique

Nous avons récemment développé un algorithme pour décomposer la tâche cognitive dans des *états* de connectivité fonctionnelle [7]. L'algorithme proposé est basé sur les *K-means* et s'applique sur les graphes de connectivité obtenus par la méthode PLV. Cette approche nous a permis de résumer les réseaux cérébraux dans un nombre limité de réseaux dominants dans une période temporelle donnée lors du processus cognitif. En bref, les matrices de connectivité moyennées sur tous les sujets ont été obtenues. Ensuite K réseaux (de 3 à 12) ont été choisis au hasard et les corrélations spatiales entre les K réseaux et tous les autres réseaux ont été calculées. Cela donne une valeur de corrélation spatiale pour chaque valeur de K à chaque instant. Enfin, le critère de validation croisée a été utilisé pour déterminer le nombre optimal de réseaux qui expliquent le mieux la tâche cognitive en cours (voir [7] pour plus des détails sur l'algorithme proposé).

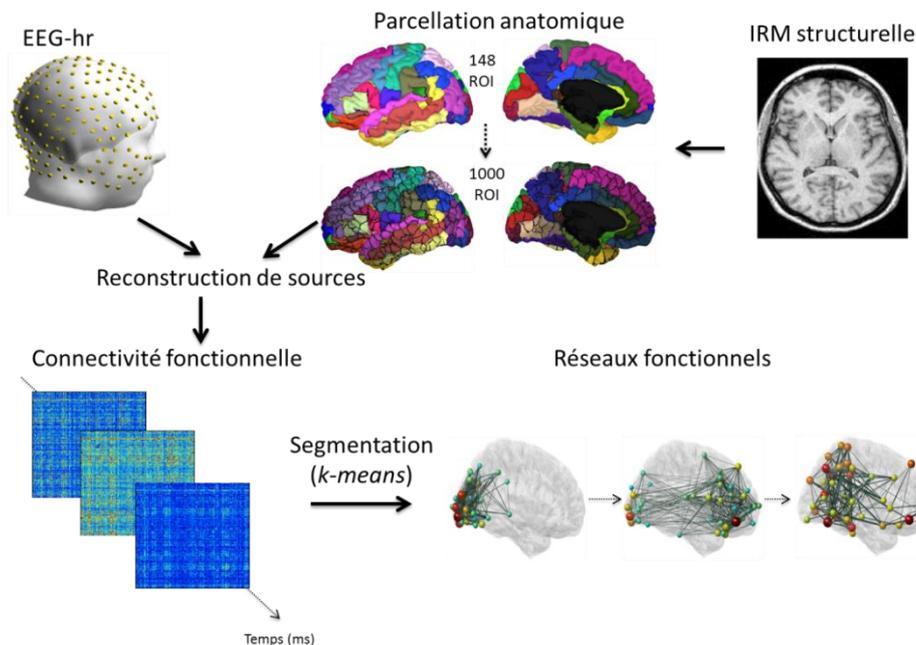


Figure 1 : Synoptique de la méthode proposée pour identifier les réseaux cérébraux à partir de l'EEG-hr (256 électrodes) enregistré lors de dénomination d'objets. L'IRM est segmentée et anatomiquement parcellisée (Atlas *destrieux*), en utilisant FreeSurfer [8] pour obtenir 148 régions. Ces 148 régions sont subdivisées en utilisant Brainstorm [9] pour obtenir une résolution spatiale plus élevée (environ 1000 des régions d'intérêt). Le problème inverse est résolu en utilisant l'algorithme wMNE. Sur les séries temporelles des sources reconstruites est calculée la connectivité fonctionnelle, en utilisant la méthode de synchronisation de phase dans la bande gamma. Les matrices de connectivité fonctionnelles sont obtenues (à chaque milliseconde). Une approche basée sur les *K-means* est utilisée pour obtenir des états de connectivité fonctionnelle (fcSs) en utilisant un algorithme de segmentation [7, 10].

2.3 Données EEG-hr

21 volontaires sains droitiers (11 femmes et 10 hommes), ont participé à cette étude. On a demandé aux participants de nommer 148 images affichées sur un écran. Cette étude a été approuvée par le comité de protection des personnes (CPP étude « connexion » 2012-A01227-36, promoteur: CHU de Rennes). Les activités cérébrales ont été enregistrées à l'aide d'un système EEG-hr, 256 électrodes, (EGI). Les signaux EEG ont été enregistrés avec une fréquence d'échantillonnage de 1 kHz et filtrés passe-bande entre 30 et 45 Hz. Chaque essai a été inspecté visuellement, et les réponses contaminées par le clignement des yeux, des mouvements ou toute autre source de bruit ont été rejetées et exclues de l'analyse (toolbox EEGLAB).

3 Résultats

Les résultats principaux de cette étude sont présentés dans la figure 2. La figure montre les six états de connectivité fonctionnelle (fcSs) obtenus après la segmentation des réseaux cérébraux obtenus à partir de l'EEG depuis la présentation de l'image jusqu'à la dénomination. La figure montre la durée de chaque fcS et les positions spatiales des nœuds. Elle montre aussi la fonction cognitive en lien avec chaque fcS.

Le réseau associé à chaque fcSs a été quantifié par une analyse de graphes. Un exemple de la quantification de ces réseaux est illustré sur la figure 3 qui montre les valeurs de la force de chaque nœud dans le deuxième fcS (une valeur élevée dénote des poids élevés associés aux connexions du nœud considéré).

Le réseau fonctionnel identifié contient principalement les régions occipitales (cortex occipital inférieur bilatéral, pôle occipital gauche et cortex occipital antérieur droit).

4 Discussions et conclusions

Ce papier montre qu'une analyse appropriée du signal EEG-hr permet de caractériser les réseaux cérébraux impliqués dans des tâches cognitives avec une bonne résolution spatiale et temporelle. Il convient de noter que ces résultats sont obtenus sur des matrices moyennées sur tous les sujets ce qui peut masquer la variabilité inter-sujets. Une investigation de cette variabilité est en cours.

Concernant la mesure de la connectivité fonctionnelle, nous avons utilisé la méthode PLV qui a montré de bonnes performances pour détecter la synchronisation entre les essais à chaque instant. Cependant, cette méthode nécessite un nombre relativement élevé de stimuli (148 dans notre cas pour chaque sujet) pour être estimée correctement la connectivité. En conséquence, cette méthode ne peut pas être facilement appliquée pour l'analyse des réseaux d'état de repos par exemple.

En ce qui concerne les étapes successives de la tâche de dénomination d'objets, nos résultats corroborent des études antérieures basées sur d'autres modalités, principalement l'IRMf et la TEP. A titre d'exemple, le réseau identifié dans le 2^{ème} fcS (figure 3) contient principalement les régions occipitales qui sont bien connues. Elle jouent en effet un rôle important dans le traitement de l'information visuelle et dans la reconnaissance d'objets [11].

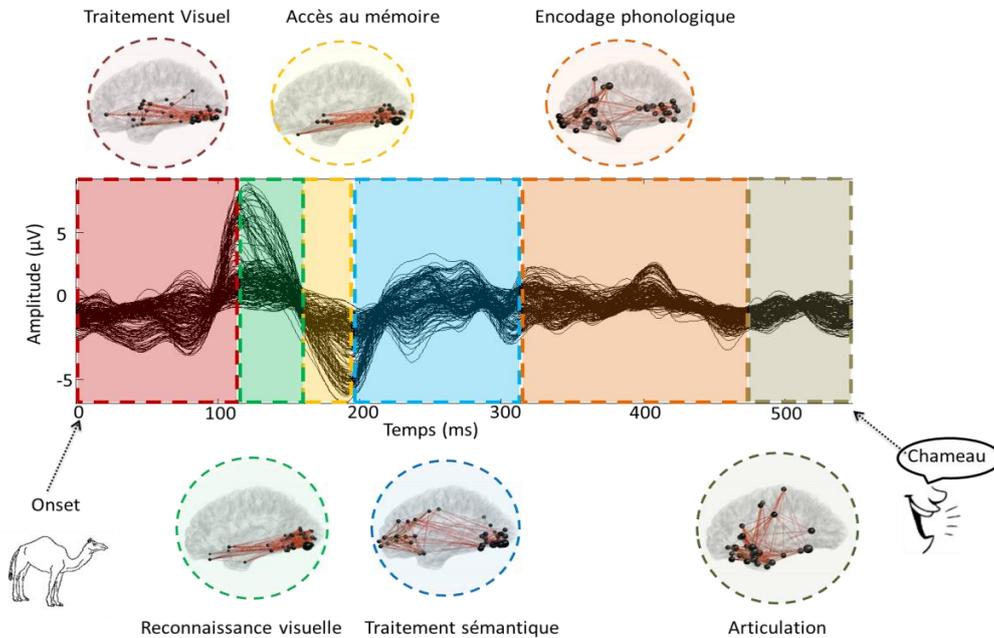


Figure 2: Résultats du suivi des réseaux fonctionnels. Exemple typique des potentiels évoqués (moyennés) obtenus durant la tâche de dénomination d'objets et la distribution des graphes de connectivité fonctionnelle (vus de gauche) révélés par l'algorithme de segmentation spatio-temporelle. Les résultats sont présentés depuis l'apparition des stimuli visuels jusqu'à la dénomination. Les fonctions cognitives correspondantes à chaque fcS sont aussi mentionnées.

La méthode proposée ouvre de nombreuses perspectives pour suivre la dynamique spatio-temporelle des réseaux cérébraux durant une tâche cognitive de courte durée (<1 seconde) à partir des données de l'EEG de scalp. Les résultats obtenus dépassent ceux obtenus avec les techniques de neuroimagerie classiques, comme la méthode proposée offre l'avantage unique pour suivre la dynamique du réseau à haute résolution temporelle (de l'ordre de la ms) et spatiale (~ 1000 ROI).

Financements

Ce travail a bénéficié d'une aide de l'Etat attribuée au labex CominLabs et gérée par l'Agence Nationale de la Recherche au titre du programme « Investissements d'avenir » portant la référence ANR-10-LABX-07-01. Il a aussi été financé par le CHU de Rennes (projet COREC intitulé 'connexion', 2012-14). Ce travail a été également soutenu par la Communauté Européenne de la Recherche dans le cadre du septième programme-cadre de l'Union Européenne (FP7 / 2007-2013) / convention de subvention ERC n° 290901.

Références

- [1] A. R. McIntosh, "Towards a network theory of cognition," *Neural Networks*, vol. 13, pp. 861-870, 2000.
- [2] O. Sporns, *Networks of the Brain*: MIT Press, 2010.
- [3] R. M. Hutchison, T. Womelsdorf, E. A. Allen, P. A. Bandettini, V. D. Calhoun, M. Corbetta, *et al.*, "Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations," *NeuroImage*, vol. 80, pp. 360-378, 2013.
- [4] J. M. Schoffelen and J. Gross, "Source connectivity analysis with MEG and EEG," *Human brain mapping*, vol. 30, pp. 1857-1865, 2009.
- [5] M. Hassan, O. Dufor, I. Merlet, C. Berrou, and F. Wendling, "EEG Source Connectivity Analysis: From Dense Array Recordings to Brain Networks," *PloS one*, vol. 9, p. e105041, 2014.
- [6] J.-P. Lachaux, E. Rodriguez, J. Martinerie, and F. J. Varela, "Measuring phase synchrony in brain signals," *Human brain mapping*, vol. 8, pp. 194-208, 1999.
- [7] A. Mheich, M. Hassan, M. Khalil, C. Berrou, and F. Wendling, "A new algorithm for spatiotemporal analysis of brain functional connectivity," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 242, pp. 77-81, 2015.
- [8] B. Fischl, "FreeSurfer," *NeuroImage*, vol. 62, pp. 774-781, 2012.
- [9] F. Tadel, S. Baillet, J. C. Mosher, D. Pantazis, and R. M. Leahy, "Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis," *Computational intelligence and neuroscience*, vol. 2011, p. 8, 2011.
- [10] A. Mheich, M. Hassan, O. Dufor, M. Khalil, C. Berrou, and F. Wendling, "Spatiotemporal Analysis of Brain Functional Connectivity," in *6th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*, 2015, pp. 934-937.
- [11] M. M. Müller and T. Gruber, "Induced gamma-band responses in the human EEG are related to attentional information processing," *Visual Cognition*, vol. 8, pp. 579-592, 2001.

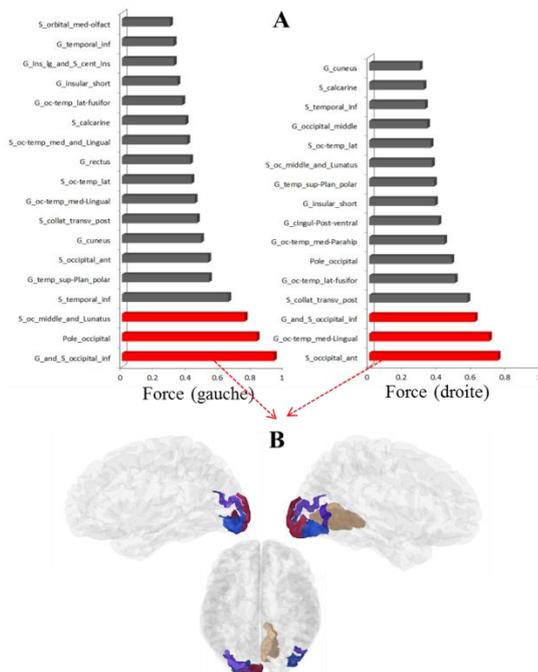


Figure 3. Exemple de mesures de réseaux. A) Les valeurs de la force moyenne pour chaque nœud dans les hémisphères gauche et droite. Les barres rouges indiquent des valeurs supérieures à la moyenne + SD. B) Visualisation des régions identifiées.