



HAL
open science

Régularisation du problème inverse MEG par IRM de Diffusion

Anne-Charlotte Philippe

► **To cite this version:**

Anne-Charlotte Philippe. Régularisation du problème inverse MEG par IRM de Diffusion. Traitement des images [eess.IV]. INRIA Sophia Antipolis, 2013. Français. NNT : . tel-00939159v1

HAL Id: tel-00939159

<https://theses.hal.science/tel-00939159v1>

Submitted on 30 Jan 2014 (v1), last revised 7 Apr 2014 (v2)

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

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

UNIVERSITÉ DE NICE - SOPHIA ANTIPOLIS
ÉCOLE DOCTORALE STIC
SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE L'INFORMATION
ET DE LA COMMUNICATION

THÈSE

pour obtenir le titre de

Docteur en Sciences

de l'Université de Nice - Sophia Antipolis

Spécialité : Traitement du Signal et des Images

Présentée et soutenue par

Anne-Charlotte PHILIPPE

Régularisation du problème inverse MEG par IRM de Diffusion

Thèse dirigée par Maureen CLERC et Rachid DERICHE

préparée à INRIA Sophia Antipolis, Projet ATHENA

soutenue le 19 Décembre 2013

<i>Rapporteurs :</i>	Dr. Jean-Marc Lina	- ETS Université du Québec, Canada
	Dr. Bertrand Thirion	- CEA/Neurospin, France
<i>Co-directeurs :</i>	Dr. Maureen Clerc	- INRIA Sophia-Antipolis, France
	Dr. Rachid Deriche	- INRIA Sophia-Antipolis, France
<i>Président :</i>	Dr. Habib Benali	- Inserm/UPMC, France
<i>Examineur :</i>	Dr. Jean-Philippe Ranjeva	- CNRS/CRMBM, France
	Dr. Maxime Guye	- CNRS/CRMBM, France

A Manise.

Remerciements

En premier lieu, j'aimerais remercier mes directeurs de thèse Maureen Clerc et Rachid Deriche. Ils ont su me témoigner leur confiance tout au long de ces trois années. Leur encadrement m'a permis de progresser tant sur le plan scientifique que sur le plan humain. Leur rencontre fut précieuse.

Merci à Jean-Marc Lina et à Bertrand Thirion d'être rapporteurs de cette thèse ainsi qu'à Habib Benali, Jean-Philippe Ranjeva et Maxime Guye pour avoir accepté avec enthousiasme d'être membres de mon jury.

J'aimerais remercier l'ensemble de l'équipe Athéna. Demian Wassermann, mon voyage initiatique à Buenos Aires avec toi restera à jamais gravé dans ma mémoire. Sylvain Merlet, Joan Fruitet, Laura Serron, Romain Trachel, Claire Senica, Théodore Papadopoulo, vous avez contribué à ces belles années.

Je remercie l'équipe de neurophysiologie de l'hôpital de la Timone à Marseille. Jean-Michel Badier et Christian Bénar, vous avez su rendre mon travail encore plus passionnant par l'ouverture clinique que vous y avez apportée. Nos échanges sympathiques et fructueux ont beaucoup contribué à l'avancée de mes recherches.

Un merci général et sincère à l'ensemble des scientifiques que j'ai pu rencontrer lors de conférences ou à INRIA. Les échanges avec des gens passionnés et enthousiastes sont une source de bonheur.

Je tiens à remercier l'ensemble de mon entourage qui a su me témoigner l'affection nécessaire pour affronter tous les moments et partager de grandes joies. Cécilia, tu es ma lumière, tu as toujours su trouver les mots, merci de toute mon âme. Laura, je te remercie d'être réapparue dans ma vie telle que tu as toujours été, joyeuse et vivante, j'ai pu finir ma thèse plus sereinement grâce à toi. Mon adoré, merci du fond du coeur d'avoir partagé ma vie, de m'avoir fait tant rigoler. Cette thèse n'aurait pas eu la même saveur sans tes bons petits plats ;)

Un incommensurable merci à ma famille. Mes parents, vous avez été formidables, attentifs et aimants. Je suis fier d'être votre bébé. Baba et Philippe, merci pour nos moments passés ensemble et votre joie de vivre. Jean-Christophe, toi qui a le plus compris ce que j'ai traversé, je te remercie de ton soutien et d'avoir porté tant d'intérêt à mon travail.

Enfin, je suis redevable de tout ce chemin parcouru à ma grand-mère qui je le sais a gardé un oeil sur moi de là-haut. Je ne serais pas qui je suis sans ton Amour. J'aimerais te dédier cette thèse.

Je vous remercie tous sincèrement,

Anne-Charlotte

Résumé

La magnéto-encéphalographie (MEG) mesure l'activité cérébrale avec une excellente résolution temporelle. Malheureusement, sa localisation sur la surface corticale souffre d'une mauvaise résolution spatiale. Le problème inverse MEG est dit mal-posé et doit de ce fait être régularisé. La parcellisation du cortex en régions de spécificité fonctionnelle proche est une approche classique en neurosciences car elle a un réel sens physiologique. Une telle information constitue une régularisation spatiale pertinente du problème inverse MEG. Il s'agit donc dans un premier temps d'obtenir le partitionnement de la surface corticale en aires fonctionnelles cohérentes. De nombreux travaux ont montré que des localisations corticales partageant des profils de connectivité anatomique à la matière blanche proches avaient des contributions fonctionnelles similaires pour toutes activités cérébrales. Nous proposons une méthode de parcellisation du cortex entier à partir de la connectivité anatomique cartographiée par imagerie de diffusion. Cela relève d'un problème complexe étant donné la grande dimensionnalité des données. Afin de réduire l'espace des sources, l'atlas de Brodmann est utilisé pour préparcelliser la surface corticale. Ainsi au sein de chaque aire de Brodmann, la matrice de corrélation entre les profils de connectivité des sources est partitionnée. La parcellisation obtenue est alors mise à jour en testant la similarité des données de diffusion de part et d'autre des frontières de la préparcellisation. Il en résulte une subdivision de la surface corticale en aires partageant un profil de connectivité proche, et donc une fonctionnalité cohérente. C'est à partir de ce résultat que nous contraignons spatialement le problème inverse MEG. Dans ce contexte, deux méthodes sont développées. La première consiste à partitionner l'espace des sources au regard de la parcellisation. L'activité corticale est alors obtenue sur un ensemble de parcelles et son analyse en est simplifiée. Afin de ne pas forcer les sources à avoir exactement la même intensité au sein d'une parcelle, nous développons une méthode alternative. Celle-ci introduit un nouveau terme de régularisation qui, lorsqu'il est minimisé, tend à ce que les sources d'une même parcelle aient des valeurs de reconstruction proches. Nos méthodes de reconstruction de l'activité cérébrale enregistrée en MEG sont testées et validées sur des données simulées et réelles. Une application clinique dans le cadre du traitement de données de sujets épileptiques est également réalisée. Enfin, nos contributions sont supportées par une chaîne de traitement de données dont chaque étape fait l'objet d'une explication détaillée afin que l'ensemble de nos travaux puissent être réutilisés.

Mots-clefs IRM de diffusion, MEG, parcellisation corticale, profil de connectivité, problème inverse.

Abstract

Magnetoencephalography (MEG) is a functional non-invasive modality which provides information on the temporal succession of cognitive processes with an excellent time resolution. Unfortunately, spatial resolution is limited due to the ill-posed nature of the MEG inverse problem for estimating source currents from the electromagnetic measurement. Therefore, prior information on the source current is essential to reconstruct cerebral activity. Cortex parcellation into regions sharing functional features is a classical approach in neuroscience. This information constitutes a relevant spatial regularization for the MEG inverse problem. It has been demonstrated that the anatomical connectivity profile of a cortical area can serve as an indicator of its functional contribution to the overall system. So we propose a whole cortex parcellation method based on the anatomical connectivity mapped by diffusion MRI. In order to reduce source space, Brodmann atlas is used to pre-cluster the cortical surface. Inside each Brodmann area, the correlation matrix between connectivity profiles is clustered. The cortex parcellation is then updated testing the similarity of diffusion data on both sides of pre-parcellation boundaries. MEG inverse problem is constrained from this result. Two methods have been developed. The first one is based on the subdivision of source space regarding the parcellation. The cortical activity is obtained on a set of parcels and its analysis is simplified. Not to force sources to have exactly the same value inside a cortical area, we develop an alternative method. We introduce a new regularization term in the MEG inverse problem which constrains sources in a same region to have close values. Our methods are applied on simulated and real subjects. Clinical application is also performed on epileptic data. Each contribution takes part of a pipeline, each step of which is detailed to make our work reproducible.

Keywords Diffusion MRI, MEG, cortical parcellation, connectivity profile, inverse problem.

Liste des acronymes

CRMBM	-	Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médical
BEM	-	Boundary Element Method
DTI	-	Diffusion tensor Imaging
EEG	-	Electroencéphalographie
FSL	-	FMRIB Software Library
IRM	-	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMd	-	Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion
IRMf	-	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
LPA	-	Left Pre-Auricular point
MEG	-	Magnétoencéphalographie
MNE	-	Minimum Norm Estimation
MNE-PSS	-	Minimum Norm Estimation with Parcellated Source space
MNE-PC	-	Minimum Norm Estimation with Parcellation Constrain
NifTi	-	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NAS	-	Nasion
PDF	-	Probability Density Function
RPA	-	Right Pre-Auricular point
SNC	-	Système Nerveux Central
SNP	-	Système Nerveux Périphérique

Introduction Générale

Contexte

Le cerveau est la tour de contrôle des sentiments, des mouvements, des sensations. Il est l'organe le plus complexe du corps humain avec près de 100 milliards de neurones. Les techniques d'imagerie médicale permettent d'identifier sa structure, ce sont les modalités dites structurelles, mais aussi de le "voir" fonctionner, ce sont les modalités dites fonctionnelles.

Parmi les techniques d'imagerie fonctionnelle, les modalités électriques que sont la magnétoencéphalographie (MEG) et l'électroencéphalographie (EEG) mesurent l'activité cérébrale avec une résolution temporelle presque instantanée étant donné la nature électrique des communications entre les neurones. Ces techniques sont donc particulièrement adaptées pour retrouver le déroulement temporel de l'activité cérébrale. Néanmoins elles souffrent d'une mauvaise résolution spatiale. Mathématiquement le problème inverse est un problème dit mal-posé qui doit être régularisé.

L'objectif de ce travail porte sur la régularisation du problème inverse MEG sans faire d'*a priori* sur le type d'activité cérébrale à reconstruire. Il s'agit alors de contraindre grâce à des données anatomiques l'espace des sources. Pour cela, nous avons développé une méthode de parcellisation corticale à partir des données de connectivité anatomique issues de l'IRM de Diffusion. Ensuite nous avons intégré ces informations de contraintes spatiales au problème de reconstruction de l'activité cérébrale en MEG. Enfin, nous avons appliqué ces méthodes sur des enregistrements MEG de pointes épileptiques afin d'étudier leur propagation.

Organisation du manuscrit

Le **Chapitre 1** porte sur la description de l'organisation structurelle et fonctionnelle du cerveau humain ainsi que des différentes techniques d'imagerie associées. Ainsi après avoir introduit des éléments de neuroanatomie à la section 1.1, l'organisation structurelle et les techniques d'imagerie permettant de l'observer sont décrites aux sections 1.2 et 1.3. Enfin, l'organisation fonctionnelle et les modalités d'imagerie donnant accès à l'activité cérébrale sont décrites aux sections 1.4 et 1.5.

Le **Chapitre 2** met en avant à la section 2.1 les problématiques liées à la localisation de sources en MEG et expose les différentes méthodes proposées afin de résoudre le problème inverse sur un espace de sources distribuées. L'IRM de Diffusion est ensuite présenté avec détails : les modèles de diffusion et les problématiques et méthodes liées à la reconstruction de la connectivité anatomique via les techniques de tractographie font l'objet de la section 2.2. La section 2.3 présente la chaîne de traitement de données développée au cours de cette thèse et qui est le

support à l'ensemble de nos travaux.

Le **Chapitre 3** propose à la section 3.1 une revue de littérature sur la relation entre connectivité anatomique et fonctionnalité cérébrale, ainsi que sur les méthodes de partitionnement de régions corticales par IRM de diffusion. La section 3.2 détaille la manière dont nous avons procédé afin de simuler des surfaces corticales parcellisées dans le but de valider nos méthodes de parcellisation. Nos travaux dans ce domaine se composent de deux parties. La première contribution présentée à la section 3.3 est une méthode de subdivision des aires d'une préparcellisation du cortex entier dont les résultats sur des données simulées et réelles sont décrits à la section 3.4. La seconde contribution décrite section 3.5 affine le résultat afin d'obtenir un partitionnement de la surface corticale sans *a priori* sur les frontières de la préparcellisation.

Dans le **Chapitre 4**, nous commençons en introduction à rappeler les problématiques liées au problème inverse MEG ainsi que notre positionnement quant à l'état de l'art à la section 4.1. Ensuite, nous proposons deux méthodes pour régulariser le problème inverse MEG à partir de la parcellisation du cortex entier par IRM de Diffusion. La première méthode, nommée MNE-PSS pour *Minimum-Norm Estimation on Parcellated Source Space* et présentée à la section 4.2, propose de reconstruire l'activité corticale mesurée en MEG sur un espace de sources parcellisé via les données de diffusion. La seconde méthode, nommée MNE-PC pour *Minimum-Norm Estimation with Parcellation Constraint*, fait l'objet de la section 4.3. Celle-ci introduit au problème inverse MEG un terme de régularisation qui tend à ce que les sources d'une même parcelle aient des valeurs de reconstruction proches. Les résultats de reconstruction statique sur des données simulées et réelles font l'objet de la section 4.4.

Le **Chapitre 5** porte sur l'étude de la dynamique des pointes épileptiques. La section 5.1 introduit l'épilepsie, les mesures MEG induites par cette maladie et leur classification. Ensuite, nous présentons les solutions MNE-PSS et MNE-PC à différents instants sur des signaux de pointes moyennés. Nous montrons section 5.2 que la régularisation via la parcellisation du cortex par IRM de Diffusion du problème inverse MEG permet d'étudier la dynamique temporelle des pointes. Nous présentons section 5.3 une méthode innovante permettant d'analyser la propagation d'une pointe isolée en suivant le décours temporel de l'activité des parcelles corticales.

Le manuscrit s'achève sur une **Conclusion** qui résume l'ensemble des contributions de cette thèse et propose des perspectives de travaux futurs.

Afin d'alléger la lecture de ce manuscrit, l'ensemble du prétraitement des données est détaillé en annexe.

Table des matières

1	Organisation fonctionnelle et structurelle du cerveau	1
1.1	Éléments de neuroanatomie	2
1.1.1	Les cellules nerveuses	2
1.1.2	Le système nerveux	6
1.2	Organisation structurelle	9
1.2.1	Structure et organisation de la substance grise	9
1.2.2	Structure et organisation de la substance blanche	11
1.3	Neuroimagerie structurelle	14
1.3.1	L'imagerie radiologique	14
1.3.2	L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	15
1.4	Organisation fonctionnelle	17
1.4.1	Activité cérébrale	17
1.4.2	Connectivité fonctionnelle	18
1.5	Neuroimagerie fonctionnelle	19
1.5.1	L'imagerie métabolique	19
1.5.2	L'imagerie électrique	20
1.6	Conclusion	23
2	Localisation de sources en MEG et IRM de Diffusion	25
2.1	La localisation de sources en MEG	26
2.1.1	Le problème direct	26
2.1.2	Le problème inverse MEG avec un modèle de sources distribuées	29
2.1.3	Formulation bayésienne du problème inverse	31
2.1.4	Méthodes linéaires	32
2.1.5	Méthodes non linéaires	33
2.1.6	Régularisation par informations supplémentaires	35
2.1.7	Conclusion	36
2.2	L'IRM de Diffusion	37
2.2.1	Le principe de Diffusion	37
2.2.2	Le tenseur de diffusion	39
2.2.3	La tractographie	42
2.3	Etude conjointe IRMd-MEG : introduction	45
2.3.1	Chaîne de traitement de données IRMd - MEG	45
2.3.2	Données en entrée	46
2.3.3	Définition d'une source corticale	46
2.4	Conclusion	47

3	Parcellisation du cortex via les données de diffusion	49
3.1	Revue de littérature et problématique	50
3.1.1	L'organisation du cortex en aires	50
3.1.2	La relation structure-fonction au cœur de la parcellisation corticale	50
3.1.3	Le partitionnement de données	52
3.1.4	Parcellisation du cortex via l'IRMd : partitionnement des données de diffusion	55
3.1.5	Conclusion	58
3.2	Simulation	58
3.2.1	Modélisation d'une surface corticale parcellisée	58
3.2.2	Simulation des profils de connectivité modèle	60
3.3	Méthode de parcellisation imbriquée	61
3.3.1	Acquisition des données et prétraitement	61
3.3.2	Parcellisation du cortex	62
3.4	Résultats de parcellisation imbriquée	65
3.4.1	Méthodes d'évaluation des résultats de parcellisation	65
3.4.2	Résultats sur les données simulées	68
3.4.3	Résultats sur les données réelles	71
3.4.4	Conclusion	73
3.5	Reparcellisation aux frontières	76
3.5.1	Méthodes	76
3.5.2	Résultats	77
3.5.3	Conclusion	78
3.6	Conclusion	79
4	Régularisation spatiale par parcellisation corticale du problème inverse MEG	85
4.1	Introduction	86
4.1.1	Rappel des problématiques	86
4.1.2	Introduction aux contributions générales de ce chapitre	86
4.1.3	Retour sur la chaîne de traitement de données	88
4.1.4	Simulation de données MEG	89
4.1.5	Les données réelles MEG	90
4.2	Solution de norme minimale sur un espace de sources parcellisé (MNE-PSS)	92
4.3	Solution de norme minimale contrainte par parcellisation (MNE-PC)	93
4.4	Résultats et discussions	95
4.4.1	Sur les données simulées	95
4.4.2	Sur les données réelles	101
4.4.3	Conclusion	103

5	Etude de la dynamique des pointes épileptiques	105
5.1	L'épilepsie	106
5.1.1	Introduction	106
5.1.2	Détection et classification automatique des pointes	107
5.2	Reconstruction de l'activité des moyennes de pointes	108
5.2.1	Résultats	108
5.2.2	Discussion	113
5.3	Étude de la propagation d'une pointe épileptique	115
5.3.1	Pourquoi étudier les pointes individuellement ?	115
5.3.2	Méthode	116
5.3.3	Résultats	116
5.3.4	Conclusion	119
5.4	Conclusion	121
6	Conclusion	125
A	Prétraitements	129
A.1	Etude conjointe IRMd-MEG	130
A.1.1	Les sujets réels	130
A.1.2	Acquisition des images IRM	130
A.1.3	Données en entrée	131
A.1.4	Les logiciels utilisés	132
A.2	Prétraitements pour faire une étude conjointe IRMd-MEG	133
A.2.1	Recalage	134
A.2.2	Extraction des surfaces du cerveau à partir de l'IRM anatomique	134
A.2.3	Modélisation des sources corticales	136
A.2.4	Tractographie probabiliste	136
A.2.5	Calcul du problème direct MEG	138
A.2.6	Visualisation	138
B	Publications de l'auteur	143
	Bibliographie	145

Organisation fonctionnelle et structurelle du cerveau

Contents

1.1	Éléments de neuroanatomie	2
1.1.1	Les cellules nerveuses	2
1.1.2	Le système nerveux	6
1.2	Organisation structurelle	9
1.2.1	Structure et organisation de la substance grise	9
1.2.2	Structure et organisation de la substance blanche	11
1.3	Neuroimagerie structurelle	14
1.3.1	L'imagerie radiologique	14
1.3.2	L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	15
1.4	Organisation fonctionnelle	17
1.4.1	Activité cérébrale	17
1.4.2	Connectivité fonctionnelle	18
1.5	Neuroimagerie fonctionnelle	19
1.5.1	L'imagerie métabolique	19
1.5.2	L'imagerie électrique	20
1.6	Conclusion	23

2 ORGANISATION STRUCTURELLE ET FONCTIONNELLE DU CERVEAU

L'homme a toujours cherché à comprendre comment il voit et entend, comment il bouge, parle ou apprend. Au centre de tous ces processus cognitifs se trouve le cerveau. Mais, du fait de sa grande complexité, cet organe qui compte aux alentours de cent milliards de neurones (Williams 1988) est le plus mal connu du corps humain. Toutefois, depuis quelques décennies, les connaissances du développement et de l'organisation anatomique et fonctionnelle du cerveau ont beaucoup progressé, notamment grâce aux progrès récents réalisés en neuroimagerie.

Ce chapitre a pour but de fixer le contexte neuroscientifique dans lequel s'inscrit les travaux présentés dans cette thèse. Ainsi, la section 1.1 présente le système nerveux chez l'homme ainsi que l'élément unitaire qui le compose à savoir la cellule nerveuse. Ensuite, la section 1.2 décrit l'organisation anatomique du cerveau ainsi que les techniques d'imagerie structurelle non invasives utilisées dans un cadre clinique ou de recherche. Enfin, l'activité cérébrale est expliquée à la section 1.4 ainsi que les techniques d'imagerie fonctionnelle non invasives permettant de la mesurer. La section 1.6 conclut sur ce premier chapitre.

1.1 Éléments de neuroanatomie

Le système nerveux est un système complexe permettant les interactions entre l'organisme et son environnement et la communication rapide entre les différentes parties du corps. Les nerfs, filaments blanchâtres qui transmettent des informations sensibles ou motrices, naissent au niveau de la moelle épinière et innervent le corps. Les nerfs crâniens, qui prennent leur origine au niveau du tronc cérébral, innervent essentiellement la tête. Chez l'homme, le système nerveux est divisé en deux parties : le système nerveux périphérique (SNP) et le système nerveux central (SNC). La cellule nerveuse, ou neurone, compose l'élément unitaire du système nerveux et fait l'objet de la section 1.1.1.

1.1.1 Les cellules nerveuses

Les cellules nerveuses, ou cellules cérébrales, constituent l'élément fonctionnel de base du système nerveux. Elles sont divisées en deux groupes : les neurones et les cellules gliales.

Les cellules gliales

Les cellules gliales représentent l'essentiel de l'environnement dans lequel baignent les neurones. Leur rôle est primordial car sans elles le cerveau ne pourrait pas fonctionner correctement. Il en existe différents types.

Les astrocytes sont les plus nombreuses et les plus grosses cellules gliales du tissu nerveux. Ils ont une forme étoilée avec de nombreux prolongements qui se

répartissent tout autour de la cellule (voir figure 1.1). Ils synthétisent les neurotransmetteurs, assurent un lien fonctionnel entre les vaisseaux et les neurones et débarrassent ces derniers des substances de dégradation. Les épendymocytes forment une paroi qui délimite les différentes cavités du SNC. Enfin les oligodendrocytes sont à l'origine des gaines de myéline qui isolent la plupart des axones.

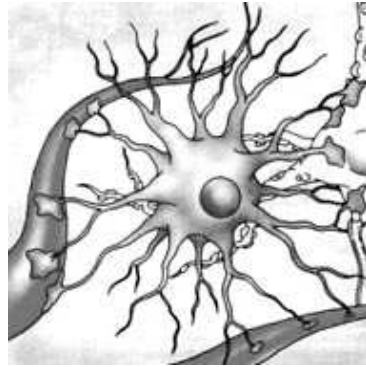


FIG. 1.1: **Représentation d'un astrocyte.** Les astrocytes sont en grand nombre dans le système nerveux où ils occupent l'espace entre les neurones et les vaisseaux sanguins. (Source : www.biotechnozen.com/)

Le neurone

Concept de neurone

La plupart des cellules ont un diamètre de 0.01 à 0.05 mm. Cette taille est à la limite ou au delà des capacités de perception de l'œil humain. Ce n'est donc qu'avec le développement du microscope à la fin du *XVII^{ème}* siècle que les neurosciences cellulaires ont pu progresser. De plus, l'observation des tissus cérébraux nécessitent la réalisation de coupes très fines, idéalement à peine plus épaisses que le diamètre des cellules. Or les tissus cérébraux ont la consistance d'une gelée ne permettant pas directement de pratiquer de telles coupes. Il a donc fallu développer une méthode permettant de durcir le cerveau sans altérer sa structure pour étudier les neurones. C'est au début du *XIX^{ème}* siècle que les scientifiques ont découvert qu'en immergeant des tissus cérébraux dans du formol il était possible de les durcir et les fixer. Avec un appareil appelé microtome, les neuroscientifiques ont alors pu réaliser des coupes de tissu fixé de très faible épaisseur.

Le développement de la microscopie et de méthodes de fixation et de coupes des tissus donna naissance à un nouveau domaine appelé histologie consistant en l'étude microscopique de la structure de ces tissus. Un dernier obstacle s'est alors présenté aux scientifiques : un cerveau fraîchement préparé présente au microscope un aspect

4 ORGANISATION STRUCTURELLE ET FONCTIONNELLE DU CERVEAU

uniforme, de couleur crème : il n'y a aucune différence de pigmentation pour aider les histologistes à distinguer les différentes cellules. Il a donc fallu introduire des méthodes permettant de colorer sélectivement les cellules dans les tissus cérébraux.

Le neurologue allemand Franz Nissl introduisit un procédé encore utilisé aujourd'hui qui permet de constater qu'une teinture de base colorait les noyaux de toutes les cellules, ainsi que des amas de substance entourant les noyaux des neurones, les corps de Nissl. La coloration de Nissl, voir figure 1.2, différencie les neurones des cellules gliales (cellules qui forment l'environnement des neurones). Elle permet donc aux histologistes d'observer l'organisation, ou cytoarchitecture, des neurones en différentes parties du cerveau.

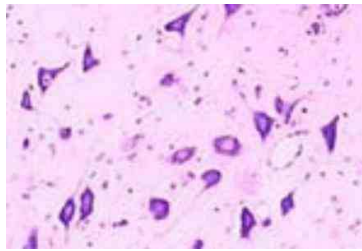


FIG. 1.2: **Coloration de Nissl.** Cette coupe de cerveau très fine a été colorée par le violet de Crésyl. Le colorant s'accumule dans le corps cellulaire de neurones. (Source : IHCWORLD)

Cependant la coloration de Nissl ne constitue qu'une étape dans l'observation d'un neurone car celui-ci n'est pas seulement un petit amas de substance contenant un noyau. En 1873, l'histologiste italien Camillo Golgi montre, en immergeant du tissu cérébral dans une solution de chrome argenté, que le corps du neurone, c'est à dire la partie mise en évidence par la coloration de Nissl, n'est en fait qu'une petite partie de la cellule cérébrale. La coloration de Golgi (figure 1.3) révèle que les neurones sont constitués de deux parties (figure 1.4) :

- 1- une partie centrale contenant le noyau appelée corps cellulaire ou soma,
- 2- de nombreux petits prolongements disposés en rayons depuis la partie centrale appelés neurites : dendrites et axones.

En 1888, l'histologiste Santiago Ramon y Cajal prend connaissance de la méthode de Golgi. Au cours des 25 années suivantes, Golgi et Cajal, qui utilisent pourtant la même méthode de coloration, parviennent à des conclusions opposées au sujet de l'organisation du neurone. Golgi soutient que les neurites des différentes cellules fusionnent entre elles pour former un réseau semblable aux veines et aux artères. Les cellules cérébrales constitueraient alors une exception dans la théorie cellulaire, qui établit que la cellule, à l'échelon unitaire, constitue l'unité fonctionnelle élémentaire de tous les tissus animaux. A l'opposé, Cajal soutient vigoureu-

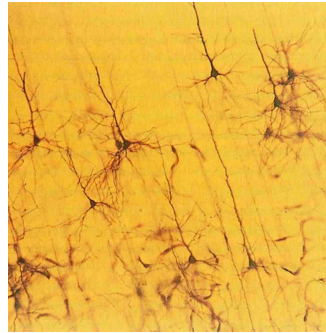


FIG. 1.3: La coloration de Golgi permet de voir les neurites des cellules cérébrales.

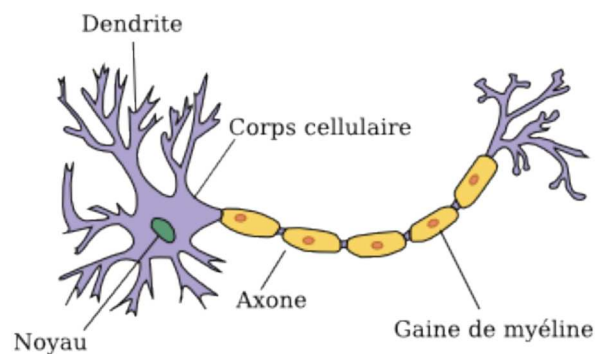


FIG. 1.4: Schéma d'un neurone. (Source : www.question-animale.org)

sement que les neurites des neurones ne sont pas reliées les unes aux autres, mais en contact. Il rattache alors la nature du neurone à la théorie cellulaire et propose le concept du neurone. Bien que rivaux, Cajal et Gogli partagent un prix Nobel en 1906.

Ce n'est que vers 1950 que grâce à l'augmentation déterminante de la capacité de résolution du microscope électronique il a pu être montré que les neurites des neurones ne sont pas en continuité les unes par rapport aux autres.

Organisation du neurone

Le neurone comprend trois parties principales : le soma, les dendrites et l'axone (figure 1.4).

Le soma, également appelé corps cellulaire ou péricaryon, est constitué d'un noyau, d'un cytosquelette et d'une membrane neuronale. Le noyau contient le matériel héréditaire transmis par les parents. Il est le même pour tous les neurones ainsi que pour toutes les cellules du corps. Le cytosquelette donne au neurone sa forme caractéristique. Enfin la membrane neuronale délimite le pourtour de la

6 ORGANISATION STRUCTURELLE ET FONCTIONNELLE DU CERVEAU

cellule. Sa composition varie selon son appartenance au soma, aux dendrites ou à l'axone.

Le terme dendrite vient du mot grec qui signifie arbre, indiquant que ces neurites, dans leur extension depuis le soma, ont une configuration similaire à celle des branches d'un arbre. Les dendrites de nombreux neurones sont recouvertes d'épines dendritiques couvertes de synapses. Les synapses sont la zone de jonction entre deux neurones qui permet le transfert d'information.

Enfin l'axone est une structure dont la taille varie d'un millimètre à un mètre, selon le type de neurone. Les axones conduisent l'information du corps cellulaire vers d'autres neurones via un signal électrique qui le parcourt. La vitesse de cet influx nerveux est différente selon le diamètre axonal qui varie de 1 à 25 micromètres : plus l'axone est gros, plus la vitesse de conduction de l'influx nerveux est rapide. Les terminaisons axoniques forment des synapses avec les dendrites ou le soma d'autres neurones. Ces connexions permettent le transfert d'information entre les cellules. L'anatomiste Alan Peters de l'université de Boston a montré qu'une substance blanche appelée myéline s'enroule autour des axones du cerveau et forme ce qu'on appelle la gaine de myéline (Peters 1991). La myéline contribue à accélérer la propagation des impulsions nerveuses le long de l'axone. Par endroit la gaine est discontinue sur une petite longueur où la membrane de l'axone se trouve exposée. Cette région particulière s'appelle un noeud de Ranvier et son rôle consiste à augmenter la vitesse de propagation de l'influx nerveux.

1.1.2 Le système nerveux

Le système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique (SNP) se compose de toutes les parties du système nerveux autres que le cerveau et la moelle épinière. Il se divise en deux parties : le SNP somatique et le SNP viscéral.

Le **SNP somatique** regroupe les nerfs innervant la peau, les articulations et les muscles associés à une commande volontaire. Les axones moteurs somatiques commandent la contraction musculaire et proviennent de neurones moteurs situés dans la moelle épinière. Les axones sensoriels somatiques innervent et collectent les informations de la peau, des muscles et des articulations.

Le **SNP viscéral**, également appelé végétatif, involontaire ou système nerveux autonome, contient les neurones qui innervent les organes internes, les vaisseaux sanguins et les glandes. Les axones sensoriels des nerfs viscéraux transmettent vers le cerveau les informations concernant les fonctions viscérales comme la pression et le taux d'oxygène du sang dans les artères. Les fibres viscérales motrices contrôlent notamment la contraction du muscle cardiaque, la contraction et le relâchement des vaisseaux sanguins.

Le système nerveux central

Le système nerveux central, ou SNC, est formé des parties du système nerveux enfermées dans des structures osseuses : l'encéphale (composé du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral) et la moelle épinière (voir figure 1.5).

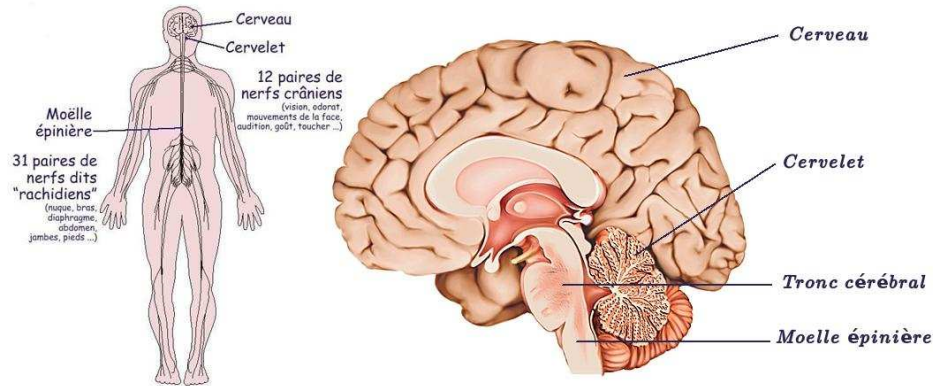


FIG. 1.5: **Système nerveux central.** (Source : cscp-plongee.com et www.larousse.fr/)

Le cerveau est la partie la plus volumineuse de l'encéphale. Il est divisé en deux hémisphères séparés par une profonde scissure sagittale. En général, l'hémisphère cérébral droit contrôle les mouvements du côté gauche du corps et l'hémisphère gauche contrôle les mouvements de la partie droite du corps. Le cerveau humain possède de nombreuses circonvolutions à sa surface ; les sillons et les gyri.

Étant donnée la complexité de cet organe, une solution simple pour le représenter consiste à le visualiser en coupes (voir figure 1.6). En neuroanatomie, il en existe trois principales :

- la coupe axiale : coupe perpendiculaire au plan médian (qui sépare les deux hémisphères) et parallèle au lobe temporal.
- la coupe sagittale : coupe parallèle au plan médian.
- la coupe coronale : perpendiculaire aux deux précédentes.

Le cervelet se situe juste en arrière du cerveau. Le mot cervelet vient du latin cerebellum : petit cerveau. Il contient à peu près le même nombre de neurones que les deux hémisphères cérébraux réunis. Il est avant tout un centre de contrôle du mouvement en étroite relation avec le cerveau et la moelle épinière. Contrairement aux hémisphères cérébraux, l'hémisphère cérébelleux droit contrôle les mouvements du côté droit du corps, et l'hémisphère cérébelleux gauche contrôle les mouvements du côté gauche du corps.

Le tronc cérébral est formé par le reste du cerveau et est situé à l'intérieur

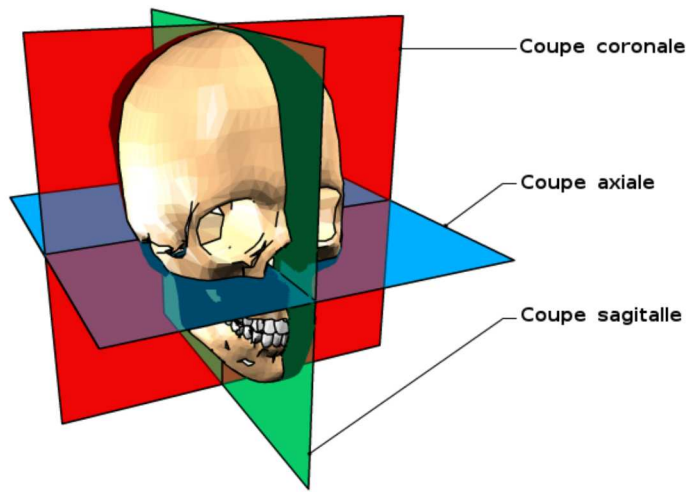


FIG. 1.6: Les coupes du cerveau. (Source : www.imaios.com/)

de la colonne vertébrale. Il sert en partie à transmettre les informations entre le cerveau, la moelle épinière et le cervelet, et vice versa. Il est également le centre de régulation de certaines fonctions vitales comme la respiration ou encore le contrôle de la température du corps. Le tronc cérébral est considéré comme la partie la plus primitive du cerveau humain mais il est également la plus vitale. Ainsi, s'il est possible de survivre à une lésion du cerveau ou du cervelet, en revanche, la mort survient rapidement si le tronc cérébral est atteint.

La moelle épinière est enfermée dans la colonne vertébrale et rattachée au tronc cérébral. Elle est la voie principale de transfert d'information depuis la peau, les articulations et les muscles jusqu'au cerveau et vice versa.

Les nerfs crâniens sont les nerfs qui émergent du cerveau et du tronc cérébral pour innover essentiellement la tête. Ils peuvent être sensoriels (olfactifs, auditifs ou optiques), moteurs (mouvements de la face) ou mixtes (innervation somato-sensorielle). Les nerfs spinaux (ou rachidiens) assurent la communication entre la moelle épinière et le reste du corps. Ils font partie du système nerveux périphérique.

Cette introduction au système nerveux humain et à son élément unitaire qu'est la cellule cérébrale nous permet de décrire l'organisation structurelle section 1.2 et fonctionnelle du cerveau section 1.4.

1.2 Organisation structurelle

Les cellules cérébrales sont grises alors que la myéline est blanche. Ces couleurs permettent de faire la distinction entre les deux composantes du cerveau : la matière grise et la matière blanche (figure 1.7).

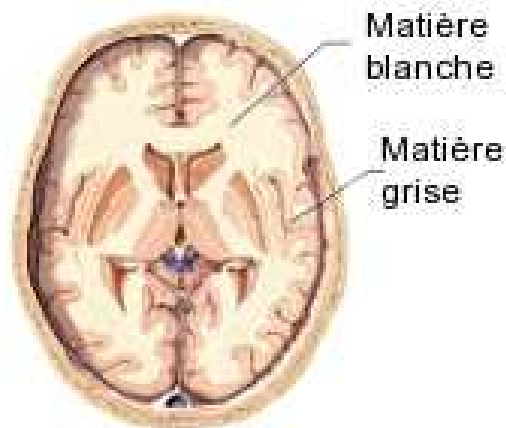


FIG. 1.7: Localisation de la matière grise et de la matière blanche du cerveau humain. (Source : www.psychomedia.qc.ca/)

1.2.1 Structure et organisation de la substance grise

La substance grise compose du cortex cérébral, fine couche de neurones qui s'étend juste sous la surface du cerveau, et les noyaux profonds appelés noyaux gris centraux.

Le cortex cérébral

Les systèmes responsables des sensations, des perceptions, du mouvement volontaire, de l'apprentissage, du langage et de la cognition convergent tous vers le cortex cérébral. Il est composé de l'hippocampe, du cortex olfactif ainsi que du néocortex. Beaucoup de scientifiques, dont l'auteur de ce manuscrit, utilisent le mot cortex à la place du néocortex.

L'hippocampe joue un rôle central dans la mémoire et la navigation spatiale. Malgré ses replis, il n'est composé que d'une seule couche de cellules. Le cortex

10 ORGANISATION STRUCTURELLE ET FONCTIONNELLE DU CERVEAU

olfactif, relié à l'hippocampe et ainsi appelé car il est en continuité avec le bulbe olfactif, est composé de deux couches de cellules.

Le cortex -ou néocortex- est formé d'un empilement de trois à six couches de neurones qui se distinguent par leur composition (cytoarchitecture), leur densité cellulaire et leur connectivité (voir figure 1.8).

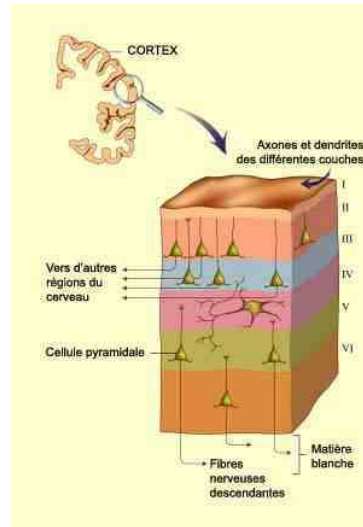


FIG. 1.8: **Les couches de neurones dans le cortex.** (Source : lecerveau.mcguill.ca)

L'analyse histologique du cortex permet ainsi de révéler :

- I. la couche moléculaire qui contient essentiellement des fibres ;
- II. la couche granulaire externe qui contient les neurones granulaires ;
- III. la couche pyramidale externe composée de cellules pyramidales ;
- IV. la couche granulaire interne ;
- V. la couche pyramidale interne ;
- VI. la couche polymorphe.

La cytoarchitecture permet de diviser le cortex en plusieurs aires. C'est ainsi qu'au début du $XX^{\text{ème}}$ siècle, le neuroanatomiste allemand Korbbian Brodmann a établi une carte cytoarchitectonique du néocortex dont chaque région corticale ayant la même cytoarchitecture est désignée par un même numéro (figure 1.9). Brodmann, sans réussir à le prouver, avait eu l'intuition que des aires corticales cytoarchitectoniquement différentes jouent des rôles différents. Grâce notamment aux progrès dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle, il a été montré par exemple que l'aire 17 correspond au cortex visuel (Wandell 2011) et de la même façon, l'aire

4 correspond globalement au cortex moteur (Rao 1995).

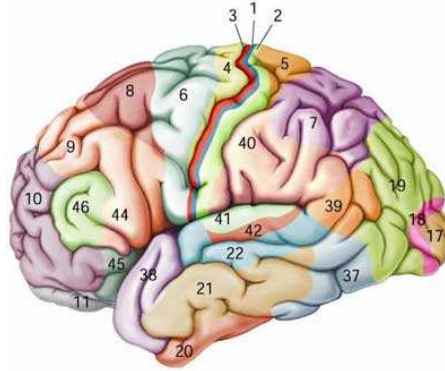


FIG. 1.9: **Les aires de Brodmann** définissent différentes aires corticales du cerveau humain, identifiées par Brodmann à partir de la cytoarchitecture. (Source : lecerveau.mcguill.ca)

Les noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux (figure 1.10) sont formés d'un ensemble de structures nerveuses très volumineuses situées au niveau du télencéphale. Ils se composent du thalamus, en rouge sur la figure 1.10, et des ganglions de la base, en bleu sur la figure 1.10. Ils jouent un rôle primordial dans le déclenchement des mouvements volontaires. Ils participent également à la transmission des informations sensorielles du reste du corps au cortex cérébral et au contrôle des fonctions autonomes telles que la régularisation de la température du corps, la fréquence cardiaque ou la pression artérielle.

1.2.2 Structure et organisation de la substance blanche

Le tissu neuronal est principalement formé d'axones entourés d'une gaine de myéline. Il est appelé substance blanche ou diencéphale et se situe dans la partie interne du cerveau et la moelle épinière. Ces axones, ou fibres, constituent en quelque sorte le câblage permettant le transfert d'informations entre les neurones.

Les fibres de la matière blanche peuvent être partitionnées en deux catégories. D'abord les fibres en forme de U, de courte longueur, connectent les aires corticales au sein d'un même gyrus. Ensuite les fibres de plus longues distances relient des aires corticales plus éloignées au sein du même hémisphère ou entre les deux hémisphères. Notons que la plus grande majorité des fibres se trouve dans la matière grise (Schüz 2002) et sont constituées de connections intracorticales très

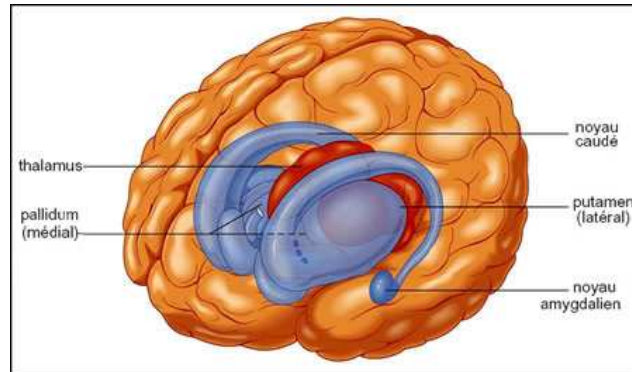


FIG. 1.10: **Les noyaux gris centraux.** (Source : perceptiondu-temps.wordpress.com/)

courtes. La répartition quantitative de chacun des types de fibres est illustrée figure 1.11 (Schüz 2002) : plus les fibres sont longues moins elles sont nombreuses. On remarque donc que la majorité des connexions de la matière blanche se trouvent juste sous le cortex.

L'ensemble des fibres de la matière blanche est réparti en trois groupes : les fibres commissurales, les fibres associatives et les fibres de projection.

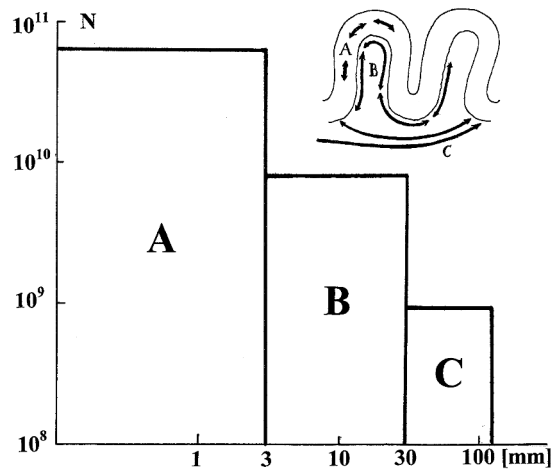


FIG. 1.11: **Répartition quantitative des fibres du cerveau.** A- Fibres intracorticales. B- Fibres en forme de U. C- Connexions longues dans la matière blanche (Schüz 2002).

Les fibres commissurales

Les fibres commissurales connectent les deux hémisphères. La plupart d'entre elles sont homotopes, c'est à dire qu'elles relient des aires corticales symétriques.

Composé par plus de 300 millions d'axones, le faisceau de fibres commissurales le plus dense et le plus grand est le corps calleux, ou corpus callosum. Il assure le transfert d'information entre les deux hémisphères et leurs coordinations. Il relie les quatre lobes du cerveau entre eux : sa partie antérieure est le genou qui relie les deux lobes frontaux, sa partie médiane est le tronc dont les fibres unissent les lobes pariétaux et temporaux, enfin la partie la plus postérieure, appelée splénium relie les deux cortex occipitaux.

La commissure antérieure associe les deux lobes temporaux, les régions olfactives et les bulbes olfactifs. La commissure postérieure constitue les connexions entre le thalamus et les noyaux moteurs.

Les fibres associatives

Les fibres associatives connectent les régions corticales au sein d'un même hémisphère. Leur longueur et leur trajectoire sont très variables.

On distingue deux catégories de fibres associatives. Les fibres en forme de U très courtes unissent des zones corticales adjacentes. Les faisceaux de fibres associatives plus grandes ont majoritairement une trajectoire principale antéro-postérieure.

On dénombre six principaux faisceaux d'association longs visibles macroscopiquement : le cingulum, les faisceaux longitudinaux supérieur et inférieur - aussi appelés faisceaux arqués -, les faisceaux fronto-occipitaux inférieurs et supérieurs - ou sous calleux -, et le faisceau unciné. Il existe aussi d'autres faisceaux d'association longs, moins volumineux (tel que le faisceau occipital vertical, orbito-frontal, ...).

Les fibres de projection

Les fibres de projection connectent le cortex avec la moelle épinière, le cervelet et les structures sous corticales comme le thalamus et les ganglions de la base. Ils constituent un grand faisceau de fibres qui forme une couronne rayonnante. Les fibres de projection se divisent en deux parties. Les fibres descendantes (ou afférentes) proviennent des différentes aires corticales et se réunissent au niveau de la moelle épinière, du cervelet ou des structures sous corticales. Inversement, les fibres ascendantes (ou afférentes) rejoignent le cortex et s'écartent à la manière d'un éventail.

Connectivité structurelle

La connectivité structurelle dans le cerveau existe à différentes échelles : celle du neurone (microscopique), d'amas de cellules (mésoscopique) ou de régions

cérébrales (macroscopique). La mesure de connectivité s'évalue en fonction de la présence ou l'absence de connexions. Le poids de la connexion correspond au nombre de neurites, c'est à dire au nombre de dendrites à l'échelle des neurones, d'axones intra- corticaux à l'échelle d'un amas de cellules et axones de la matière blanche à l'échelle des régions cérébrales (Sporns 2004) (Sporns 2007).

Dans cette thèse nous avons utilisé l'IRM de Diffusion qui permet d'évaluer la connectivité structurelle cérébrale macroscopique (Le Bihan 1985)(Tuch 2003) comme nous le détaillerons au chapitre 2. Ainsi, lorsque nous parlerons de connectivité structurelle dans ce manuscrit nous évoquerons uniquement celle qui existe entre les régions cérébrales via les fibres de la matière blanche.

1.3 Neuroimagerie structurelle

La neuroimagerie structurelle (ou anatomique) permet de localiser et analyser les différents tissus du système nerveux. Les cliniciens peuvent ainsi détecter la présence de malformations, d'abcès ou de tumeurs (figure 1.12), ils peuvent également visualiser une hémorragie ou un hématome. L'imagerie structurelle permet donc d'établir un diagnostic ou de préparer une intervention chirurgicale. Dans le cadre de la recherche en neurosciences cliniques ou cognitives, l'imagerie structurelle apporte des éléments nécessaires à l'interprétation des observations pathologiques et comportementales.

1.3.1 L'imagerie radiologique



FIG. 1.12: **Scanner cérébral après injection d'iode** : grâce à l'ajout d'un produit de contraste, le scanner révèle une tumeur (entourée en rouge). (Source : www.artc.asso.fr)

L'imagerie radiologique, aussi appelé scanner, ou CT pour Computerized To-

mography, permet une vision tridimensionnelle des os et des tissus mous. Ainsi, des tumeurs peuvent être décelées à un stade précoce ainsi que des lésions. Le scanner a bénéficié de beaucoup d'améliorations et les dernières générations permettent d'obtenir des images rapidement avec une bonne définition. Le patient n'est exposé qu'à une faible quantité de radiations durant l'examen. On peut également lui injecter ou lui faire boire un agent de contraste afin d'augmenter la différence sur le scanner entre les tissus sains et les tissus malades (figure 1.12). Les médecins préconisent l'imagerie radiologique notamment à la suite d'une chirurgie, d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie pour des tumeurs cérébrales.

1.3.2 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

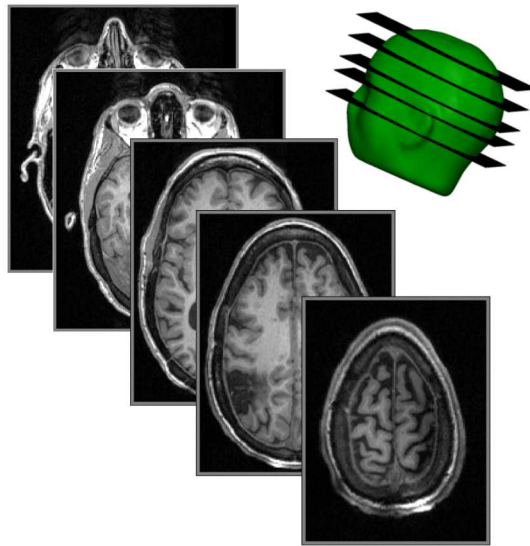


FIG. 1.13: **IRM anatomique** : cette modalité d'imagerie cérébrale structurelle permet d'obtenir une image de l'organe très précise en différentes coupes. La seconde coupe de la figure met en évidence une région de couleur noire, résultat d'une opération du foyer épileptique du patient.

L'IRM est une technique utilisée pour quantifier la densité certains atomes dans différentes parties du corps. Cette méthode non invasive constitue un outil d'investigation important en neurosciences car elle permet d'obtenir une image très détaillée du système nerveux et en particulier du cerveau.

L'IRM cérébral anatomique permet d'évaluer le nombre d'atomes d'hydrogène, différent suivant le tissu cérébral, en tout point de la tête. Cette modalité fournit donc une image de ses différentes structures.

Quand un atome d'hydrogène est mis en présence d'un champ magnétique, son noyau (composé d'un seul proton) peut se trouver sous deux états : un état de haute énergie, ou un état de faible énergie. Dans le cerveau, la majorité des protons se trouvent dans un état de faible énergie.

L'IRM consiste à faire basculer les protons d'un état dans l'autre en leur apportant de l'énergie. Pour cela, la tête du patient est maintenue entre les pôles d'un aimant puissant entre lesquels passe une onde électromagnétique. Lorsque le signal électromagnétique est réglé à la bonne fréquence, les protons de faible énergie se chargent en énergie. La fréquence de résonance est alors la fréquence à laquelle les protons absorbent cette énergie, d'où le terme résonance magnétique.

Lorsque l'on coupe le signal électromagnétique, certains protons retournent dans l'état de faible énergie. Ils émettent alors un signal électromagnétique spécifique d'une fréquence particulière mesuré grâce aux capteurs électromagnétiques de la machine. Plus le signal est fort, plus il y a d'atomes d'hydrogène dans la région entre les pôles de l'aimant. Cette procédure permet donc de connaître la densité de protons d'hydrogènes présente entre les pôles. En orientant les pôles de l'aimant dans différents angles, on acquiert une image en 3 dimensions (3D) montrant la répartition des atomes d'hydrogène dans la tête.

Cette répartition variant suivant les tissus, l'image acquise permet une distinction claire entre la matière blanche, la matière grise, l'os et la peau. On obtient ainsi une image précise de la structure du cerveau (figure 1.13). Les images d'IRM permettent notamment d'observer les effets des maladies démyélinisantes sur la substance blanche et de révéler des lésions cérébrales, les tumeurs et les processus inflammatoires étant généralement accompagnés d'un surplus d'eau extra-cellulaire. Ces dernières années, l'IRM a connu une forte expansion en routine clinique et en recherche fondamentale.

De nombreuses séquences d'acquisition anatomique sont actuellement disponibles, en complément des pondérations en T1 et en T2 qui sont chacune des constantes de temps propres à chaque tissu. La technique la plus innovante est l'imagerie pondérée en diffusion (IRMd). Cette méthode fournit les voies de connexions structurelles du cerveau (Le Bihan 1985)(Basser 1994c), elle fait l'objet d'une section particulière dans la suite de ce manuscrit.

La neuroimagerie anatomique permet de mieux comprendre l'organisation structurelle du cerveau en cherchant à identifier, localiser et mesurer les différentes parties de l'anatomie du système nerveux central ainsi que les éléments qui le perturbent. Pour autant, c'est l'étude de l'organisation fonctionnelle du cerveau, soutenue par la neuroimagerie fonctionnelle, qui nous permet d'avoir une meilleure compréhension de son activité.

1.4 Organisation fonctionnelle

1.4.1 Activité cérébrale

Les activités humaines telles que la perception, la mémorisation, le contrôle du fonctionnement de l'organisme (sommeil ou sécrétions hormonales par exemple), le contrôle des mouvements font intervenir différentes zones cérébrales. Une manifestation de l'activité de ces zones est l'apparition d'un courant électrique dans les cellules nerveuses composant cette zone.

Toutes les cellules présentent une différence de potentiel (le potentiel au repos) au niveau de sa membrane, mais la spécificité des cellules nerveuses et musculaires est de pouvoir produire et propager des impulsions électriques (le potentiel d'action) lorsqu'elles sont excitées.

La membrane d'une cellule nerveuse est formée d'une bicouche lipidique contenant des pores qui peuvent être rendues perméables aux ions qui leur sont spécifiques (Na^+ , K^+ , Cl^-). Des échanges d'ions ont lieu en permanence dans la cellule nerveuse au repos ce qui permet de maintenir l'équilibre à long terme de la composition ionique de la cellule, et donc le potentiel de repos.

Lorsqu'une cellule est excitée, des échanges d'ions ont également lieu par des pores spécifiques, les canaux ioniques. Ce phénomène engendre le potentiel d'action. La modification de l'équilibre ionique de la cellule provoque alors une onde électrique qui se propage de proche en proche le long de l'axone de la cellule excitée.

La propagation d'une onde électrique le long d'un axone se produit par simple conduction mais le passage de l'information d'un neurone à un autre neurone fait intervenir un fonctionnement spécifique à travers les synapses.

Lorsque l'espace entre les synapses (l'espace synaptique) est faible, le passage de l'influx nerveux entre deux neurones peut se faire par simple conduction. Pour autant, dans la plupart des cas, un processus biochimique se met en place. Lorsqu'une série de potentiels d'action arrive au niveau pré-synaptique (avant la synapse dans le sens du déplacement du message nerveux), cela provoque la libération de neurotransmetteurs (ou neurotransmetteurs, composés chimiques libérés par les neurones) qui se fixent sur la membrane postsynaptique (après la synapse dans le sens du déplacement du message nerveux) (figure 1.14). Ceci provoque l'ouverture de canaux ioniques de la nouvelle cellule les rendant perméables à certains ions. De nouveau, la modification de l'équilibre ionique de ce neurone provoque une onde électrique qui va se propager le long de son axone.

Il est possible de modéliser le potentiel d'action d'un neurone excité par un dipôle. Pourtant il est admis que seuls les courants générés par l'activité postsynaptique synchrone d'une population de neurones de même orientation, comme les

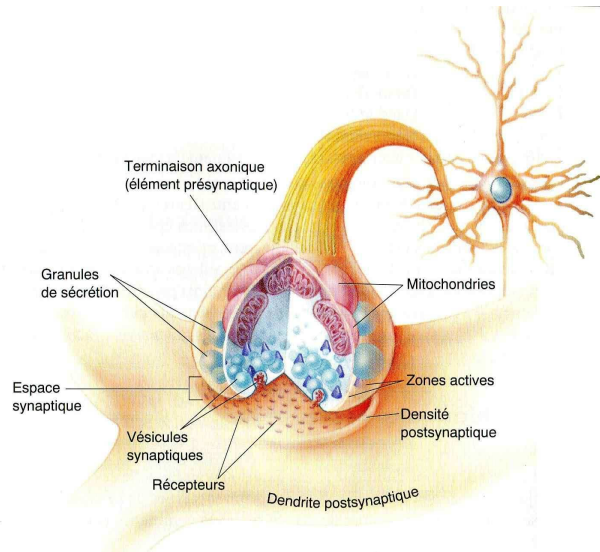


FIG. 1.14: **Synapse chimique** : zone de transfert d'influx nerveux entre les cellules. (Source (Bear 1997))

neurones pyramidaux dont les dendrites sont localement perpendiculaires au cortex, en s'additionnant, engendrent un potentiel électrique et un champ magnétique mesurables à la surface de la tête (Pernier 1997)(Nunez 2006). L'effet des autres sources de l'activité cérébrale étant soumise à une atténuation, leur effet peut être négligé pour des mesures à la surface de la tête.

La neuroimagerie fonctionnelle mesure donc l'activité de groupes de neurones de même orientation qui s'activent en même temps.

1.4.2 Connectivité fonctionnelle

L'exécution d'une fonction cérébrale nécessite le recrutement de plusieurs aires corticales. Les différentes parties du cerveau interagissent entre elles pour former des réseaux fonctionnels (Sporns 2002).

Trois étapes sont nécessaires pour étudier la connectivité fonctionnelle (sous-jacente à un processus cognitif ou à l'état de repos) :

- localiser les régions cérébrales impliquées,
- étudier les interactions qui existent entre ces régions,
- quantifier l'évolution de ces interactions au cours du temps.

In vivo, la neuroimagerie non invasive fonctionnelle est un outil de choix pour l'étude de la connectivité fonctionnelle.

1.5 Neuroimagerie fonctionnelle

La neuroimagerie fonctionnelle cherche à représenter le cerveau en action. En général, le patient effectue une tâche particulière qui peut être cognitive ou comportementale ou est soumis à un stimulus extérieur. On cherche alors à mesurer le signal produit par l'activité cérébrale résultante, c'est l'*activité évoquée*. Mais il est aussi possible de demander au sujet de ne rien faire. On étudie alors l'*activité spontanée*.

On a vu que l'activation d'une région cérébrale correspond à une activité électrique. A cette activation des neurones correspond un mécanisme appelé réponse hémodynamique, correspondant à une vasodilatation locale de capillaires sanguins cérébraux. Ainsi davantage de sang est amené vers les régions plus actives. Les modalités d'imagerie cérébrale fonctionnelle se divisent donc en deux grandes catégories : celles qui mesurent la modification du débit sanguin, c'est l'imagerie métabolique, celles qui mesurent directement les champs électriques et magnétiques, c'est l'imagerie électrique.

1.5.1 L'imagerie métabolique

La tomographie par émission de positons (TEP)

La TEP est une technique d'imagerie cérébrale fonctionnelle consistant à injecter une solution radioactive dans la circulation sanguine. La radioactivité est alors transmise dans la région du cerveau où se trouve le sang. La solution est radioactive car elle contient des atomes qui émettent des positons, électrons à charge positive, lorsque les atomes se désintègrent. Les positons sont émis là où le sang circule. Lorsqu'ils rentrent en interaction avec les électrons, ils produisent des photons. En détectant ces photons, la TEP permet de localiser les atomes radioactifs (c'est à dire là où il y a un afflux sanguin) et indique le degré d'activité d'une population de neurones en divers endroits du cerveau. Il est alors possible d'enregistrer l'activité cérébrale lorsque le sujet effectue une tâche comportementale.

Pour obtenir une image de l'activité générée par un comportement particulier, on utilise une technique de soustraction. En effet, même en l'absence de stimulation sensorielle, la TEP enregistre une activité cérébrale intense. Pour reproduire l'image de l'activité du cerveau résultant d'une tâche spécifique, il suffit de soustraire l'activité correspondant à la période de référence pendant laquelle le sujet était inactif (figure 1.15).

La TEP comporte des limites. Elle n'a une résolution spatiale que de 5 à 10 mm, ce qui fait que les images obtenues témoignent de l'activité de plusieurs milliers de cellules. Par ailleurs, sa faible résolution temporelle nécessite un examen assez long de 30 minutes en moyenne.

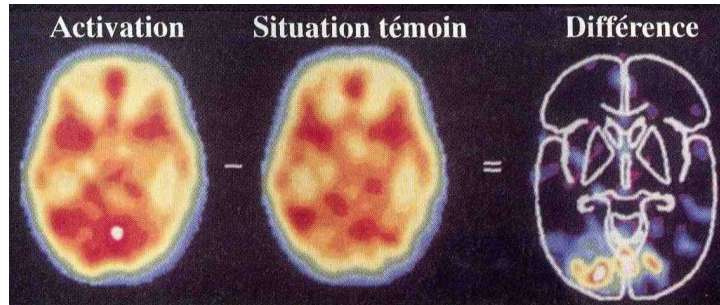


FIG. 1.15: **Tomographie par émission de positon.** (Source : (Bear 1997))

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle donne accès au signal BOLD (de l'anglais Blood Oxygen Level Dependant, dépendant du niveau d'oxygène) qui reflète les variations de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine, protéine se trouvant essentiellement à l'intérieur des globules rouges du sang.

L'hémoglobine a des propriétés magnétiques différentes selon qu'elle transporte de l'oxygène ou qu'elle en ait été débarrassée par la consommation des neurones actifs. L'IRMf va détecter l'hémoglobine débarrassée de son oxygène (la désoxy-hémoglobine) qui a la propriété d'être paramagnétique (Logothetis 2001) car sous l'effet d'un champ magnétique extérieur l'hémoglobine acquiert une aimantation dirigée dans le même sens que ce champ d'excitation. Comme pour la TEP, c'est le principe de soustraction entre une image de référence et une image prise lors d'une tâche spécifique qui permet d'obtenir des cartes d'activation. Cette méthode permet d'obtenir une grande précision spatiale. L'utilisation de cette modalité est très appréciée dans la recherche fondamentale. En effet, l'IRMf peut être utilisée sans injection de produit de contraste dans l'organisme du sujet. De plus, une même machine peut fournir une image structurelle et fonctionnelle du cerveau d'un même patient, ainsi les correspondances anatomo-fonctionnelles sont grandement facilitées. Pourtant l'inertie intrinsèque aux changements de débits sanguins cérébraux limite la résolution temporelle de l'IRMf à quelques secondes (Kim 1997), contrairement à l'imagerie électrique qui à une très bonne résolution temporelle.

1.5.2 L'imagerie électrique

L'imagerie électrique, contrairement aux méthodes dites métaboliques, mesure directement l'activité électrique. Un champ électromagnétique est composé de deux composantes : le champ électrique et le champ magnétique. Ainsi deux modalités d'imagerie électrique complémentaires ont été développées pour capturer le champ

électromagnétique du cerveau à l'extérieur de la tête. L'électroencéphalographie (EEG) mesure le potentiel électrique et la magnéto encéphalographie (MEG) mesure le champ magnétique.

L'électroencéphalographie (EEG)

Le premier enregistrement EEG sur un humain fut réalisé en 1929 par le psychiatre allemand Hans Berger. L'enregistrement est alors obtenu en plaçant des électrodes qui mesurent le potentiel électrique sur la tête du sujet.

En 1958, Jasper définit des positions standards pour les électrodes (Jasper 1958), marquant le début de l'électroencéphalographie moderne. Aujourd'hui le nombre d'électrodes utilisé en recherche peut atteindre 256. En clinique, il est généralement inférieur à 20.

Les électrodes sont connectées à un amplificateur et numérisées. Il est alors possible de visualiser la carte topographique des mesures EEG ou la reconstruction de l'activité au niveau du cortex. Ceci fait de l'EEG est une modalité d'imagerie cérébrale simple et peu coûteuse. Elle offre une résolution temporelle limitée seulement par l'électronique de mesure. Par contre elle est peu précise spatialement car la faible conductivité du crâne tend à diffuser le signal. Cette modalité d'imagerie fonctionnelle aide au diagnostic des foyers épileptiques, des tumeurs cérébrales et des caillots par exemple, et peut aider également à trouver l'origine de migraines.



FIG. 1.16: **préparation à une prise de mesures EEG** (Sources : équipe Athéna INRIA Sophia Antipolis)

La magnéto encéphalographie (MEG)

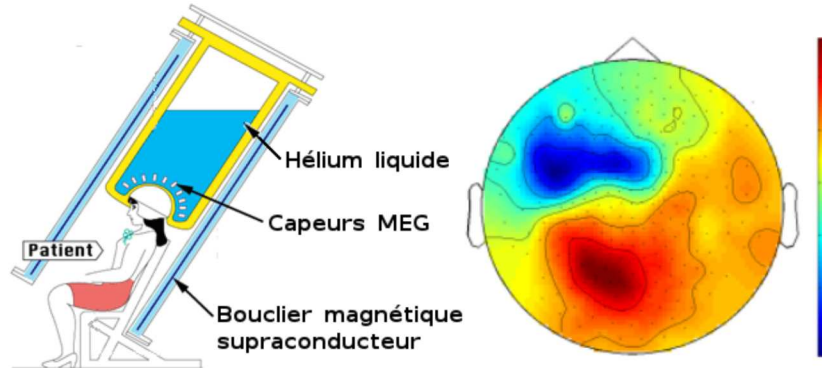


FIG. 1.17: A gauche : schéma représentatif d'une machine MEG (adapté de : www2.nict.go.jp). Les capteurs magnétiques supraconducteurs (SQUIDS) sont immergés dans l'hélium liquide afin de les maintenir à très basse température (-269 degrés). A droite : carte topographique d'un enregistrement MEG à un temps donné. A chaque valeur de mesures MEG correspond une couleur. La carte résulte de l'interpolation entre ces couleurs. La position des capteurs est modélisée sur un schéma de tête.

Le premier enregistrement MEG date de 1968 grâce au développement des SQUIDS (Superconducting quantum interference device), magnétomètres utilisés pour mesurer des champs magnétiques très faibles. En effet, le champ magnétique d'un neurone en activité est extrêmement faible et la MEG ne peut détecter que la sommation des champs magnétiques produits par l'activité de dizaines de milliers de neurones, de l'ordre de 50 à 1000 fT (femtoteslas). Son utilisation clinique concerne surtout la détection des foyers épileptiques et des zones du cortex à épargner en prévision d'une opération chirurgicale.

Les SQUIDS ne fonctionnent qu'à très basse température, ils doivent donc être immergés dans de l'hélium liquide (figure 1.17). De plus, une machine MEG n'est efficace que dans une chambre magnétique. Ces deux raisons font de la MEG une modalité d'imagerie fonctionnelle onéreuse. Néanmoins, cette technique permet d'enregistrer l'activité cérébrale en temps réel. Son intérêt réside aussi et surtout dans le fait que, contrairement aux champs électriques, les champs magnétiques ne sont quasiment pas déformés par leur passage à travers les tissus organiques (os du crâne, peau, ...). Le champ magnétique mesuré hors de la tête est alors beaucoup plus représentatif de l'activité cérébrale que le champ électrique ce qui en fait une modalité d'imagerie fonctionnelle de premier choix pour l'exploration du cerveau humain, notamment pour la compréhension du décours temporel de certains

processus cognitifs.

1.6 Conclusion

L'étude du cerveau est un véritable enjeu sociétal et économique. En effet avec une population vieillissante, les maladies neurodégénératives sont en expansion, les patients atteints d'autisme ou de schizophrénie ont souvent des difficultés à s'intégrer dans la société et l'épilepsie touche 50 millions de personnes dans le monde.

Grâce notamment aux progrès en neuroimagerie, les avancées dans le domaine de la recherche en neurosciences cliniques et cognitives sont considérables. Plus particulièrement, l'utilisation de techniques d'imagerie non invasives permet de suivre l'évolution d'une pathologie chez un malade mais aussi de comprendre le fonctionnement d'un cerveau sain, ce qui permet de comparer des sujets malades à des sujets sains.

L'activité du cerveau et sa structure étant liées (nous développerons ce point chapitre 3), les imageries structurelles et fonctionnelles sont indéniablement complémentaires. Ainsi la fusion anatomo-fonctionnelle en neuroimagerie constitue un sujet de recherche incontournable (Johansen-Berg 2009).

Nos travaux s'appuient sur deux modalités d'imagerie, l'une structurelle : l'IRM de Diffusion (IRMd), l'autre fonctionnelle : la magnéto encéphalographie (MEG). L'IRMd est la seule modalité d'imagerie médicale permettant d'avoir accès à la microstructure de la matière blanche (Le Bihan 1985)(Basser 1994c)(Tuch 2003). La communauté reconnaît que la MEG est un outil de choix pour la détection des pointes épileptiques ainsi que pour la recherche cognitive et l'étude de la connectivité fonctionnelle (Hari 2012). Ainsi l'étude conjointe de la MEG et de l'IRM de diffusion est prometteur. Cependant, compte tenu de la disparité entre les signaux acquis et l'information qu'ils contiennent, il s'agit d'un réel défi encore très peu étudié.

Nos travaux s'inscrivent dans ce challenge innovant et sont présentés aux chapitres suivants.

Localisation de sources en MEG et IRM de Diffusion

Contents

2.1	La localisation de sources en MEG	26
2.1.1	Le problème direct	26
2.1.2	Le problème inverse MEG avec un modèle de sources distribuées	29
2.1.3	Formulation bayésienne du problème inverse	31
2.1.4	Méthodes linéaires	32
2.1.5	Méthodes non linéaires	33
2.1.6	Régularisation par informations supplémentaires	35
2.1.7	Conclusion	36
2.2	L'IRM de Diffusion	37
2.2.1	Le principe de Diffusion	37
2.2.2	Le tenseur de diffusion	39
2.2.3	La tractographie	42
2.3	Etude conjointe IRMd-MEG : introduction	45
2.3.1	Chaîne de traitement de données IRMd - MEG	45
2.3.2	Données en entrée	46
2.3.3	Définition d'une source corticale	46
2.4	Conclusion	47

Dans ce chapitre nous allons faire une revue de littérature des méthodes de reconstruction de sources en MEG. La localisation de l'activité corticale est complexe et il en découle un certain nombre de problèmes. Pour les surmonter, des hypothèses sur l'activité à reconstruire dont nous allons discuter la pertinence sont à l'origine de différentes techniques de résolution. Ainsi nous pourrions expliquer au regard de ces conjectures nos méthodes de résolution du problème inverse MEG.

Celles-ci faisant intervenir les données de diffusion, nous nous attacherons à introduire l'IRMD et à discuter de la pertinence des différents algorithmes de tractographie, permettant de reconstruire la connectivité anatomique dans la matière blanche.

La fin de ce chapitre présentera une chaîne de traitement de données pour retrouver l'activité corticale mesurée en MEG dont le problème de reconstruction est régularisé par des informations sur la connectivité anatomique du cortex. Les étapes de cette chaîne, qui sont les contributions de cette thèse, feront l'objet des prochains chapitres.

2.1 La localisation de sources en MEG

Le problème inverse MEG, appelé reconstruction dans les autres méthodes d'imagerie tomographique, consiste à estimer la distribution des dipôles de courant ayant produit les champs magnétiques mesurés à la surface de la tête.

La solution n'étant ni unique ni stable, le problème inverse MEG est un problème mal posé (Hadamard 1902). De plus s'ajoute une limitation pratique résidant dans la sous-détermination du problème due au faible nombre de capteurs.

Toutes les méthodes inverses MEG sont basées sur des hypothèses faites sur les dipôles de l'activité cérébrale mesurée. Ainsi elles consistent à reconstruire l'activité corticale en sélectionnant un ensemble de dipôles qui correspond le mieux aux hypothèses tout en expliquant les mesures.

Il existe différents modèles de dipôles (Baillet 2001). Parmi eux, le modèle de sources distribuées permet d'expliquer la distribution des activations sur l'ensemble de la surface corticale.

2.1.1 Le problème direct

Les modèles physiques que sont la distribution des sources de courant et l'anatomie du sujet permettent de calculer la contribution théorique de chaque source aux mesures. Il en résulte alors une matrice de gain, \mathbf{G} (ou leadfield) qui est calculée par résolution d'un problème direct (Tadel 2011). Reconstruire l'activité cérébrale consiste alors à trouver une distribution de sources compatibles avec les mesures au travers de la relation représentée par la matrice de gain \mathbf{G} .

Résolution du problème direct MEG

Des équations de Maxwell on déduit une équation aux dérivées partielles (EDP) de type Poisson liant les courants primaires \mathbf{J}^p , le potentiel électrique V et la conductivité σ dans la tête :

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = \nabla \cdot \mathbf{J}^p \quad (2.1)$$

Le problème direct en EEG revient à résoudre en V l'EDP (2.1) étant donnés σ et \mathbf{J}^p .

Loi de Biot-Savart et problème direct MEG

En réinjectant la décomposition des courants dans l'équation de Biot-Savart (Biot 1820), nous obtenons :

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}) = \mathbf{B}_0(\mathbf{r}) - \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{\Omega} \sigma \nabla V(\mathbf{r}') \times \left(\frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|} \right)^3 d\mathbf{r}' \quad (2.2)$$

où \mathbf{B}_0 est le champ magnétique produit par \mathbf{J}^p dans le vide :

$$\mathbf{B}_0(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{\Omega} \mathbf{J}^p(\mathbf{r}') \times \left(\frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|} \right)^3 d\mathbf{r}' \quad (2.3)$$

L'équation (2.2) fournit un moyen de calculer le champ magnétique en fonction de la conductivité σ , des courants primaires \mathbf{J}^p et du potentiel correspondant V . La plupart des techniques de résolution du problème direct en MEG calculent d'abord le potentiel électrique à partir de l'équation (2.1).

Le modèle de l'activité corticale nous informe sur les courants primaires \mathbf{J}^p . L'anatomie des différentes couches données par l'IRM permet d'en déduire les interfaces entre régions dont on suppose la conductivité σ constante.

Afin de résoudre le problème direct, nous utilisons le logiciel libre OpenMEEG¹ (Gramfort 2011). Ainsi à partir du modèle anatomique, d'une distribution de sources et de la position et de l'orientation des capteurs, la méthode des éléments finis surfaciques, BEM (Kybic 2005), résout le problème direct et génère la matrice de gain \mathbf{G} , de taille $N_C \times N_S$ (nombre de capteurs par nombre de sources), telle que $\mathbf{G}(i, j)$ représente le champ magnétique généré par la source unitaire i sur le capteur j .

Modélisation de l'activité corticale

Comme nous l'avons vu précédemment, la MEG ne permet de mesurer à la surface du crâne que le regroupement de l'activité post synaptique de plusieurs milliers de neurones. L'activité mesurée provient en grande partie des cellules pyramidales dont les dendrites sont orientées perpendiculairement à la surface du cortex. Ainsi,

¹www-sop.inria.fr/athena/software/OpenMEEG/

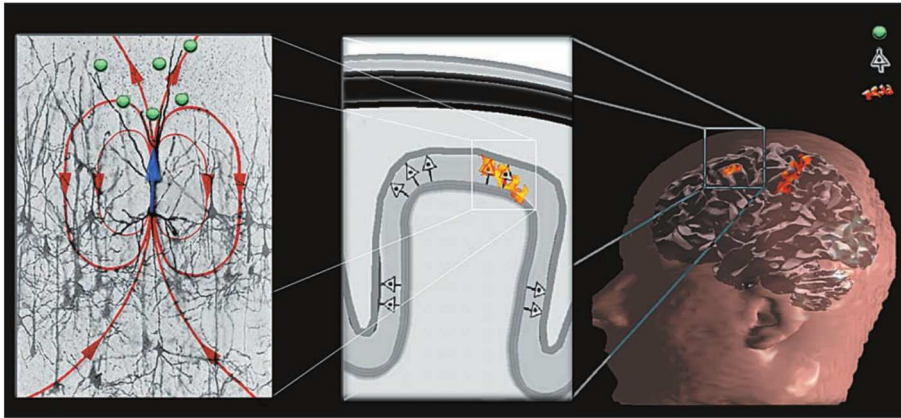


FIG. 2.1: Modélisation des cellules pyramidales, à l'origine de l'activité mesurée en MEG, par des dipôles. (Source : (Baillet 2001))

nous modélisons l'activité d'un regroupement de cellules pyramidales par un dipôle (figure 2.1).

Il existe deux approches pour modéliser l'activité corticale :

- l'approche de type *localisation de dipôles* (ou *dipole fit*) consiste à modéliser la majeure partie de l'activité par un faible nombre de dipôles, n'allant pas au delà d'une demi douzaine.

- l'approche de type *sources distribuées* modélise l'activité cérébrale par un très grand nombre de dipôles (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de sources) répartis sur la surface du cortex. Cette approche n'introduit donc pas d'*a priori* sur le nombre de régions corticales supportant de l'activité. En effet, la reconstruction de sources pour ce type de modèle consiste à estimer l'activité de l'ensemble des dipôles.

Dans le cas des sources distribuées, plusieurs modèles de l'activité cérébrale peuvent être utilisés :

- le modèle volumique représente l'activité cérébrale par une grille volumique de dipôles occupant l'ensemble du cerveau.

- le modèle surfacique représente l'activité cérébrale au niveau du cortex. Ceci est cohérent car les mesures effectuées en MEG sont en très grande partie dues à l'activité corticale. Il s'agit donc de modéliser le cortex par une surface sur laquelle les dipôles sont placés. Si l'on ne contraint pas l'orientation des dipôles dans le modèle, il s'agira alors d'estimer l'activité et l'orientation de chaque dipôle. L'activité enregistrée correspond essentiellement à l'activité postsynaptique des

cellules pyramidales corticales. Or il est admis que les dendrites de telles cellules sont orthogonales au cortex (Baillet 2001). Ainsi nous pouvons contraindre l'orientation des dipôles à être normale à la surface corticale (figure 2.1). Cette dernière doit être alors suffisamment précise pour représenter les sillons du cortex.

Modélisation anatomique

Les milieux séparant les dipôles des capteurs ont des conductivités électriques différentes. Pour obtenir un modèle direct fidèle à l'anatomie, il est nécessaire d'effectuer un modèle anatomique des différents tissus de la tête que le signal traverse. Ces milieux composant l'intérieur de la tête sont : le cerveau, le liquide céphalorachidien, le crâne et le scalp.

Les modèles de tête en vue de calculer le problème direct différent de par leur niveau de précision anatomique :

- Le modèle anatomique le plus grossier consiste à modéliser l'interface entre les couches de tissu par des sphères concentriques. Ce modèle simple, dans lequel le champ magnétique ne dépend pas de la conductivité, permet le calcul d'une solution analytique. En MEG il reste précis, pour autant (Lalancette 2011) le compare défavorablement au modèle réaliste.

- En effet, les modèles les plus fidèles à l'anatomie proviennent directement de l'IRM anatomique du sujet. Cette modalité d'imagerie structurale offrant un formidable outil pour différencier les tissus cérébraux (figure 2.2), c'est à partir de ces images que l'on obtient le modèle le plus adapté pour le calcul du problème direct MEG (Lalancette 2011).

- Le nombre de milieux modélisés ayant une conductivité différente peut varier. Pour autant le courant ohmique $\sigma \nabla V$ est faible à l'extérieur de l'enveloppe du cerveau. Ainsi, l'utilisation d'un modèle à une couche permet de garder une modélisation acceptable pour calculer la matrice de gain.

Dans cette thèse, la matrice de gain est calculée suivant un modèle de tête réaliste à une couche, celle de la surface interne du crâne, issu de l'IRM anatomique du sujet.

2.1.2 Le problème inverse MEG avec un modèle de sources distribuées

Les méthodes utilisant un modèle de sources distribuées considèrent un grand nombre de dipôles répartis régulièrement dans une partie ou la totalité du volume cérébral. Chaque dipôle a une position fixe. L'orientation est également fixée soit en considérant à chaque position trois dipôles de directions orthogonales, soit en prenant comme orientation la normale à la surface du cortex (comme l'orientation des neurones pyramidaux dont l'activité est mesurée).

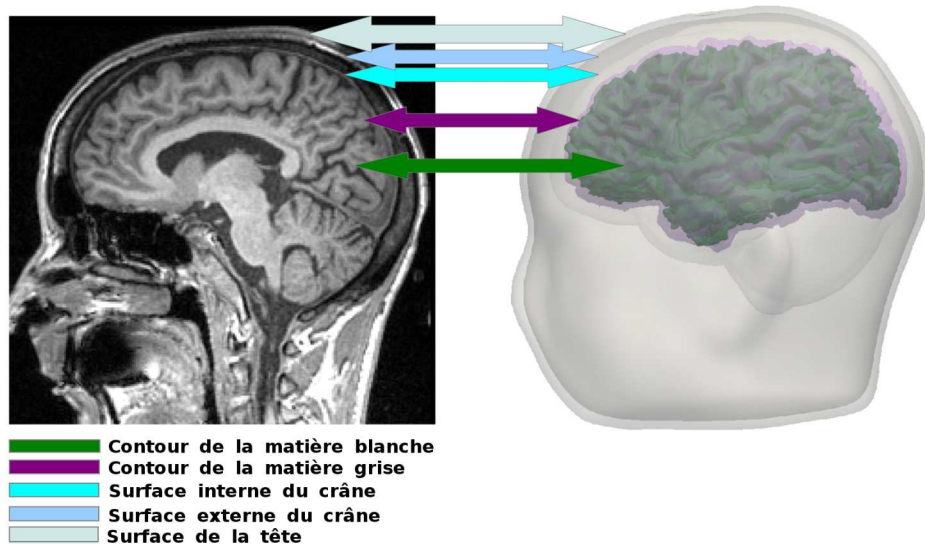


FIG. 2.2: De l'IRM anatomique (à gauche) à la modélisation des couches de la tête (à droite). L'IRM anatomique permet de différencier chacune des couches qui composent l'intérieur de la tête du sujet ce qui permet de les modéliser.

Le problème inverse sur des modèles de sources distribuées consiste donc à déterminer l'amplitude de chaque dipôle. Le nombre de dipôles N_S pouvant être de l'ordre de plusieurs milliers, le nombre d'inconnues est le plus souvent très supérieur au nombre de capteurs MEG N_C . Afin d'obtenir un système inversible et d'éviter les instabilités numériques lors de l'inversion, des techniques de régularisation doivent être employées pour stabiliser les solutions (Demoment 1989).

La matrice de gain \mathbf{G} , de taille $N_C \times N_S$, obtenue par la résolution du problème direct, permet de lier l'activité des dipôles \mathbf{S} aux mesures théoriques \mathbf{M} , de taille $N_C \times N_T$ (nombre de capteurs par nombre d'échantillons de temps), établies sur les capteurs :

$$\mathbf{M} = \mathbf{G}\mathbf{S} \quad (2.4)$$

Idéalement, il suffirait d'inverser la matrice \mathbf{G} pour reconstruire l'activité des dipôles à partir des mesures. Pourtant la résolution du problème inverse avec un modèle de sources distribuées est plus difficile pour les deux raisons suivantes :

- Il s'agit d'un problème sous-déterminé : $N_S \gg N_C$.
- Les mesures effectuées au niveau des capteurs sont un mélange d'activité corticale et de bruit. En effet en MEG les sources de bruit sont multiples (bruit magnétique ambiant, bruit provenant de l'activité physiologique du sujet comme

le clignement des yeux ou l'activité cardiaque, bruit intrinsèque aux capteurs).

Il est donc nécessaire de contraindre les sources que l'on cherche à reconstruire. Suivant le contexte on parlera de *régularisation* pour stabiliser le problème inverse, ou d'*a priori* sur la solution. Le cadre bayésien, qui fait l'objet de la section suivante, permet d'introduire ces contraintes.

2.1.3 Formulation bayésienne du problème inverse

On rappelle que \mathbf{M} est la matrice des mesures de taille $N_C \times N_T$ où chaque ligne décrit le déroulement temporel d'un capteur et chaque colonne regroupe l'ensemble des mesures à un instant donné. \mathbf{S} est la matrice des amplitudes des sources de taille $N_S \times N_T$ où chaque colonne représente l'amplitude des sources à un instant donné et chaque ligne décrit le déroulement temporel de l'intensité d'un dipôle.

En considérant les distributions de probabilité sur \mathbf{S} et sur \mathbf{M} , la formule de Bayes donne :

$$p(\mathbf{S}|\mathbf{M}) = \frac{p(\mathbf{M}|\mathbf{S})p(\mathbf{S})}{p(\mathbf{M})} \quad (2.5)$$

où $p(\mathbf{M}|\mathbf{S})$ est la probabilité des mesures sachant \mathbf{S} et $p(\mathbf{S})$ une probabilité *a priori* que l'on se donne sur les sources. En considérant toutes les mesures équiprobables, le problème inverse est résolu par maximum de (log-)vraisemblance en maximisant la probabilité *a posteriori* $p(\mathbf{S}|\mathbf{M})$:

$$\mathcal{S} = \operatorname{argmax}_{\mathcal{S}} \ln p(\mathbf{M}|\mathbf{S}) + \ln p(\mathbf{S}) \quad (2.6)$$

$p(\mathbf{M}|\mathbf{S})$ est donné par le problème direct et la modélisation du bruit de mesure. Si le bruit de mesure est modélisé par un bruit blanc gaussien en temps et en espace, la (log-)vraisemblance s'écrit :

$$\ln p(\mathbf{M}|\mathbf{S}) = -\frac{1}{2\sigma^2} \|\mathbf{M} - \mathbf{G}\mathbf{S}\|_2^2 \quad (2.7)$$

Nous supposons que la probabilité *a priori* $p(\mathbf{S})$, représentant les caractéristiques de la source à reconstruire, peut se mettre sous la forme d'une loi exponentielle, ce qui englobe les distributions gaussiennes et de Gibbs (les champs de Markov) :

$$p(\mathbf{S}) = \frac{1}{\zeta} \exp(-\beta \mathbf{f}(\mathbf{S})) \quad (2.8)$$

Maximiser (2.6) peut alors être traité via la minimisation de la fonction suivante :

$$U(\mathbf{S}) = \|\mathbf{M} - \mathbf{G}\mathbf{S}\|_2^2 + \lambda \mathbf{f}(\mathbf{S}) \quad (2.9)$$

avec $\lambda = 2\sigma^2\beta$ qui traduit la confiance relative que l'on accorde à l'*a priori* par rapport à celle que l'on accorde aux données.

Le problème inverse d'un modèle de sources distribuées sous sa formulation bayésienne se ramène donc au problème de minimisation de $U(\mathbf{S})$ (2.9).

2.1.4 Méthodes linéaires

Dans le cadre linéaire, on suppose que la distribution de sources est gaussienne, centrée et indépendante d'un instant à l'autre. En posant $\mathbf{f}(\mathbf{S}) = \|\mathbf{W}\mathbf{S}\|_2^2$, la fonction (2.9) peut être vue comme la forme régularisée du problème inverse où $\mathbf{f}(\mathbf{S})$ est la régularisation de Tikhonov (Tikhonov 1943). $U(\mathbf{S})$ s'écrit alors :

$$U(\mathbf{S}) = \|\mathbf{M} - \mathbf{G}\mathbf{S}\|_2^2 + \lambda \|\mathbf{W}\mathbf{S}\|_2^2 \quad (2.10)$$

Plusieurs méthodes correspondent à des définitions différentes de \mathbf{W} discernant différents types d'*a priori* ont été proposées :

- L'approche la plus ancienne pose $\mathbf{W} = \mathbf{Id}$, elle calcule la solution de norme euclidienne minimale (Okada 1983).

Un inconvénient à cette méthode est qu'elle pénalise de façon équivalente chaque dipôle du modèle distribué. Pourtant les dipôles plus profonds, typiquement ceux positionnés au fond d'un sillon, produisent moins d'effets du point de vue du problème direct. En conséquence, plus les sources sont proches des capteurs, plus le champ magnétique mesuré par ces derniers est grand même sous l'effet d'une petite activation.

Pour répondre à cette problématique, l'évolution de la matrice \mathbf{W} a été la suivante :

- (Jeffs 1987) puis (Lin 2006) définissent la matrice diagonale \mathbf{W} avec $\mathbf{W}(i, i) = \|\mathbf{G}\|_2^\mu$ avec $\mu > 0$ et $\|\mathbf{G}\|_2$ la norme l_2 de la $i^{\text{ème}}$ colonne de la matrice de gain \mathbf{G} . Ainsi, cela pondère la norme de chaque dipôle par la norme de son champ direct via \mathbf{G} .

- \mathbf{W} peut traduire une régularisation spatiale en le choisissant comme étant le gradient surfacique (Wang 1993) ou le laplacien surfacique (méthode LORETA) (Pascual-Marqui 1994).

La régularisation de Tikhonov permet de reconstruire l'activité corticale en très peu de temps ; cette méthode est utilisée en temps réel lors de travaux dans le domaine des interfaces cerveaux ordinateurs (Fruitet 2009). En effet, la minimisation de l'équation 4.23 donne lieu à une solution analytique linéaire :

$$\mathbf{S}_\lambda = (\mathbf{G}^t \mathbf{G} + \lambda \mathbf{W}^t \mathbf{W})^{-1} \mathbf{G}^t \mathbf{M} \quad (2.11)$$

Pour autant, un certain nombre de problèmes inhérents aux méthodes linéaires existent :

- La solution produite est anormalement lisse car l'hypothèse gaussienne (du fait de l'utilisation de la norme l_2) pénalise les sources ayant de fortes activités.

- L'utilisation de l'information temporelle serait assez naturelle car les mesures à deux instants voisins portent une information similaire. En effet, le signal

émanant de l'activité cérébrale est de basse fréquence en comparaison au taux d'échantillonnage des mesures MEG. De plus, le bruit qui altère les mesures est hautement corrélé dans le temps. Pourtant les méthodes linéaires ne prennent pas en compte cette information.

Pour ces raisons, les méthodes non linéaires de résolution de problèmes inverse MEG sont apparues pour proposer des solutions à ces problèmes.

2.1.5 Méthodes non linéaires

La régularisation de Tikhonov ayant pour principal inconvénient d'obtenir une solution anormalement lisse du fait de l'utilisation de la norme l_2 , les méthodes non linéaires s'affranchissent de l'hypothèse gaussienne formulée pour les méthodes linéaires.

Méthodes à base d'entropie

L'entropie d'une densité de probabilité peut être vu comme la distance entre la densité de probabilité de mesures et la densité de probabilité non informative. Dans le cas de la résolution des problèmes inverses MEG, le critère de régularisation est donc celui du maximum d'entropie afin de reconstruire de l'information issue uniquement de l'activité cérébrale.

Les méthodes à base d'entropie sont bâties autour des champs markoviens (MRF : Markov Random Field)(Li 1995). Dans ce contexte, la distribution des valeurs d'un dipôle, sachant les valeurs de tous les dipôles, est égale à la distribution des valeurs de ce dipôle sachant la valeur des dipôles de son voisinage. La fonction $\mathbf{f}(\mathbf{S})$ permet alors de contrôler la dépendance statistique entre les sources.

Afin d'avoir une solution focale, on veut pouvoir imposer à la reconstruction d'être composée d'un nombre restreint de sources actives regroupées. C'est pourquoi (Baillet 1997) modélise cet *a priori* à l'aide de MRF. De même (Phillips 1997) utilise des champs de Markov binaires, le dipôle étant soit «allumé» soit «éteint». La technique nommée maximum d'entropie sur la moyenne (MEM) tente de corriger une loi de référence établie sans observer les mesures qui contient l'information *a priori* sur l'intensité des sources (Amblard 2004).

Le principal inconvénient de ce type de reconstruction est qu'elles sont très coûteuses en temps de calcul.

A priori parcimonieux

L'*a priori* de parcimonie caractérise la solution comme ayant peu d'éléments différents de 0 ce qui permet d'éviter l'effet de lissage obtenu avec l'hypothèse gaussienne. L'utilisation d'une norme l_p , $p < 2$, garantie une telle caractérisation où plus p est petit, plus la solution est parcimonieuse.

Définition (La (pseudo)-norme l_p). Soit $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^I$. La norme l_p pour $1 \leq p < \infty$ et la pseudo-norme pour $0 \leq p < 1$ des valeurs de \mathbf{x} sont définies par :

$$\|\mathbf{x}\|_p = \left(\sum_i |x_i|^p \right)^{\frac{1}{p}} \quad (2.12)$$

Remarque : Pour $p = 0$, $\|\mathbf{x}\|_0$ est égal au nombre de coefficients différents de zéro de \mathbf{x} .

Pour le cas $p = 1$, la minimisation est un problème convexe qui peut être résolu par programmation linéaire (Matsuura 1995). Pour $0 < p < 1$, le problème n'est plus convexe ; la norme l_0 se traite avec des algorithmes itératifs de type FOCUSS (FOcal Underdetermined System Solver)(Gorodnitsky 1997).

Les algorithmes utilisant une norme l_p , $p < 2$, pour contraindre spatialement les sources reconstruites à être focales souffrent de plusieurs problèmes. Premièrement, ces méthodes sont coûteuses en temps. Ensuite, à chaque itération, il s'agit de résoudre des systèmes linéaires sous-déterminés. Les méthodes peuvent donc souffrir d'instabilité numérique dû à l'utilisation de pseudo-inverses. Enfin, même si l'hypothèse d'une solution parcimonieuse permet d'éviter les solutions trop lisses qui caractérisent les méthodes linéaires, en contre partie elles ne sont pas adaptées à la reconstruction d'une activité cérébrale étendue dans l'espace.

A priori temporel

Une technique de régularisation pertinente est l'utilisation de la stabilité des mesures entre des échantillons de temps voisins. Ainsi, il s'agit de rajouter un deuxième terme de régularisation afin de pénaliser les fortes variations temporelles :

$$U(\mathbf{S}) = \|\mathbf{M} - \mathbf{G}\mathbf{S}\|_2^2 + \lambda \mathbf{f}(\mathbf{S}) + \mu \|\mathbf{S}\mathbf{L}_{time}\|_2^2 \quad (2.13)$$

avec l'opérateur laplacien temporel qui peut être approximé pour un signal 1D \mathbf{x} qui vaut x_t au temps t par :

$$(\mathbf{L}_{time}\mathbf{x})_t = \frac{x_{t-1} - 2x_t + x_{t+1}}{4} \quad (2.14)$$

Certaines méthodes contraignent la solution à être à la fois parcimonieuse et stable dans le temps. C'est le cas de (Daubechies 2004) et (Ou 2009) qui sont basées sur la norme l_1 sur le terme de contrainte spatiale, pour avoir une solution focale, et la norme l_2 sur le terme de contrainte temporelle, pour obtenir une solution stable dans le temps.

Malheureusement, en plus d'être coûteuse en temps de calcul, les méthodes qui contraignent la solution à être stable dans le temps souffrent du fait que les sources considérées comme actives doivent rester les mêmes tout au long d'une fenêtre temporelle. La reconstruction de l'activité cérébrale dépend donc de la

taille. C'est pourquoi ces méthodes sont difficilement applicables à l'étude d'une réponse tardive à un stimulus par exemple.

2.1.6 Régularisation par informations supplémentaires

Comme il l'a été décrit, les techniques de localisation de sources en MEG ont besoin de termes de régularisation sur l'espace des sources. Or ces contraintes ont pour conséquences des solutions trop lisses ou au contraire trop parcimonieuses pour décrire correctement les différentes configurations que peut prendre une activité corticale. Afin de surmonter ces difficultés, l'utilisation d'informations supplémentaires comme celles provenant d'autres modalités d'imagerie ont été proposées pour régulariser le problème inverse MEG.

Ainsi des acquisitions dans une situation expérimentale similaire ou comparable via d'autres modalités d'imagerie fonctionnelle, comme par exemple la PET ou l'IRMf permettent de contraindre le problème inverse MEG. (Dale 2001) passe en revue l'ensemble des méthodes d'intégration d'informations fonctionnelles dans le problème inverse MEG. Remarquons que le phénomène physiologique mesuré en MEG (ou EEG) est différent de celui mesuré par les modalités d'imagerie métaboliques. Dans un voxel particulier les mesures en PET témoignent d'une concentration en oxygène et en IRMf d'une valeur due à l'effet BOLD. Or le lien entre ces grandeurs et l'intensité des sources n'est pas clairement établi (Horwitz 2002).

L'utilisation d'informations provenant de l'organisation fonctionnelle ou structurelle du cortex peuvent servir de termes de régularisation pour le problème inverse MEG. En divisant le cortex en aires dont la spécification fonctionnelle est similaire, il en résulte une parcellisation dont l'activité au sein de chaque parcelle tend à être proche. Ainsi (Baillet 1997) introduit des *a priori* anatomiques ou fonctionnelles dans un modèle bayésien non linéaire au travers de régions corticales dans lesquelles l'activité cérébrale est stable dans l'espace. Une autre approche a été proposée par (Daunizeau 2006) qui impose à la solution que les dipôles aient une activité cohérente au sein d'une région corticale ainsi que dans le temps ; ce qui revient à une approche par régularisation spatiotemporelle. (Knösche 2012) utilise des informations de parcellisation et les introduit dans la méthode LORETA (Pascual-Marqui 1994). Cette dernière méthode est rapide car linéaire. De plus la solution est focale malgré l'utilisation d'une norme l_2 du fait des frontières de la parcellisation. Pour autant elle souffre d'erreurs importantes lorsque l'hypothèse de parcellisation n'est pas vérifiée. Or l'atlas utilisé étant celui de Brodmann, il ne correspond pas toujours à des aires fonctionnelles adaptées au sujet. Il est donc très important de s'assurer de la validité de la parcellisation utilisée d'autant plus si les régions sont grandes.

2.1.7 Conclusion

Les méthodes de reconstruction linéaire ont une solution trop lisse. Les méthodes de reconstruction utilisant une norme l_p , $p < 1$, rendent la solution parcimonieuse. Cette approche n'est cependant pas adaptée à la reconstruction d'une activité cérébrale étendue spatialement car elle contraint la solution à être composée de beaucoup de valeurs nulles.

Les contraintes sur les sources émanant d'autres modalités d'imagerie permettent de dépasser ces problèmes. Pour autant le lien entre les mesures issues de modalités d'imagerie électrique (MEG et EEG) et le signal mesuré en imagerie cérébrale métabolique (comme la PET ou l'IRMf) n'est toujours pas clair.

La parcellisation du cortex en régions de spécificité fonctionnelle proche est une approche classique en neurosciences car elle a un réel sens physiologique (Rakic 1988)(Bear 1997). C'est pourquoi son utilisation comme méthode de régularisation du problème inverse MEG est intéressante. De telles méthodes contraignent les sources au sein d'une parcelle à avoir une activité cérébrale d'intensité proche. Ainsi, tout en gardant un modèle de reconstruction linéaire qui est peu coûteux en temps de calcul, la solution a tendance à être moins lisse car la zone d'activité est bornée par les frontières de la parcellisation. Il faut garder à l'esprit que ce type de régularisation a beaucoup d'impact sur l'activité reconstruite et peut engendrer des erreurs importantes lorsque l'hypothèse selon laquelle les régions définies ont une fonctionnalité similaire s'avère erronée.

Nos travaux s'intègrent dans cette recherche. Nous avons souhaité utiliser une parcellisation du cortex pour régulariser le problème inverse MEG car cette contrainte est physiologiquement cohérente. Cela permet d'avoir une solution plus focale si cela correspond à l'activité cérébrale enregistrée. Il devient donc inutile de supposer que la solution est parcimonieuse, hypothèse qui ne peut s'adapter à une activité corticale étendue spatialement.

Pour autant le choix de la parcellisation est délicat : les régions doivent être cohérentes fonctionnellement et assez petites pour ne pas engendrer des erreurs trop importantes lorsque l'activité corticale ne s'adapte pas complètement aux parcelles.

Grâce à l'IRMd, nous avons parcellisé le cortex en entier en régions partageant la même connectivité anatomique dans la matière blanche. Nous expliquerons au chapitre 3 le lien qui existe entre la structure, et plus particulièrement la connectivité anatomique, et la fonction, ce qui nous permettra de considérer une telle parcellisation comme une régularisation pertinente pour le problème inverse MEG. Ce travail est innovant mais les difficultés sont nombreuses.

Ainsi nous avons développé une chaîne de traitement de données ayant pour but de parcelliser le cortex via les données de diffusion. Nous avons ensuite introduit cette information dans le problème inverse MEG via une approche linéaire. La

modalité d'imagerie structurale qu'est l'IRMd est présentée à la section 2.2 et les grandes étapes de traitement sont présentées à la section 2.3.

2.2 L'IRM de Diffusion

L'IRM de Diffusion (IRMd) explore les micro-mouvements des molécules d'eau. La diffusion de ces molécules peut s'effectuer dans toutes les directions de l'espace, c'est la diffusion isotrope, ou de façon préférentielle dans une direction donnée comme le long des fibres de la matière blanche, c'est la diffusion anisotrope. La figure 2.3 illustre ces mouvements.

2.2.1 Le principe de Diffusion

Le principe physique

Dans un milieu, dû à des effets thermodynamiques, les molécules sont animées aléatoirement. A cause du caractère aléatoire de cette agitation, appelée mouvement brownien, le comportement d'une seule molécule n'est pas prévisible. Pourtant ((Einstein 1905)) prouve que l'observation d'un assez grand ensemble de molécules permet d'augurer le phénomène. Il montre que dans un milieu isotrope, la probabilité qu'une molécule se déplace d'une distance r pendant un temps τ suit une loi normale, de variance $\langle r^2 \rangle$ donnée par :

$$\langle r^2 \rangle = 6\mathcal{D}\tau \quad (2.15)$$

avec \mathcal{D} le coefficient de diffusion qui dépend du milieu et de la molécule.

Cette modélisation à l'échelle macroscopique du mouvement brownien est le phénomène de diffusion.

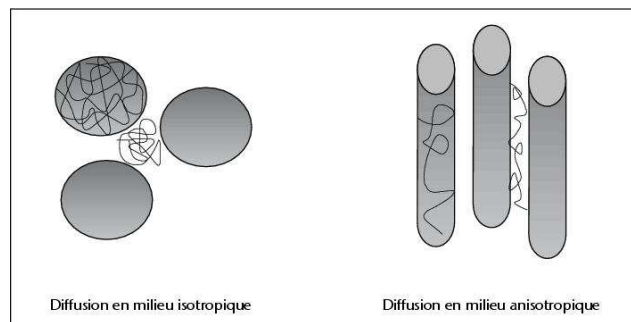


FIG. 2.3: Illustration du mouvement isotrope et anisotrope des molécules d'eau. (Source : www.jle.com)

La pondération en diffusion

Pour rendre l'IRM sensible à la diffusion, l'IRMd ajoute aux hétérogénéités du champ magnétique statique un gradient de champ, appelé *gradient de diffusion*. Il est constant et d'amplitude très supérieure à celle des hétérogénéités, ainsi l'influence de ces dernières devient négligeable.

Un premier gradient de diffusion produit un déphasage des spins lors du retour à l'équilibre. Avant l'acquisition du signal, un second gradient de diffusion négatif avec une durée et une amplitude identiques au premier rephase les spins. Ainsi le signal mesuré est identique à celui que l'on aurait obtenu sans les gradients de diffusion, à l'exception des déphasages supplémentaires introduits par le phénomène de diffusion des molécules. Le résultat est une image superposable à l'image sans pondération, où certaines zones sont atténuées, suivant l'équation de Stejskal-Tanner (Stejskal 1965) (Basser 1994a) :

$$S = S_0 e^{-b \mathbf{g}^t \mathcal{D} \mathbf{g}} \quad (2.16)$$

où S_0 est le signal acquis sans pondération en diffusion, \mathbf{g} est un vecteur unitaire décrivant la direction de pondération défini par $\mathbf{g} = \frac{\mathbf{q}}{\|\mathbf{q}\|^2}$, c'est à dire la direction du gradient de diffusion et \mathcal{D} est caractéristique du milieu. b (en s/mm^2) est une quantité à fixer appelé b-value (Le Bihan 1986) défini par : $b = \tau \|\mathbf{q}\|^2$.

On obtient alors une image volumique représentant l'intensité du signal dans une direction de gradient de diffusion (figure 2.4).

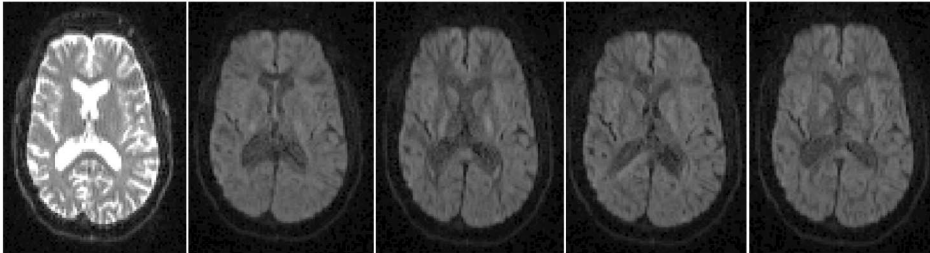


FIG. 2.4: **Données pondérées en diffusion.** La première image est l'image d'IRMd sans pondération de diffusion, les quatre autres images résultent de quatre directions de gradient différentes de même degré de pondération, soit $b = 1500s/mm^2$.

Afin d'étudier l'anisotropie de la diffusion en chaque voxel, il faut multiplier le nombre de directions de diffusion à acquérir pour avoir une information sur le mouvement des molécules d'eau dans plusieurs directions.

2.2.2 Le tenseur de diffusion

Dans un milieu anisotrope, le mouvement des molécules varie en fonction des obstacles présents dans le milieu. En prenant une durée τ suffisante, le nombre de molécules qui interagissent avec un obstacle est assez grand. Le mouvement de ces molécules reflète donc la forme de ces obstacles, c'est à dire la microstructure du milieu.

Ainsi, (Basser 1994b) développe le modèle général du tenseur de diffusion présenté dans cette section. De par son importance, le tenseur de diffusion est devenu une modalité à part entière : l'imagerie du tenseur de diffusion (Diffusion Tenseur Imaging, DTI).

Le modèle

Le tenseur modélise un phénomène de diffusion, c'est à dire qu'il vérifie l'équation de diffusion (2.15).

La formulation probabiliste du déplacement des molécules au sein d'un milieu s'écrit :

$$p(x + \mathbf{r}/x, \tau) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\tau)^3 |\mathcal{D}|}} \exp\left(-\frac{\mathbf{r}\mathcal{D}^{-1}\mathbf{r}}{4\tau}\right) \quad (2.17)$$

où \mathcal{D} caractéristique du milieu est le tenseur de diffusion, x est un point et \mathbf{r} le déplacement de ce point.

Le tenseur de diffusion \mathcal{D} est une matrice 3×3 symétrique définie positive, qui caractérise la diffusion en tout point x et dans toute direction \mathbf{r} .

Interprétation

Chaque voxel de l'image est associé à un tenseur de diffusion, c'est à dire la représentation par une matrice symétrique définie positive 3×3 de la diffusion des molécules d'eau dans l'espace de ce voxel.

Le tenseur peut être représenté par une ellipsoïde, appelée ellipsoïde de diffusion, dont la taille, la forme et l'orientation décrivent d'importantes caractéristiques de la diffusion. Dans un milieu isotrope, l'ellipsoïde de diffusion est sphérique, alors que dans un milieu anisotrope, l'ellipsoïde a une forme aplatie comme l'illustre la figure 2.5.

De nombreux invariants rotationnels sont utilisés pour représenter plus synthétiquement le tenseur de diffusion. Ces scalaires permettent de cartographier la diffusion ou de réaliser des analyses statistiques.

La trace du tenseur (Tr) informe sur la diffusion générale des molécules d'eau au sein du voxel :

$$Tr(\mathcal{D}) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3, \quad (2.18)$$

avec λ_i la $i^{\text{ème}}$ valeur propre de \mathcal{D} .

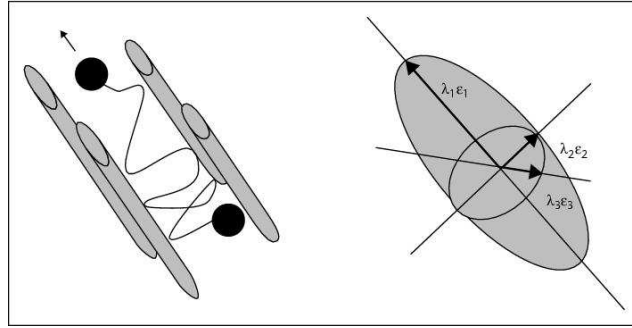


FIG. 2.5: **Ellipsoïde de diffusion.** (Source : www.jle.com)

La fraction d'anisotropie (FA) est le scalaire issu du tenseur le plus utilisé dans les applications cliniques (Ciccarelli 2008) :

$$FA(\mathcal{D}) = \frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.19)$$

avec $\langle \lambda \rangle$ la moyenne des valeurs propres. La FA varie de 0, quand la diffusion est complètement isotrope, à 1, quand la diffusion est contrainte par un seul axe. Les cartes de FA peuvent être codées en couleur, en utilisant l'orientation du vecteur propre principal (Douek 1991), comme illustré à figure 2.6.

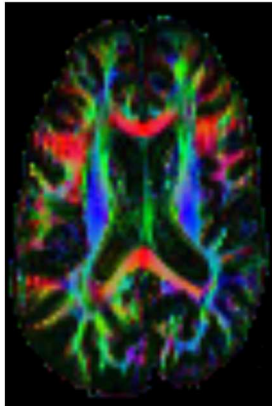


FIG. 2.6: **FA colorée suivant la direction du vecteur propre principal.**

Limites du tenseur

Le tenseur modélise une diffusion anisotrope par une seule direction de propagation des molécules d'eau. Le modèle du tenseur est donc adapté uniquement

lorsqu'un seul faisceau traverse le voxel, comme illustré par les encadrés **A** et **B** de la figure 2.7. Quand le voxel contient des orientations de fibres différentes, l'ellipsoïde de diffusion s'arrondit lorsque deux faisceaux de fibres se croisent au sein du voxel avec la même densité. Ce phénomène est illustré par l'encadré **C** de la figure 2.7.

Typiquement en DTI, la taille des cotés des voxels est de l'ordre de 2mm. Les faisceaux de fibres ne dépassant pas quelques millimètres de diamètre, il n'est donc pas étonnant qu'à différents endroits du cerveau humain les faisceaux de fibres de la matière blanche se croisent (Derek 2011). Le modèle du tenseur est alors mal adapté.

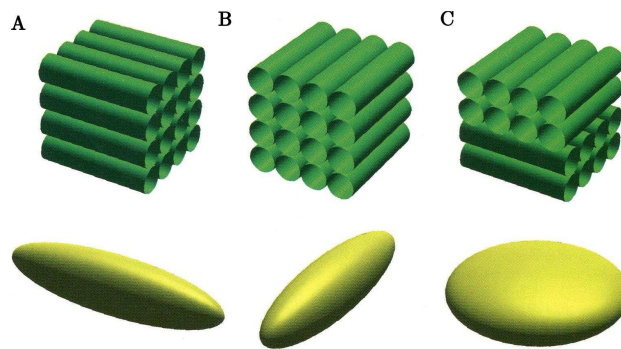


FIG. 2.7: **Effets des croisements de fibres sur le tenseur.** (Source : (Derek 2011))

Ainsi d'autres modèles de diffusion ont été développés afin de pallier à cet inconvénient prédominant de la DTI. Ils n'ont pas été utilisés dans cette thèse pour deux raisons. Premièrement, les images de diffusion des sujets de cette thèse, dont on a aussi les mesures MEG, ont été acquises pour reconstruire le tenseur et non pas pour reconstruire d'autres modèles de diffusion qui ont besoin d'un très grand nombre de directions de gradient. Deuxièmement, la majorité des outils d'analyse de données de diffusion ne sont basés que sur le modèle du tenseur pour le suivi des fibres de la matière blanche.

Les modèles de diffusion permettent d'avoir une représentation de la diffusion de l'eau dans chaque voxel de l'image de diffusion. Or, la matière blanche est principalement composée de fibres qui influencent la diffusion. Il existe donc un lien étroit entre la diffusion de l'eau d'une part et la présence d'axones d'autre part. Les techniques permettant de reconstruire les fibres de la matière blanche sont appelées algorithmes de tractographie.

2.2.3 La tractographie

L'IRM de diffusion est la seule modalité d'imagerie non invasive donnant accès à la microstructure de la matière blanche

Dans le cas du tenseur, lorsque ce modèle de diffusion est fortement anisotrope, son vecteur propre principal peut être assimilé à la direction locale d'un faisceau de fibres. En suivant ce vecteur en chaque voxel, il devient possible de reconstruire de manière déterministe les fibres de la matière blanche. En utilisant des modèles probabilistes de la diffusion pour simuler des molécules d'eau en mouvement, nous pouvons quantifier la connectivité structurelle entre deux voxels de la matière blanche, ainsi que le chemin de cette connexion.

La tractographie déterministe

De l'imagerie DTI, il est possible d'extraire un champ de vecteurs correspondant au vecteur propre principal du tenseur en chaque voxel. Ce champ de vecteurs représente de manière indirecte l'orientation des faisceaux de fibres de la matière blanche. Une façon simple de reconstruire ces faisceaux consiste à choisir un voxel de départ puis de laisser la fibre se propager le long de l'orientation locale du champ de vecteurs. Un schéma en 2D de la tractographie par suivi de vecteur est présenté à la figure 2.8.a.

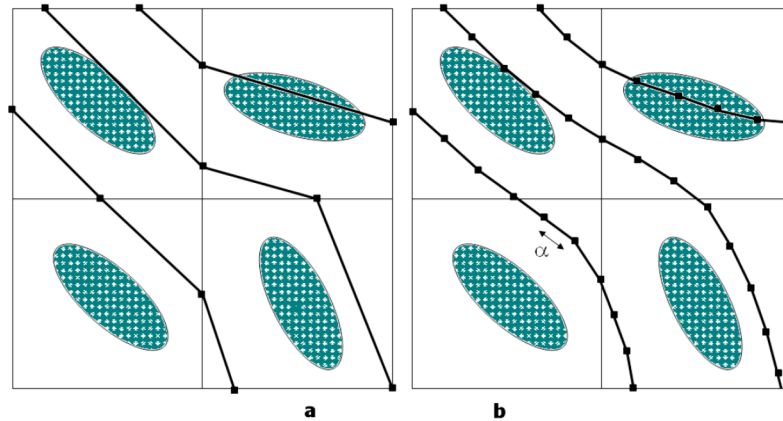


FIG. 2.8: Schéma 2D de la tractographie par suivi de vecteur. Chaque carré représente un voxel, les ellipses l'isosurface d'un tenseur anisotrope. **a)** Méthode FACT. **b)** Méthode par interpolation. (Source : (Jbabdi 2006))

Cette méthode de propagation linéaire appelée FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking) est considérée comme une des premières techniques de tractographie publiée (Mori 1999) et est encore largement utilisée.

(Conturo 1999), (Mori 1999), (Basser 2000) proposent une variation de cette méthode : la propagation des fibres se fait par petits pas constants (figure 2.8.b) impliquant une réorientation à chaque étape calculée par interpolation des tenseurs de diffusion.

D'autres algorithmes de tractographie déterministe basés sur le tenseur ont ainsi été développés principalement pour générer des fibres plus lisses. Par exemple (Westin 2002) propose la méthode Tensor Deflection permettant aux fibres de traverser des régions de faible anisotropie. Pourtant (Lazar 2003) relève tout de même que dans les régions anisotrope, la méthode est moins efficace. (Lenglet 2004) et (Fillard 2007) proposent une solution au problème de l'interpolation des tenseurs dans un espace Riemannien, ce qui permet de générer des fibres lisses capable de traverser des voxels de faible anisotropie.

Il existe un grand nombre d'algorithmes de tractographie déterministe. Pourtant ce sont les premières méthodes basées sur le modèle du tenseur ((Conturo 1999), (Mori 1999), (Basser 2000), (Fillard 2007)) qui sont le plus souvent utilisées dans le cadre d'une étude clinique (Ciccarelli 2008). En effet, elles sont efficaces pour reconstruire la majeure partie des fibres de la matière blanche de longues connectivités, faciles à implémenter et disponibles sur les logiciels de traitement de données de diffusion (Lazar 2003).

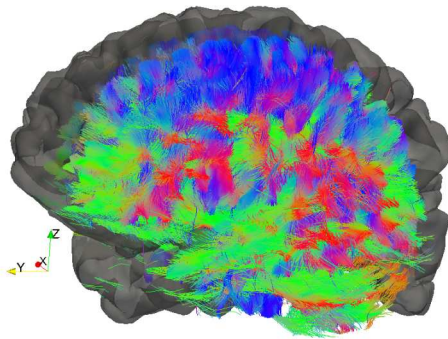


FIG. 2.9: **Résultat de tractographie déterministe.** La couleur des fibres reconstruites correspond à leur orientation. En gris, le maillage surfacique du cortex de l'hémisphère droit.

Néanmoins, les algorithmes de tractographie déterministe sont très sensibles au bruit. L'alternative la plus employée consiste à utiliser les algorithmes de tractographie probabiliste (Descoteaux 2009).

La tractographie probabiliste

Les algorithmes probabilistes nécessitent des temps de calcul plus élevés que les algorithmes déterministes mais traitent mieux le problème de l'incertitude liée au bruit. De plus, le résultat de ces algorithmes est généralement conçu pour donner un indice de connectivité mesurant la probabilité de connectivité entre deux voxels. Remarquons ici, que c'est avec ce type de méthodes que les travaux de parcellisation du cortex sont menés dans cette thèse.

Le concept de l'approche probabiliste, implémentée dans FSL² (Smith 2004) (Woolrich 2009) dont le résultat est illustré à la figure 2.10, consiste à exploiter l'incertitude contenues dans les données. Cette incertitude peut provenir de différentes sources : résolution voxélique, niveau de bruit, orientation de la direction principale du tenseur par exemple. Elle est directement intégrée dans le processus de propagation des fibres. L'ensemble de ces incertitudes est représentée sous la forme de fonctions de densité de probabilité (PDF, Probability Density Function) qui représente le modèle d'erreur.

Cette PDF peut être construite en utilisant différentes techniques. (Hagmann 2003) propose de modéliser la PDF à partir du tenseur de diffusion lui-même. Dans l'approche PICo (Parker 2003), une PDF est construite de telle sorte que l'orientation ayant la probabilité maximale est alignée avec le vecteur propre principal du tenseur. Plus la fraction d'anisotropie est faible, plus la PDF représente une grande incertitude. Dans FSL (Smith 2004) (Woolrich 2009), la PDF est estimée localement à partir du tenseur de diffusion et le chemin de connectivité globale entre deux voxels : la graine A et la cible B, se propage en prenant en compte l'incertitude locale sur la direction des fibres. Cette distribution est discrétisée en comptant le nombre d'échantillons qui passent à travers B et en divisant par le nombre initial d'échantillons. Ce nombre est appelé l'indice de connectivité.

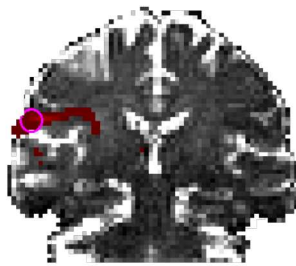


FIG. 2.10: **Résultat de tractographie probabiliste.** En niveau de gris : carte de la FA ; entouré en rose : source corticale dont la position est définie comme une graine pour l'algorithme de tractographie probabiliste.

²FMRIB Software Library, version 5.0 : fsl.fmrib.ox.ac.uk/

C'est à partir des résultats de tractographie de FSL que les informations de connectivité structurelle d'une source corticale sont obtenues dans nos travaux. En considérant sa position comme une graine pour l'algorithme probabiliste, on obtient une image, appelée image de connectivité, dont chaque voxel a pour valeur l'indice de connectivité de la source à ce voxel.

C'est à partir de l'image de connectivité de l'ensemble des sources corticales que nous pourrions parcelliser le cortex en régions partageant un profil de connectivité similaire. Les travaux de subdivision de la surface corticale entière via des données de diffusion sont peu nombreux car la problématique est difficile. En effet, il s'agit de parcelliser plusieurs milliers de sources corticales sachant que chacune d'elles est représentée par une image d'environ un million de voxels. Ce traitement représente la manipulation de données d'une taille supérieure à 20Go par sujet. Nos contributions au sujet de la parcellisation du cortex via les données de diffusion font l'objet du chapitre 3. Elles s'inscrivent comme une étape dominante dans la chaîne de traitement de données de régularisation du problème inverse MEG via les informations de connectivité anatomique présentées section suivante.

2.3 Etude conjointe IRMd-MEG : introduction

2.3.1 Chaîne de traitement de données IRMd - MEG

Nous avons développé une chaîne de traitement de données illustrée par la figure 4.1 pour régulariser le problème inverse MEG avec des informations de connectivité issues des données de diffusion. Les différentes étapes sont titrées dans les parties en rouge à la figure 4.1.

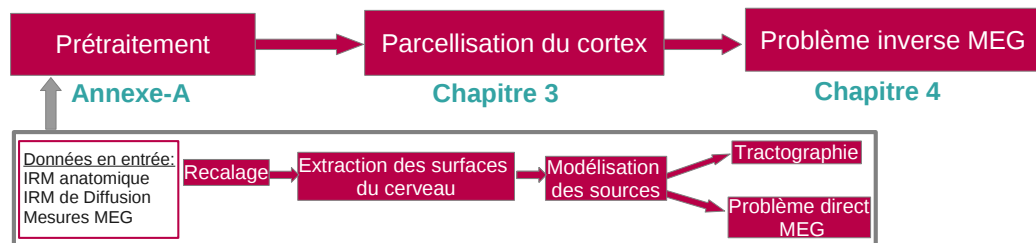


FIG. 2.11: Pipeline de traitements des données d'IRM anatomique, d'IRM de diffusion et des mesures MEG.

Après avoir présenté les données d'IRM anatomique, d'IRMd et de MEG qui sont en entrée de la chaîne de traitement, nous nous attachons à définir ce que représente une source corticale dans nos travaux afin de bien comprendre la

démarche de cette thèse.

2.3.2 Données en entrée

Les données d'IRM anatomique, d'IRMd et de MEG en entrée de la chaîne de traitement sont les suivantes :

- `T1.nii` : IRM anatomique : image en 3D.
- `dwi.nii` : données pondérées en diffusion ; image en 4D, soit une image en 3D par direction de gradient.
- `bval.txt` : valeurs (en s/mm^2) de l'intensité des gradients de diffusion appliqués à chaque direction (appelés b-values).
- `bvec.txt` : orientation des gradients de diffusion.
- MEG : données MEG composées des enregistrements et de la position des capteurs dans le repère du patient.

2.3.3 Définition d'une source corticale

Une source corticale est définie par sa position (un point de la surface corticale), et son orientation perpendiculaire au cortex.

Comme indiqué au chapitre précédent section 1.4, seuls les courants générés par l'activité synaptique synchrone d'une population de neurones de même orientation, comme les neurones pyramidaux perpendiculaires au cortex, en s'additionnant, engendrent un potentiel électrique et un champ magnétique mesurable à la surface de la tête (Nunez 2006)(Pernier 1997). On peut donc modéliser une population de neurones dont l'activité peut être enregistrée par les capteurs MEG par un seul dipôle, orienté perpendiculairement à la surface du cortex. En considérant chaque source corticale comme un dipôle, son activité peut être mesurée par résolution d'un problème inverse MEG.

Des algorithmes de tractographie probabiliste résultent l'image de connectivité d'une graine, c'est à dire une image volumique où chaque voxel de la matière blanche a pour valeur le degré de connectivité de la graine à ce voxel. En considérant la position de chaque source corticale comme une graine, on a donc accès au profil de connectivité de cette source.

Une source corticale est donc une source de courant électro-magnétique dont l'activité est mesurée en MEG, c'est à dire un dipôle, et sa position est utilisée comme graine pour la tractographie probabiliste afin d'avoir accès à sa connectivité structurelle. **C'est donc à partir d'une source corticale que nous lions les informations issues des données de diffusion aux mesures effectuées en MEG.**

2.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes attachés en premier lieu à comprendre les problématiques inhérentes à la localisation de sources en MEG. Une revue de littérature non exhaustive des méthodes développées pour résoudre le problème inverse a été faite de manière critique afin de faire comprendre au lecteur le cadre dans lequel nos travaux s'inscrivent.

En second lieu, nous avons introduit les principes de l'IRMd afin de comprendre ce que cette modalité d'imagerie structurelle mesure et le lien qui existe entre les micro mouvements des molécules d'eau et la microstructure de la matière blanche. Nous avons alors présenté différentes techniques de tractographie en mettant en avant les avantages et les inconvénients de chacune d'elles.

Ainsi, nous avons pu introduire les grandes étapes de la chaîne de traitement des données de MEG, d'IRM et d'IRMd : prétraitement des données, parcellisation du cortex via les informations de diffusion et son introduction comme terme de régularisation pour le problème inverse MEG.

Afin que nos travaux soient reproductibles, il nous a paru important de présenter rigoureusement les données, chacune des étapes de prétraitements ainsi que les logiciels utilisés. Ceci est décrit à l'annexe A.

L'intérêt de parcelliser le cortex via les données de diffusion est soutenu par le lien qui existe entre la connectivité anatomique et la spécialisation fonctionnelle d'une région corticale. Une revue de littérature de cette relation est présentée au chapitre 3. Ensuite nous pourrions détailler nos contributions en ce qui concerne la subdivision du cortex en entier en régions partageant des profils de connectivité anatomique similaires.

La problématique de nos travaux réside en deux points. Premièrement, la question se pose de savoir en quoi l'information fournie par l'IRM de diffusion, modalité d'imagerie structurelle, peut être utile pour régulariser le problème inverse MEG, modalité d'imagerie fonctionnelle. Autrement dit, quel lien existe-t-il entre la connectivité structurelle du cortex et sa fonctionnalité? Deuxièmement, après avoir analysé cette première problématique, il s'agit de réfléchir à comment concrètement intégrer les informations fournies par les données de diffusion dans le problème inverse MEG. Ce sont des questions difficiles, très peu étudiées, auxquelles nous allons donner des réponses en gardant sans cesse à l'esprit la finalité clinique de nos travaux.

Parcellisation du cortex via les données de diffusion

Contents

3.1	Revue de littérature et problématique	50
3.1.1	L'organisation du cortex en aires	50
3.1.2	La relation structure-fonction au cœur de la parcellisation corticale	50
3.1.3	Le partitionnement de données	52
3.1.4	Parcellisation du cortex via l'IRMd : partitionnement des données de diffusion	55
3.1.5	Conclusion	58
3.2	Simulation	58
3.2.1	Modélisation d'une surface corticale parcellisée	58
3.2.2	Simulation des profils de connectivité modèle	60
3.3	Méthode de parcellisation imbriquée	61
3.3.1	Acquisition des données et prétraitement	61
3.3.2	Parcellisation du cortex	62
3.4	Résultats de parcellisation imbriquée	65
3.4.1	Méthodes d'évaluation des résultats de parcellisation	65
3.4.2	Résultats sur les données simulées	68
3.4.3	Résultats sur les données réelles	71
3.4.4	Conclusion	73
3.5	Reparcellisation aux frontières	76
3.5.1	Méthodes	76
3.5.2	Résultats	77
3.5.3	Conclusion	78
3.6	Conclusion	79

3.1 Revue de littérature et problématique

3.1.1 L'organisation du cortex en aires

De nombreuses études ont démontré que le cortex était organisé tant structurellement que fonctionnellement en *aires* suivant le principe dit de *ségrégation*. Il a pu être constaté que les neurones ayant des fonctions ou des structures similaires étaient regroupés (pour former les dites aires mentionnées ci-dessus). Ainsi dans un même voisinage, les populations de neurones tendent à avoir des fonctions proches (Hebb 1949). De plus, les neurones ayant une structure proche ou semblable ou encore disposant des mêmes neuro-transmetteurs se regroupent pour former des aires compactes ((Brodmann 1909), (Kaas 1989), (Zilles 2004), (Amunts 1999)).

(Toga 2006) et (de Beeck 2008) montrent que l'organisation fonctionnelle ou structurelle des neurones n'est en rien aléatoire mais qu'elle répond à des arrangements qui divisent le cerveau en régions. Cette subdivision du cortex en aires est appelée *parcellisation*.

Sachant que le cortex se divise en régions de même fonction ou de même structure, il paraît donc naturel de se demander si des aires de même structure ont une fonctionnalité similaire.

3.1.2 La relation structure-fonction au cœur de la parcellisation corticale

L'hypothèse selon laquelle les aires structurelles reflètent l'existence d'aires partageant la même fonction a fait l'objet de nombreuses études.

Il a été démontré que des différences dans la microstructure locale du tissu cortical reflètent des différences de spécification fonctionnelle. (Brodmann 1909) présente une cartographie du cortex basée sur la cytoarchitecture du tissu, en regroupant sous un même indice les régions partageant des cellules cérébrales de même taille et de même densité au travers des différentes couches du cortex. Les modalités d'imagerie fonctionnelle ont mis en avant que les aires de Brodmann correspondaient en partie ou entièrement à des aires fonctionnelles. Par exemple, les aires 17, 18 et 19 correspondent respectivement aux aires du cortex visuel primaire, secondaire et tertiaire, l'aire 4 correspond au cortex moteur et les aires 41 et 42 au cortex auditif. Depuis d'autres travaux ont cartographié le cortex en aires de même cytoarchitecture (Amunts 1999) (Amunts 2007).

Cette étude concernant la structure locale des neurones a été affinée pour délimiter des aires structurelles plus précises correspondant à des aires fonctionnelles (Roland 1998). Ainsi, (Braitenberg 1962) étudie la distribution et la quantité des fibres myélinisées à l'intérieur du cortex pour avoir des informations additionnelles sur la fonctionnalité de la matière grise et (Zilles 2004) établit une relation

entre les différents types d'émetteurs-récepteurs au niveau des synapses des neurones et leurs fonctions.

Malgré l'existence d'un lien évident entre cyto- et myéloarchitecture et fonctionnalité cérébrale, (Roland 1998) et (Friederici 2003) démontrent cependant que certaines aires de microstructure homogène sont fonctionnellement inhomogènes, comme la portion de Brodmann BA44 dont la partie supéro-postérieure et la partie inférieure ont des fonctionnalités différentes (phonologique contre syntactique) malgré une structure similaire. Il est néanmoins admis qu'une région corticale partageant les deux types de structure (cyto et myéloarchitecture) correspond à une région fonctionnelle cohérente (Van Essen 1985) (Kaas 1997). Or l'une des informations structurelles permettant de partitionner le cortex en régions fonctionnelles est la connectivité anatomique des cellules cérébrales, c'est à dire l'analyse des connexions des neurones à la matière blanche (Tomassini 2007). Ainsi (Passingham 2002) (Sporns 2004) (Johansen-Berg 2004) (Tomassini 2007) montrent que la connectivité structurelle d'une aire corticale est le principal indicateur de la contribution fonctionnelle de cette dernière à l'ensemble du système cérébral.

L'IRM de Diffusion est la seule modalité d'imagerie non invasive donnant accès à la connectivité structurelle d'un site cortical notamment via les algorithmes de tractographie présentés section 2.2.3. De nombreux travaux ont étudié la correspondance entre la segmentation de régions corticales basée sur les données de diffusion et les résultats issus de modalités d'imagerie fonctionnelle (Sporns 2004). Ainsi, au regard de leurs connexions structurelles, (Behrens 2003a) et (Johansen-Berg 2005) montrent que les noyaux gris centraux peuvent être segmentés en aires fonctionnelles. (Johansen-Berg 2004) valide la parcellisation du cortex frontal basée sur les données de diffusion en aires fonctionnelles. De même, (Tomassini 2007) et (Schubotz 2010) subdivisent les aires pré-moteurs latérales, et (Anwander 2007) l'aire de Broca. (Beckmann 2009) montre que dans le gyrus cingulaire les différences de connectivité anatomique correspondent à des fonctionnalités différentes. (Mars 2011) arrive aux mêmes conclusions dans le cortex pariétal.

Au travers d'études différentes, la plupart des régions corticales ont été parcellisées via les données de diffusion. Les résultats montrent que les aires de même connectivité anatomique correspondent à des aires fonctionnellement cohérentes. Il est tout de même remarquable que très peu de travaux portent sur la parcellisation de la surface corticale entière (Perrin 2008) (Roca 2009) (Moreno 2011).

L'ensemble de ces études est le résultat d'algorithmes de partitionnement de données dont nous allons décrire les principes dans la section suivante.

3.1.3 Le partitionnement de données

Le partitionnement de données, couramment appelé par sa dénomination anglaise *clustering*, est conçu pour découvrir le regroupement naturel d'un ensemble d'éléments. Il est principalement utilisé pour clarifier les données en mettant en avant leurs caractéristiques, pour faire de la compression ou classer naturellement les éléments afin d'identifier des groupes homogènes (Jain 2010).

La représentation des données concerne le choix des caractéristiques pour représenter chaque élément à partitionner. C'est l'un des facteurs qui influence le plus la performance des algorithmes de partitionnement (Jain 2010) (Pampalk 2003). Il s'agit ensuite de définir une mesure de similarité entre les éléments afin de pouvoir les regrouper.

Parmi les différentes méthodes de partitionnement de données existantes, les algorithmes hiérarchiques et les algorithmes par minimisation sont utilisés pour traiter les données de diffusion.

Les algorithmes hiérarchiques

La classification hiérarchique génère une série de partitionnements imbriqués. La représentation graphique d'une hiérarchie s'appelle un dendrogramme lorsque l'ordonnée de chaque nœud mesure la dissimilarité entre les partitionnements (voir figure 3.1). (Wassermann 2010) propose un exemple d'utilisation d'un tel dendrogramme dans le cadre d'un regroupement de fibres déterministes de la matière blanche.

Les algorithmes de classification hiérarchique sont initialisés en considérant chaque élément comme une partition à lui tout seul. Graphiquement cela correspond aux feuilles du dendrogramme. Récursivement, les deux clusters les plus similaires sont reliés. La différence qui existe entre les algorithmes de classification hiérarchique se situe au niveau de la définition de la mesure de similarité entre clusters.

Si l'on note $d(.,.)$ la distance entre deux éléments et $\mathbf{d}(.,.)$ la distance entre deux clusters, alors la similarité entre deux clusters C_1 et C_2 peut être :

- la distance entre leurs deux plus proches éléments

$$\mathbf{d}(C_1, C_2) = \min_{c_1 \in C_1, c_2 \in C_2} d(c_1, c_2) \quad (3.1)$$

- la distance entre leurs deux éléments les plus éloignés

$$\mathbf{d}(C_1, C_2) = \max_{c_1 \in C_1, c_2 \in C_2} d(c_1, c_2) \quad (3.2)$$

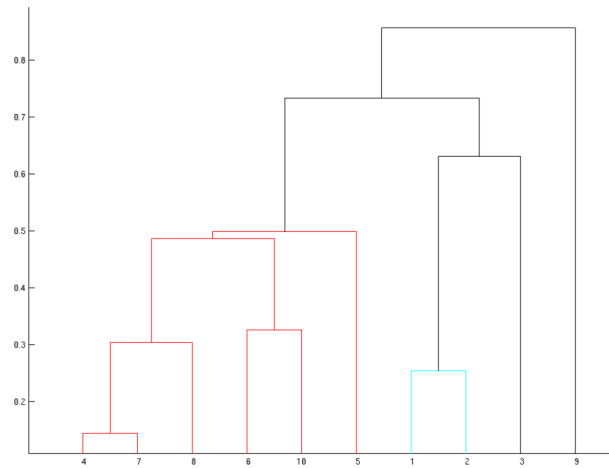


FIG. 3.1: **Résultat de classification hiérarchique de données** : chaque feuille du dendrogramme représente un élément et chaque nœud est candidat pour être une partition ; les données sont regroupées récursivement selon la mesure de similarité définies entre elles.

- la moyenne des distances entre les deux clusters

$$\mathbf{d}(C_1, C_2) = \frac{1}{|C_1||C_2|} \sum_{c_1 \in C_1} \sum_{c_2 \in C_2} d(c_1, c_2) \quad (3.3)$$

Afin d'obtenir une unique partition à la place d'une hiérarchie, il faut sélectionner les nœuds du dendrogramme se trouvant juste sous un seuil de dissimilarité entre les clusters. Rappelons que l'ordonnée d'un dendrogramme informe sur cette mesure de dissimilarité des données dans un nœud. Faire varier ce seuil permet de regrouper les données à des niveaux de détail variables.

La génération d'un dendrogramme est coûteuse en temps de calcul, ainsi pour le traitement d'un grand ensemble de données, les algorithmes par minimisation sont plus efficaces.

Les algorithmes par minimisation

Contrairement à la classification hiérarchique, il résulte de la classification par minimisation un seul regroupement des données. Cette méthode de clustering consiste à optimiser un critère donné.

Les algorithmes les plus fréquemment utilisés sont basés sur un critère d'erreur au carré qui est bien adapté à des clusters séparés et compacts. Ils cherchent les

clusters $C = \{C_i\}$ qui minimisent la fonction d'erreur suivante :

$$e^2(C) = \sum_{i=1}^K \sum_{x \in C_i} d^2(\text{centroid}(C_i), x) \quad (3.4)$$

Algorithm 1 Algorithme de partitionnement de données

Entrée : un ensemble d'éléments X , une fonction de centroïde $\text{centroid}(\cdot)$, un nombre de clusters K

Initialisation : $C = \emptyset$

Partitionner aléatoirement X en K clusters $C = \{C_1, \dots, C_K\}$

Répète si $C \neq C_{old}$:

Calcul du centroïde de chaque cluster : $c_i = \text{centroid}(C_i)$

Mise à jour de $C_{old} = C$

(Redéfinition de C :)

Pour chaque : élément x de X

$x \in C_i$ si $d(c_i, x) = \min_{j=1..k} d(c_j, x)$

Fin Pour

Fin répète

L'implémentation du clustering par minimisation est présenté **Algorithme 1**. De telles méthodes varient suivant la définition de la fonction centroïde $\text{centroid}(C_i)$ d'un cluster C_i et de la fonction $d(\text{centroid}(C_i), x)$ qui est le plus souvent la distance euclidienne.

L'algorithme des K -moyennes est l'algorithme de partitionnement de données le plus fréquemment utilisé. La fonction centroïde y est définie comme la moyenne arithmétique, soit :

$$\text{centroid}(C) = \underset{\bar{x}}{\text{argmin}} \frac{1}{|C|} \sum_{x \in C} d^2(\bar{x}, x) \quad (3.5)$$

Les algorithmes par partitionnement souffrent d'une limitation forte : l'utilisateur doit choisir le nombre de clusters K qui partitionne les données. Plusieurs approches ont été proposées pour choisir automatiquement K :

- Un grand nombre de clusters sont considérés au départ. Les partitions sont fusionnées si cela correspond à la descente d'un critère (Figueiredo 2002) (Hansen 2001).

- La statistique de *Gap* (Tibshirani 2001) est une approche statistique qui étudie en fonction du nombre de clusters K la somme des distances au sein de chaque cluster W_K et la compare à celle d'une distribution de référence.

D'autres méthodes ont été développées ; pour autant aucune d'entre elles ne permet de fixer le nombre de clusters K dans un cas général (Jain 2010).

3.1.4 Parcellisation du cortex via l'IRMd : partitionnement des données de diffusion

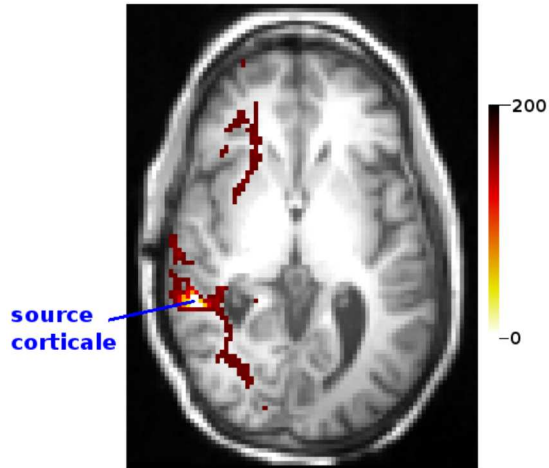


FIG. 3.2: **Image de connectivité** : Coupe sagittale de l'image de connectivité d'une source générée par un algorithme de tractographie probabiliste : la couleur en chaque voxel montre le degré de connectivité de la source à ce voxel. L'image de fond en niveau de gris est l'image IRM pondérée en T1 dans l'espace de diffusion.

Parmi les travaux de segmentation du cortex via les données de diffusion, plusieurs indicateurs de la connectivité structurelle d'une partie de la matière grise ont été utilisés pour représenter les données de diffusion. De plus, différentes techniques de clustering ont permis d'obtenir les résultats de parcellisation du cortex en régions de connectivité anatomique similaire.

L'indicateur de connectivité

Le profil de connectivité

En utilisant la position d'une source corticale comme une graine (une position d'origine) pour un algorithme de tractographie probabiliste, on peut construire une image de connectivité (ou tractogramme) indiquant le degré de connectivité de la source à l'ensemble des voxels de la matière blanche (voir figure 3.2). En réorganisant cette image sous la forme d'un vecteur, on obtient le *profil de connectivité* de la source (Koch 2002) (Behrens 2003b) (Anwander 2007).

Il s'agit de la signature structurelle la plus riche d'informations que l'on puisse obtenir via les données de diffusion. Néanmoins, elle est de très grande dimension (égale au nombre de voxels dans l'image du cerveau). De plus, les algorithmes de tractographie probabiliste ont le défaut de donner des indices de connecti-

vité d'autant plus faibles que la cible est éloignée de la source. Il s'agit donc de normaliser les tractogrammes. Pour solutionner ce problème (Johansen-Berg 2004) (Devlin 2006) utilisent des tractogrammes binarisés. Dans cette thèse, les images de connectivité sont corrigées en multipliant le degré de connectivité d'un point cible c par sa distance avec la graine le long du tractogramme, tel que décrit à l'annexe A.

Le vecteur de connectivité à des régions cibles

L'utilisation d'un nombre restreint de régions cibles (et non pas tous les voxels de la matière blanche) permet d'avoir un indicateur de connectivité de moindre dimensionnalité (Behrens 2003a)(Traynor 2010). Cette technique peut être supportée par des informations issues d'algorithmes probabilistes ou déterministes. Dans le cas des algorithmes probabilistes, la connectivité d'une source à une région cible est la moyenne des degrés de connectivité de la source à tous les voxels de cette région. Il est évident que le choix des régions cibles a beaucoup d'importance. Il relève de connaissances *a priori* spécifiques à la surface corticale à segmenter.

Par exemple, (Beckmann 2009) propose de parcelliser le cortex cingulaire et considère plusieurs régions cibles : l'amygdale et l'hippocampe, le striatum ventral et dorsal, l'hypothalamus, le cortex pariétal, le cortex orbitofrontal, le cortex prémoteur, le cortex précentral et le cortex préfrontal dorsal. Pour chacune d'entre elles, il fait une revue de littérature sur ses liens de connectivité anatomique avec le cortex cingulaire. Le choix des régions cibles est donc spécifique à la région étudiée. C'est pourquoi nous ne considérons pas que l'utilisation d'un indicateur de connectivité à un nombre restreint de régions cibles appropriée à la parcellisation de la surface entière du cortex, bien qu'elle soit à la base des travaux proposés par (Perrin 2008). En effet, un choix de régions cibles peut être adapté pour le partitionnement de certaines aires corticales et ne pas convenir pour d'autres.

Le partitionnement de sources corticales

Pour regrouper les sources corticales et ainsi segmenter le cerveau à partir des données de diffusion, il incombe de mesurer la similarité entre deux indicateurs de connectivité. Nous rappelons qu'il en existe de deux types : soit un vecteur de la taille du nombre de voxels du cerveau -le profil de connectivité-, soit un vecteur de la taille du nombre de régions cibles prédéfinies (distinction détaillée au paragraphe précédent).

Les méthodes basées sur un indicateur de connectivité à certaines régions cibles ((Behrens 2003a), (Johansen-Berg 2004)), regroupent les sources ayant la plus forte probabilité d'être connectées à la même aire. Comme nous l'avons remarqué au paragraphe précédent, nous n'utiliserons par cette approche dans nos travaux.

La comparaison entre les profils de connectivité (c'est à dire un indicateur de connectivité à tous les voxels de la matière blanche) est plus complexe car

le problème est de grande dimensionnalité. L'ensemble des méthodes évoquées précédemment calcule la matrice de corrélation \mathbf{Corr}_a entre les profils de connectivité des sources de la région a à segmenter. Celle-ci s'obtient de la manière suivante :

$$\mathbf{Corr}_a(i, j) = \frac{\sum_{k=1}^{N_v} (C_i(k) - \bar{C}_i) \cdot (C_j(k) - \bar{C}_j)}{\sqrt{\sum_{k=1}^{N_v} (C_i(k) - \bar{C}_i)^2} \cdot \sqrt{\sum_{k=1}^{N_v} (C_j(k) - \bar{C}_j)^2}} \quad (3.6)$$

avec C_i le profil de connectivité de la source i de moyenne \bar{C}_i , C_j le profil de connectivité de la source j de moyenne \bar{C}_j et N_v la taille du vecteur C_i (dimension du profil de connectivité égal au nombre de voxels de la matière blanche).

Une source corticale i est alors caractérisée non plus par son profil de connectivité avec la matière blanche C_i mais par son *profil de corrélation* $\mathcal{R}_{i/a}$ (la $i^{\text{ème}}$ ligne de \mathbf{Corr}_a). Ainsi, $\mathcal{R}_{i/a}(j)$ indique le degré de corrélation entre C_i et C_j .

Point d'explication sur le formalisme :

Nous notons $\mathcal{R}_{i/a}$ le profil de corrélation de la source i sachant qu'elle se trouve dans la région a . Nous faisons remarquer que la source i pourrait être également dans une autre aire b différente de a . Son profil de corrélation $\mathcal{R}_{i/b}$ extrait de la matrice de corrélation \mathbf{Corr}_b serait alors différent de $\mathcal{R}_{i/a}$.

Une mesure linéaire comme la distance euclidienne $d(\mathcal{R}_{i/a}, \mathcal{R}_{j/a})$ permet d'évaluer la similarité entre les profils de corrélation $\mathcal{R}_{i/a}$ et $\mathcal{R}_{j/a}$. Elle est calculée par la formule suivante :

$$d(\mathcal{R}_{i/a}, \mathcal{R}_{j/a}) = \sqrt{\sum_{k=1}^{N_{s_a}} (\mathcal{R}_{i/a}(k) - \mathcal{R}_{j/a}(k))^2} \quad (3.7)$$

avec N_{s_a} le nombre de sources de la région a .

Les résultats de parcellisation proviennent des algorithmes de partitionnement de données classiques présentés section 3.1.3 tels que l'algorithme des K -moyennes (Anwander 2007) (Tomassini 2007) (Klein 2007) (Beckmann 2009) (Roca 2009) (Schubotz 2010) ou de classification hiérarchique de laquelle résulte un arbre de regroupement dont chaque nœud est candidat pour être une parcelle (Gorbach 2011) (Moreno 2011).

Comme pour tout problème de partitionnement de données, le nombre de partitions (*clusters* en anglais) doit être fixé. Les méthodes par classification hiérarchique permettent de regrouper les sources sans avoir à faire de choix préliminaire quant au nombre de clusters. Le résultat de parcellisation provient néanmoins d'un choix sur le seuil de dissimilarité au sein des nœuds du dendrogramme. Ce type de méthode a l'avantage de représenter des séries de parcellisation à différents niveaux de détails (Knösche 2011).

3.1.5 Conclusion

La segmentation de régions corticales via les données de diffusion a montré que des aires de connectivité anatomique similaire correspondaient à des aires fonctionnelles. Cependant, la parcellisation de toute la surface corticale via les données de diffusion reste un problème encore très peu traité (Perrin 2008) (Roca 2009) (Moreno 2011) car il relève de plusieurs problématiques :

- L'indicateur de connectivité d'une source corticale est de haute dimensionnalité. En effet, le profil de connectivité \mathcal{C}_s de la source s informe sur la connectivité de s à tous les voxels du cerveau. Choisir comme indicateur de connectivité un vecteur informant seulement sur le degré de connectivité anatomique à certaines régions cibles n'est pas approprié. En effet, l'ensemble de ces régions cibles, dont le choix relève d'un *a priori* fort, dépend de la région que l'on souhaite segmenter et ne peut être générique pour le cortex entier.

- Le choix du nombre de clusters K pour parcelliser le cortex est un réel problème. Il faudrait pouvoir segmenter les aires corticales sans *a priori* sur K mais en accord avec les données.

Dans cette thèse, nous présentons une méthode originale, en réponse aux problématiques soulignées dans cette section, de parcellisation du cortex entier basée sur les profils de connectivité des sources corticales.

3.2 Simulation

Pour valider les méthodes de parcellisation du cortex, la construction de profils de connectivité simulés est nécessaire.

L'objectif de cette section est de modéliser la surface corticale, de la diviser en parcelles et de rattacher à chaque source au sein d'une même parcelle des profils de connectivité proches.

3.2.1 Modélisation d'une surface corticale parcellisée

Modélisation de la surface corticale

Nous utilisons la forme présentée à la figure 3.3 pour simuler via un maillage triangulaire à 2562 nœuds la surface corticale. Ce choix est motivé par deux raisons :

- C'est une forme assez simple représentée par un maillage à peu de nœuds. Cela permet de réduire la complexité de l'interprétation des résultats et de diminuer les temps de calcul.

- Contrairement à une sphère, généralement utilisée pour simuler des résultats de parcellisation corticale, le relief permet d'informer sur l'orientation de l'objet.

Comme pour la modélisation du maillage cortical issu de l'IRM d'un patient, nous considérons que la position d'un nœud du maillage définit celle d'une source

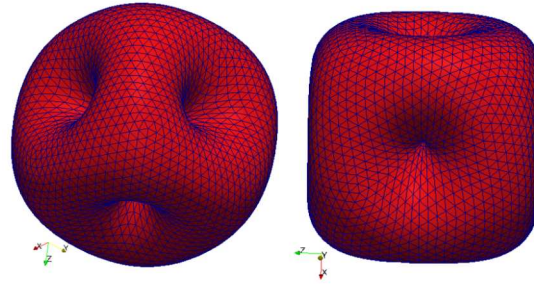


FIG. 3.3: **Simulation de la surface corticale** : deux vues du maillage à 2562 nœuds.

corticale, c'est à dire l'origine d'un tractogramme.

Parcellisation de la surface corticale

Pour simuler des parcelles sur le modèle de surface du cortex, l'algorithme de partitionnement des K -médoides est utilisé pour regrouper les nœuds du maillage en fonction de leur position. Cette technique est similaire à l'algorithme des K -moyennes à la différence près que la distance entre deux nœuds n_1 et n_2 est la distance géodésique sur le maillage (et non la moyenne arithmétique).

En choisissant un nombre de clusters K_{sim} égal à 10, on obtient la parcellisation simulée \mathcal{P}_{sim} (voir figure 3.4.B).

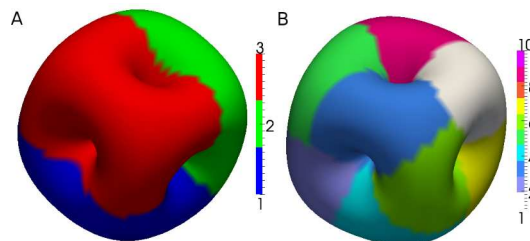


FIG. 3.4: **A. Préparcellisation en 3 régions de la surface corticale. B. Parcellisation modèle \mathcal{P}_{sim} .**

Nous verrons par la suite (page 63) le besoin de parcelliser grossièrement la surface corticale. Nous appelons ce partitionnement en régions de grande taille une *préparcellisation*. Afin de préparer la surface corticale, nous avons manuellement défini trois préparcelles dont les frontières ne correspondent pas avec celles de la parcellisation \mathcal{P}_{sim} (voir figure 3.4.A).

3.2.2 Simulation des profils de connectivité modèle

Un profil de connectivité est une réorganisation des voxels d'une image de connectivité en un vecteur. L'objectif de cette section est de simuler des profils de connectivité proches au sein des K_{sim} (=10) parcelles de \mathcal{P}_{sim} .

Nous fixons la taille des profils de connectivité à 10000 afin de représenter la grande dimension des profils de connectivité réels. Nous ne souhaitons pas les dimensionner à une taille proche de 1 million (nombre de voxels de la matière blanche) pour des raisons de temps de calcul.

Au sein d'une parcelle p de \mathcal{P}_{sim} , nous associons à toutes les sources s_p de p un même profil de connectivité modèle \mathcal{C}_p , vecteur de taille 10000, tel que :

$$\mathcal{C}_p(k) = rand([1 : 200]) \quad (3.8)$$

avec $rand([1 : 200])$ une fonction renvoyant un nombre aléatoire entre 1 et 200.

Cette étape est appliquée à toutes les parcelles p ($p \in [1 : 10]$) de \mathcal{P}_{sim} générant ainsi l'ensemble de profils de connectivité modèle \mathcal{C}_{sim} tel que :

$$\mathcal{C}_{sim} = \{\mathcal{C}_p, \mathcal{C}_p \neq \mathcal{C}_{p'} \Leftrightarrow \forall p \forall p' (p \neq p')\} \quad (3.9)$$

Les sujets simulés U_i

On note U l'ensemble des sujets simulés, soit $U = \{U_i, i \in [1 : 4]\}$.

A chacun des quatre sujets simulés est associé :

- le maillage du cortex issu de la déformation d'une sphère comportant 2562 noeuds correspondant à la position des 2562 sources corticales,
- un ensemble \mathcal{C}_{U_i} de 2562 profils de connectivité des 2562 sources corticales.

Les sujets simulés se différencient les uns des autres en fonction de l'amplitude de bruit ajouté aux profils de connectivité modèle. Les profils de connectivité de chaque sujet simulé U_i sont construits de la manière suivante :

- Nous choisissons une amplitude de bruit V_i caractéristique du sujet U_i (voir figure 3.2.2).
- A chaque source s de chaque parcelle p de \mathcal{P}_{sim} est associé un profil de connectivité \mathcal{C}_{s,U_i} définit par :

$$\mathcal{C}_{s,U_i} = \mathcal{C}_p + B_i \quad (3.10)$$

avec $B_i \rightsquigarrow \mathcal{N}(0, V_i)$ un bruit gaussien centré de variance V_i et $\mathcal{C}_p \in \mathcal{C}_{sim}$.

Remarquons que le bruit gaussien, même s'il est de même variance, est différent d'une source à l'autre afin que chacune d'elles ait un profil de connectivité différent même au sein d'une même parcelle p comme c'est le cas avec des données réelles.

	U ₁	U ₂	U ₃	U ₄
V _i	0	5	10	25

TAB. 3.1: Amplitude V_i du bruit $B_i \rightsquigarrow \mathcal{N}(0, V_i)$ ajouté aux profils de connectivité modèle \mathcal{C}_p .

Il en résulte pour le sujet U_i , un ensemble de profil de connectivité \mathcal{C}_{U_i} tel que :

$$\mathcal{C}_{U_i} = \{\mathcal{C}_{s,U_i}, s \in [1 : 2562]\} \quad (3.11)$$

Les données associées aux quatre sujets U_i sont classées dans le tableau de la figure 3.2.2.

3.3 Méthode de parcellisation imbriquée

3.3.1 Acquisition des données et prétraitement

Les résultats de parcellisation du cortex entier via les données de diffusion sont obtenues à partir des données simulées et des données de trois sujets. Le lecteur est invité à se rapporter à l'Annexe A qui porte sur les acquisitions et le prétraitement des sujets O_1 , O_2 et O_3 . Ces étapes sont résumés sur la figure 3.5. Il en résulte pour chacun des sujets un ensemble de sources corticales dont la position est fixée dans l'espace de travail, l'espace de l'IRM anatomique, et l'espace de diffusion.



FIG. 3.5: Pipeline de prétraitement de données décrit Annexe A.

En considérant la position de chaque source corticale dans l'espace de diffusion comme une graine, et l'ensemble des voxels de la matière blanche comme des cibles, l'algorithme de tractographie probabiliste permet d'obtenir une image de connectivité pour chaque source (figure 3.2). Tous les voxels de cette image ont une valeur qui représente le degré de connectivité entre la source et ce voxel.

Chaque image de connectivité est réorganisée en un vecteur de la taille du nombre de voxels de la matière blanche pour former le profil de connectivité \mathcal{C}_s de la source s .

3.3.2 Parcellisation du cortex

Rappelons la problématique liée à la parcellisation du cortex entier via les profils de connectivité des sources corticales :

- un grand nombre d'éléments sont à partitionner : 10^4 sources corticales ;
- les profils de connectivité sont de grande dimensionnalité : 10^6 voxels dans la matière blanche ;
- le nombre de clusters est à fixer.

Réduction de l'espace des données : de \mathcal{C}_i à \mathcal{R}_i

Afin de parcelliser le cortex en entier (modélisé par N_s sources corticales), nous choisissons d'adapter la méthode proposée par (Anwander 2007). Celle-ci consiste à partitionner la matrice de corrélation via un algorithme des K -moyennes, dont le calcul est décrit section 3.1.4, entre les profils de connectivité des sources d'une région corticale.

Cette méthode permet de réduire la dimensionnalité de l'indicateur de connectivité en passant pour la source i du profil de connectivité \mathcal{C}_i (de la taille du nombre de voxels dans la matière blanche) au profil de corrélation \mathcal{R}_i (de la taille du nombre de sources corticales à partitionner).

Rappelons que cette technique a été validée sur l'aire de Broca (Anwander 2007), sur le SMA/pré SMA et les aires de Brodmann 44 et 45 (Klein 2007), au niveau du cortex moteur latéral (Tomassini 2007) (Schubotz 2010) ou encore sur le cortex cingulaire (Beckmann 2009).

Pourquoi ne peut-on pas partitionner directement la matrice de corrélation $\mathbf{Corr}_{[N_s \times N_s]}$? :

Autrement dit, sachant que (Anwander 2007) obtient la parcellisation \mathcal{P}_a de la région corticale a de la manière suivante :

$$\mathcal{P}_a \leftarrow kmeans(\mathbf{Corr}_a, K_a) \quad (3.12)$$

avec $kmeans$ l'algorithme des K -moyennes prenant en entrée la matrice de corrélation \mathbf{Corr}_a et le nombre de clusters K_a , pourquoi ne pourrions-nous pas obtenir la parcellisation \mathcal{P} de la surface corticale entière en résolvant :

$$\mathcal{P} \leftarrow kmeans(\mathbf{Corr}, K) \quad (3.13)$$

avec \mathbf{Corr} la matrice de corrélation entre les profils de connectivité \mathcal{C}_i des N_s sources corticales i ?

Soit une source i dont le profil de connectivité \mathcal{C}_i est décorrélé à la plupart des profils de connectivité des autres sources. Son profil de corrélation \mathcal{R}_i ($i^{\text{ème}}$ ligne de \mathbf{Corr}) contient alors beaucoup de zéros. Imaginons une autre source j , $j \neq i$,

éloignée spatialement de i mais dans le même cas. Appliquer un algorithme de partitionnement sur **Corr** regroupera les profils de corrélation \mathcal{R}_i et \mathcal{R}_j car ils sont de même nature parcimonieuse contrairement à beaucoup d'autres sources. En effet, les profils de corrélation de la majorité des sources contiennent plus d'informations car leurs profils de connectivité sont corrélés à un plus grand nombre d'autres profils de connectivité. Partitionner la matrice **Corr** ne semble donc pas pouvoir donner de bons résultats étant donné que les sources i et j spatialement éloignées sont regroupées.

La méthode proposée par (Anwander 2007) fiable pour le partitionnement d'une région corticale de taille modérée (comme par exemple celle de l'aire de Broca, d'une aire de Brodmann ou du cortex cingulaire), doit être adaptée à la parcellisation du cortex entier. Pour cela, nous subdivisons l'espace des sources et utilisons la technique de (Anwander 2007) au sein de chacune d'elles, d'où le nom de notre méthode appelée *parcellisation imbriquée*.

Réduction de l'espace des sources : préparcellisation

Nous avons utilisé l'atlas de Brodmann (Brodmann 1909) qui divise le cortex en 48 aires de même cytoarchitecture pour préparcelliser la surface corticale. Nous aurions pu pré-clusteriser le cortex de différentes manières (Philippe 2012a), mais le choix de cet atlas est motivé par le fait que la structure et l'organisation des cellules cérébrales reflètent la spécialisation fonctionnelle d'une aire comme indiqué dans l'introduction de ce chapitre. Or, nous cherchons à définir des régions fonctionnelles grâce aux informations structurelles. **La méthode de parcellisation que nous proposons est une subdivision des aires de Brodmann au travers des données de diffusion.**

Ainsi, nous avons recalé linéairement l'atlas de Brodmann sur l'espace de diffusion avec le logiciel FSL en utilisant l'outil FLIRT puis non linéairement via l'outil FNIRT. Chaque source est donc associée à une aire de Brodmann a .

En considérant chaque aire de la préparcellisation \mathcal{P}_A , nous appliquons la solution proposée par (Anwander 2007) et validée sur un grand nombre de régions corticales. Ainsi au sein de chaque préparcelle a de \mathcal{P}_A (a est une aire de Brodmann si c'est cet atlas qui est utilisé pour effectuer la préparcellisation), nous calculons la matrice de corrélation **Corr** $_a$ comme décrit par l'équation 3.6. Ainsi **Corr** $_a(i, j)$ indique le degré de corrélation entre le profil de connectivité \mathcal{C}_i de la source i ($i \in a$) et le profil de connectivité \mathcal{C}_j de la source j de ($j \in a$).

En utilisant la distance euclidienne (voir équation 3.7) pour mesurer la similarité entre deux profils de corrélation $\mathcal{R}_{i/a}$ et $\mathcal{R}_{j/a}$, l'algorithme des K -moyennes partitionne chacune des matrices de corrélation **Corr** $_a$. Ainsi, deux sources d'une même préparcelle a sont regroupées si $\mathcal{R}_{i/a}$ et $\mathcal{R}_{j/a}$ sont proches c'est à dire si les profils de connectivité de i et j sont corrélés de la même manière aux profils de

connectivité des autres sources de a .

La figure 3.6 résume la méthode de parcellisation imbriquée.

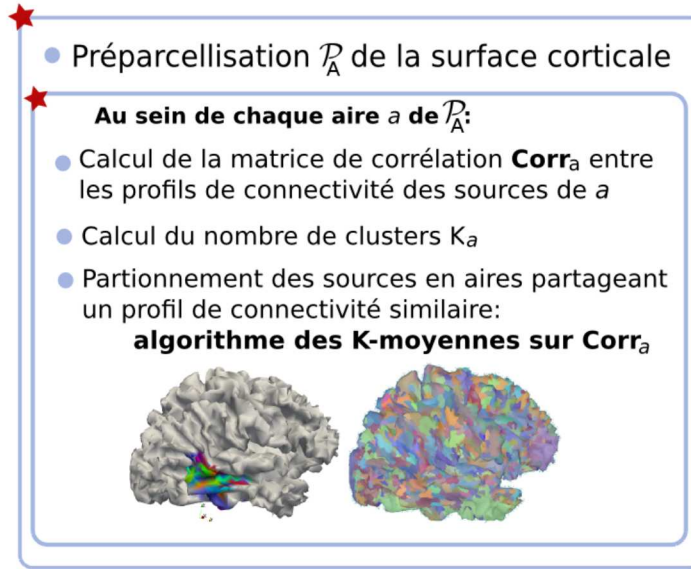


FIG. 3.6: Méthode de parcellisation imbriquée du cortex entier.

Méthode utilisée pour fixer le nombre de clusters K

Pour fixer le nombre de clusters, nous utilisons une décomposition en valeurs singulières de chacune des matrices de corrélation symétrique \mathbf{Corr}_a . Ainsi, nous avons :

$$\mathbf{Corr}_a = \mathbf{U}_a \mathbf{S}_a \mathbf{U}_a^t \quad (3.14)$$

Les entrées de la matrice diagonale \mathbf{S}_a sont les valeurs singulières de \mathbf{Corr}_a ordonnées de façon décroissante. Ces valeurs peuvent être interprétées comme des coefficients d'énergie. En sélectionnant uniquement les premières, on peut construire un modèle simplifié, empirique, décrivant les données. L'énergie totale J_a peut alors s'exprimer comme la trace de \mathbf{S}_a . Le nombre de clusters K_a est fixé comme étant le nombre de valeurs singulières ayant une valeur supérieure à un pourcentage T de J_a .

Le choix du nombre de clusters est souvent un point difficile dans les problèmes de partitionnement. Cette méthode permet de définir automatiquement K_a en fonction de chaque matrice de corrélation \mathbf{Corr}_a à partitionner. Nous verrons sur les données simulées que cette technique simple, rapide et non supervisée renvoie des résultats robustes au bruit dans le cas du partitionnement de profils de corrélation.

3.4 Résultats de parcellisation imbriquée

La méthode de parcellisation imbriquée du cortex entier présentée section 3.3 a été appliquée à l'ensemble des sujets simulés U (voir la section 3.4.2) et aux données des sujets O_1 , O_2 et O_3 (voir la section 3.4.3).

Les données simulées ayant été générées à partir de la parcellisation modèle \mathcal{P}_{sim} , nous pouvons donc évaluer la méthode en comparant les résultats sur les quatre sujets simulés U_i de parcellisation imbriquée \mathcal{P}_{U_i} à \mathcal{P}_{sim} . La mesure permettant de comparer deux parcellisations du cortex est présentée section 3.4.1.

3.4.1 Méthodes d'évaluation des résultats de parcellisation

Comparer deux parcellisations

Dans une parcellisation, la valeur des indices de parcelles est arbitraire. Ainsi les parcellisations $\mathcal{P} = [1\ 1\ 1\ 3\ 3\ 1\ 2\ 2]$ et $\mathcal{P}' = [2\ 2\ 2\ 1\ 1\ 2\ 3\ 3]$ sont strictement identiques. Il s'agit donc de comparer deux résultats de partitionnement d'un espace de même dimension sans faire intervenir les valeurs des indices de régions.

Pour comparer deux parcellisations \mathcal{P} et \mathcal{P}' , nous allons utiliser la mesure de similarité proposée par (Hubert 1985). Celle-ci compte le nombre de fois où pour une paire de points la parcellisation \mathcal{P} est en accord avec \mathcal{P}' .

Soit N_{11} le nombre de couples de points qui sont dans le même cluster à la fois dans \mathcal{P} et \mathcal{P}' ; N_{00} le nombre de couples qui ne sont pas dans le même cluster ni dans \mathcal{P} ni dans \mathcal{P}' ; N_{01} le nombre de couples qui sont dans le même cluster dans \mathcal{P} mais pas dans \mathcal{P}' et N_{10} le nombre de couples qui ne sont pas dans le même cluster dans \mathcal{P} mais dans le même dans \mathcal{P}' .

La similarité $d(\mathcal{P}, \mathcal{P}')$ entre deux parcelles \mathcal{P} et \mathcal{P}' se calcule alors de la manière suivante :

$$d(\mathcal{P}, \mathcal{P}') = \frac{N_{11} + N_{00}}{N_{00} + N_{11} + N_{10} + N_{01}} \quad (3.15)$$

Evaluer la dissimilarité des données au sein d'une parcellisation

Afin d'évaluer une parcellisation \mathcal{P} , une méthode consiste à calculer la dissimilarité $d(\mathcal{P})$ entre les éléments au sein de chaque parcelle p de \mathcal{P} . La parcellisation \mathcal{P} n'a de sens que si $d(\mathcal{P})$ est faible.

Il s'agit donc dans un premier temps d'évaluer la dissimilarité entre les éléments d'une parcelle p . Rappelons qu'un élément d'une parcelle p est un profil de corrélation $\mathcal{R}_{s/a}$ associé à la source s au sein d'une préparcelle a . $\mathcal{R}_{s/a}$ est un vecteur de taille N_a le nombre de sources dans l'aire a .

Soit E_p l'ensemble des sources de la parcelle p de \mathcal{P} , on a donc :

$$E_p = \{s, \mathcal{P}(s) = p\} \quad (3.16)$$

Soit \mathbf{Corr}_{E_p} , la matrice de corrélation des sources de E_p , la mesure de dissimilarité $dissim(p)$ entre les profils de corrélation au sein de la parcelle p vaut :

$$dissim(p) = \frac{1}{N_a} \sum_{j=1}^{N_a} \left(\frac{1}{N_{E_p}} \sum_{s=1}^{N_{E_p}} | \mathcal{R}_{s/a}(j) - moy_j(\mathcal{R}_{E_p/a}(j)) | \right) \quad (3.17)$$

avec N_{E_p} le nombre d'éléments de l'ensemble E_p , N_a le nombre de sources dans la préparcelle a (soit la taille du vecteur de corrélation $\mathcal{R}_{s/a}$) et $moy_j(\mathcal{R}_{E_p/a}(j))$ la moyenne entre les $j^{\text{ème}}$ éléments des profils de corrélation $\mathcal{R}_{s/a}$ des sources s appartenant à l'ensemble E_p . Elle est définie par :

$$moy_j(\mathcal{R}_{E_p/a}(j)) = \frac{1}{N_{E_p}} \sum_{s=1}^{N_{E_p}} \mathcal{R}_{s/a}(j) \quad (3.18)$$

On définit ainsi $d(\mathcal{P})$ comme la moyenne des dissimilarités de toutes les parcelles, ainsi :

$$d(\mathcal{P}) = \frac{1}{N_{\mathcal{P}}} \sum_{p=1}^{N_{\mathcal{P}}} dissim(p) \quad (3.19)$$

avec $N_{\mathcal{P}}$ le nombre de parcelles p de \mathcal{P} et $dissim(p)$ la mesure de dissimilarité définie ci-dessus de la parcelle p .

La mesure $d(\mathcal{P})$ est comprise entre 0 et 1. Si chaque parcelle de \mathcal{P} est composée de sources ayant toutes les mêmes profils de corrélation alors $d(\mathcal{P})$ est nul. Plus $d(\mathcal{P})$ est proche de 0, plus la parcellisation regroupe des éléments proches.

L'évaluation de la dissimilarité $d(\mathcal{P})$ des données d'une parcellisation \mathcal{P} permet d'analyser les résultats de parcellisation sur les données réelles. Il s'agit néanmoins de définir un seuil ϵ de cette mesure tel que si $d(\mathcal{P}) < \epsilon$ alors la parcellisation \mathcal{P} est bonne.

Remarquons que si ϵ est un seuil pertinent pour évaluer $d(\mathcal{P})$ alors ϵ est pertinent pour évaluer au sein d'une parcelle p la mesure de dissimilarité $dissim(p)$ (car la mesure $d(\mathcal{P})$ est calculée comme la moyenne sur les parcelles des mesures de dissimilarité au sein de chacune d'elles)

Exemple concret pour fixer ϵ

Pour avoir un ordre de grandeur de la valeur de ϵ , nous avons calculé la dissimilarité au sein d'une parcelle composée de trois sources s_1 , s_2 et s_3 à l'origine de trois tractogrammes que l'on sait proches (voir figure 3.7). Ces sources sont à l'intérieur d'une préparcelle a composée en tout de cinq sources s_1 , s_2 , s_3 , s_4 et s_5 .

Les profils de corrélation des cinq sources s_i , $i \in [1 : 5]$ sont les vecteurs suivants :

$$\mathcal{R}_{s_1/a} = [1 \quad 0.882 \quad 0.956 \quad 0.125 \quad 0.264]$$

$$\mathcal{R}_{s_2/a} = [0.882 \quad 1 \quad 0.877 \quad 0.266 \quad 0.132]$$

$$\mathcal{R}_{s_3/a} = [0.956 \quad 0.8770 \quad 1 \quad 0.278 \quad 0.185]$$

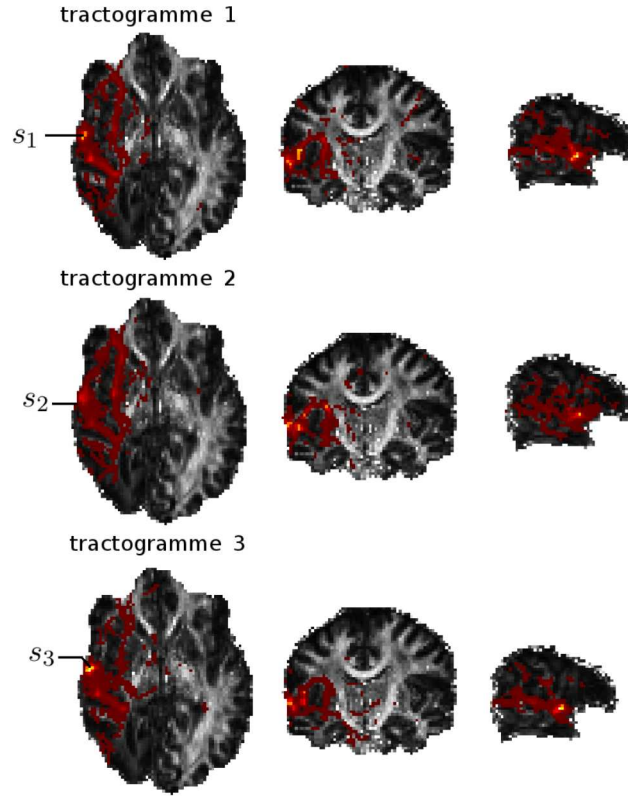


FIG. 3.7: Trois tractogrammes dont les profils de connectivité associés sont proches ayant pour grâines les sources s_1 , s_2 et s_3 . Le fond gris est la carte de la FA du sujet.

$$\mathcal{R}_{s_4/a} = [0.125 \quad 0.266 \quad 0.278 \quad 1 \quad 0.321]$$

$$\mathcal{R}_{s_5/a} = [0.264 \quad 0.132 \quad 0.185 \quad 0.321 \quad 1]$$

Les sources s_1 , s_2 et s_3 sont dans la même parcelle p , nous calculons alors la dissimilarité $dissim(p)$ au sein de celle-ci comme défini équation 3.17 :

$$dissim(p) = \frac{1}{5} \sum_{j=1}^5 \left(\frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 | \mathcal{R}_{s_i/a}(j) - \underset{j}{moy}(\mathcal{R}_{\{s_i, i \in [1:3]\}/a}(j)) | \right)$$

$$dissim(p) = \frac{1}{5} (0.0425 + 0.0535 + 0.0449 + 0.0653 + 0.0469)$$

$$dissim(p) = 0.0506$$

Cette valeur est un exemple de mesure de dissimilarité au sein d'une parcelle dont les profils de connectivité sont très proches comme le montre la figure 3.7. En prenant une marge sur le résultat obtenu, nous pensons que nous pouvons considérer qu'une parcelle p contient des éléments cohérents lorsque la mesure $dissim(p)$ est inférieure à 0.1. Comme évoqué plus haut, ce seuil permet également d'évaluer la mesure de dissimilarité $d(\mathcal{P})$ d'une parcellisation \mathcal{P} .

On définit également $\min(\text{dissim}(p))$ (ou $\max(\text{dissim}(p))$) la mesure de dissimilarité la plus petite (ou la plus grande) parmi toutes les parcelles p de \mathcal{P} .

3.4.2 Résultats sur les données simulées

Nous avons appliqué la méthode de parcellisation imbriquée sur les données des sujets simulés U_i (comme décrit à la section 3.2).

Observation et analyse des résultats

Les résultats de parcellisation \mathcal{P}_{U_i} des profils de connectivité des sujets simulés U_i sont illustrés à la figure 3.8.

On observe tout d'abord qu'au sein de chaque préparcelle, le partitionnement de la matrice de corrélation \mathbf{Corr}_{U_1} du sujet U_1 permet de retrouver les clusters idéaux, c'est à dire ceux de \mathcal{P}_{sim} . L'ensemble des profils de connectivité \mathcal{C}_{U_1} du sujet U_1 est l'ensemble des profils de connectivité modèles \mathcal{C}_{sim} (égaux au sein des clusters de \mathcal{P}_{sim}). Ce résultat montre donc que parcelliser la matrice de corrélation entre les profils de connectivité des sources permet de regrouper ces dernières en profils de connectivité similaires. Autrement dit, deux sources i et j de profils de corrélation \mathcal{R}_i et \mathcal{R}_j proches ont des profils de connectivité \mathcal{C}_i et \mathcal{C}_j proches.

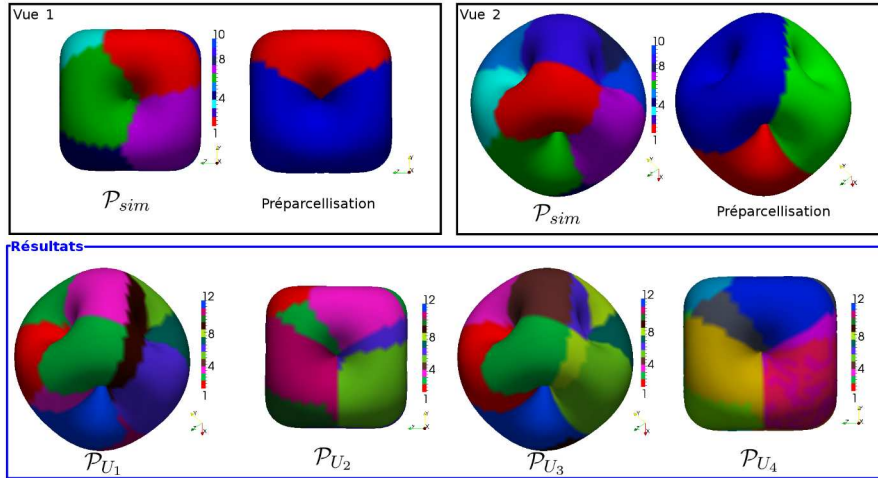
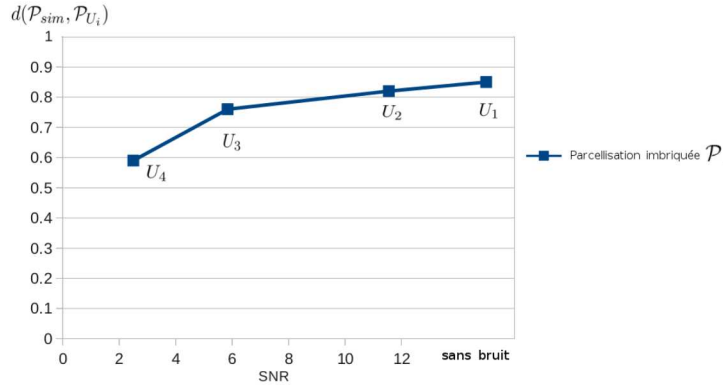


FIG. 3.8: Parcelsation des données simulées pour différents niveaux de bruit.

La figure 3.9, qui représente le degré de similarité entre la parcellisation \mathcal{P}_{sim} et chacune des parcellisations imbriquées \mathcal{P}_{U_i} des quatre sujets simulés U_i , quantifie les observations de la figure 3.8.

FIG. 3.9: Degré de similarité entre \mathcal{P}_{sim} et \mathcal{P}_{U_i} .

Dissimilarité	$d(\mathcal{P}_{U_i})$	$\min(dissim(p))$	$\max(dissim(p))$
\mathcal{P}_{U_1}	$2e^{-20}$	$7.22e^{-16}$	0.05
\mathcal{P}_{U_2}	0.06	$9.33e^{-15}$	0.05
\mathcal{P}_{U_3}	0.07	$7.56e^{-13}$	0.12
\mathcal{P}_{U_4}	0.16	$3.23e^{-13}$	0.43

TAB. 3.2: Similarité des parcellisations imbriquées $d(\mathcal{P}_{U_i})$ pour les quatre sujets simulés U_i et valeurs de dissimilarité la plus petite $\min(dissim(p))$ et la plus grande $\max(dissim(p))$ entre les parcelles p de \mathcal{P}_{U_i} .

Ainsi, pour les sujets U_1 , U_2 et U_3 , la méthode de parcellisation est robuste : $d(\mathcal{P}_{U_i})$, i valant 1, 2 ou 3, est inférieur à 0.1, seuil que nous avons défini comme permettant de vérifier qu'une parcellisation est cohérente (voir tableau 3.2) et le degré de similitude $d(\mathcal{P}_{sim}, \mathcal{P}_{U_i})$ ($i \in \{1, 2, 3\}$) proche de 1 (voir figure 3.9).

Dans le cas du sujet U_4 , c'est à dire celui dont les profils de connectivité sont les plus bruités par rapport aux modèles, $d(\mathcal{P}_{sim}, \mathcal{P}_{U_4})$ est inférieur à 0.6. La dissimilarité $d(\mathcal{P}_{U_4})$ de la parcellisation \mathcal{P}_{U_4} montre une forte hausse par rapport aux autres sujets simulés car il atteint 1.16 avec une parcelle dont la dissimilarité est proche de 0.5. Pour autant, hormis 2 régions, le résultat de parcellisation imbriquée \mathcal{P}_{U_4} est visuellement proche de \mathcal{P}_{sim} .

A propos du nombre de clusters

Pour les sujets simulés U_i ($i \in \{1, 2, 3, 4\}$), la figure 3.10 présente le graphique correspondant aux valeurs singulières ordonnées de façon décroissante des 3 matrices de corrélation ($Corr_a$, des préparcelles a ($a \in \{1, 2, 3\}$)). Le tableau de cette

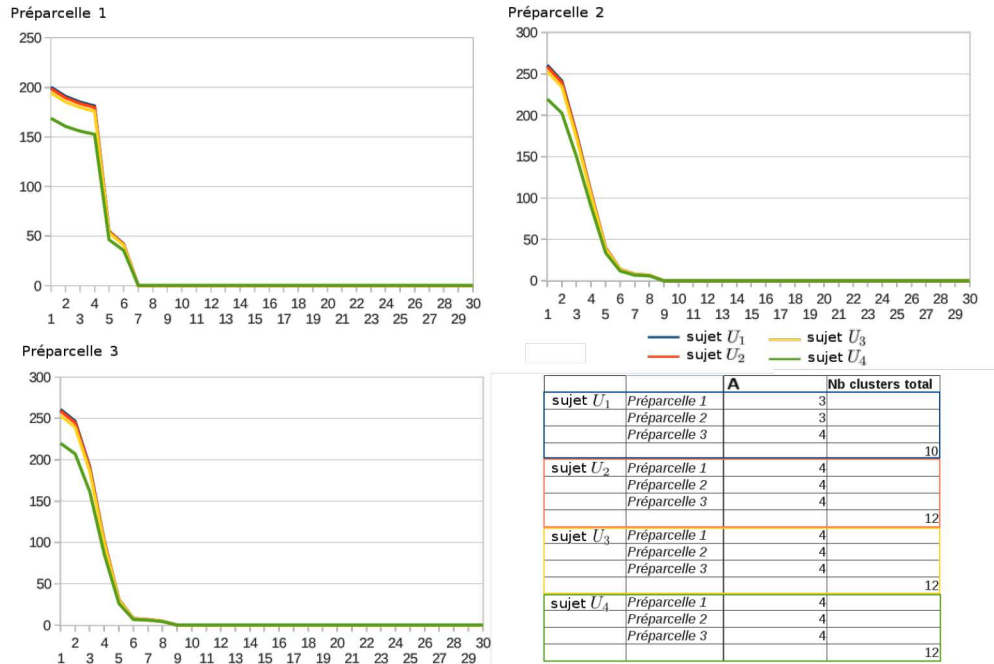


FIG. 3.10: Valeurs singulières associées aux 3 matrices de corrélation des profils de connectivité des sources des 3 préparcellules. Le tableau indique pour chacune des trois préparcellules le nombre de valeurs singulières supérieures à 90% de la somme des valeurs singulières (colonne A), ce qui correspond au nombre de clusters. La dernière colonne reprend le nombre total de régions de la parcellisation finale.

même figure résume les informations utiles ; pour chacune des 3 préparcellules a , nous prenons en compte la somme des valeurs singulières J_a et calculons le nombre de valeurs singulières supérieures à 90% de J_a , ce nombre correspondant au nombre de clusters K_a pour subdiviser la préparcellule a .

Le tableau de la figure 3.10 montre que pour tous les sujets simulés U_i , K_a est égale à 4. Ce résultat est en accord avec les données : dans chaque préparcellule a , la parcellisation simulée \mathcal{P}_{sim} est composée de 4 régions. Pour autant en posant pour chaque sujet U_i : $K_{\mathcal{P}_{U_i}} = \sum_{i=1}^3 K_a$, $K_{\mathcal{P}_{U_i}}$ vaut 12 et non 10 comme le nombre de clusters de \mathcal{P}_{sim} . La méthode de parcellisation imbriquée séparant certains clusters, le nombre de parcelles résultant de la méthode est supérieur au nombre de clusters modèles.

3.4.3 Résultats sur les données réelles

Nous avons appliqué la méthode de parcellisation imbriquée aux données IRM des sujets O_1 , O_2 et O_3 dont il résulte respectivement les parcellisations \mathcal{P}_{O_1} , \mathcal{P}_{O_2} et \mathcal{P}_{O_3} .

\mathcal{P}_{O_1} est composé 352 régions partageant un profil de corrélation proche (figure 3.11). La surface corticale du sujet O_2 est subdivisée en 386 régions (figure 3.12) et celle du sujet O_3 en 402 régions (figure 3.13).

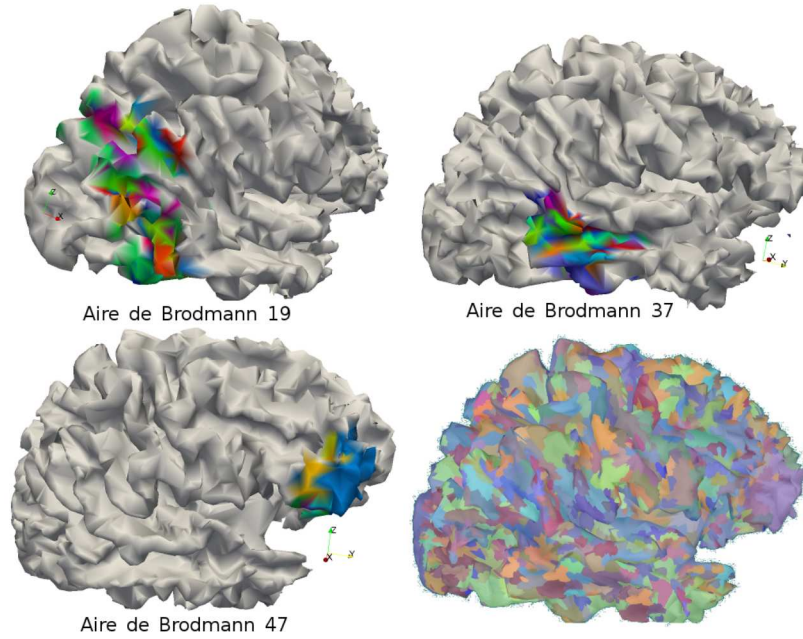


FIG. 3.11: **Parcellisation du sujet O_1 .** (Visualisation avec Paraview et isiBrain pour l’image de la parcellisation entière (plateforme développée pour l’analyse et la visualisation de résultats d’études sur la connectivité cérébrale dans une salle immersive (Philippe 2012b)))

La dissimilarité des parcellisations $d(\mathcal{P}_{O_i})$ (dont la définition est décrite section 3.4.1) est inférieure à 0.1 pour les trois sujets (voir figure 3.3). Ainsi sur les données réelles, les résultats de parcellisation donnent accès à des clusters dont les sources ont des profils de corrélation très similaires. Rappelons que le profil de corrélation $\mathcal{R}_{s/a}$ d’une source s indique le degré de corrélation entre le profil de connectivité de cette source et le profil de connectivité de toutes les autres sources de la préparcelle a . Ainsi, deux sources ayant des profils de corrélation qui se ressemblent sont connectées avec la même intensité à toutes les autres sources de a , ils ont donc des profils de connectivité proches.

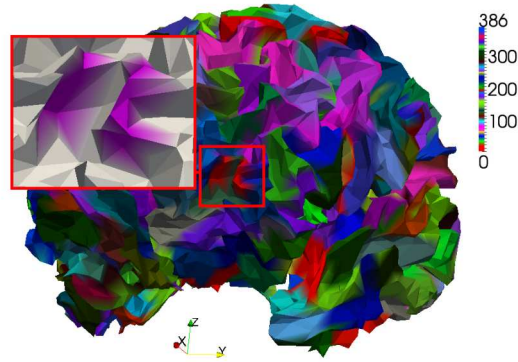


FIG. 3.12: **Parcellisation du sujet O_2** . Encadré en rouge, zoom sur une parcelle (colorée en violet) composée de deux composantes connexes. (Visualisation avec Paraview)

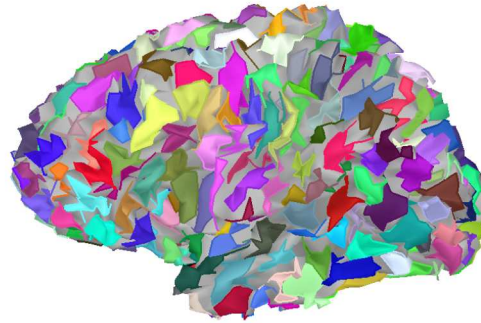


FIG. 3.13: **Parcellisation du sujet O_3** . (Visualisation avec Brainstorm)

Sur les trois sujets O_i , la majorité des clusters des parcellisations \mathcal{P}_{O_i} a une seule composante connexe comme illustré à la figure 3.15. Toutefois certains clusters ont une connexité supérieure. Ceci peut être la conséquence de connexion anatomique cortico-corticale (les fibres en forme de U -illustration à la figure 3.14) entre les deux (ou trois) composantes connexes de ces clusters. Rappelons que cette méthode partitionne les données de diffusion sans aucune information de connexité.

A partir des résultats de parcellisation imbriquée, nous avons calculé la distribution de la taille des clusters comme illustré sur les histogrammes de la figure 3.16. Chez les trois sujets, on observe qu'un grand nombre de clusters a une taille d'environ 3 cm^2 . Il existe une quantité significative de clusters (entre 20 et 40) de petites tailles, autour de 1 cm^2 . Chez les sujets O_2 et O_3 , il n'existe pas plus de deux clusters de taille supérieure à 6. Le sujet O_1 connaît un nombre plus important

Dissimilarité	$d(\mathcal{P}_{O_i})$	$\min(dissim(p))$	$\max(dissim(p))$
Sujet O_1	0.06	$5.62e^{-5}$	0.3
Sujet O_2	0.06	$2.31e^{-5}$	0.2
Sujet O_3	0.07	$7.98e^{-4}$	0.5

TAB. 3.3: Similarité des parcellisations imbriquées $d(\mathcal{P}_{O_i})$ pour les trois sujets réels O_i et valeurs de dissimilarité la plus petite $\min(dissim(p))$ et la plus grande $\max(dissim(p))$ entre les parcelles p de \mathcal{P}_{O_i} .

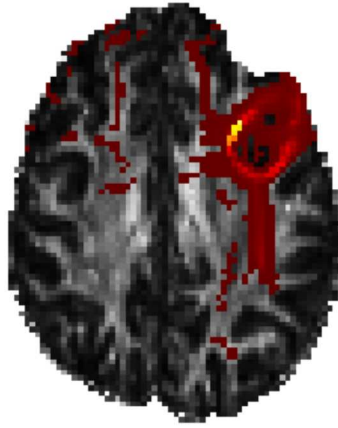


FIG. 3.14: Fibre en forme de U révélée par tractographie probabiliste.

d'aires de grande taille avec deux régions d'environ 10 cm^2 . Ainsi la répartition des tailles des clusters se situe sur une intervalle allant de 0.8 à 10 cm^2 réparti autour de 3 cm^2 chez les trois sujets. Nous verrons dans le chapitre suivant en quoi la taille des régions résultant de la parcellisation du cortex est importante lorsque cette information est utilisée pour régulariser le problème inverse MEG.

3.4.4 Conclusion

Les résultats sur les données simulées montrent qu'au sein d'une préparcelle le partitionnement de la matrice de corrélation permet de parcelliser le cortex en sous-régions de profils de connectivité proches. Néanmoins, du fait de l'utilisation d'une préparcelle qui divise des régions qui devraient être regroupées, il en résulte un nombre de clusters $K_{\mathcal{P}_{U_i}}$ supérieur au nombre $K_{\mathcal{P}_{sim}}$ de clusters de la parcellisation simulée \mathcal{P}_{sim} valant 10.

Sur les données réelles O_i comme sur les sujets simulés, les mesures de dissimilarité $d(\mathcal{P}_{O_i})$ sont inférieures à 0.1 (soit le seuil ϵ défini tel que si $d(\mathcal{P}_{O_i}) < \epsilon$ alors

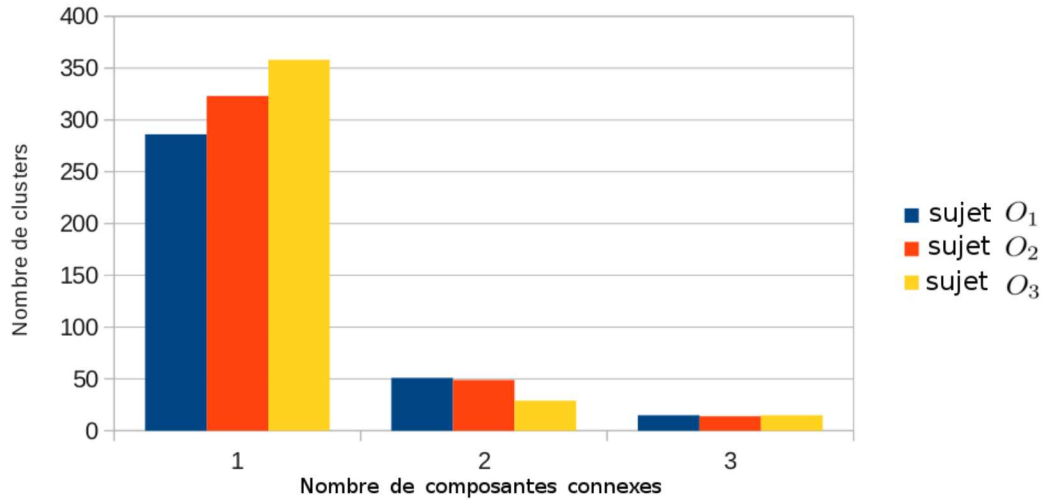


FIG. 3.15: **Histogramme des clusters en fonction du nombre de leur composante connexe pour les 3 sujets.**

\mathcal{P} est une parcellisation dont les éléments au sein des parcelles sont proches). En conséquence, la parcellisation imbriquée est valide. Nous pouvons en conclure que la méthode de choix du nombre de clusters et la parcellisation sont cohérentes avec les données. Ainsi, nous obtenons des parcelles dont les sources ont des profils de corrélation proches et donc des profils de connectivité qui se ressemblent.

Les régions partageant des profils de connectivité similaires forment des aires de taille répartie autour de 3 cm^2 sur un intervalle allant de 1 à 10 cm^2 , majoritairement formées par une seule composante connexe.

Notre méthode de parcellisation imbriquée permet de réduire l'espace des sources en quelques centaines de clusters partageant un profil de connectivité similaire. Ces régions corticales ont une cohérence fonctionnelle comme nous l'avons décrit section 3.1.2. Ainsi, elles peuvent servir de prétraitements pour toute modalité d'imagerie fonctionnelle, notamment la MEG comme nous le verrons au chapitre suivant.

Les parcelles à plusieurs composantes décrivent probablement des régions corticales connectées par des fibres sous corticales, les fibres en forme de U. Ainsi, la parcellisation du cortex via l'IRM de Diffusion peut servir de travail préliminaire à l'analyse de ces nombreuses connexions dans la matière blanche.

La méthode de parcellisation imbriquée du cortex partitionne les données au sein de préparcelles, d'où son nom de parcellisation imbriquée. Nous ne cherchons pour l'instant pas à vérifier si les profils de corrélation de part et d'autre des

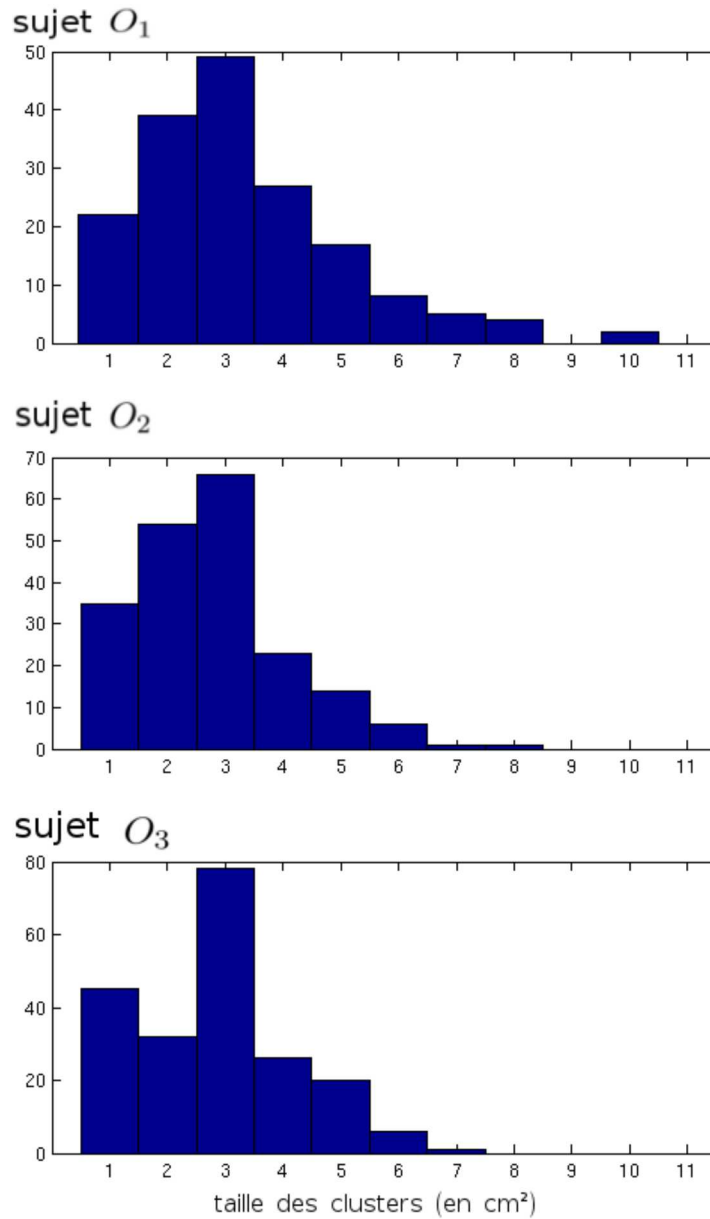


FIG. 3.16: Histogramme de la taille des clusters de la parcellisation imbriquée des 3 sujets.

frontières de ses préparcelles sont proches. Pourtant l'atlas de Brodmann, utilisé comme préparcellisation délimitant des aires de fonctionnalités différentes, peut être mal recalé ou ne pas convenir aux données particulières à un sujet, notamment ceux

atteints de pathologie ou ayant subi une intervention chirurgicale.

Pour ces raisons, la section suivante propose une méthode qui à partir des résultats de parcellisation imbriquée réajuste les frontières de cette préparcellisation. Ainsi, nous allons tester la similarité entre les profils de connectivité des sources partitionnées de part et d'autres des frontières de la préparcellisation.

3.5 Reparcellisation aux frontières

Dans cette section, nous allons proposer une méthode permettant de partitionner les régions corticales qui se trouvent à la frontière de préparcelles différentes. Les frontières des aires de Brodmann qui sont utilisées comme préparcellisation, même si elles informent sur les frontières d'aires fonctionnelles, ne sont pas certifiées pour tous les sujets. Des erreurs dues aux algorithmes de recalage rendent cette notion de frontière encore plus controversée.

3.5.1 Méthodes

La méthode de reparation aux frontières prend en entrée la préparcellisation \mathcal{P}_A et la parcellisation \mathcal{P} du cortex, le maillage qui modélise la surface corticale comprenant la position de chacune des sources corticales, ainsi que les profils de connectivité de ces dernières.

L'algorithme développé consiste en une première étape de définition des frontières de \mathcal{P}_A puis en 4 étapes à faire pour chacune d'entre elles.

- La première étape consiste à définir l'ensemble des frontières F de la préparcellisation \mathcal{P}_A :

$$F = \{(a_i, a_j), \text{voisins}((a_i, a_j)/\mathcal{P}_A) = 1\} \quad (3.20)$$

avec \mathcal{P}_A et $\text{voisins}((a_i, a_j)/\mathcal{P}_A)$ la fonction qui vaut 1 lorsque l'aire a_i de \mathcal{P}_A et l'aire a_j de \mathcal{P}_A sont voisins, c'est à dire qu'il existe un segment du maillage dont l'un des noeuds appartient à a_i et un autre appartient à a_j .

Pour chacune des frontières F_k avec $F_k = (a_i, a_j)$:

1. On extrait l'ensemble des sources S_{F_k} défini par :

$$S_{F_k} = S_{F_{k_1}} \cup S_{F_{k_2}} \quad (3.21)$$

avec

$$S_{F_{k_1}} = \{s \in a_i, \text{seg}(s, s') = 1 \text{ avec } (s' \in a_j)\} \quad (3.22)$$

et

$$S_{F_{k_2}} = \{s \in a_j, \text{seg}(s, s') = 1 \text{ avec } (s' \in a_i)\} \quad (3.23)$$

où la fonction $seg(s, s')$ vaut 1 lorsqu'il existe un segment du maillage composée des sources s et s' . Ainsi, S_{F_k} est l'ensemble des sources à la frontière F_k .

Nous définissons alors par P_{F_k} l'ensemble des parcelles de \mathcal{P} (définies par leurs indices) auxquelles appartient chacun des éléments de S_{F_k} :

$$P_{F_k} = \{p, \mathcal{P}(s) = p \quad \forall (s \in S_{F_k})\} \quad (3.24)$$

Nous obtenons alors l'ensemble des sources H_{F_k} des parcelles de P_{F_k} , soit :

$$H_{F_k} = \{s, \mathcal{P}(s) = p \quad \forall (p \in P_{F_k})\} \quad (3.25)$$

Les sources composant l'ensemble H_{F_k} vont être reparcellisées.

Chacun de ces ensembles est illustré par un exemple sur la figure 3.17.

2. Il s'agit de calculer la matrice de corrélation $\mathbf{Corr}_{P_{F_k}}$ (comme défini à l'équation 3.6) entre les profils de connectivité \mathcal{C}_s des sources s appartenant à H_{F_k} .
3. Le partitionnement de $\mathbf{Corr}_{P_{F_k}}$ avec l'algorithme des K -moyennes permet de parcelliser l'ensemble des sources de H_{F_k} :

$$\mathcal{P}_{H_{F_k}} \leftarrow kmeans(H_{F_k}, K_{P_{F_k}}) \quad (3.26)$$

Le nombre de clusters $K_{P_{F_k}}$ est défini de la même manière que dans la méthode de parcellisation imbriquée. La matrice $\mathbf{Corr}_{P_{F_k}}$ est décomposée en valeurs singulières comme dans l'équation 3.14. $K_{P_{F_k}}$ est le nombre de valeurs singulières supérieur à un pourcentage T de la plus grande valeur singulière.

4. Enfin, on réinitialise la parcellisation \mathcal{P} avec la parcellisation $\mathcal{P}_{H_{F_k}}$ des sources de H_{F_k} . On revient à l'étape 1 tant que toutes les frontières F_k n'ont pas été reparcellisées.

Une fois que toutes les frontières de la préparcellisation ont été reparcellisées, on obtient une parcellisation du cortex \mathcal{P}^+ sans à priori sur les frontières de préparcellisation qui avaient été nécessaires pour réduire l'espace des sources au départ.

La figure 3.18 illustre les étapes de cet algorithme sur un dessin représentant le partitionnement d'une surface en régions préparcellisées.

3.5.2 Résultats

Résultats sur données simulées

En ce qui concerne les résultats de reparcellisation $\mathcal{P}_{U_i}^+$ des sujets simulés U_i , le degré de similitude $d\mathcal{P}_{sim}, \mathcal{P}_{U_i}^+$ entre \mathcal{P}_{sim} et les résultats de reparcellisation aux

	$K_{\mathcal{P}}$	$d(\mathcal{P})$	$K_{\mathcal{P}^+}$	$d(\mathcal{P}^+)$
U_1	12	$2e^{-20}$	10	0
U_2	12	0.06	10	0.06
U_3	12	0.07	11	0.06
U_4	12	0.16	13	1.12

TAB. 3.4: Mesure de dissimilarité $d(\mathcal{P})$ et $d(\mathcal{P}^+)$ et nombre de clusters $K_{\mathcal{P}}$ et $K_{\mathcal{P}^+}$ des parcellisations \mathcal{P} et \mathcal{P}^+ des sujets simulés U_i .

frontières montre une amélioration moyenne de 10.9% par rapport aux résultats obtenues uniquement par la méthode de parcellisation imbriquée (voir la figure 3.19).

On observe également que la reparcellisation aux frontières permet de fusionner des clusters. Ainsi pour les sujets simulés, les parcellisations \mathcal{P}_{U_1} et \mathcal{P}_{U_2} sont composées de 10 clusters comme \mathcal{P}_{sim} ; pour le sujet simulé U_3 , la reparcellisation $\mathcal{P}_{U_3}^+$ est composée de 11 clusters, ce qui correspond également à une baisse du nombre de clusters par rapport à la parcellisation imbriquée \mathcal{P}_{U_i} . Associé à cette baisse, on constate une légère diminution de la variance moyenne des résultats de reparcellisation. La figure 3.4 expose dans un tableau l'ensemble de ces observations.

Les résultats sur les données simulés montrent une amélioration de la parcellisation. Il faut tout de même remarquer que la méthode de reparcellisation proposée dépend de l'ordre dans lequel les frontières sont traitées.

Résultats sur données réelles

La reparcellisation aux frontières a pour conséquence une baisse du nombre de clusters : le sujet O_1 passe de 352 à 345 régions de connectivité anatomique similaire, le sujet O_2 de 386 à 381 et le sujet O_3 de 402 à 392. La méthode permet donc de fusionner des sources de part et d'autre des frontières de la préparcellisation.

Cette seconde étape de notre méthode de parcellisation du cortex entier via les données de diffusion semble rendre le partitionnement plus pertinent car nous constatons une légère baisse de la mesure de dissimilarité $d(\mathcal{P}_{O_i}^+)$ de la reparcellisation comparée à celle de la parcellisation imbriquée $d(\mathcal{P}_{O_i})$. Le tableau de la figure 3.5 détaille ces observations.

3.5.3 Conclusion

Les résultats de reparcellisation \mathcal{P}^+ permettent d'améliorer le partitionnement du cortex obtenu par parcellisation imbriquée \mathcal{P} . Sur les données simulées, on observe une amélioration du degré de similarité avec \mathcal{P}_{sim} , un nombre de clusters en

	$K_{\mathcal{P}}$	$d(\mathcal{P})$	$K_{\mathcal{P}^+}$	$d(\mathcal{P}^+)$
<i>Sujet O₁</i>	352	0.06	345	0.05
<i>Sujet O₂</i>	386	0.06	381	0.06
<i>Sujet O₃</i>	402	0.07	392	0.06

TAB. 3.5: **Tableau de comparaison entre les résultats de parcellisation imbriquée \mathcal{P} et ceux de reparcellisation \mathcal{P}^+ aux frontières des préparcelles :** pour chacun des trois sujets, les colonnes $K_{\mathcal{P}}$ et $K_{\mathcal{P}^+}$ indiquent le nombre de clusters résultant des deux étapes de partitionnement du cortex, les colonnes $d(\mathcal{P})$ et $d(\mathcal{P}^+)$ informent sur la dissimilarité au sein des clusters des deux résultats de parcellisation.

diminution et plus proche de 10 et une baisse de la mesure de dissimilarité de la reparcellisation par rapport à la parcellisation imbriquée seule.

Sur les données réelles, la diminution du nombre de régions indique une fusion de sources de part et d'autres des frontières de préparcelles. Le résultat de parcellisation est plus pertinent étant donné la baisse de la mesure de dissimilarité de \mathcal{P} par rapport à \mathcal{P}^+ .

Cette seconde étape de partitionnement des données de diffusion rend inutile le choix de l'atlas de Brodmann comme préparcellisation. En effet, une préparcellisation de la surface corticale en quelques dizaines de clusters de tailles identiques permet d'homogénéiser les temps de calcul de la méthode de parcellisation imbriquée entre les préparcelles et la taille de la matrice de corrélation partitionnée lors de l'analyse de chacune des frontières.

Pour autant cette technique n'est pas parfaite car elle dépend de l'ordre des frontières reparcellisées. Elle a tout de même le mérite de reparcelliser les régions aux frontières des préparcelles. Le résultat dépend entièrement des données sur lesquelles il n'a pas été fait d'hypothèses quant au nombre de clusters ou le degré de connexité des parcelles.

3.6 Conclusion

La segmentation de régions corticales en sous aires partageant une connectivité anatomique proche reflète les spécificités structurelles de ces régions. Bien que ces études aient fait l'objet de nombreux articles ces dernières années, l'extension à une parcellisation du cortex entier est un sujet encore peu traité. En effet du fait de la grande dimensionnalité des données, le choix de l'indicateur de connectivité et de l'algorithme de partitionnement est un problème encore ouvert.

Nous proposons de partitionner le cortex à l'intérieur de préparcelles, ce qui

donne naturellement son nom à la méthode : parcellisation imbriquée. Dans chaque préparcelle, nous pouvons utiliser la méthode proposée par (Anwander 2007) qui est celle qui a été validée sur un grand nombre de régions corticales (aire de Broca, SMA/pre SMA, aire de Brodmann 44/45, cortex moteur ou cingulaire). Cette méthode consiste à appliquer l'algorithme des K -moyennes sur la matrice de corrélation des profils de connectivité des sources de la région à subdiviser.

Le choix du nombre de clusters étant dépendant de la région à parcelliser, la méthode de parcellisation imbriquée fixe le nombre K en fonction des données via la décomposition en valeurs propres de la matrice de corrélation à partitionner. Les résultats sur les données simulées montrent que cette approche rapide permet de trouver un nombre de clusters assez proche du nombre idéal.

Les résultats de notre méthode de parcellisation imbriquée montre que le partitionnement de la matrice de corrélation permet d'obtenir des groupes de sources pertinents pour trois raisons.

- 1- Les mesures de dissimilarité des parcellisations de données réelles sont faibles.
- 2- Les clusters sont de connectivité majoritairement unitaire. Certains ont deux à trois composantes connexes probablement connectées par les courtes fibres cortico-corticales en forme de U. La parcellisation pourrait permettre d'étudier de telles connexions.
- 3- Les régions sont de taille homogène autour de 3cm^2 .

Nous avons développé une méthode de reparcellisation permettant de vérifier la similarité entre des profils de corrélation de sources appartenant à des préparcelles différentes. Celle-ci consiste à analyser chaque frontière de la préparcelisation et à reparcelliser l'ensemble des clusters dont au moins une des sources est sur cette frontière.

Cette méthode est dépendante de l'ordre de traitement des frontières et une méthode itérative permettrait d'assurer les résultats. Pour autant, elle permet d'obtenir sur les données simulées des parcellisations plus proches de la parcellisation modèle. Sur les données réelles, on observe une baisse du nombre de clusters ce qui signifie que certaines régions issues de la méthode imbriquée ont fusionné. Avec une mesure de dissimilarité des reparcellisations en très légère baisse, la méthode de reparcellisation permet de produire des résultats pertinents non contraints par une préparcelisation.

Nous insistons dans cette conclusion pour affirmer qu'en aucun cas nous n'avons cherché à ce que la méthode de parcellisation du cortex entier soit concordante entre les sujets. En effet, même si l'élaboration d'un atlas cortical basé sur la connectivité anatomique inter-sujets (sains ou malades) pourrait constituer un travail intéressant, cela sous-entendrait des compromis entre les informations issues des données des différents sujets. Le résultat de parcellisation inter-sujets pourrait par exemple mettre en évidence des clusters atypiques communs ou des différences

entre des sujets sains et des sujets malades, mais dans le cadre de son utilisation propre à un seul patient, il caractériserait moins les données de ce dernier.

De plus, dans le cadre de cette thèse, nous avons travaillé majoritairement avec des données de patients atteints d'épilepsie. Cette maladie a des effets encore mal identifiés sur la matière blanche et propres à chaque patient. C'est pourquoi l'utilisation d'une parcellisation stable entre des sujets épileptiques n'apporterait pas d'informations significatives et au contraire pourrait nous induire en erreur.

Cette section a présenté une méthode en deux temps (parcellisation puis re-parcellisation) de partitionnement du cortex entier via les données de diffusion. Les résultats permettent de simplifier les informations issues des modalités d'imagerie cérébrale en utilisant les régions obtenues comme des marqueurs : il est plus simple d'analyser quelques centaines de clusters plutôt que des milliers de sources. La parcellisation de la surface corticale est donc utile à toute modalité d'imagerie cérébrale fonctionnelle.

A partir de ce constat, nos travaux peuvent se poursuivre en utilisant les résultats de parcellisation du cortex via les données de diffusion pour régulariser le problème inverse MEG. Les méthodes et résultats obtenus font l'objet du chapitre suivant.

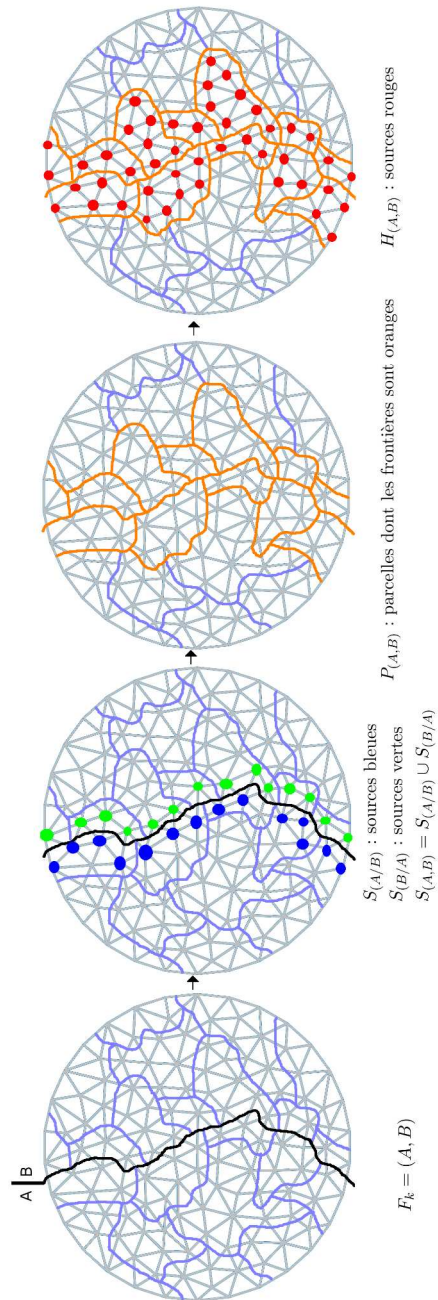


FIG. 3.17: Illustration des ensembles $S_{(A,B)}$, $P_{(A,B)}$ et $H_{(A,B)}$ sur un exemple de frontière de préparcellisation (A, B) . La ligne noire représente la délimitation entre la préparcelle A et la préparcelle B. Les lignes violettes sont les frontières de la parcellisation imbriquée.

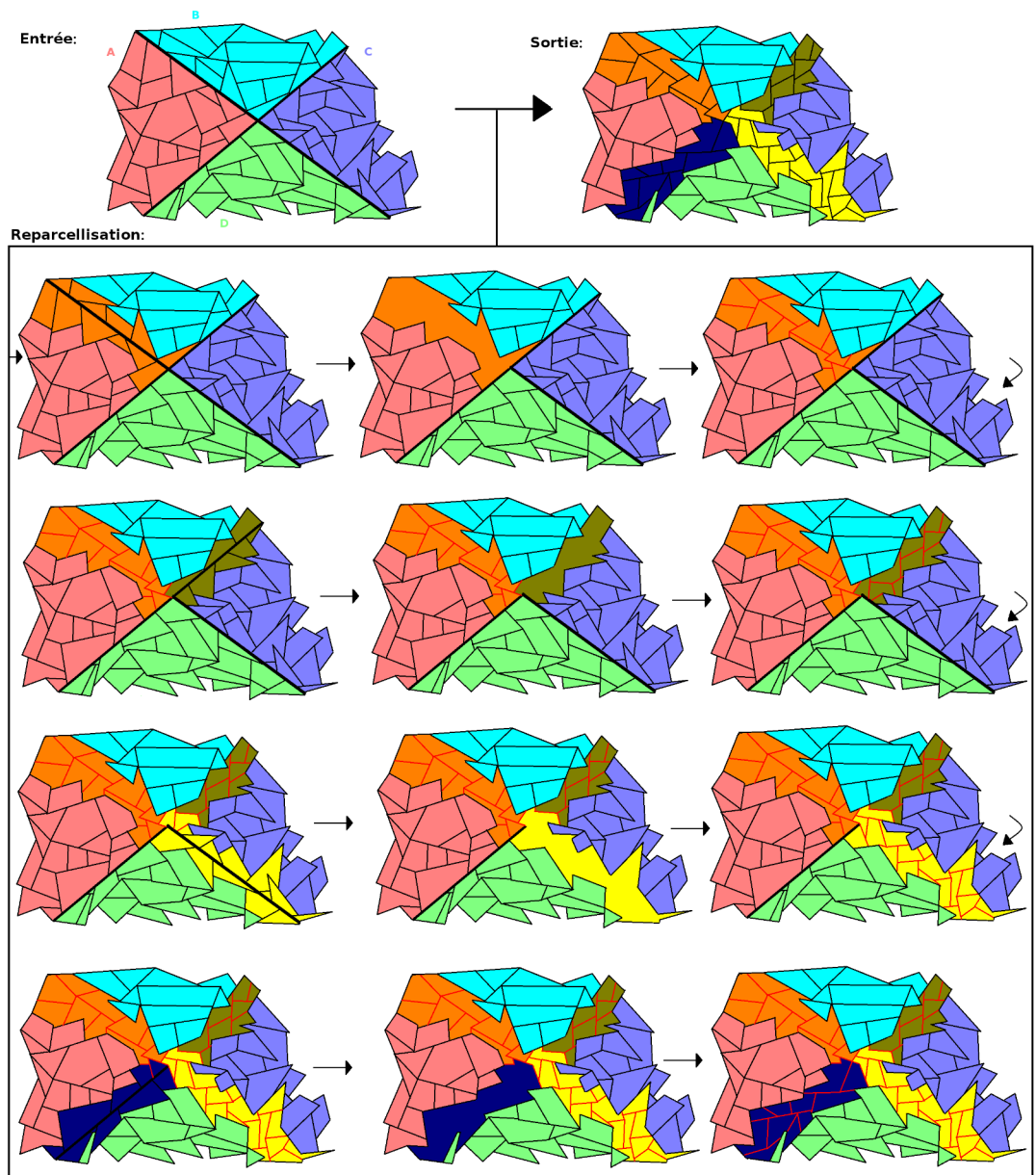


FIG. 3.18: **Illustration de l'algorithme de repartitionnement aux frontières.** En entrée une parcellisation imbriquée dans 4 régions (notées A, B, C et D) d'une préparcellisation. Dans l'encadré noir, les différentes étapes de repartitionnement des frontières. Le sens de lecture, illustré par les flèches noires, va de gauche à droite et de haut en bas. Ainsi, la première colonne illustre l'étape 1 et 2 : pour une frontière on récupère l'ensemble des clusters dont au moins une des sources est à la frontière de la préparcellisation. La seconde colonne illustre l'étape 3 : les frontières entre les clusters n'existent plus et l'on recalcule la matrice de corrélation entre les sources. Enfin la colonne 3 représente l'étape 4 et 5 de l'algorithme : repartitionnement à la frontière considérée.

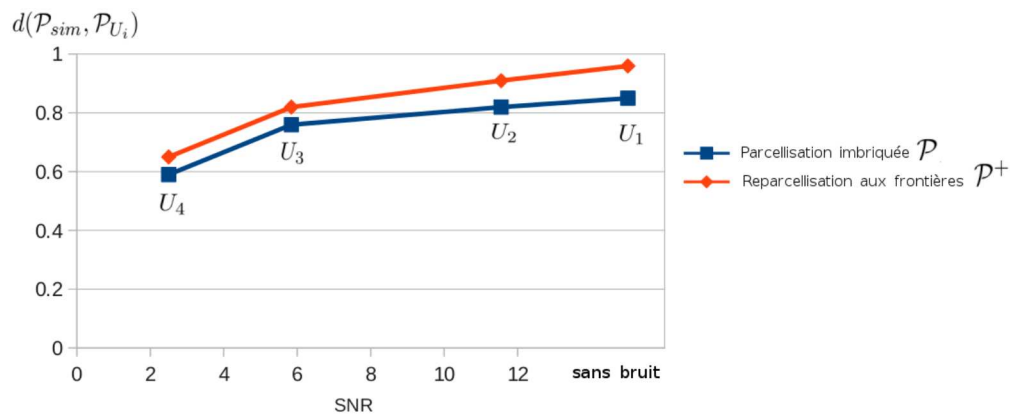


FIG. 3.19: Degré de similarité en fonction du bruit des profils de connectivité entre la parcellisation imbriquée (en bleu) ou la reparcellisation (en orange) et \mathcal{P}_{sim} .

Régularisation spatiale par parcellisation corticale du problème inverse MEG

Contents

4.1	Introduction	86
4.1.1	Rappel des problématiques	86
4.1.2	Introduction aux contributions générales de ce chapitre	86
4.1.3	Retour sur la chaîne de traitement de données	88
4.1.4	Simulation de données MEG	89
4.1.5	Les données réelles MEG	90
4.2	Solution de norme minimale sur un espace de sources parcellisé (MNE-PSS)	92
4.3	Solution de norme minimale contrainte par parcellisa- tion (MNE-PC)	93
4.4	Résultats et discussions	95
4.4.1	Sur les données simulées	95
4.4.2	Sur les données réelles	101
4.4.3	Conclusion	103

4.1 Introduction

4.1.1 Rappel des problématiques

Comme nous l'avons vu au chapitre 2, la reconstruction de l'activité cérébrale en MEG est un problème mal-posé qui doit être régularisé.

Les méthodes linéaires sont celles qui font le moins d'*a priori* sur l'activité des sources. Malheureusement, la solution produite par de telles méthodes est trop lisse.

Les méthodes non linéaires pallient à ce problème en faisant l'hypothèse que l'activité corticale est parcimonieuse. Ces dernières ne sont donc pas adaptées à la reconstruction d'activité étendue spatialement. La régularisation temporelle est cohérente du fait que l'activité est sensiblement la même d'un échantillon de temps à l'autre mais elle dépend fortement de la fenêtre de temps choisie sur laquelle régulariser le signal.

L'utilisation d'informations provenant d'autres modalités d'imagerie pour résoudre le problème inverse MEG est pertinent. Pour autant, la correspondance entre les différentes modalités au niveau d'un voxel est controversée car le lien entre les grandeurs de ces dernières et l'activité des sources n'est pas clairement défini.

La notion de parcellisation en neurosciences est connue : le cortex est divisé en aires de fonctionnalité similaire. L'intégration de telles aires au problème de reconstruction est pertinent car l'activité en leur sein est proche.

4.1.2 Introduction aux contributions générales de ce chapitre

Ce chapitre présente nos contributions quant à l'intégration d'informations provenant de la parcellisation du cortex en régions fonctionnelles dans le problème inverse MEG.

Dans le chapitre 3, nous avons vu que les sources au sein d'aires corticales partageant des profils de connectivité similaires avaient une même signature fonctionnelle. L'IRM de Diffusion est la seule modalité d'imagerie non invasive donnant accès aux informations de connectivité anatomique dans la matière blanche. Nous avons alors décrit une méthode de parcellisation du cortex via les données de diffusion regroupant les sources corticales en régions partageant un profil de connectivité similaire.

C'est à partir de ces résultats que nous allons régulariser le problème inverse MEG. Deux méthodes ont été développées et font l'objet des sections 4.2 et 4.3.

Afin de ne pas introduire d'*a priori* supplémentaires sur l'activité corticale tels que la parcimonie ou la stabilité temporelle, nos méthodes sont linéaires et donc basées sur la norme l_2 . Rappelons comment résoudre linéairement le problème inverse MEG et détaillons les calculs.

Régularisation de Tikhonov (ou solution par norme minimum standard - MNE pour *Minimum Norm Estimation*)

La régularisation de Tikhonov non pondérée consiste à minimiser la fonction U définie par :

$$U(\mathbf{S}) = \|\mathbf{GS} - \mathbf{M}\|_2^2 + \lambda \|\mathbf{S}\|_2^2 \quad (4.1)$$

où λ est un paramètre de régularisation qui doit être ajusté.

La solution minimisant U est celle annulant la dérivée de U par rapport à \mathbf{S} , soit :

$$\begin{aligned} \frac{dU}{d\mathbf{S}} = 0 &\Leftrightarrow \mathbf{G}^t(\mathbf{M} - \mathbf{GS}) + \lambda\mathbf{S} = 0 \\ &\Leftrightarrow (\mathbf{G}^t\mathbf{G} + \lambda\mathbf{Id})\mathbf{S} = \mathbf{G}^t\mathbf{M} \\ &\Leftrightarrow \mathbf{S} = (\mathbf{G}^t\mathbf{G} + \lambda\mathbf{Id})^{-1}\mathbf{G}^t\mathbf{M} \end{aligned} \quad (4.2)$$

La solution \mathbf{S}_λ est donc solution du produit matriciel suivant :

$$\mathbf{S}_\lambda = (\mathbf{G}^t\mathbf{G} + \lambda\mathbf{Id})^{-1}\mathbf{G}^t\mathbf{M} \quad (4.3)$$

Le fait que la solution inverse soit donnée par une simple résolution de système linéaire est une propriété générale des méthodes basées sur une norme l_2 . Cette propriété les rend très intéressante. Néanmoins, le terme à inverser s'il est de grande dimension prend beaucoup de temps de calcul.

Dans notre cas, l'équation 4.3 implique le calcul de $\mathbf{G}^t\mathbf{G}$ de taille $N_S \times N_S$ (N_S le nombre de sources corticales avoisinant 10^4). Son inversion requiert près de 1Go de RAM de stockage, ce qui est très coûteux en temps de calcul.

Afin de contourner ce problème, nous utilisons l'inversion de matrice suivante proposée par (Woodbury 1950) :

$$(\mathbf{A} + \mathbf{UCV})^{-1} = \mathbf{A}^{-1} - \mathbf{A}^{-1}\mathbf{U}(\mathbf{C}^{-1} + \mathbf{VA}^{-1}\mathbf{U})^{-1}\mathbf{VA}^{-1} \quad (4.4)$$

En prenant $\mathbf{A} = \mathbf{Id}$ et $\mathbf{C} = \mathbf{Id}$, on obtient :

$$(\mathbf{Id} + \mathbf{UV})^{-1} = \mathbf{Id} - \mathbf{U}(\mathbf{Id} + \mathbf{VU})^{-1}\mathbf{V} \quad (4.5)$$

En appliquant l'équation 4.5 à l'équation 4.3, avec $\lambda = 1$ pour plus de simplicité, on a alors :

$$\begin{aligned} &(\mathbf{G}^t\mathbf{G} + \mathbf{Id})^{-1}\mathbf{G}^t \\ &= (\mathbf{Id} - \mathbf{G}^t(\mathbf{Id} + \mathbf{GG}^t)^{-1}\mathbf{G})\mathbf{G}^t \\ &= \mathbf{G}^t(\mathbf{Id} + \mathbf{GG}^t)^{-1}(\mathbf{Id} + \mathbf{GG}^t - \mathbf{GG}^t) \\ &= \mathbf{G}^t(\mathbf{Id} + \mathbf{GG}^t)^{-1} \end{aligned} \quad (4.6)$$

la solution \mathbf{S}_λ devient :

$$\mathbf{S}_\lambda = \mathbf{G}^t(\mathbf{GG}^t + \lambda\mathbf{Id})^{-1}\mathbf{M} \quad (4.7)$$

qui implique l'inversion d'une matrice de taille $[N_C \times N_C]$, N_C étant le nombre de capteurs MEG ($N_C \ll N_S$).

Fixer le paramètre de régularisation λ

La validation croisée généralisée (GCV pour *General Cross-Validation*) est une technique permettant de fixer le paramètre λ (Golub 1979). Cette méthode considère λ comme correctement fixé si les mesures sur $N_C - 1$ capteurs (N_C le nombre total de capteurs) peuvent aider à prédire les mesures du capteur mis à l'écart. (Golub 1979) montre que l'erreur de prédiction, moyennée au travers de tous les capteurs, peut-être calculée par la résolution d'un produit matriciel pour un λ donné.

Notons \mathbf{M}_j les mesures au $j^{\text{ème}}$ capteur et $\mathbf{M}_{|j}$ les mesures obtenues en enlevant le $j^{\text{ème}}$ capteur. Les sources estimées avec $\mathbf{M}_{|j}$ sont notées $\mathbf{X}_{|j}^*$ et la matrice de gain obtenues après avoir enlevé la $j^{\text{ème}}$ ligne de \mathbf{G} (soit \mathbf{G}_j) est $\mathbf{G}_{|j}$. En utilisant 4.7, on obtient :

$$\mathbf{X}_{|j}^* = \mathbf{G}_{|j}^t (\mathbf{G}_{|j} \mathbf{G}_{|j}^t + \lambda \mathbf{Id})^{-1} \mathbf{M}_{|j} \quad (4.8)$$

L'erreur par validation croisée généralisée est définie par :

$$\mathcal{G}(\lambda) = \sum_j \|\mathbf{M}_j - \mathbf{G}_j \mathbf{X}_{|j}^*\|_2^2 \quad (4.9)$$

(Golub 1979) montre que $\mathcal{G}(\lambda)$ peut être calculé par la formule suivante :

$$\mathcal{G}(\lambda) = \frac{\|\mathbf{M} - \mathbf{G}\mathbf{X}\|_2^2}{(\text{trace}(\mathbf{Id} - \mathbf{G}\mathbf{G}^t(\mathbf{G}\mathbf{G}^t + \lambda\mathbf{Id})))^2} \quad (4.10)$$

Le meilleur λ est celui minimisant la fonction $\mathcal{G}(\lambda)$.

4.1.3 Retour sur la chaîne de traitement de données



FIG. 4.1: chaîne de traitement de données.

La figure 4.1 rappelle la chaîne de traitement de données développée dans cette thèse qui est le fil conducteur de nos travaux. Cette section décrit la dernière étape encadrée en gris qui est organisée de la façon suivante :

- la section 4.2 développe la méthode de reconstruction de sources en MEG,
- la section 4.3 expose la méthode de résolution du problème inverse MEG régularisé par la parcellisation de l'espace des sources via les données de diffusion,
- la section 4.4 décrit l'observation et l'analyse des résultats de reconstruction sur les données réelles et simulées.

Afin de pouvoir tester nos méthodes, nous simulons des enregistrements MEG à partir d'une activité cérébrale synthétique. La section suivante explique la procédure pour obtenir de telles mesures.

4.1.4 Simulation de données MEG

Simulation de l'activité cérébrale

Les méthodes de reconstruction développées ne font pas intervenir de termes de régularisation temporelle. Ainsi la localisation de sources s'effectue échantillon de temps par échantillon de temps. Il s'agit donc de simuler l'activité cérébrale produite à un instant.

La surface corticale du sujet O_2 est celle sur laquelle nous simulons de l'activité.

Nous considérons que les sources actives ont une activité égale à 1 et les sources non actives égale à 0 (voir figure 4.2). Ainsi, une ou plusieurs régions corticales sont activées et le but des méthodes de reconstruction consiste à retrouver cette activité à partir de mesures MEG simulées.

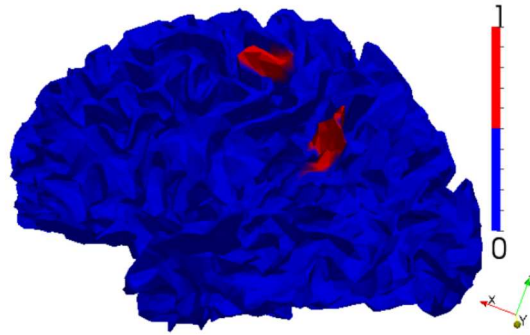


FIG. 4.2: Simulation d'une activité cérébrale sur la surface corticale extraite de l'IRM anatomique du sujet.

Simulation des mesures MEG

L'activité des dipôles \mathbf{S} est liée aux mesures MEG \mathbf{M} par la relation suivante :

$$\mathbf{M} = \mathbf{G}\mathbf{S} + \epsilon \quad (4.11)$$

avec \mathbf{G} la matrice de gain et ϵ le bruit de mesures.

A propos de \mathbf{G} :

Le calcul de la matrice de gain \mathbf{G} est expliqué théoriquement à la section 2.1.1 et pratiquement à la section A.2.5. Il nécessite de connaître la position des capteurs MEG et la surface du cerveau. L'IRM anatomique du patient nous permet

d'extraire la surface du cerveau afin de calculer le problème direct à une couche (voir la figure 4.3 à droite).

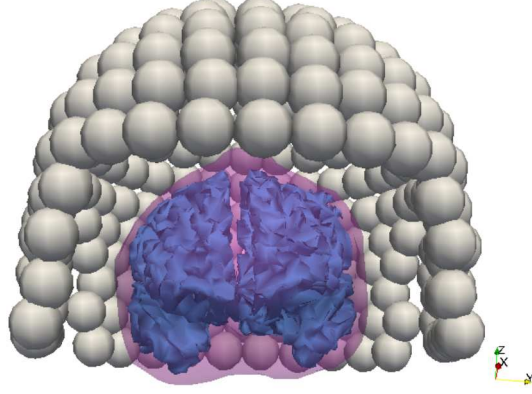


FIG. 4.3: Positions des capteurs (centre des boules grises) et surfaces extraites de l'IRM anatomique du sujet.

A propos de ϵ :

ϵ est le bruit de mesure considéré comme gaussien, centré en 0 et de variance A , ainsi :

$$\epsilon \rightsquigarrow \mathcal{N}(0, A) \quad (4.12)$$

Les mesures idéales \mathbf{M}_I se calculent par résolution de l'équation 4.11 en considérant ϵ nul, ainsi :

$$\mathbf{M}_I = \mathbf{G}\mathbf{S} \quad (4.13)$$

Afin d'avoir des mesures plus réalistes, nous considérons plusieurs valeurs de A . A chacune d'elles le rapport signal sur bruit des mesures (SNR_A) est calculé de la manière suivante :

$$SNR_A = \frac{\|\sigma_{\mathbf{M}_I}\|^2}{\|A\|^2} \quad (4.14)$$

avec $\sigma_{\mathbf{M}_I}$ l'écart-type de la mesure idéale MEG \mathbf{M}_I .

4.1.5 Les données réelles MEG

Les mesures

Nous avons localisé l'activité corticale de l'enregistrement MEG des champs évoqués somesthésiques (SEF pour *Somatosensory Evoked Field* en anglais). Le protocole expérimental consiste à enregistrer l'activité des voies nerveuses sensibles liées à une stimulation sensorielle cutanée. Il s'agit ici d'une stimulation électrique

du nerf médian d'une dizaine de milli-ampères envoyée pendant une durée de 100 à 200 microsecondes au niveau du poignet.

La reconstruction de telles mesures permet de valider nos méthodes de reconstruction car la localisation de l'activité corticale associée à l'enregistrement d'un SEF est connue (voir la figure 4.4).

Ces données ont été enregistrées sur le sujet O_1 .

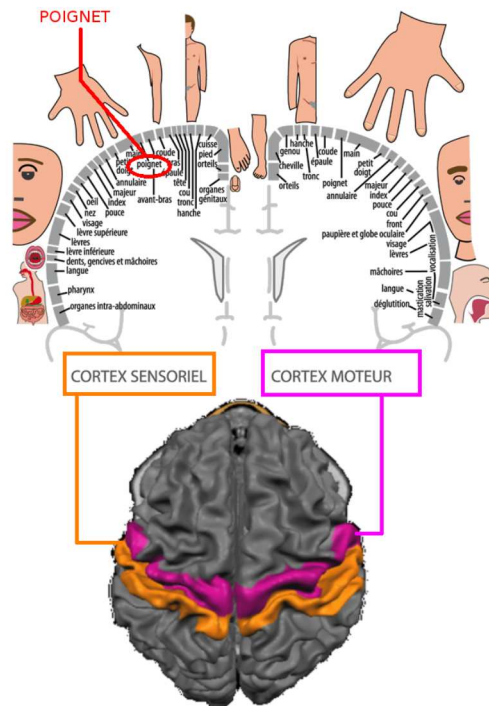


FIG. 4.4: **Cortex sensorimoteur.**(Image adaptée de aces.ens-lyon.fr/ et interstices.info/)

Prétraitement

Les mesures MEG correspondent à l'enregistrement de SEF sur 260 essais. Après avoir corrigé la ligne de base, le signal est moyenné entre les essais puis filtré entre 1 et 70 Hertz. La figure 4.5 illustre le signal dont l'activité cérébrale est localisée. La ligne rouge correspond à l'échantillon temporel reconstruit.

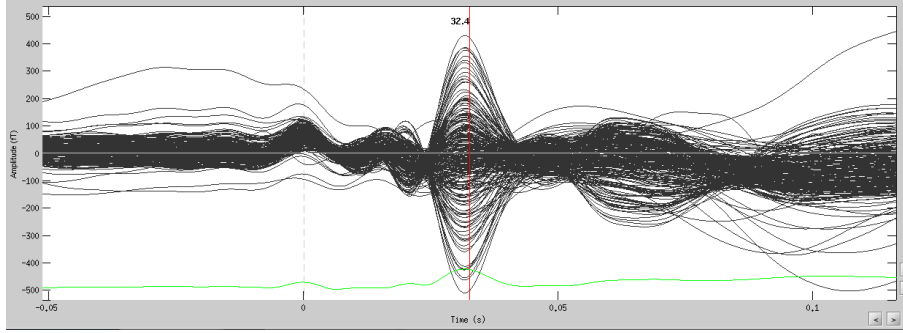


FIG. 4.5: **Données MEG traitées.** La ligne rouge correspond à l'échantillon temporel reconstruit.

4.2 Solution de norme minimale sur un espace de sources parcellisé (MNE-PSS)

Nous voulons réduire l'espace des sources \mathbf{S} de taille $[N_S \times N_T]$, N_T le nombre d'échantillons temporels d'enregistrement MEG, en un espace \mathbf{s} de taille $[N_{\mathcal{P}} \times N_T]$, $N_{\mathcal{P}}$ le nombre de parcelles de la parcellisation \mathcal{P} .

\mathbf{S} est parcellisé par la méthode décrite au chapitre 3. Ainsi, chacune des N_S sources corticales s est affectée à une parcelle p de \mathcal{P} :

$$\forall s \in [1 : N_S], \exists p \text{ tq } \mathcal{P}(s) = p, p \in [1 : N_{\mathcal{P}}] \quad (4.15)$$

Nous modélisons l'activité corticale constante par parcelle par la relation suivante :

$$\mathbf{S} = \mathbf{H}_{\mathcal{P}} \times \mathbf{s} \quad (4.16)$$

avec la matrice $\mathbf{H}_{\mathcal{P}}$ définie par :

$$\mathbf{H}_{\mathcal{P}}(i, j) = \begin{cases} 1 & \text{si la source } i \text{ est dans l'aire } j \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (4.17)$$

Connaissant la matrice de gain MEG \mathbf{G} pour l'espace des sources \mathbf{S} , la matrice de gain $\mathbf{G}_{\mathcal{P}}$ pour l'espace de sources \mathbf{s} s'écrit alors :

$$\mathbf{G}_{\mathcal{P}} = \mathbf{G} \times \mathbf{H}_{\mathcal{P}} \quad (4.18)$$

Ainsi, le problème inverse MEG sur l'espace des sources \mathbf{s} par la régularisation de Tikhonov devient :

$$U(\mathbf{s}) = \|\mathbf{M} - \mathbf{G}_{\mathcal{P}}\mathbf{s}\|_2^2 + \lambda \|\mathbf{s}\|_2^2 \quad (4.19)$$

où \mathbf{M} contient les mesures MEG et λ est un paramètre de régularisation fixé.

En réutilisant les mêmes calculs décrits section 4.1.2, la solution analytique s'écrit :

$$\mathbf{s}_\lambda = (\mathbf{G}_\mathcal{P}^t \mathbf{G}_\mathcal{P} + \lambda \mathbf{I})^{-1} \mathbf{G}^t \mathbf{M} \quad (4.20)$$

L'inversion de matrice proposée par (Woodbury 1950) permet de réécrire \mathbf{s}_λ :

$$\mathbf{s}_\lambda = \mathbf{G}_\mathcal{P}^t (\mathbf{G}_\mathcal{P} \mathbf{G}_\mathcal{P}^t + \lambda \mathbf{Id})^{-1} \mathbf{M} \quad (4.21)$$

Remarquons que les inversions de $\mathbf{G}_\mathcal{P}^t \mathbf{G}_\mathcal{P}$ de taille $[N_\mathcal{P} \times N_\mathcal{P}]$ et de $\mathbf{G}_\mathcal{P} \mathbf{G}_\mathcal{P}^t$ de taille $[N_C \times N_C]$ ont des temps de calcul proches car $N_\mathcal{P}$ et N_C sont du même ordre de grandeur (entre 250 et 500).

L'équation 4.16 permet de calculer la solution \mathbf{S}_λ sur l'ensemble des sources :

$$\mathbf{S}_\lambda = \mathbf{H}_\mathcal{P} \times \mathbf{s}_\lambda \quad (4.22)$$

Nous appellerons dans la suite du manuscrit la méthode de problème inverse MEG par régularisation de Tikhonov sur un espace de sources parcellisé la méthode MNE-PSS pour *Minimum-Norm Estimation on Parcellated Source Space*.

4.3 Solution de norme minimale contrainte par parcellisation (MNE-PC)

La méthode de reconstruction de sources proposée à la section 4.2 et basée sur la parcellisation de l'espace des sources force ces dernières à avoir exactement la même valeur au sein d'une même parcelle. Afin d'éviter de contraindre si fortement les sources, nous voudrions pouvoir les pousser à avoir la même intensité sans pour autant l'imposer. C'est pourquoi nous avons développé une autre méthode linéaire de localisation de sources. Celle-ci ajoute un second terme de régularisation qui cherche à ce que les sources au sein d'une même parcelle aient une intensité égale. Nous l'avons nommée MNE-PC pour *Minimum-Norm Estimation with Parcellation Constraint*.

Ainsi nous réécrivons le problème inverse de la manière suivante :

$$U(\mathbf{S}) = \|\mathbf{M} - \mathbf{G}\mathbf{S}\|_2^2 + \lambda \|\mathbf{S}\|_2^2 + \mu \|\mathbf{R}_\mathcal{P}\mathbf{S}\|_2^2 \quad (4.23)$$

Comment générer la matrice $\mathbf{R}_\mathcal{P}$?

La ligne i de $\mathbf{R}_\mathcal{P}$ est construite de la manière suivante :

$$S_i \in p \Rightarrow \mathbf{R}_\mathcal{P}(i, j) = \begin{cases} 1 - 1/|p|, & \text{si } i = j \\ -1/|p|, & \text{si } S_j \in p \\ 0, & \text{si } S_j \notin p \end{cases} \quad (4.24)$$

avec S_i la source i , S_j la source j , p une parcelle de \mathcal{P} , $|p|$ le nombre de sources dans la parcelle p .

La construction de la matrice $\mathbf{R}_{\mathcal{P}}$ est bien illustrée par l'exemple suivant.

Exemple

Soit la parcellisation $\mathcal{P} = [11122]$, un vecteur de taille 5 tel que $\mathcal{P}(i)$ est l'indice de la parcelle dans laquelle se trouve la $i^{\text{ème}}$ source S_i . La matrice $\mathbf{R}_{\mathcal{P}}$ correspondant à la parcellisation \mathcal{P} est alors :

$$\mathbf{R}_{\mathcal{P}} = \begin{bmatrix} 1 - \frac{1}{3} & \frac{-1}{3} & \frac{-1}{3} & 0 & 0 \\ \frac{-1}{3} & 1 - \frac{1}{3} & \frac{-1}{3} & 0 & 0 \\ \frac{-1}{3} & \frac{-1}{3} & 1 - \frac{1}{3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 - \frac{1}{2} & \frac{-1}{2} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{-1}{2} & 1 - \frac{1}{2} \end{bmatrix} \quad (4.25)$$

Il en résulte alors :

$$\mathbf{R}_{\mathcal{P}}\mathbf{S} = \begin{bmatrix} (1 - \frac{1}{3})S_1 & \frac{-1}{3}S_2 & \frac{-1}{3}S_3 & 0S_4 & 0S_4 \\ \frac{-1}{3}S_1 & (1 - \frac{1}{3})S_2 & \frac{-1}{3}S_3 & 0S_4 & 0S_5 \\ \frac{-1}{3}S_1 & \frac{-1}{3}S_2 & (1 - \frac{1}{3})S_3 & 0S_4 & 0S_5 \\ 0S_1 & 0S_2 & 0S_3 & (1 - \frac{1}{2})S_4 & \frac{-1}{2}S_5 \\ 0S_1 & 0S_2 & 0S_3 & \frac{-1}{2}S_4 & (1 - \frac{1}{2})S_5 \end{bmatrix} \quad (4.26)$$

Minimiser $\mathbf{R}_{\mathcal{P}}\mathbf{S}$ implique donc :

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{S}} \mathbf{R}_{\mathcal{P}}\mathbf{S} &\Rightarrow \min_{\mathbf{S}} \begin{bmatrix} (1 - \frac{1}{3})S_1 & \frac{-1}{3}S_2 & \frac{-1}{3}S_3 & 0S_4 & 0S_4 \\ \frac{-1}{3}S_1 & (1 - \frac{1}{3})S_2 & \frac{-1}{3}S_3 & 0S_4 & 0S_5 \\ \frac{-1}{3}S_1 & \frac{-1}{3}S_2 & (1 - \frac{1}{3})S_3 & 0S_4 & 0S_5 \\ 0S_1 & 0S_2 & 0S_3 & (1 - \frac{1}{2})S_4 & \frac{-1}{2}S_5 \\ 0S_1 & 0S_2 & 0S_3 & \frac{-1}{2}S_4 & (1 - \frac{1}{2})S_5 \end{bmatrix} \\ &\Rightarrow \begin{cases} (1 - \frac{1}{3})S_1 + \frac{-1}{3}S_2 + \frac{-1}{3}S_3 + 0S_4 + 0S_4 = 0 & (1) \\ \frac{-1}{3}S_1 + (1 - \frac{1}{3})S_2 + \frac{-1}{3}S_3 + 0S_4 + 0S_5 = 0 & (2) \\ \frac{-1}{3}S_1 + \frac{-1}{3}S_2 + (1 - \frac{1}{3})S_3 + 0S_4 + 0S_5 = 0 & (3) \\ 0S_1 + 0S_2 + 0S_3 + (1 - \frac{1}{2})S_4 + \frac{-1}{2}S_5 = 0 & (4) \\ 0S_1 + 0S_2 + 0S_3 + \frac{-1}{2}S_4 + (1 - \frac{1}{2})S_5 = 0 & (5) \end{cases} \\ &\Rightarrow \begin{cases} S_1 = S_2 = S_3 & (1) \\ S_1 = S_2 = S_3 & (2) \\ S_1 = S_2 = S_3 & (3) \\ S_4 = S_5 & (4) \\ S_4 = S_5 & (5) \end{cases} \end{aligned}$$

Le terme $\mathbf{R}_{\mathcal{P}}\mathbf{S}$ tend lorsqu'il est minimisé à contraindre les sources d'une même parcelle p de \mathcal{P} à avoir la même intensité.

Calcul des paramètres λ et μ

Le paramètre λ est fixé comme pour la méthode MNE standard tel que décrit à la section 4.1.2 sans tenir compte du second terme de régularisation. Une fois que celui-ci est fixé, nous fixons μ par validation-croisée (Refaeilzadeh 2009).

4.4 Résultats et discussions

Dans cette section nous présentons sur la surface gonflée du cortex les valeurs absolues de reconstruction de l'activité corticale des données simulées et réelles via les méthodes MNE, MNE-PSS et MNE-PC décrites à la section précédente.

4.4.1 Sur les données simulées

Trois configurations d'activation de la surface corticale du sujet O_2 ont été simulées :

- activation d'une parcelle de \mathcal{P}_{O_2} (\mathcal{P}_{O_2} parcellisation du cortex via les données de diffusion du sujet O_2),
- activation de deux parcelles de \mathcal{P}_{O_2} ,
- activation d'une région ne correspondant pas aux parcelles de \mathcal{P}_{O_2} .

L'équation 4.11 permet de générer les mesures associées à chacune de ces activités corticales simulées comme expliqué à la section 4.1.4.

Le calcul de l'erreur $err(\mathbf{S}_I, \mathbf{S}_{Méthode})$ entre l'activité corticale synthétique \mathbf{S}_I et la reconstruction $\mathbf{S}_{Méthode}$ (suivant trois méthodes : MNE, MNE-PSS et MNE-PC) est effectué de la manière suivante :

$$err(\mathbf{S}_I, \mathbf{S}_{Méthode}) = \sum_{i=1}^{N_S} |\mathbf{S}_I(i) - \mathbf{S}_{Méthode}(i)| \quad (4.27)$$

1^{ère} configuration : activation d'une parcelle de \mathcal{P}_{O_2}

Pour une activité cérébrale simulée correspondant à l'activation d'une région de la parcellisation \mathcal{P}_{O_2} du sujet O_2 , on observe que la solution produite par la méthode MNE-PSS est plus proche en terme d'erreur de l'activité synthétique que la solution produite par MNE (voir figure 4.6.A). Une des raisons expliquant ce résultat vient du fait que l'activité reconstruite par MNE-PSS a des valeurs de reconstruction plus grande (jusqu'à 0.1) et donc plus proche de l'activité synthétique (égale à 1) comme l'indique l'échelle couleur de la figure 4.7. La reconstruction de sources sur un espace parcellisé a donc tendance à amplifier les valeurs de reconstruction de certaines régions pour expliquer le signal.

On observe également que la solution contient moins de sources significativement actives (c'est à dire dont la valeur est supérieure à 40% de la valeur de reconstruction

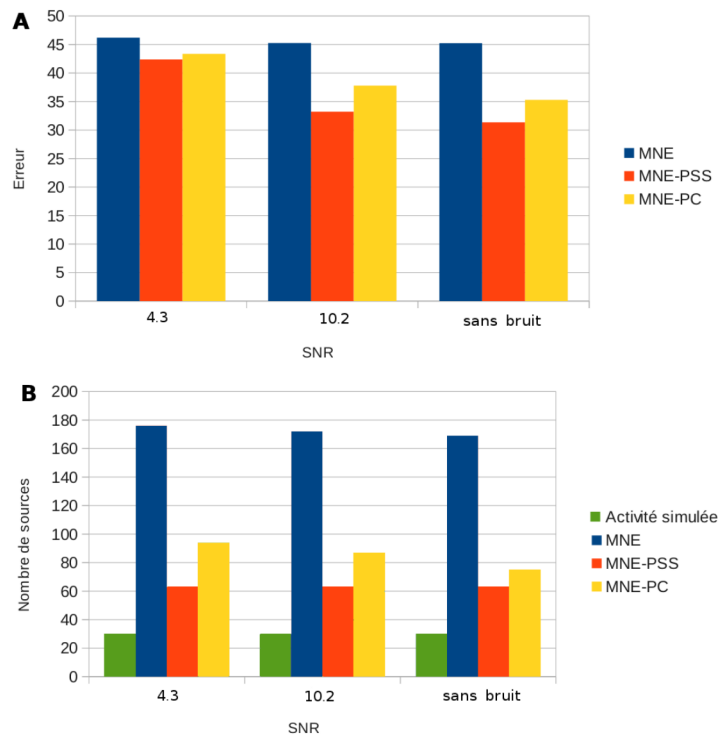


FIG. 4.6: **A**/ Erreur entre l'activité cérébrale simulée (une région de la parcellisation \mathcal{P}_{O_2}) et celle reconstruite avec les méthodes : MNE, MNE-PSS et MNE-PC. **B**/ Nombre de sources dont l'activité est supérieure à 40% de l'activité maximale pour chacune des trois méthodes.

maximale) comme la montre la figure 4.6.**B**. La solution par MNE-PSS permet donc d'obtenir une solution plus focale. Ces résultats ajoutés à l'observation de la figure 4.7 montre que la méthode MNE-PSS donne un meilleur résultat que la méthode MNE lorsque l'activité synthétique correspond à l'activation d'une parcelle. En effet la solution par MNE-PSS est plus focale, compacte et l'image de reconstruction (figure 4.7) indique que la parcelle correspondant à l'activité synthétique est celle la plus activée.

Pour une activité synthétique correspondant à l'activation d'une région de la parcellisation \mathcal{P}_{O_2} , la solution produite par MNE-PC est également plus proche de l'activité synthétique que celle produite par MNE. On observe aussi des valeurs de reconstruction plus grande et un nombre plus restreint de sources significativement actives. La solution par MNE-PC semble focaliser la solution produite par MNE sur les régions activées synthétiquement comme le montre la figure 4.7. La

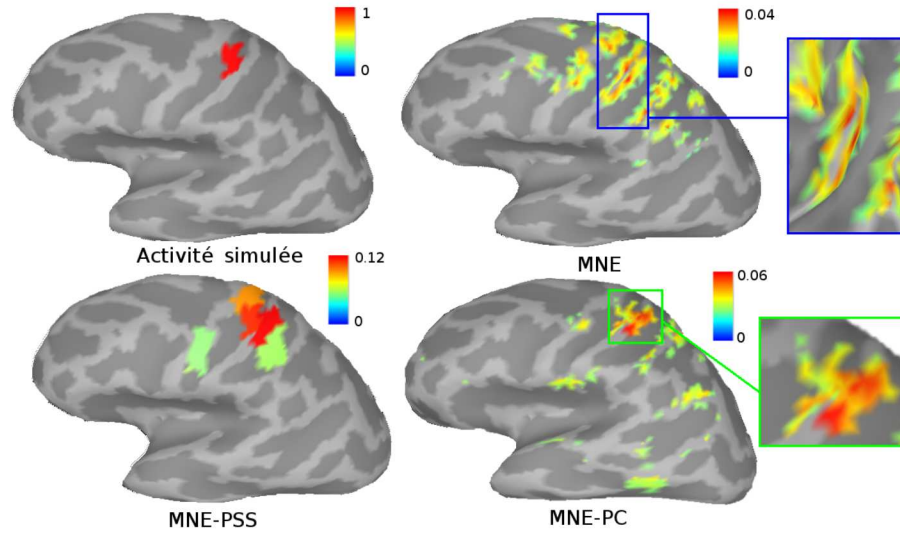


FIG. 4.7: **Activité simulée (une région de la parcellisation \mathcal{P}_{O_2}) et reconstruction avec les méthodes : MNE, MNE-PSS et MNE-PC.** La solution est seuillée à 40% de la source d'intensité maximale. Les mesures sont bruitées avec un SNR égal à 4.3.

reconstruction est moins étendue et correspond d'avantage à la simulation.

Du point de vue de la distance à la simulation, du nombre de sources actives et de la valeur de reconstruction, la solution par MNE-PC semble de moins bonne qualité que celle produite par MNE-PSS. Visuellement elles sont différentes mais donnent deux résultats intéressants. La méthode MNE-PSS active particulièrement une région compacte, dont la taille est plus petite que le flou caractéristique de la solution MNE. Pour la solution par MNE-PC, l'activité est plus concentrée sur la zone synthétiquement simulée.

Un avantage de la méthode MNE-PSS est qu'elle permet de raisonner sur l'espace des parcelles qui est plus petit que celui des sources. L'analyse de la solution est ainsi plus facile.

La MEG est particulièrement sensible aux sources dites tangentielles situées sur les flancs des sillons corticaux. On observe en effet des discontinuités de l'activité reconstruite par la méthode MNE comme le montre le zoom encadré en bleu de la figure 4.7. La régularisation spatiale introduite par la parcellisation corticale permet d'activer des sources radiales à la surface du cerveau. Les résultats obtenus par la méthode MNE-PSS montre bien une activité sur une région compacte comprenant le fond d'un sillon et un gyrus. Dans une moindre mesure, la méthode MNE-PC permet également de reconstruire de telles sources : la zone la plus active s'étend

sur le gyrus et le fond du sillon (voir zoom -encadré vert- de la figure 4.7).

2^{ème} configuration : activation de deux parcelles de \mathcal{P}_{O_2}

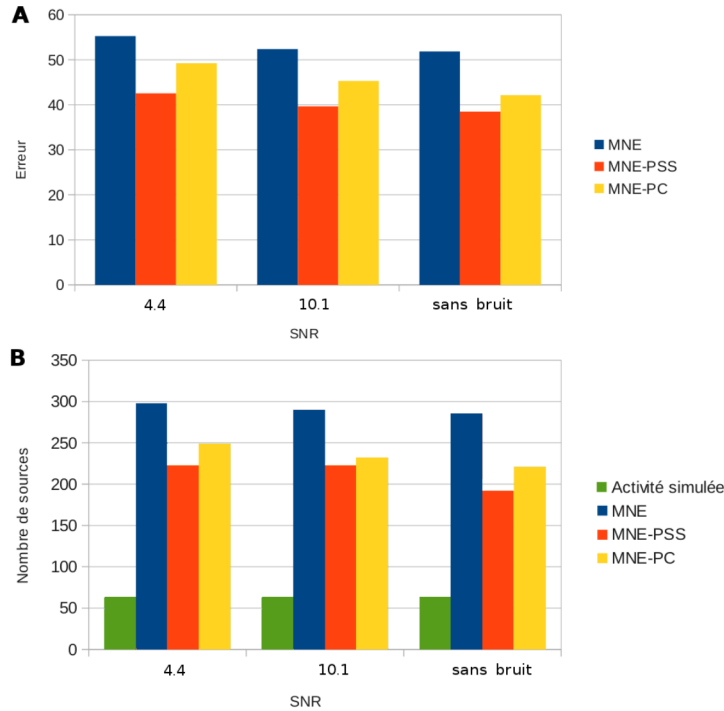


FIG. 4.8: **A/** Erreur entre l'activité cérébrale simulée (deux régions de la parcellisation \mathcal{P}_{O_2}) et celle reconstruite avec les méthodes : MNE, MNE-PSS et MNE-PC. **B/** Nombre de sources dont l'activité est supérieure à 40% de l'activité maximale pour chacune des trois méthodes.

La figure 4.8.A décrit pour les trois méthodes étudiées l'erreur entre la reconstruction et l'activité cérébrale simulée correspondant à l'activation de deux régions de la parcellisation \mathcal{P}_{O_2} du sujet O_2 . Comme pour la première configuration, la solution issue de la méthode MNE-PSS est la plus proche de l'activité synthétique. La solution par MNE-PC est également meilleure en terme d'erreur que celle obtenue par la méthode MNE. Ces résultats proviennent notamment du fait que les sources actives ont des valeurs de reconstruction plus élevées lorsque le problème inverse MEG est informé sur des régions corticales fonctionnellement cohérentes. En effet, alors que la source la plus active de la méthode MNE a une valeur autour de 0.05, la solution maximale de la méthode MNE-PC est de 0.08 et de 0.1 pour la méthode MNE-PSS.

Dans le cas où l'activité correspond aux contraintes de parcellisation, les problèmes inverses MEG dont l'espace des sources est subdivisé en régions fonctionnelles (comme notre méthode MNE-PSS) localisent avec plus d'exactitude l'activité cérébrale. La figure 4.9 permet de visualiser clairement ce propos : les deux régions les plus actives (en rouge) avec la méthode MNE-PSS sont les régions synthétiquement activées.

Ce résultat est d'autant plus intéressant que sans contraintes de parcellisation, la méthode MNE ne permet d'identifier aucune des deux régions actives comme il est possible de l'observer figure 4.9. L'activité semble étendue autour et entre elles.

La méthode MNE-PC focalise la solution de la méthode MNE sur les sources synthétiquement simulées. En effet, la figure 4.8.B indique qu'il y a moins de sources significativement actives avec la méthode MNE-PC qu'avec la méthode MNE. De plus, la figure 4.9 met en évidence le fait que les régions portant l'activité simulée sont plus activées que les autres. Remarquons tout de même qu'une troisième région est fortement active et ne correspond pas à la simulation de l'activité cérébrale.

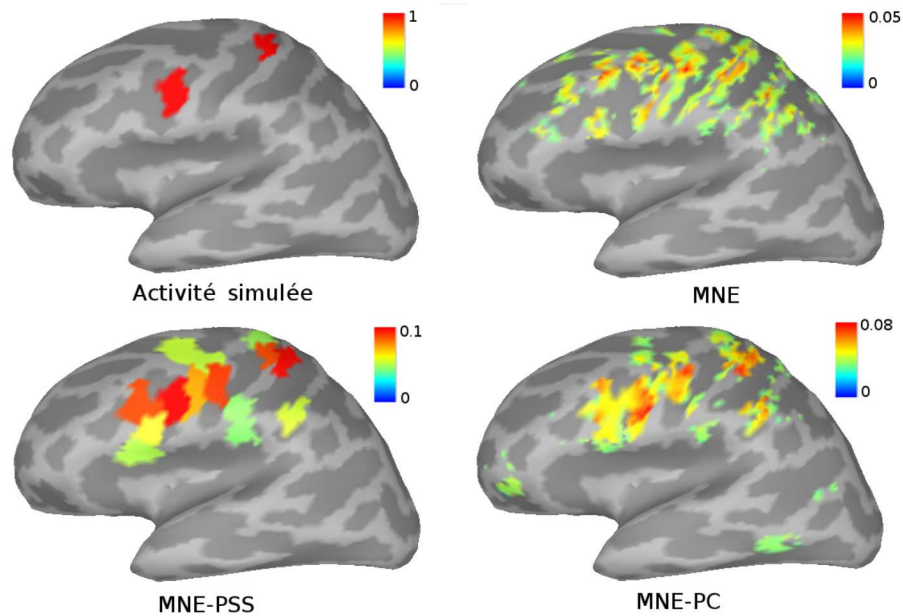


FIG. 4.9: **Activité simulée (deux régions de la parcellisation \mathcal{P}_{O_2}) et reconstruction avec les méthodes : MNE, MNE-PSS et MNE-PC.** La solution est seuillée à 40% de la source d'intensité maximale. Les mesures sont bruitées avec un SNR égal à 4.4.

3^{ème} configuration : activation d'une région ne correspondant pas aux parcelles de \mathcal{P}_{O_2}

Afin de tester nos méthodes dans le cas où aucune région entière de la parcellisation ne reflèterait la localisation fonctionnelle d'une activité corticale, nous avons généré une activité synthétique ne correspondant pas à l'activité de parcelles entières de \mathcal{P}_{O_2} .

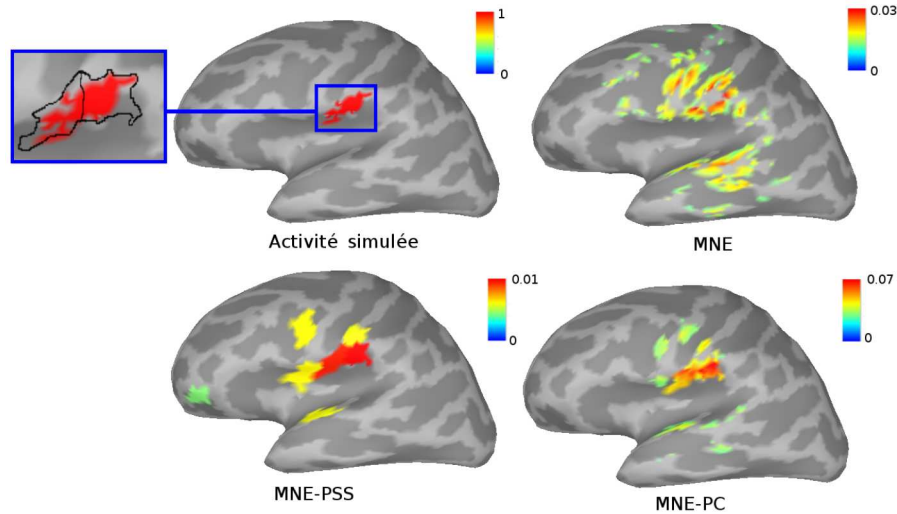


FIG. 4.10: **Activité simulée (ne correspondant pas à des régions de la parcellisation \mathcal{P}_{O_2}) et reconstruction avec les méthodes : MNE, MNE-PSS et MNE-PC.** La solution est seuillée à 40% de la source d'intensité maximale.

Les résultats de reconstruction sont illustrés à la figure 4.10. Un zoom sur l'activité simulée (encadré bleu de la figure 4.10) permet de différencier les frontières de la région active avec celles des deux parcelles (frontières noires) sur lesquelles elle repose. La méthode MNE-PSS, de par sa définition, attribue à chaque source d'une même parcelle la même valeur de reconstruction. Ainsi, les deux parcelles sur lesquelles repose la plus grande partie de l'activation simulée sont activées entièrement. En plus de ces deux parcelles, trois autres parcelles sont particulièrement actives (en dégradé de jaune/orange sur la figure 4.10). La solution par MNE-PSS souffre de faux positifs dans ce type de configuration : des parcelles sont activées alors qu'elles ne devraient pas l'être. Pour autant la solution est plus compacte que celle produite par MNE.

La méthode MNE-PC autorise des valeurs de reconstruction différentes même au sein d'une même parcelle. Ainsi, on observe une plus forte activation sur la région correspondant à l'activité synthétique. Pour autant la méthode tend à activer,

même si c'est avec des valeurs différentes, toutes les sources d'une même parcelle comme le montre la figure 4.11.

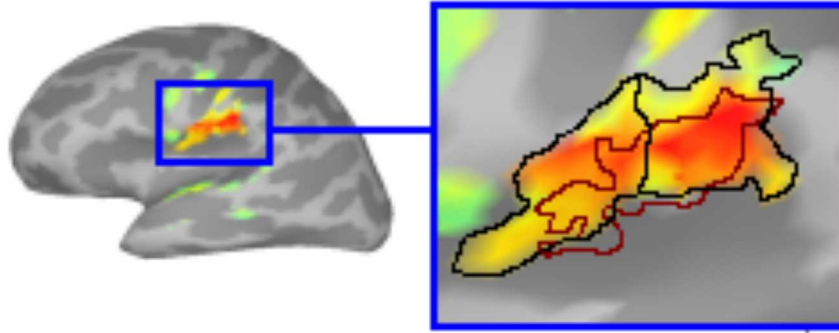


FIG. 4.11: **Zoom sur la reconstruction via la solution MNE-PC lorsque l'activité synthétique ne correspond pas à l'activation de parcelles.** Le contour noir correspond à la frontière de parcelles, le contour rouge sombre à celui de l'activité synthétique.

On ne peut garantir que pour toutes activités corticales, les régions d'une parcellisation correspondront à l'activité enregistrée. Ainsi, la parcellisation du cortex utilisée comme terme de régularisation pour le problème inverse MEG doit être composée de petites parcelles comme celles fournies par regroupement de profils de connectivité à la matière blanche (comme cela est le cas ici). En effet en cas de non concordance entre l'activité cérébrale et la parcellisation, la reconstruction de parcelles entières ne faussera que peu le résultat.

Quoi qu'il en soit, des parcelles plus petites que le flou caractéristique des solutions lisses issues de méthodes basées sur la norme l_2 permet même en cas d'activité ne correspondant pas à des parcelles, d'avoir une solution plus focale.

4.4.2 Sur les données réelles

A partir de l'enregistrement MEG de l'activité corticale du sujet O_1 d'un potentiel évoqué somesthésique, nous avons reconstruit l'activité des sources via la méthode MNE et les deux méthodes faisant intervenir la parcellisation du cortex \mathcal{P}_{O_1} : MNE-PSS et MNE-PC. \mathcal{P}_{O_1} partitionne la surface corticale en aires de profils de connectivité proches obtenus par données de diffusion avec la méthode développée au chapitre 3.

Nous rappelons que la région corticale active lors d'un enregistrement d'un potentiel évoqué somesthésique par choc électrique au niveau du poignet est une zone limitée du cortex dont la position est illustrée sur la figure 4.4. Ainsi, une façon

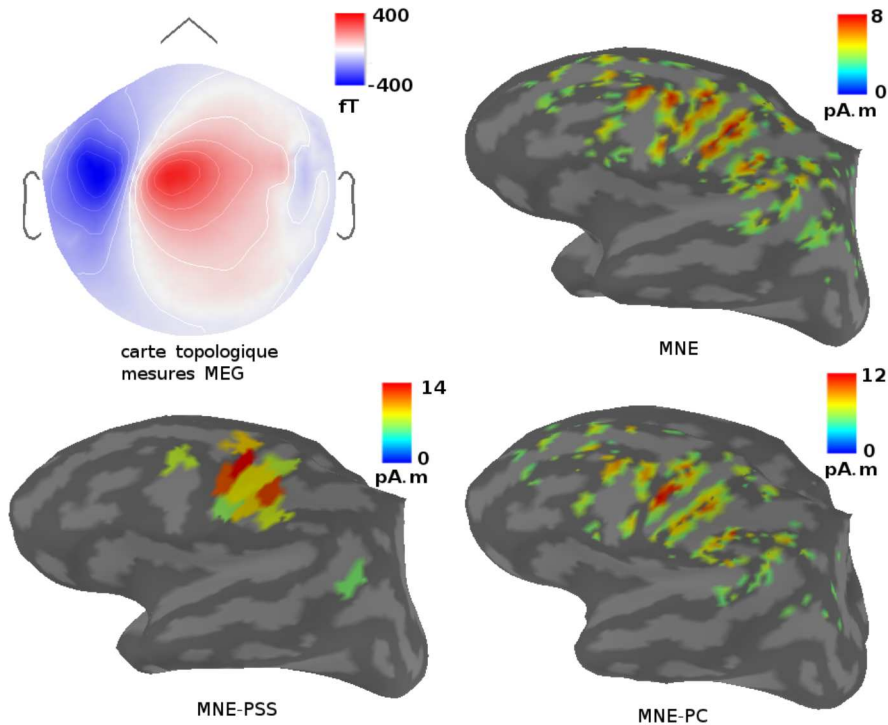


FIG. 4.12: **Reconstruction de l'activité cérébrale lors d'un enregistrement MEG de potentiel évoqué somesthésique.** La solution est seuillée à 40% de la source d'intensité maximale.

d'évaluer nos méthodes consistera à s'assurer du caractère focal de la reconstruction. Nous avons bien conscience que cela n'est du qu'au type d'activité cérébrale à localiser, toutes n'ayant pas cette spécificité focale.

Les résultats avec la méthode MNE-PSS montrent un ensemble compact de parcelles activées. Lorsque l'on ne considère que les sources dont la valeur de reconstruction est supérieure à 40% de la valeur maximale, la frontière entre les sources significativement actives et les autres est nette. On observe également qu'une parcelle est significativement plus active que les autres.

Parcelliser l'espace des sources permet de clairement délimiter des régions actives contrairement à la solution étendue et discontinue caractéristique de la méthode MNE.

La méthode MNE-PC focalise autour d'une petite région active la solution obtenue par MNE. La localisation de cette région correspond à la zone sensorimotrice du poignet. Bien qu'il y ait plus de sources actives que la méthode MNE-PC (voir figure 4.13), ce résultat est celui correspondant le mieux à la zone d'activité atten-

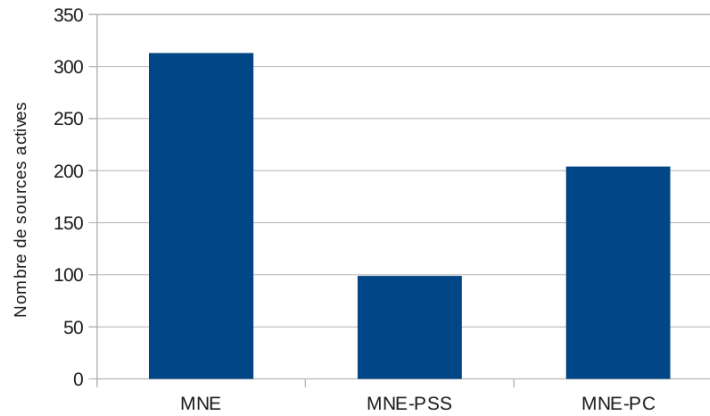


FIG. 4.13: Nombre de sources dont la valeur est supérieure à 40% de la valeur maximale de reconstruction pour les méthodes : MNE, MNE-PSS, MNE-PC appliquées à un enregistrement MEG de PES.

due.

4.4.3 Conclusion

La méthode MNE-PSS permet de délimiter clairement un ensemble de régions actives. La solution est compacte et met en jeu moins de sources que celle produite par MNE. Pour autant, bien que la solution soit moins étendue, un trop grand nombre de parcelles contribue à expliquer les mesures.

Néanmoins, un avantage de cette méthode réside dans la simplicité d'interprétation des résultats. La réduction de l'espace des sources permet de ne considérer que l'activité de quelques centaines de régions contre plusieurs milliers de sources. Ainsi, même si la solution n'est pas parfaite, raisonner en terme de parcelles permet plus facilement de valider les frontières d'une aire active ou de considérer nettement une erreur de localisation. Nous verrons dans le prochain chapitre consacré aux applications cliniques que la possibilité de détecter facilement des erreurs de localisation de données très bruitées permet des analyses innovantes.

La méthode MNE-PC tend à focaliser la solution MNE sans *a priori* de parcimonie. Son principal inconvénient réside dans le fait que deux paramètres de régularisation (λ et μ) doivent être fixés. Cette méthode permet d'obtenir de meilleures solutions que celles par MNE : l'activité reconstruite est plus focale et mieux localisée.

L'utilisation d'informations de parcellisation en aires fonctionnelles pour contraindre le problème inverse MEG permet de reconstruire les sources radiales à la surface du cerveau dont l'activité est peu enregistrée en MEG. Les solutions

sont plus focales. Pour autant ce type de régularisation est fort et la solution a tendance à activer les parcelles entièrement. Ne pouvant pas garantir la validité de la parcellisation quelque soit l'activité cérébrale, il est alors important de travailler avec des parcelles d'une taille réduite afin de limiter les erreurs de reconstruction. La parcellisation via les données de diffusion (dont une méthode a été développée au cours de cette thèse et présentée au chapitre 3) permet d'obtenir de telles régions. Ainsi, le partitionnement de la surface corticale par IRM de diffusion est pertinent pour contraindre spatialement le problème inverse MEG.

Dans le chapitre suivant, les méthodes MNE-PSS et MNE-PC sont appliquées sur des données MEG pour la détection de l'activité corticale à l'origine de pointes épileptiques. Nous étudierons la dynamique de tels signaux sur des mesures moyennés mais aussi essai par essai.

Etude de la dynamique des pointes épileptiques

Contents

5.1	L'épilepsie	106
5.1.1	Introduction	106
5.1.2	Détection et classification automatique des pointes	107
5.2	Reconstruction de l'activité des moyennes de pointes	108
5.2.1	Résultats	108
5.2.2	Discussion	113
5.3	Étude de la propagation d'une pointe épileptique	115
5.3.1	Pourquoi étudier les pointes individuellement ?	115
5.3.2	Méthode	116
5.3.3	Résultats	116
5.3.4	Conclusion	119
5.4	Conclusion	121

Cette thèse s'est déroulée en collaboration avec le service de neurophysiologie clinique du CHU de la Timone à Marseille dirigé par le Professeur Chauvel. Ce centre est spécialisé dans le traitement chirurgical de l'épilepsie et a accès à une machine MEG. Ainsi, en collaboration avec le CRMBM pour les images IRM, nous avons eu accès à une base de données contenant des mesures MEG, des images d'IRM anatomique et de diffusion chez trois patients.

Ce chapitre porte sur la reconstruction de l'activité cérébrale de pointes épileptiques de l'un d'entre eux à partir d'enregistrements MEG. La section 5.1 présente dans les grandes lignes l'épilepsie et la classification de pointes épileptiques. Ces algorithmes nous sont utiles pour moyenniser les pointes en vue de les reconstruire avec les méthodes présentées au chapitre précédent. Les résultats de reconstruction de pointes moyennées font l'objet de la section 5.2. Enfin, la section 5.3 propose une méthodologie basée sur MNE-PSS pour étudier la propagation de pointes isolées.

5.1 L'épilepsie

5.1.1 Introduction

L'épilepsie est un syndrome neurologique qui atteint 40 millions de personnes dans le monde. Elle est caractérisée par des crises de perte de contrôle récurrentes. Celles-ci sont causées par des "décharges électriques" provenant des cellules cérébrales qui se propagent dans le cortex. L'intensité des crises varie, allant d'absences légères aux convulsions totales. Chez certains malades une tumeur ou une anomalie des vaisseaux sanguins sont à l'origine de l'épilepsie, mais dans la plupart des cas la cause organique n'est pas évidente.

Si les patients ont des crises fréquentes qui les rendent incapables de travailler, un traitement par médicaments leur est prescrit par un neurologue afin de réduire les symptômes. Toutefois, ces derniers sont inefficaces chez certains sujets dits *pharmaco-résistants*. Il est alors envisagé une opération chirurgicale.

Lors de cette intervention, le neurochirurgien retire la (ou les) zones(s) épileptogène(s), c'est à dire la (ou les) régions du cortex à l'origine de l'anomalie électrique. Pour cela, les médecins doivent localiser précisément le foyer épileptogène et les zones adjacentes qui ne doivent pas être endommagées au risque d'altérer certaines fonctions. Il s'agit donc d'établir le réseau de propagation de l'épilepsie.

Cette investigation se fait la plupart du temps par IRM, étude sémiologique et en EEG, modalité permettant l'enregistrement de l'activité cérébrale du patient en temps réel durant des heures, voire des jours. Les neurologues, par l'analyse des signaux obtenus, sont capables de déceler des anomalies liées à l'épilepsie. Elles sont essentiellement de deux types :

1- Les **crises épileptiques**. Elles sont observables dans le signal et au niveau du comportement du patient.

2- Les **pointes épileptiques** ou **pointes intérieures** sont des événements sans manifestation clinique apparente mais beaucoup plus fréquentes que les crises. Ils prennent la forme d'oscillations rapides de forte amplitude dans le signal (voir figure 5.1). Ils sont d'une durée de l'ordre de la centaine de millisecondes et sont non prévisibles. Leur analyse est souvent possible après quelques minutes d'enregistrement, ainsi elles sont mesurables en MEG dont le temps d'enregistrement ne peut pas durer plusieurs heures étant donné le peu de mobilité qui incombe à cette modalité.

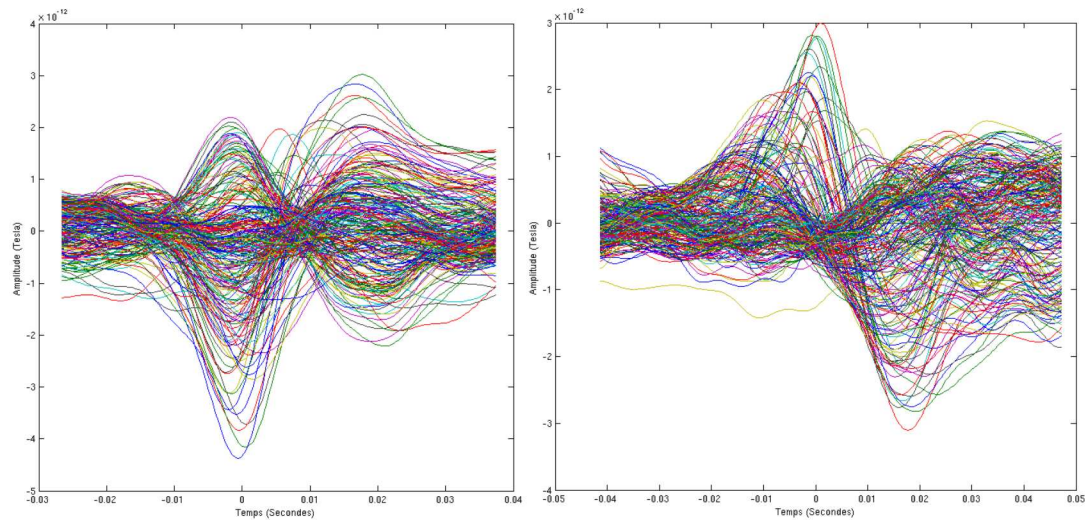


FIG. 5.1: Deux exemples de pointes épileptiques mesurées en MEG.

5.1.2 Détection et classification automatique des pointes

Les premiers événements de type pointe épileptique ont été identifiés grâce à des mesures EEG au début des années 30 (Gibbs 1935). Les pointes épileptiques ne sont pas seulement utilisées pour confirmer un diagnostic mais peuvent orienter la localisation du foyer épileptique (Rougier 1995)(Badier 1995) (zone limitée du cerveau à l'origine de l'activité anormale).

En général, le neurologue lit un enregistrement et cherche à isoler le plus grand nombre de pointes. Ce travail est fastidieux et coûteux en temps. Ainsi, des détecteurs automatiques de pointes ont-ils été mis au point dans les logiciels utilisés par ces derniers (notamment dans BESA¹ : Brain Electrical Source Analysis). De tels algorithmes ne font pourtant pas parti de la routine clinique mais sont plutôt utilisés dans le cadre de la recherche.

¹www.besa.de/

Afin d'augmenter le rapport signal sur bruit des mesures et pouvoir reconstruire l'activité corticale via un problème inverse, une stratégie simple consiste à moyenner plusieurs événements marqués comme étant des pointes épileptiques. Pour cela, il faut s'assurer que ces événements sont similaires ou suffisamment similaires pour en faire la moyenne. Les algorithmes de classification des pointes épileptiques sur un critère de similarité ou de ressemblance répondent en partie à cette problématique.

Ces algorithmes possèdent deux étapes principales. D'abord l'extraction de caractéristiques telles que l'amplitude, la largeur temporelle, le contenu spectral ou la décomposition en ondelettes du signal permet de résumer chaque pointe. Ensuite, l'étape de classification partitionne les pointes en utilisant uniquement les caractéristiques retenues. Les pointes appartenant à un même groupe sont alors considérées comme similaires.

Dans cette thèse, nous avons classifié les pointes du sujet O_3 enregistrées en MEG avec un algorithme développé au sein de l'équipe INSERM, UMR 1106, du CHU de la Timone. La méthode basée sur le local FDR (*False Discovery Rate*) n'est pas encore publiée. La figure 5.2 illustre un résultat de classification en cinq classes. La classe 2 comprend seize événements qui sont considérés comme du bruit de par leur faible activité. La classe 5 ne contenant qu'un seul événement, ce dernier n'a pas fait l'objet d'une analyse. Les classes 1, 3 et 4 rassemblent en trois groupes des pointes épileptiques. La classe 1 comprend cinq événements, la classe 3 comprend quatre événements et la classe 4 est composée de sept événements.

5.2 Reconstruction de l'activité des moyennes de pointes

Les pointes épileptiques sont classifiées en trois groupes différents numérotés 1, 3 et 4 (voir figure 5.2). Pour chacun de ces groupes, les pointes sont marquées à un temps $t = 0$ (trait en pointillés verts de la figure 5.2) qui correspond à l'instant où les pointes d'une même classe sont les plus semblables à travers les essais. Après avoir filtré entre 1 et 70 Hertz l'ensemble des pointes, nous avons calculé la moyenne entre celles appartenant à un groupe similaire.

Nous avons ainsi reconstruit l'activité cérébrale sur la moyenne entre les événements d'une même classe avec les méthodes MNE, MNE-PSS et MNE-PC décrites respectivement aux sections 4.1.2, 4.2 et 4.3.

5.2.1 Résultats

Alors que dans le chapitre précédent nous avons étudié l'apport d'une contrainte de parcellisation par IRM de Diffusion au problème inverse MEG dans le cas de reconstruction statique (à un instant donné), ici nous avons également

5.2. RECONSTRUCTION DE L'ACTIVITÉ DES MOYENNES DE POINTES109

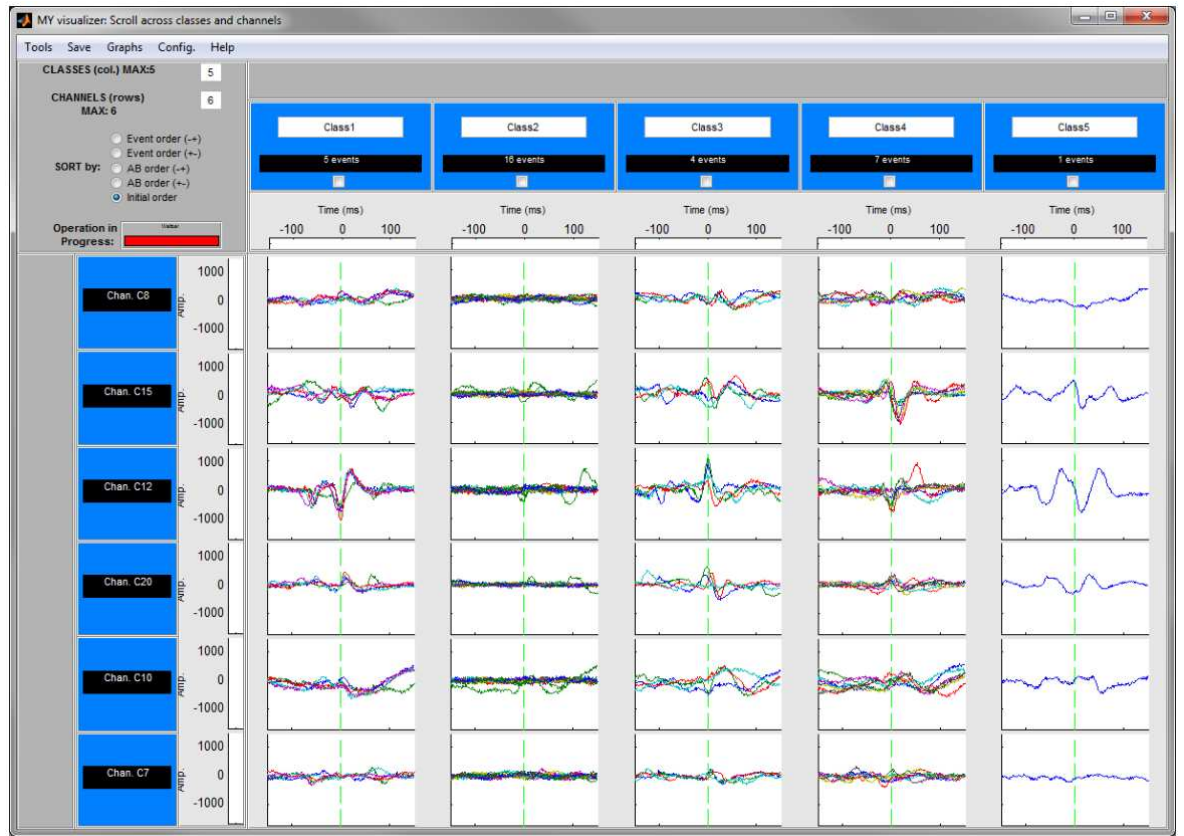


FIG. 5.2: **Détection et classification de pointes épileptiques à partir des données MEG.** Les résultats de classification de pointes ainsi que la figure nous sont fournis par l'INSERM, UMR 1106.

cherché à évaluer ces méthodes dans un cas dynamique. La reconstruction par MNE, MNE-PSS et MNE-PC est alors présentée à plusieurs instants de fortes activités.

Sur la moyenne des pointes de la classe 1

La figure 5.3 illustre les résultats de reconstruction de l'activité corticale à partir de la moyenne des enregistrements MEG des pointes partitionnées dans le groupe 1 à trois instants différents : $t_0 = -19.4$, $t_1 = 0$ et $t_2 = 18.7ms$ (instants associés à une forte intensité au niveau des capteurs).

Sur les trois échantillons de temps, la méthode standard MNE ne permet de définir que de manière très vague la région active. De plus, seules les sources dites tangentiellles sont activées. En comparaison, les méthodes MNE-PSS et MNE-PC

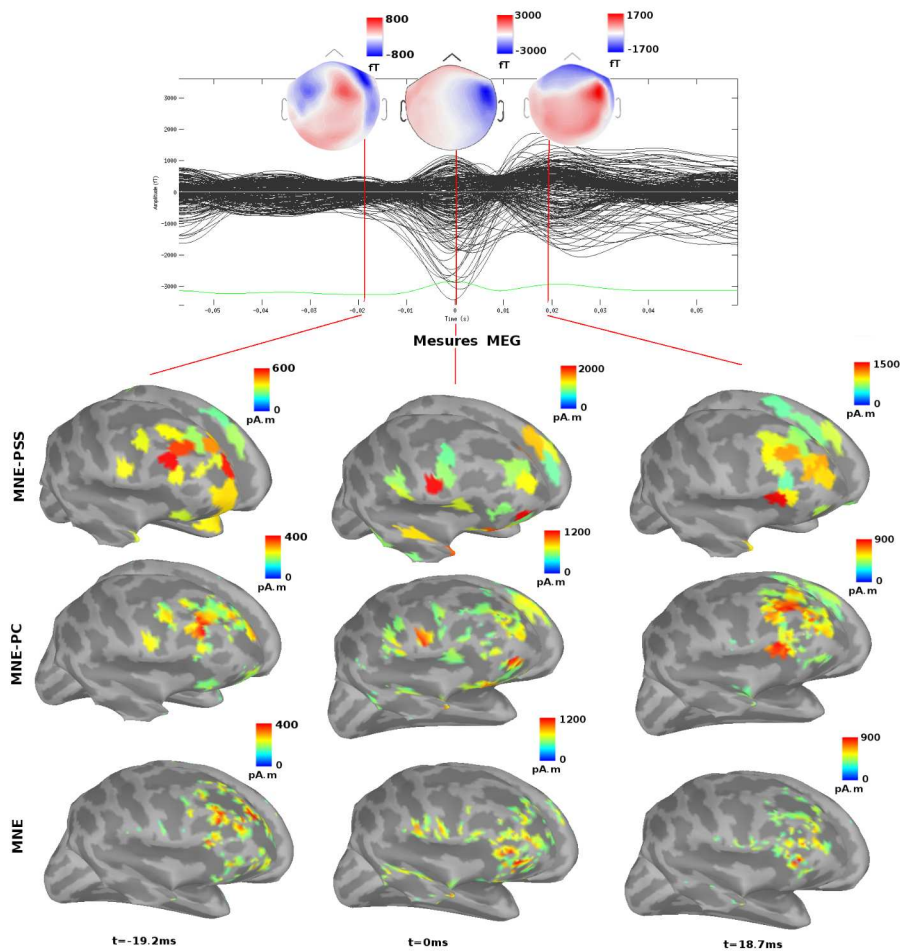


FIG. 5.3: Reconstruction sur la moyenne des pointes de la classe 1 (aux instants $t_0 = -19.4$, $t_1 = 0ms$ et $t_2 = 18.7ms$.)

révèlent clairement une ou plusieurs régions actives et les sources radiales à la surface du cerveau participent à la solution.

Au temps t_0 , on observe que la méthode MNE-PSS, qui localise l'activité sur un espace de sources parcellisé, focalise celle-ci sur trois parcelles plus actives (en rouge sur la figure 5.3), toutes situées entre la partie centrale et la zone antérieure latérale du lobe frontal. La méthode MNE-PC propose une solution dont l'activité principale est placée aux mêmes endroits qu'avec la méthode MNE-PSS.

Au temps t_1 , sur la solution proposée par la méthode MNE-PSS, deux parcelles sont particulièrement plus actives. La figure 5.4 montre également la reconstruction à cet instant en illustrant via un zoom la parcellisation de l'espace des sources.

5.2. RECONSTRUCTION DE L'ACTIVITÉ DES MOYENNES DE POINTES111

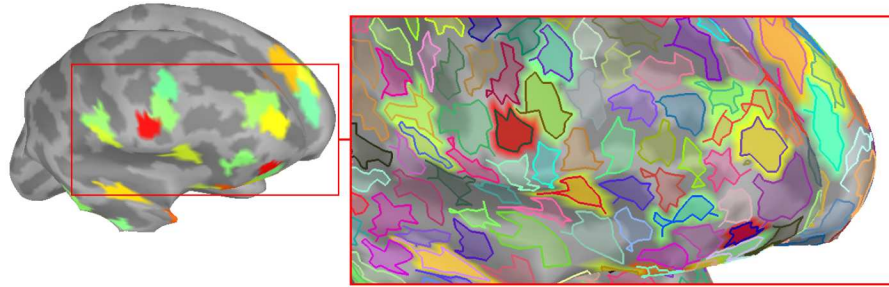


FIG. 5.4: **Reconstruction de la moyenne des pointes de la classe 1 à $t = 0$ avec un zoom (encadré en rouge) sur l'espace des sources parcellisé**

On observe bien une activité contrainte par les parcelles obtenues par traitement des données de diffusion. A cet instant, une région active est située sur la partie postérieure du lobe frontal droit, l'autre sur la zone antérieure/ventral du même lobe. Cette activité correspond à celle reconstruite avec MNE-PC. Néanmoins, la méthode MNE-PSS révèle une activation avec des valeurs plus faibles au niveau des parcelles du lobe temporal droit. Cette activité n'est pas présente sur la solution MNE-PC. Il pourrait s'agir d'une erreur de reconstruction due à du bruit ou à une interférence dans la matrice de gain.

Au temps t_2 , on observe avec MNE, MNE-PSS et MNE-PC, que la solution est regroupée sur la partie antérieure du lobe frontal droit. La solution proposée par MNE-PSS est composée d'une parcelle particulièrement active. Celle proposée par MNE-PC active la même aire mais également une seconde, placée légèrement plus au dessus, avec la même intensité.

De ces observations, il semblerait que les pointes épileptiques de la classe 1 aient pour origine la partie centrale du lobe frontal droit, qu'elles se propagent vers la zone postérieure du même lobe pour revenir vers sa partie antérieure.

Afin d'éviter une surcharge de figures dont l'analyse est similaire d'une reconstruction à l'autre, nous ne présenterons plus les solutions produites par MNE qui manquent clairement de lisibilité.

Sur la moyenne des pointes de la classe 3

La figure 5.5 montre les solutions produites par les méthodes MNE-PSS et MNE-PC aux temps $t_0 = -12.8$, $t_1 = 0$ et $t_2 = 21.4 ms$ à partir de la moyenne sur quatre pointes classifiées dans le groupe 3.

Aux trois instants étudiés, les parcelles les plus actives par la méthode MNE-PSS correspondent aux régions les plus actives par MNE-PC. Il est tout de même à noter que la solution proposée par MNE-PSS contient des parcelles actives au

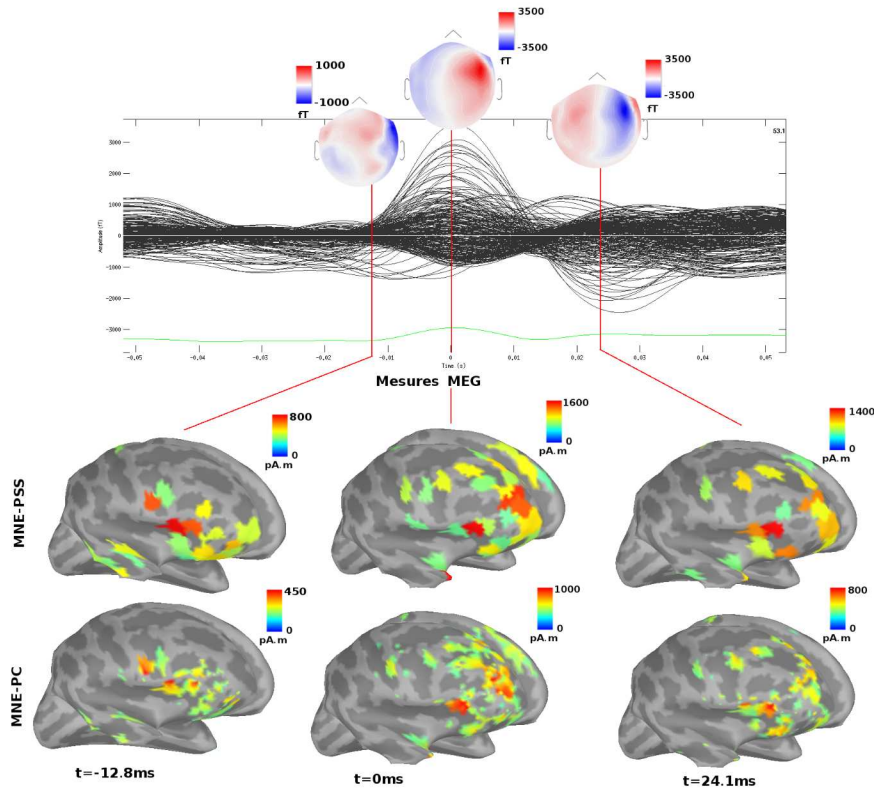


FIG. 5.5: **Reconstruction sur la moyenne des pointes de la classe 3** (aux instants $t_0 = -12.8$, $t_1 = 0$ et $t_2 = 21.4$ ms.)

niveau du lobe temporal droit, ce qui ne correspond pas à la solution de MNE-PC.

A t_0 , on observe qu'avec les deux méthodes les régions corticales actives se trouvent dans la partie centrale et postérieure du lobe frontal droit. A t_1 , l'activité se propage vers la zone antérieure du lobe. A t_2 , on observe que l'activité ressemble à t_1 avec moins d'activité tout à l'avant du lobe frontal droit.

La propagation des pointes classifiées dans le groupe 3 semble s'effectuer de la partie latérale postérieure à la partie latérale antérieure du lobe frontal droit, ce qui diffère du résultat sur les pointes classifiées dans le groupe 1.

Sur la moyenne des pointes de la classe 4

La figure 5.6 présente les résultats issus des méthodes MNE-PSS et MNE-PC sur la moyenne des sept pointes de la classe numéro 4.

Les résultats sur l'espace de sources parcellisé (MNE-PSS) sont comparables

5.2. RECONSTRUCTION DE L'ACTIVITÉ DES MOYENNES DE POINTES113

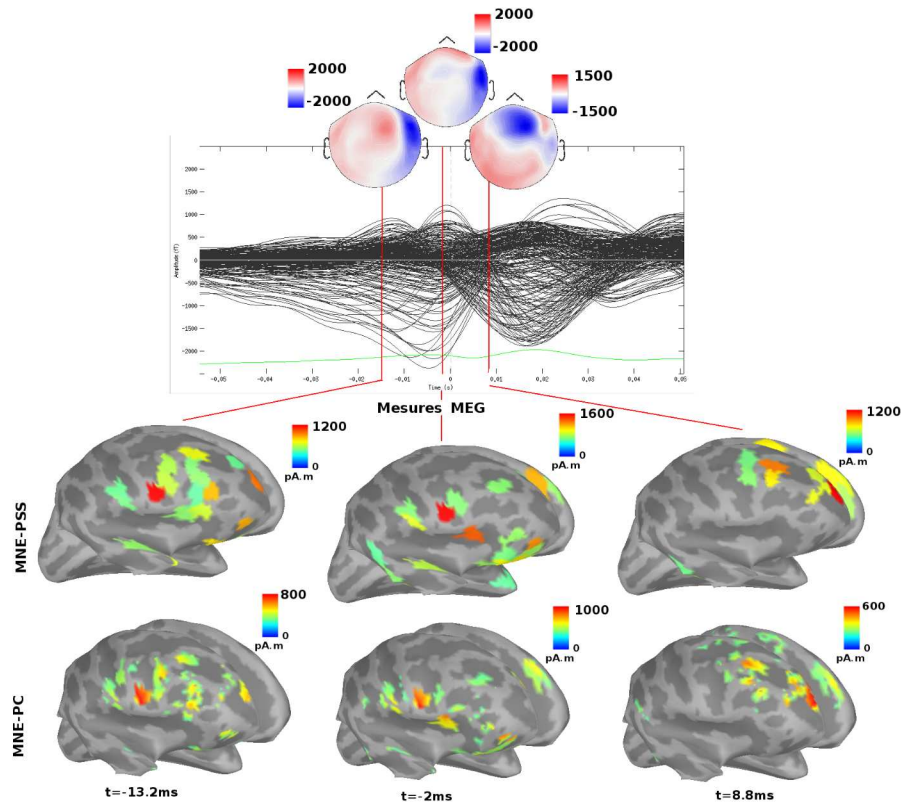


FIG. 5.6: **Reconstruction sur la moyenne des pointes de la classe 4** (aux instants $t_0 = -13.3$, $t_1 = -2$ et $t_2 = 8.8\text{ms}$.)

avec ceux de la méthode MNE-PC : pour chaque localisation, les mêmes régions sont activées. A t_0 , l'activité corticale est focalisée au niveau du lobe frontal droit postérieur. A t_1 , une seconde région s'active un peu plus à l'avant du même lobe. A t_3 , seule la zone antérieure du lobe frontal est active.

L'étude à plusieurs instants de forte activité sur la moyenne des pointes de la classe 4 montre que ces dernières se propagent de la zone latérale postérieure à la zone latérale antérieure du lobe frontal droit.

5.2.2 Discussion

Les solutions obtenues avec les méthodes contraintes par parcellisation corticale (MNE-PSS et MNE-PC) permettent de délimiter des régions de fortes activités dans le cas d'étude de pointes épileptiques. Avec MNE, les sources radiales à la surface du cerveau ne sont pas reconstruites et l'ensemble des sources actives est très diffus.

De plus, alors qu'avec MNE-PSS et MNE-PC il est possible d'étudier la dynamique de propagation des pointes car à différents instants les régions actives sont localisées sur différentes zones corticales, avec MNE la solution est trop imprécise.

Les méthodes MNE-PSS et MNE-PC produisent des solutions cohérentes l'une par rapport à l'autre. En effet les régions actives sont localisées aux mêmes endroits. Pour autant, on note sur certaines reconstructions une activité au niveau du lobe temporal droit uniquement avec la méthode MNE-PSS. Alors que cette dernière délimite nettement les frontières de l'activité, la méthode MNE-PC nuance plus la solution au sein d'une seule parcelle. Ceci permet de visualiser l'ensemble des régions actives avec plus de cohérence entre deux parcelles proches et ainsi mieux évaluer l'évolution générale de l'activité cérébrale dans le temps.

Avec les méthodes MNE-PSS et MNE-PC, la reconstruction de la moyenne des pointes des trois classes met en évidence un nombre restreint de régions actives comme les parties latérales postérieures, centrales et antérieures du lobe frontal droit. Au cours du temps, l'ordre dans lequel ces aires sont activées diffère d'une classe de pointes à l'autre.

Les résultats obtenus nous permettent de localiser l'activité des pointes épileptiques du patient O_3 à différents instants. Pour autant, l'analyse de la propagation n'est pas facile. Celle que nous proposons peut être erronée par plusieurs facteurs :

- il est difficile de s'assurer qu'entre deux instants de forte activité (au niveau des capteurs), la pointe ne se propage pas dans d'autres régions. Il s'agit donc de penser autrement l'étude de la propagation de pointes.

- le fait de travailler sur une moyenne entre des pointes pose un problème malgré son avantage de réduction du rapport signal sur bruit. En effet, même si l'algorithme de classification permet d'améliorer, par rapport à un marquage à la main, la délimitation des fenêtres temporelles sur lesquelles moyenner les essais, plus on s'éloigne de $t = 0$, instant où les pointes sont les plus semblables entre les essais au sein d'une classe, plus les événements diffèrent. Toutes les pointes, même si elles partagent les mêmes caractéristiques pour la classification, n'ont pas forcément la même dynamique de propagation. Il devient alors évident que l'étude de la propagation de pointes épileptiques est plus pertinente au travers de l'analyse d'un essai isolé.

C'est à partir de ces constatations que nous avons développé une méthode d'analyse de la propagation d'une seule pointe épileptique. Celle-ci est proposée à la section suivante.

5.3 Étude de la propagation d'une pointe épileptique

5.3.1 Pourquoi étudier les pointes individuellement ?

La localisation de l'activité corticale à l'origine d'une pointe épileptique est une information importante qui peut donner des indices au neurologue sur la localisation du foyer épileptique ou sur l'origine des symptômes d'un patient. De plus, les pointes ont des propagations variables. La façon dont chacune se propage informe le neurologue sur les différentes régions corticales affectées par la maladie lorsque cet évènement se produit (Rougier 1995)(Tanaka 2010). Le but de cette étude est de fournir des outils permettant de mettre en avant ces deux types d'informations (origine et propagation d'une pointe isolée). La méthodologie est la conséquence de discussions avec des cliniciens du service de neurophysiologie qui voulaient obtenir échantillon de temps par échantillon de temps la cartographie fonctionnelle d'une pointe épileptique.

Etant donné le mauvais rapport signal sur bruit, la localisation de l'activité corticale en MEG se fait le plus souvent sur la moyenne d'essais de même type. Ceci est un réel problème dans l'étude de la propagation des pointes épileptiques car même si elles ont les mêmes caractéristiques, chacune d'elle peut avoir une dynamique de propagation ou une origine différente. Ainsi, comme on l'a vu à la section précédente, il est possible de moyenniser les pointes sur une fenêtre autour d'un instant particulier au moment où elles sont les plus semblables. Pour autant, plus on s'éloigne dans le temps de ce point de moyennage idéal, plus les essais vont être différents du fait qu'une pointe ait une dynamique de propagation qui lui est propre.

La solution que nous proposons dans cette section pour étudier la propagation d'une seule pointe peut être étendue à la propagation de la moyenne de pointes de même classe. Pour autant, il faut garder à l'esprit que chaque pointe étant différente, cette moyenne fait perdre de l'information en ce qui concerne la propagation.

Il va donc falloir proposer une méthode de régularisation assez forte pour reconstruire l'activité cérébrale correspondant à une seule pointe sans avoir à faire de moyennes entre les essais. Nous avons fait le choix d'une régularisation basée sur la parcellisation de l'espace des sources par IRM de Diffusion. Le résultat issu de la méthode MNE-PSS présenté au chapitre précédent se résume à savoir si telle ou telle région corticale est activée en chaque instant. Cependant, étant donné que notre signal non moyenné contient beaucoup de bruit, la technique que nous proposons peut produire des faux positifs en activant des régions qui ne le devraient pas. Pour autant, la simplicité du résultat sous forme d'activation de régions permet de détecter de façon évidente ces faux positifs, et ainsi de discerner avec clarté la tendance générale de propagation de la pointe.

5.3.2 Méthode

Reconstruction de l'activité corticale

L'activité d'une pointe est reconstruite via la méthode MNE-PSS. Celle-ci est décrite à la section 4.2. Il en résulte une activité cérébrale définie sur un espace de sources parcellisé par IRM de Diffusion.

Étude de la propagation d'une pointe

L'étude de la propagation d'une pointe épileptique consiste à déterminer pour chaque échantillon de temps t les aires corticales actives. Nous appellerons \mathcal{S}_t l'ensemble de ces aires.

Pour chaque échantillon de temps t , t définit sur une fenêtre temporelle comprenant l'ensemble du signal, nous calculons la puissance $Q_{p,t}$ de chaque aire corticale p de la parcellisation \mathcal{P} d'une fenêtre glissante $[t - \alpha, t + \alpha]$:

$$Q_{p,t} = \sum_{i=t-\alpha}^{t+\alpha} |s(p,i)|^2 \quad (5.1)$$

L'ensemble des aires \mathcal{S}_t à l'origine de l'activité cérébrale pour chaque échantillon de temps t est donc :

$$\mathcal{S}_t = \{p : Q_{p,t} > F * \max_p(Q_{p,t})\} \quad (5.2)$$

avec F un pourcentage à fixer.

5.3.3 Résultats

Dans cette section, nous avons continué l'étude de la localisation des pointes du patient O_3 . Ainsi, les résultats portent sur la reconstruction de deux pointes isolées par classe de pointes provenant de l'algorithme de classification de pointes. Nous étudions donc ici la propagation de six pointes.

Nous avons choisi de fixer F à 80%, ainsi nous considérons une aire comme significativement active à un temps t fixé si sa puissance est supérieure à 80% de la plus grande puissance parmi toutes les aires.

Pour chacune des six pointes épileptiques étudiée, les résultats sont présentés sous une représentation graphique qui expose l'activité des aires corticales à l'origine de la pointe en fonction du temps. Les aires sont représentées comme ayant une activité nulle lorsqu'elles ne sont pas significatives. Seules les aires ayant une activité significative au moins une fois dans la fenêtre d'intérêt sont représentées. La ligne verticale rouge représente le début d'analyse de la propagation de la pointe. Nous nous sommes attaché à commencer cette analyse en début de pointe et non avant car notre méthode considère les parcelles les plus actives sur un échantillon de

temps. Il ne faut donc pas s'attendre à n'avoir aucune aire active avant la pointe. Cette méthodologie ne permet en aucun cas de déterminer l'origine d'une pointe. Par contre, connaissant cet origine, elle est capable de déterminer les parcelles participant à son activité et d'analyser sa propagation spatiale.

Reconstruction de deux pointes isolées de la classe 1

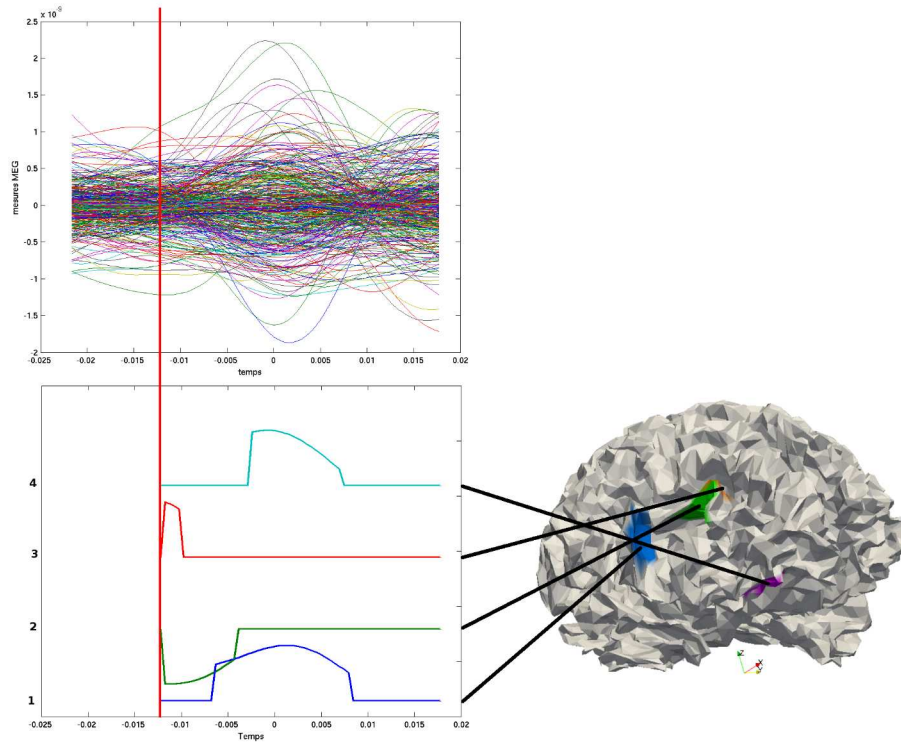


FIG. 5.7: **Reconstruction d'une pointe isolée de la classe 1.** La figure du dessus illustre les signaux moyennés en fonction du temps. La représentation graphique du dessous représente l'activité des parcelles actives sur la fenêtre de temps d'intérêt. Lorsqu'une parcelle ne participe pas à l'activité (c'est à dire que sa puissance sur un échantillon de temps est inférieure à 80% de la puissance maximale), la courbe associée est égale à 0, sinon elle est égale à sa valeur de reconstruction par MNE-PSS. La ligne verticale rouge représente le début d'analyse de la propagation de la pointe.

Les figures 5.7 et 5.8 décrivent le déroulement temporel des parcelles significativement actives de deux pointes isolées de la classe numéro 1. Le premier événement illustré par la figure 5.7 compte quatre parcelles actives. Le second illustrée par la figure

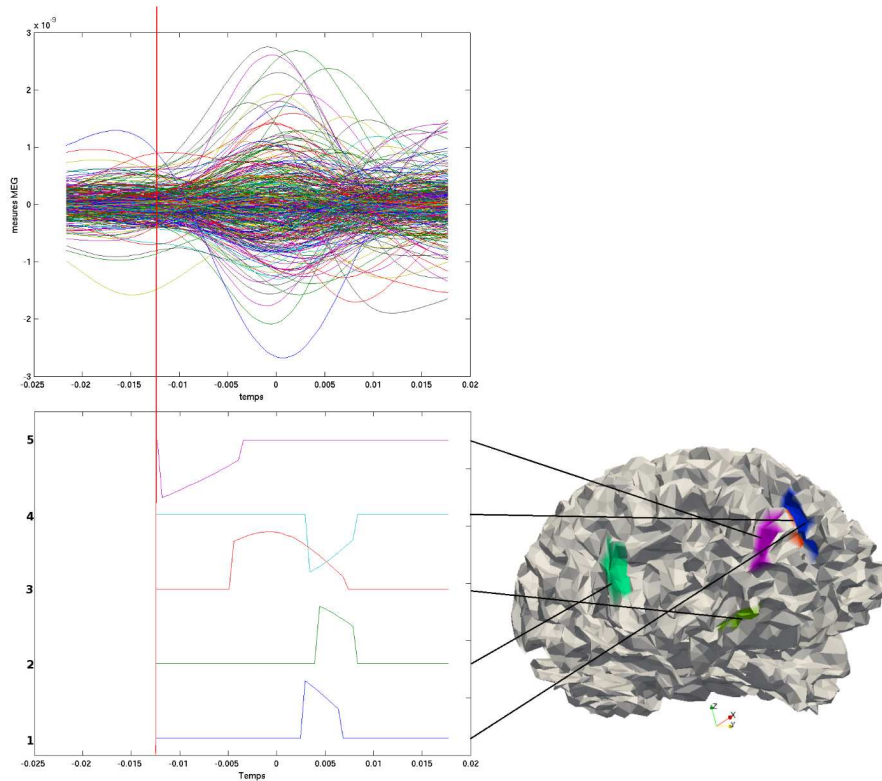


FIG. 5.8: Reconstruction d'une pointe isolée de la classe 1.

5.8 en compte cinq dont deux similaires à la première pointe.

On observe sur la figure 5.7 que la pointe a pour origine le milieu du lobe temporal droit et se propage d'abord vers l'arrière puis vers l'avant du même lobe. Entre les instants $t_1 = -5ms$ et $t_2 = 5ms$, deux parcelles de l'arrière et l'avant du lobe frontal droit sont activées simultanément.

La pointe correspondant à la figure 5.8 a pour origine l'avant du lobe frontal droit. Elle semble se propager via la partie inférieure du lobe frontal (aire commune à la première pointe) pour finir à l'arrière de celui-ci, tout en restant activé près de l'origine.

Reconstruction de deux pointes isolées de la classe 3

Les figures 5.9 et 5.10 illustrent l'analyse de la propagation de deux pointes isolées de la classe 3.

La pointe associée à la figure 5.9 est composé de quatre régions actives. Elle se propage de l'arrière vers le milieu du lobe frontal excepté une activation en début

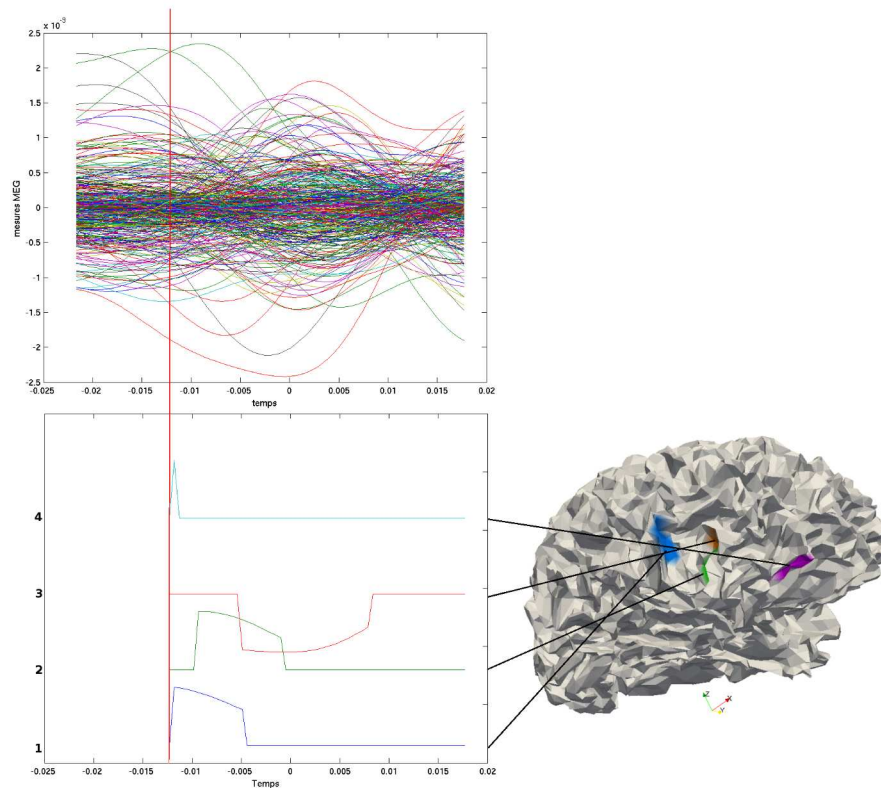


FIG. 5.9: **Reconstruction d'une pointe isolée de la classe 3**

d'activité de très courte durée à l'avant du lobe frontal. On retrouve exactement ce même schéma sur la seconde pointe de la classe 3 étudiée.

Reconstruction de deux pointes isolées de la classe 4

La pointe classifiée dans la classe 4 et associée à la figure 5.11 a pour origine l'arrière du lobe frontal et se propage vers l'avant du même lobe en passant par sa partie inférieure. La figure 5.12 qui est associée à la seconde pointe de cette même classe a trois parcelles actives en commun avec la première pointe. Mais l'ordre dans lequel les régions s'activent et le temps de propagation de chacune des parcelles sont différentes.

5.3.4 Conclusion

Cette méthode développée pour l'étude de la propagation d'une pointe sur un espace de sources parcellisé permet de simplifier l'analyse des résultats. La

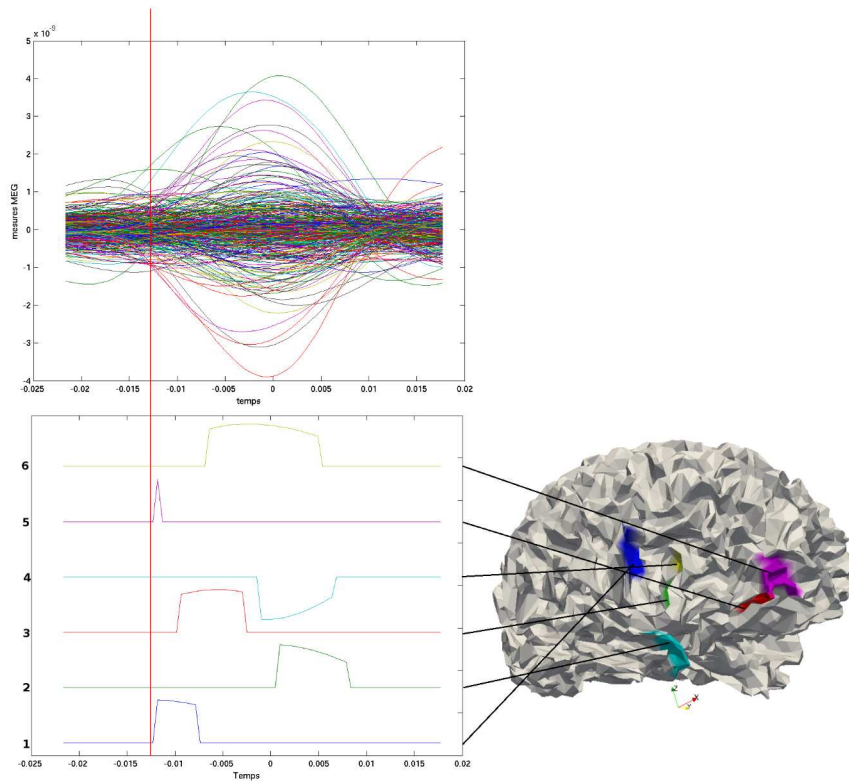


FIG. 5.10: **Reconstruction d'une pointe isolée de la classe 3**

représentation graphique du décours temporel des aires corticales permet :

1- de voir les aires les plus actives à un instant donné. Typiquement lors de l'étude d'une pointe, l'origine de celle-ci étant de beaucoup plus faible amplitude qu'au moment du pic d'activité, son activité est peu discernable.

2- de raisonner en termes de parcelles actives. Cela permet de définir des frontières nettes, de simplifier l'analyse. Cela permet également de mettre en avant des aires qui s'activent régulièrement au travers de essais.

L'analyse des résultats montre que la propagation est différente suivant les pointes. Bien que la plupart des aires activées soient identiques, l'ordre dans lequel elles le sont est différent.

Au travers de l'activité cérébrale engendrée par les pointes isolées, la méthode proposée met en avant le fait que ce sont souvent les mêmes régions qui s'activent d'un essai à l'autre. On peut donc en conclure que ce qui caractérise une pointe épileptique isolée est l'ordre dans lequel les parcelles s'activent et pour chacune d'elles leur temps d'activation; mais l'ensemble des régions actives caractérise

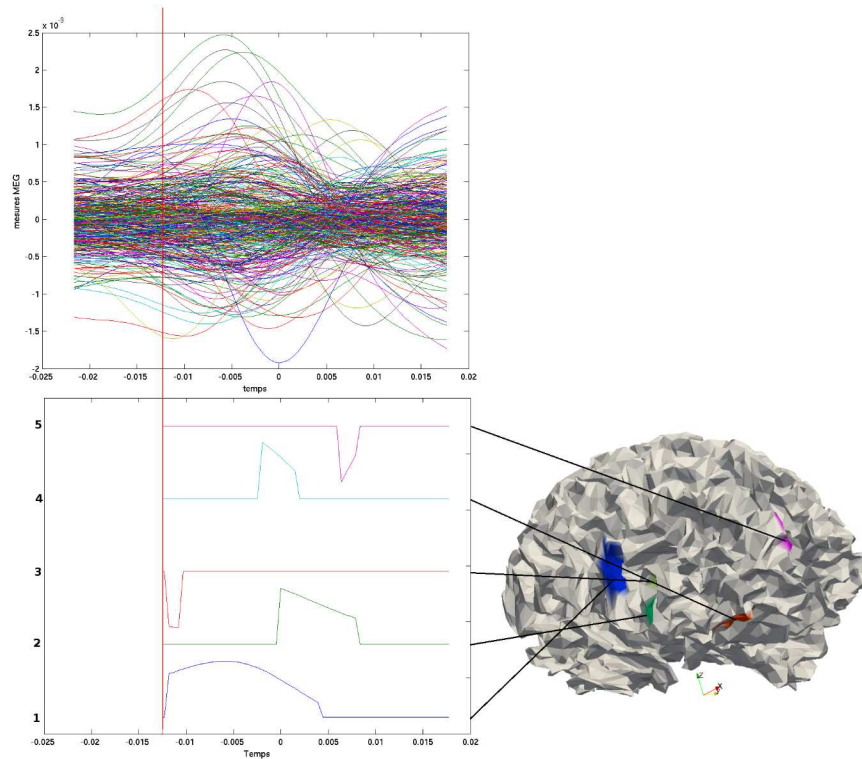


FIG. 5.11: Reconstruction d'une pointe isolée de la classe 4.

l'anomalie de type pointe dans les signaux MEG liés à l'épilepsie.

5.4 Conclusion

Dans cette section, nous avons appliqué nos méthodes de reconstruction de sources contraintes par parcellisation du cortex par IRM de Diffusion présentées au chapitre précédent sur des enregistrements de pointes épileptiques.

Afin d'améliorer le rapport signal sur bruit, les essais sont moyennés au moyen des algorithmes de détection et de classification automatique de pointes. Ainsi, l'ensemble des pointes détectées du patient O_3 a été partitionné en trois classes, produisant ainsi trois signaux moyennés.

Leur reconstruction via la méthode MNE ne permet pas d'étudier la dynamique spatiale de l'activité cérébrale. La solution est trop imprécise pour évaluer des différences de localisation d'un instant à un autre.

Les méthodes MNE-PSS et MNE-PC révèlent des zones actives plus nettement et des différences d'un échantillon de temps à l'autre. Il devient alors possible de

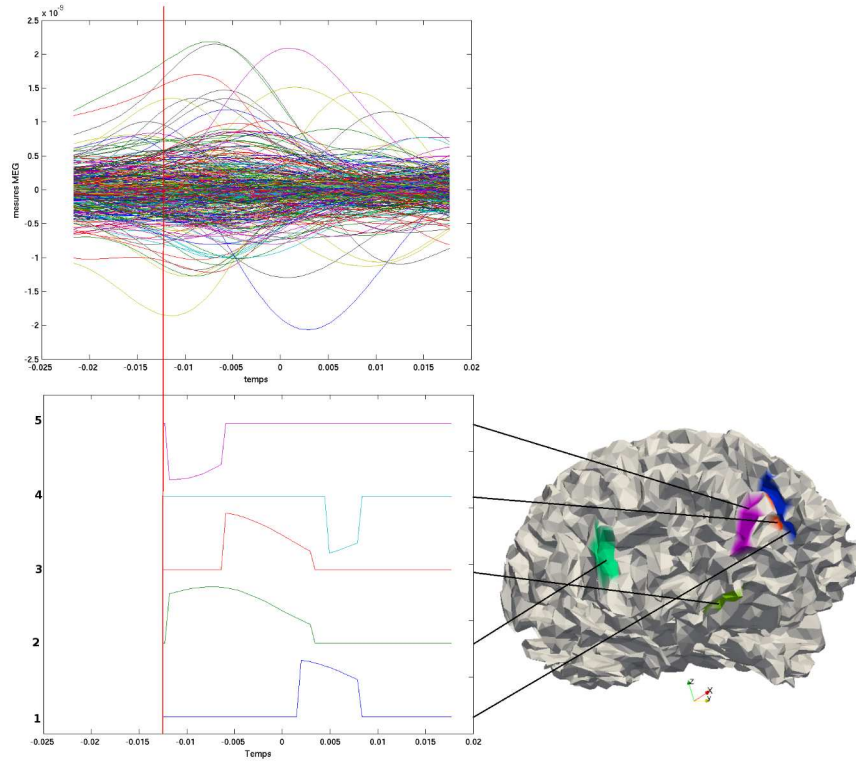


FIG. 5.12: Reconstruction d'une pointe isolée de la classe 4.

discerner pour chaque type de pointe la dynamique de propagation. Les résultats montrent une activité localisée sur plusieurs régions du lobe frontal droit.

Néanmoins cette analyse révèle qu'il est difficile d'étudier la propagation de la moyenne entre des pointes du fait qu'elles aient des temps de propagation caractéristiques. Ainsi les échantillons de temps choisis pour visualiser le signal ne sont pas forcément les plus significatifs.

Nous avons alors établi une méthode d'étude de la propagation d'une pointe isolée via les parcelles (et l'espace de toutes les sources) afin de clarifier l'analyse. Cela nous permet de mettre en avant le fait qu'un groupe de parcelles constant aux travers des essais caractérise l'ensemble des pointes mais que pour autant chacune d'elles, même au sein d'une même classe, a une dynamique de propagation qui lui est propre.

Notons que la méthode de reconstruction utilise une parcellisation du cortex en aires de connectivité anatomique proche via les données de diffusion. Une des perspectives de ce travail d'étude de propagation de pointes serait d'étudier le réseau anatomique connectant les aires corticales actives.

Les méthodes présentées dans cette section peuvent être appliquées avec des enregistrements provenant de mesures d'EEG. Il serait d'ailleurs intéressant de comparer les résultats provenant des deux modalités d'imagerie. De plus, de par la meilleure ergonomie lors d'enregistrements en EEG, il est possible de mesurer l'activité cérébrale au moment d'une crise épileptique. La méthode présentée dans cette thèse à la section 5.3 appliquée à ce type de signal caractéristique de l'épilepsie permettrait d'analyser avec efficacité et clarté la propagation de la crise et de détecter son origine.

Conclusion

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à la régularisation du problème inverse MEG par IRM de Diffusion. Plus précisément, nous avons d'abord cherché à partitionner la surface corticale en aires partageant la même connectivité anatomique. Ensuite, nous avons intégré cette contrainte spatiale à la reconstruction de sources à partir d'enregistrements MEG. Le premier chapitre porte sur l'organisation structurelle et fonctionnelle du cerveau humain et les techniques d'imagerie non invasives permettant de l'étudier. Afin de présenter le contexte dans lequel se situent nos contributions, le second chapitre établit un état de l'art des méthodes de reconstruction de sources sur une surface corticale (modèle de sources distribuées) et met en avant les problématiques liées à ces techniques. L'acquisition des données, les modèles de diffusion et les techniques de tractographie permettant de reconstruire la connectivité anatomique via l'IRM de Diffusion y sont ensuite décrites. Le chapitre 3 explique le lien qui existe entre la structure du cerveau et la fonction cérébrale rendant pertinent une parcellisation du cortex. Nous poursuivons par une revue de littérature des méthodes de partitionnement d'aires corticales par IRM de Diffusion. Conscients des avantages et des inconvénients des méthodes existantes, nous proposons une méthode de parcellisation de la surface corticale entière en aires de même connectivité anatomique à partir de données de diffusion. Le chapitre 4 expose deux méthodes de problème inverse MEG contraint par les résultats de parcellisation obtenus au chapitre 3. La première méthode reconstruit l'activité corticale sur un espace de sources parcellisé. La seconde introduit un nouveau terme de régularisation spatiale basée sur la parcellisation du cortex par IRM de Diffusion. Le chapitre 5 passe à la dimension dynamique du problème inverse MEG avec l'étude de la propagation de pointes épileptiques sous deux formes. La première consiste à reconstruire les sources à différents instants de forte activité au niveau des capteurs via les méthodes développées au chapitre 4. La seconde étude porte sur la mise en place d'une méthode permettant d'analyser la propagation d'une pointe isolée au travers de l'activité des parcelles de connectivité anatomique proche. Nous allons maintenant récapituler les principales contributions de cette thèse puis nous évoquerons d'éventuelles perspectives d'investigation.

Contributions

Méthode de parcellisation de la surface corticale entière par IRM de Diffusion. Le partitionnement du cortex entier en aires de connectivité anatomique proche est un problème encore très peu étudié et qui relève de nombreuses difficultés. Nous avons cherché à faire le moins d'hypothèses possible pour réduire la grande dimensionnalité des données, c'est pourquoi nous avons écarté le choix d'un indicateur de connectivité à des régions cibles, ces dernières relevant d'*a priori* trop forts et non applicables à la parcellisation du cortex entier. De plus,

nous avons voulu choisir une approche validée sur un grand nombre de régions corticales afin de s'assurer de la pertinence des résultats. Le partitionnement de la matrice de corrélation entre les profils de connectivité d'un ensemble de sources permet de subdiviser avec une cohérence fonctionnelle un nombre conséquent de régions corticales. Nous avons ainsi développé une méthode de parcellisation imbriquée qui partitionne chaque aire d'une préparcellisation en parcelles de petites tailles partageant un même profil de connectivité. Toujours dans le soucis de faire le moins d'hypothèses possible sur le résultat, nous avons développé une méthode de reparcellisation le long des frontières de la préparcellisation.

Publication liée :

Anne-Charlotte Philippe, Maureen Clerc, Théodore Papadopoulo, Rachid Deriche. A nested cortex parcellation combining analysis of MEG forward problem and diffusion MRI tractography. *International Symposium on Biomedical Imaging*, 2012.

Régularisation spatiale du problème inverse MEG. La localisation de sources est un problème mal-posé qui doit être régularisé. Nous avons cherché à contraindre l'espace de reconstruction sans faire d'hypothèses sur le type d'activité cérébrale mesurée. Ainsi, l'ensemble de nos méthodes peut être appliqué à tout type d'enregistrements MEG. Dans les travaux présentés ici, par le biais des résultats de parcellisation par IRM de Diffusion, nous avons développé des méthodes de régularisation spatiale du problème de reconstruction de l'activité corticale. Une première approche consiste à parcelliser l'espace de reconstruction en accord avec la parcellisation corticale. Ainsi, la localisation de l'activité sur des parcelles permet de simplifier l'analyse et de délimiter des frontières nettes. Nous avons développé une seconde approche permettant d'obtenir un résultat plus nuancé ; par l'introduction d'un terme de régularisation, la méthode tend à ce que les sources au sein d'une même parcelle aient une valeur de reconstruction proche sans pour autant être similaire.

Publication liée :

Anne-Charlotte Philippe, Maureen Clerc, Théodore Papadopoulo, Rachid Deriche. Cortex parcellation as prior knowledge for the MEG inverse problem. *International Symposium on Biomedical Imaging*, 2013.

Analyse de la propagation d'une pointe épileptique isolée. Les pointes sont une anomalie caractéristique des signaux enregistrés en MEG sur des patients atteints d'épilepsie. Leurs origines et l'étude de leurs propagations sont des éléments importants pour comprendre les symptômes du sujet et localiser le foyer épileptique. A partir de la localisation des pointes via la méthode de reconstruction de sources sur un espace parcellisé, nous avons développé une analyse de ces résultats permettant l'étude de l'activité des aires corticales participant à une pointe isolée.

Ainsi, nous avons été en mesure d'étudier la propagation des pointes d'un patient épileptique.

Publication liée :

Anne-Charlotte Philippe, Christian Bénar, Jean-Michel Badier, Théodore Papadopoulo, Maureen Clerc, Rachid Deriche. Propagation of epileptic spikes revealed by diffusion-based constrained MEG source reconstruction. *Dynamiques invariantes d'échelle et réseaux en neurosciences*. 2013.

Perspectives

Nos contributions reposent sur le fait que les régions partageant le même profil de connectivité à l'ensemble des voxels de la matière blanche ont la même signature fonctionnelle. Les informations de connectivité entre deux régions corticales obtenues par IRM de Diffusion peuvent également servir de régularisation dynamique au problème inverse MEG. Néanmoins cela soulève des questions auxquelles il est difficile de répondre. Lorsqu'une aire corticale s'active, l'activité ne se propage pas à toutes les régions connectées à cette surface. Quelle connexion choisir pour contraindre la reconstruction dynamique de l'activité cérébrale? Un modèle augmentant la probabilité d'activation d'une région sachant qu'une autre anatomiquement connectée à la première est activée pourrait améliorer la localisation de sources. L'ensemble des méthodes de régularisation du problème inverse MEG que nous avons développé peut être appliqué à des enregistrements EEG. Il serait intéressant dans le cas de l'étude de la propagation de pointes épileptiques de comparer les deux modalités. De plus nous sommes convaincus que l'analyse de la dynamique au niveau de parcelles corticales des enregistrements de crises épileptiques orienterait plus fortement encore la localisation du foyer.

Prétraitements

Contents

A.1 Etude conjointe IRMd-MEG	130
A.1.1 Les sujets réels	130
A.1.2 Acquisition des images IRM	130
A.1.3 Données en entrée	131
A.1.4 Les logiciels utilisés	132
A.2 Prétraitements pour faire une étude conjointe IRMd-MEG	133
A.2.1 Recalage	134
A.2.2 Extraction des surfaces du cerveau à partir de l'IRM anatomique	134
A.2.3 Modélisation des sources corticales	136
A.2.4 Tractographie probabiliste	136
A.2.5 Calcul du problème direct MEG	138
A.2.6 Visualisation	138

A.1 Etude conjointe IRMd-MEG

Le pipeline de traitement de données permettant de reproduire l'étude conjointe MEG/IRMd telle que détaillée dans ce manuscrit est décrit à la figure 4.1.

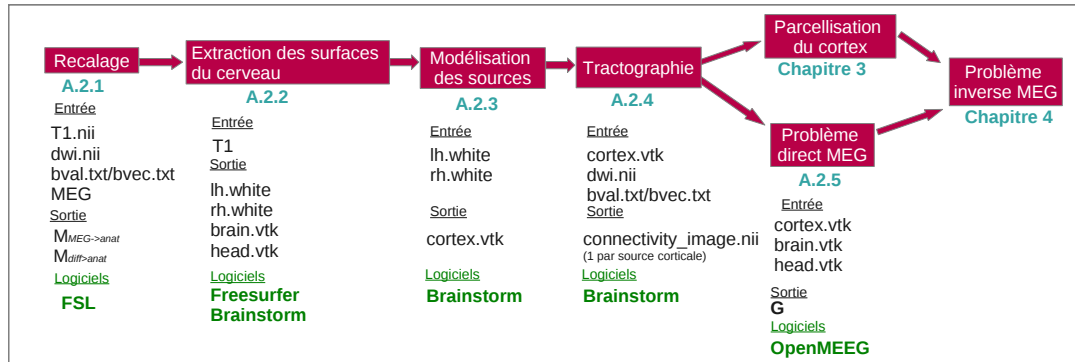


FIG. A.1: Pipeline de traitement de données MEG, d'IRM anatomique et de diffusion dont les étapes permettent de reproduire l'ensemble des travaux présentés dans cette thèse.

A.1.1 Les sujets réels

Nos travaux se sont déroulées en collaboration avec le service de neurophysiologie clinique du CHU de la Timone à Marseille dirigé par le Professeur Chauvel. Equipé d'une machine MEG, ce centre nous a fourni une base de données MEG de trois patients atteints d'épilepsie. Les images IRM des mêmes patients proviennent du CRMBM (Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médical) basé également à la Timone. Nous avons nommé les trois sujets O_1 , O_2 et O_3 .

A.1.2 Acquisition des images IRM

Pour tous les sujets réels O_1 , O_2 et O_3 , l'acquisition des images IRM est réalisée avec un scanner Siemens de 3 Tesla. L'image 3D pondérée en T1 est acquise avec les paramètres suivants : $TR/TE=2.2s/2.94ms$, angle de rotation : 10° , taille de la matrice : 128×128 , 208 axial slices, taille d'un voxel : $1 \times 1 \times 1 mm^3$). Un ensemble d'images pondérées en diffusion est également collecté avec les paramètres suivants : $TR/TE=12s/86ms$, angle de rotation : 90° , taille d'un voxel : $2 \times 2 \times 2 mm^3$, 64 directions de gradient, $b\text{-value}=1000s/mm^2$, et cinq images sans gradient de diffusion.

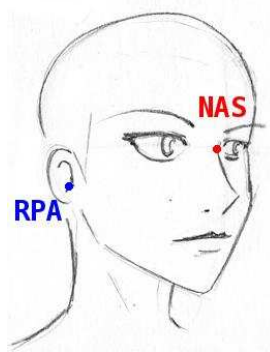


FIG. A.2: **Position des points fiduciaux définissant le repère du patient.** Ces points sont pris directement sur le sujet au moment où il entre dans la machine MEG. (Dessin adapté de la source : www.manga-designer.com/)

A.1.3 Données en entrée

Les données d'IRM anatomique, d'IRMd et de MEG en entrée de la chaîne de traitement sont les suivantes :

- `T1.nii` : IRM anatomique : image en 3D.
- `dwi.nii` : données pondérées en diffusion ; image en 4D, soit une image en 3D par direction de gradient.
- `bval.txt` : valeurs (en s/mm^2) de l'intensité des gradients de diffusion appliqués à chaque direction (appelés b-values).
- `bvec.txt` : orientation des gradients de diffusion.
- MEG : données MEG composée des enregistrements et de la position des capteurs dans le repère du patient.

Le repère du patient est défini par trois points de référence appelés points fiduciaux : NAS (nasion), LPA (Left Pre-Auricular point, point pré-auriculaire gauche) et RPA (Right Pre-Auricular point, point pré-auriculaire droit) (voir figure A.2) dont les positions sont enregistrées directement sur le patient. Le référentiel des capteurs est le repère défini par ces trois points.

Les fichiers finissant par `.nii` sont au format NifTi (Neuroimaging Informatics Technology Initiative). Des bibliothèques de traitement de telles données sont disponibles en Matlab¹. L'ensemble des logiciels utilisés lors de cette thèse pour le traitement des IRM lit ce format.

¹/www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8797-tools-for-nifti-and-analyze-image

A.1.4 Les logiciels utilisés

La chaîne de traitement de données illustrée par la figure 4.1 a pour but de régulariser le problème inverse MEG grâce à l'analyse des données de diffusion. L'utilisation d'un ensemble d'outils pour prétraiter les données présentées à la section précédente et visualiser les différents résultats sont nécessaires.

FSL² : Créé par le FMRIB à Oxford en Grande-Bretagne, le logiciel FSL (Smith 2004) fournit un ensemble d'outils pour le traitement des IRM anatomiques et de diffusion. Deux fonctionnalités ont été utilisées dans cette thèse. Premièrement l'outil de recalage linéaire FLIRT (Jenkinson 2001) pour calculer la matrice de passage entre l'espace de l'IRM anatomique et l'espace de diffusion des données d'un sujet. Deuxièmement, les outils de tractographie probabiliste regroupés dans la boîte à outils FDT (Behrens 2003b) (Behrens 2007).

Freesurfer³ : Développé au Martinos Center for Biomedical Imaging, Freesurfer est un logiciel dédié au traitement d'images cérébrales spécialisé dans l'analyse de la surface corticale. Il fournit notamment un ensemble d'outils permettant de reconstruire deux maillages hautes résolutions, un par hémisphère cérébral, de l'interface entre la matière blanche et la matière grise (Dale 1999).

OpenMEEG⁴ : Développé au sein de l'équipe Athéna à l'INRIA Sophia Antipolis Méditerranée, le logiciel OpenMEEG (Gramfort 2010) permet de résoudre les problèmes directs EEG et MEG. Il est utilisable en ligne de commande ou intégré à Brainstorm.

Brainstorm⁵ : Fruit d'un travail collaboratif entre plusieurs équipes (University of Southern California, Cleveland Clinic, Mc Gill), le logiciel Brainstorm (Tadel 2011) permet de résoudre le problème direct et inverse MEG ainsi que de visualiser l'activité corticale. Il fournit également des outils de traitement des IRM anatomiques dont les coordonnées peuvent être mises en correspondance avec les coordonnées des capteurs MEG. Les deux maillages corticaux, un pour chaque hémisphère, issus de Freesurfer, peuvent être importés dans Brainstorm afin d'être fusionnés et décimés.

Un maillage surfacique est un ensemble de points dans l'espace reliés entre eux par des triangles.

²fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/

³surfer.nmr.mgh.harvard.edu/

⁴www-sop.inria.fr/athena/software/OpenMEEG/

⁵neuroimage.usc.edu/brainstorm/

A.2. PRÉTRAITEMENTS POUR FAIRE UNE ÉTUDE CONJOINTE IRMD-MEG133

Paraview⁶ : Paraview est un logiciel open-source de visualisation et d'analyse de données. Il est l'interface graphique de fonctions implémentées dans la librairie vtk (Visualization Toolkit), boîte à outils spécialisées dans l'infographie en 3D, le traitement d'images et la visualisation de données. Paraview permet ainsi de visualiser les maillages surfaciques via leurs vertices, leurs triangles ou une surface comme illustré dans l'encadré vert de la figure A.3. Les maillages auxquels sont associés des données, soit une valeur par triangle soit une valeur par noeud, peuvent être représentés par une carte couleur. Paraview offre un large choix de cartes de couleur ce qui permet de visualiser par des couleurs appropriées plusieurs types de données d'un même maillage (figure A.3).

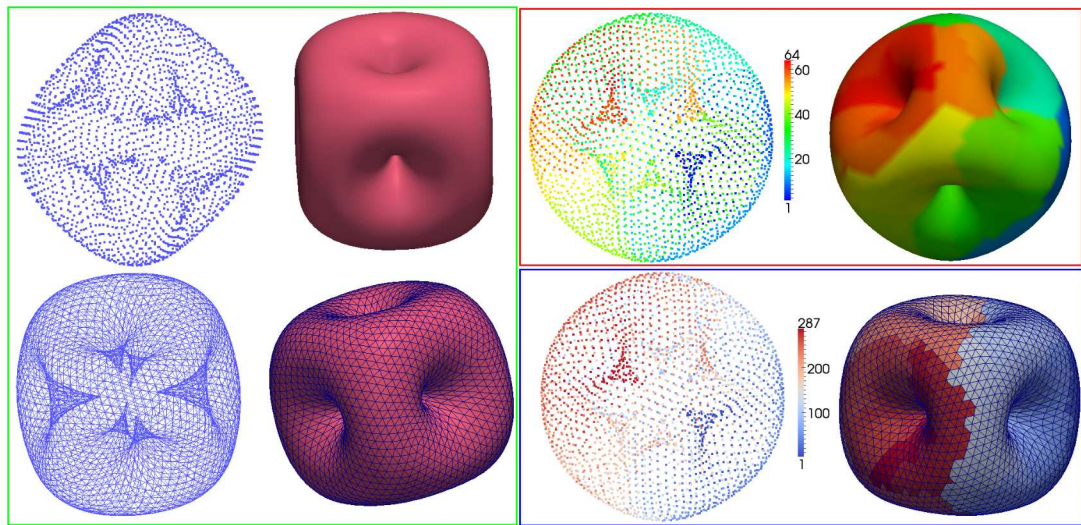


FIG. A.3: **Visualisation avec Paraview.** Un maillage peut être visualisé par ses sommets (ou vertices), ses triangles, une surface ou une combinaison des trois.

A.2 Prétraitements pour faire une étude conjointe IRMd-MEG

Cette section présente les prétraitements appliqués aux données d'IRM anatomique, de diffusion et de MEG. Comme illustré à la figure 4.1, la chaîne de traitement commence par le recalage des espaces des différentes données en section A.2.1, puis l'extraction des surfaces de la tête du patient en section A.2.2 et enfin

⁶www.paraview.org/

la modélisation des sources corticales section A.2.3. Cette section se termine par la présentation des outils permettant de visualiser les différents résultats de nos travaux.

A.2.1 Recalage

Le recalage est une technique qui consiste en la mise en correspondance d'images. Dans le cas d'un recalage linéaire, la matrice $\mathbf{M}_{A \rightarrow B}$ permet de faire correspondre le point \mathbf{P}_A de l'espace A et le point \mathbf{P}_B de l'espace B suivant la formule :

$$\mathbf{P}_B = \mathbf{M}_{A \rightarrow B} \mathbf{P}_A \quad (\text{A.1})$$

De l'espace de diffusion à l'espace anatomique

Le recalage entre l'espace anatomique (celui de l'IRM anatomique) à l'espace de diffusion (des données d'IRMd) consiste à obtenir la matrice de passage $\mathbf{M}_{\text{anat} \rightarrow \text{diff}}$ entre l'espace de l'IRM anatomique et l'espace de l'IRMd.

Pour cela il faut procéder en plusieurs étapes :

1- Extraction du cerveau de l'IRM anatomique via l'outil BET du logiciel FSL.

Entrée : `T1.nii`, sortie : `T1-bet.nii`.

```
$ bet T1.nii T1-bet.nii
```

2- Extraction via Matlab de l'image sans pondération de diffusion couramment appelée la B0 (car c'est l'image dont la b-value, la valeur du gradient de diffusion, est égale à 0). Entrée : `dwi.nii`, sortie : `dwi-b0.nii`.

3- Recalage linéaire via l'outil FLIRT de FSL entre `T1-bet.nii` (dans l'espace de l'IRM anatomique) et `dwi-b0.nii` (dans l'espace de diffusion). Entrées : `T1-bet.nii` et `dwi-b0.nii`, sortie : $\mathbf{M}_{\text{anat} \rightarrow \text{diff}}$.

```
$ flirt dwi-b0.nii T1-bet.nii
```

On obtient ainsi la matrice de passage $\mathbf{M}_{\text{anat} \rightarrow \text{diff}}$ permettant d'obtenir les coordonnées de tout point des surfaces extraites de l'IRM anatomique sur les données de diffusion.

Du repère des capteurs MEG à l'espace anatomique

Les positions des capteurs MEG sont définies en fonction des points LPA, RPA et NAS mesurés sur le patient. Ces points sont placés à la main sur l'image de l'IRM anatomique. Avec le logiciel Brainstorm, les capteurs sont recalés dans le repère anatomique (figure A.4).

A.2.2 Extraction des surfaces du cerveau à partir de l'IRM anatomique

L'IRM pondéré en T1 permet de différencier les différents tissus cérébraux comme le montre la figure 2.2. De son traitement résulte l'extraction des différentes

A.2. PRÉTRAITEMENTS POUR FAIRE UNE ÉTUDE CONJOINTE IRMD-MEG135

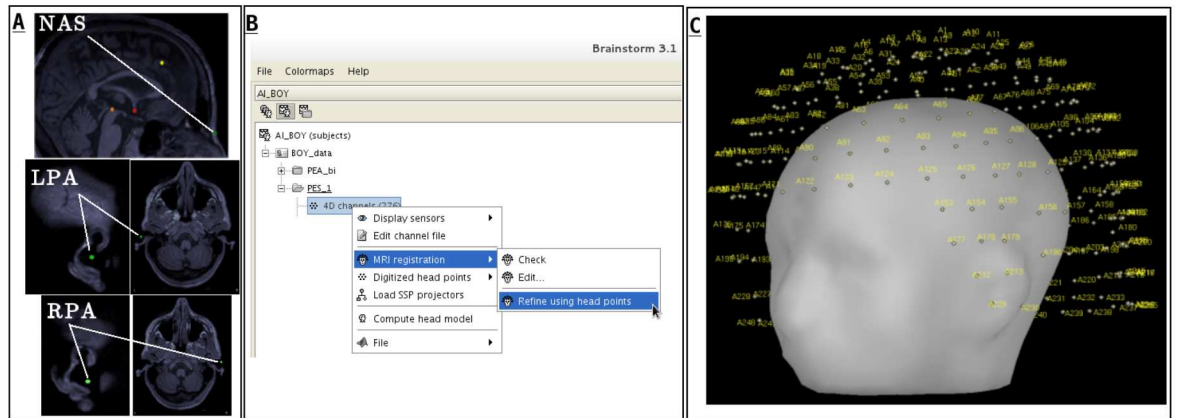


FIG. A.4: **Recalage des capteurs MEG sur l'espace de l'IRM anatomique avec Brainstorm.** **A/** Marquage manuel des points fiduciaux sur l'IRM anatomique. **B/** Capture d'écran de la procédure de recalage des capteurs MEG sur l'espace de l'IRM anatomique avec Brainstorm. **C/** Visualisation du résultat.

surfaces dont nous avons besoin sous forme de maillages. Nous allons donc présenter ces maillages ainsi que leurs caractéristiques puis décrire le processus de segmentation de l'IRM pondéré en T1.

Surfaces à extraire

Premièrement, la surface corticale doit être modélisée, soit l'interface entre la matière blanche et la matière grise.

Deuxièmement, le problème direct MEG utilise la modélisation de la surface du cerveau et de la tête. Pour une bonne précision et un temps de calcul raisonnable (autour de quelques minutes), la méthode numérique BEM symétrique implémentée dans OpenMEEG pour le calcul du problème direct utilise un maillage du cerveau et de la tête d'environ 600 noeuds chacun.

Segmentation

La reconstruction des surfaces du cerveau à partir de l'IRM anatomique est une procédure complexe due aux variations d'intensité de l'image causées par des champs magnétiques non homogènes. La segmentation d'une IRM anatomique consiste à extraire une surface correspondant à un contraste fort qui existe sur l'IRM.

Freesurfer permet de segmenter automatiquement la surface corticale du cerveau à partir de l'IRM anatomique (Dale 1999). L'outil de segmentation `recon-all`

prend en entrée l'IRM anatomique, `T1.nii`, et renvoie dans un répertoire nommé `sujetXXX` les différentes surfaces segmentées.

```
recon-all -s sujetXXX -i T1.nii -all
```

Les deux fichiers de sortie dont nous avons besoin se nomment : `lh.white` pour le maillage de l'interface entre la matière blanche et la matière grise de l'hémisphère gauche et `rh.white` pour le maillage de l'interface entre la matière blanche et la matière grise de l'hémisphère droit. Ce sont des maillages à très haute résolution de l'ordre de 200 000 vertices chacun.

Brainstorm génère les maillages du cerveau et de la tête à partir de l'IRM anatomique en fixant le nombre de vertices. Ainsi, nous avons accès au maillage du cerveau (`brain.vtk`) et à celui de la tête (`head.vtk`).

A.2.3 Modélisation des sources corticales

Une source corticale est modélisée par un noeud du maillage cortical, une position et une orientation. Il représente à la fois une source de courant électromagnétique dont l'activité est mesurée en MEG, c'est à dire un dipôle, et une graine pour la tractographie probabiliste.

Nous avons donc besoin d'un maillage du cortex modélisant l'interface entre la matière blanche et la matière grise d'une résolution égale à 10 000 vertices pour modéliser 10 000 sources (c'est un nombre de vertices raisonnable pour modéliser la forme complexe du cortex avec une bonne précision).

En important `lh.white` et `rh.white` dans Brainstorm, ce logiciel effectue les traitements de fusion et de décimation de ces deux maillages haute résolution correspondant aux deux hémisphères du cerveau afin de n'avoir qu'un seul maillage du cortex à 10 000 noeuds nommé `cortex.vtk`. Nous plaçons donc une source corticale sur chaque noeud de ce maillage. La figure A.5 montre un zoom sur une région corticale où sont modélisés ces sources.

A.2.4 Tractographie probabiliste

La méthode de tractographie probabiliste, dont la théorie est décrite section 2.2.3, que nous avons décidé d'utiliser dans nos travaux de parcellisation corticale est appelée *Ball and Stick* (Behrens 2007) et est implémentée dans FSL (Smith 2004). L'outil de tractographie `probtrackx` prend en entrée une graine de départ pour l'algorithme de tractographie probabiliste, soit un point défini par ces coordonnées en x, y et z dans l'espace de diffusion, les données pondérées en diffusion `dwi.nii`, les fichiers `bval.txt` et `bvec.txt` et un masque du cerveau obtenu par l'outil `bet` de FSL.

En utilisant chaque source corticale comme une graine pour la tractographie probabiliste, nous obtenons une image de connectivité de cette source à l'ensemble des voxels de la matière blanche.

A.2. PRÉTRAITEMENTS POUR FAIRE UNE ÉTUDE CONJOINTE IRMD-MEG137

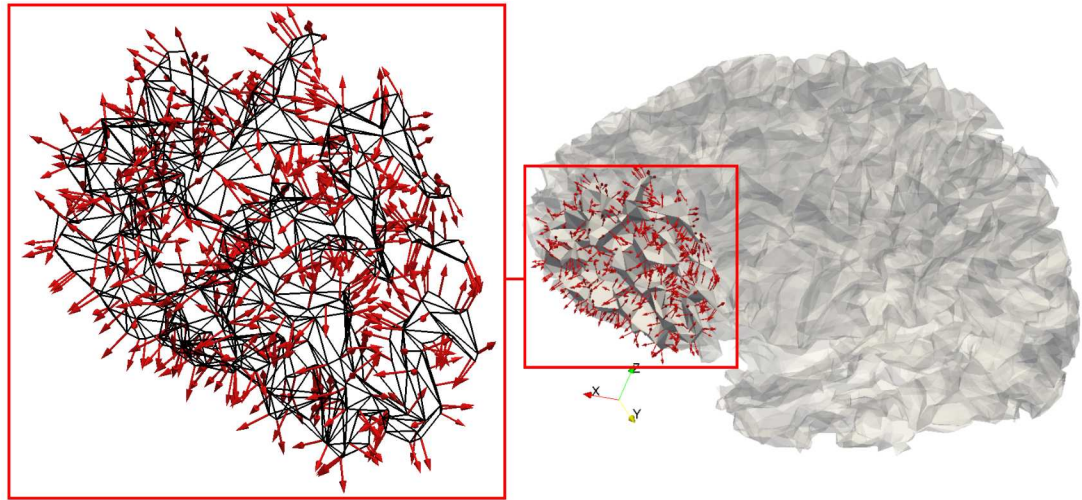


FIG. A.5: **Modélisation des sources corticales.** Une source corticale est illustrée par une flèche d'origine la position d'un noeud du maillage et dirigée perpendiculairement au maillage du cortex.

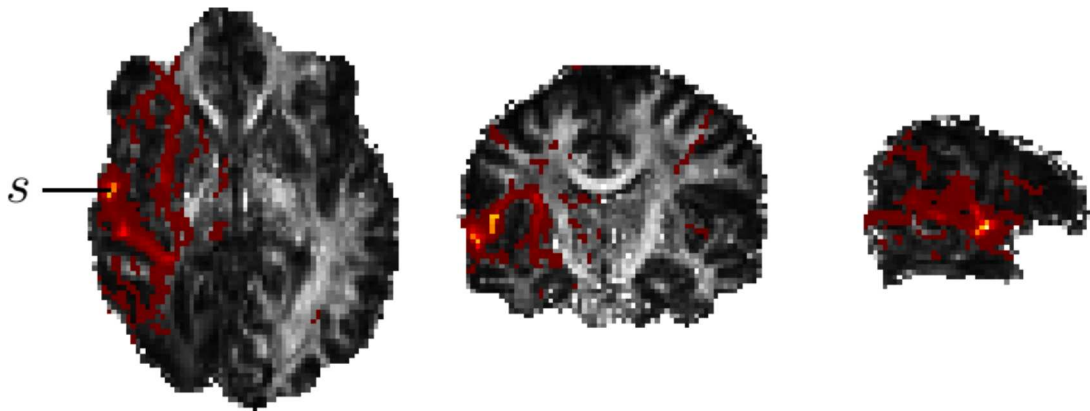


FIG. A.6: **Image de connectivité générée avec FSL** dont la graine est la **source corticale s** . En niveau de gris, la carte de FA.

Correction des tractogrammes

Les algorithmes de tractographie probabiliste produisent des images dont les voxels ont des valeurs de connectivité d'autant plus faibles que la cible est éloignée de la source. Afin de corriger les tractogrammes, la valeur de chaque voxel de l'image de connectivité non corrigée est multipliée par sa distance le long des fibres trackées

à la graine. La figure A.6 montre une image de connectivité dont la graine est la source corticale s .

A.2.5 Calcul du problème direct MEG

Le problème direct MEG, dont la théorie est décrite à la section 2.1.1, consiste à calculer la matrice de gain (appelée aussi leadfield) \mathbf{G} qui relie l'intensité des N_S sources corticales aux N_C capteurs MEG de telle sorte que $\mathbf{G}(i, j)$ ait pour valeur le champs magnétique émis par la $j^{\text{ième}}$ source sur le $i^{\text{ième}}$ capteur.

Nous calculons le problème direct avec OpenMEEG via Brainstorm. Les entrées à importer sont les suivantes : le maillage du cortex sur lequel les sources vont être positionnées et orientées perpendiculairement à la surface corticale (`cortex.vtk`), le maillage de la tête (`head.vtk`), la position des capteurs MEG dans l'espace de l'IRM anatomique et enfin la valeur de conductivité à l'intérieur de la tête et à l'extérieur de la tête. La figure A.7 illustre par deux captures d'écran l'utilisation de Brainstorm pour le calcul du problème direct MEG avec OpenMEEG.

A.2.6 Visualisation

Dans le cas d'une parcellisation, c'est à dire un découpage d'une surface en régions, on associe à chaque noeud du maillage cortical (qui modélise une graine pour la tractographie probabiliste) un indice de parcel, c'est à dire le numéro de région auquel il appartient. Dans le cas d'une reconstruction de sources, on associe à chaque vertex (qui modélise également un dipôle de courant électromagnétique) une valeur d'intensité de courant dipolaire. Dans ces deux cas, l'outil de visualisation de maillages doit associer à chaque vertex une couleur provenant d'une carte de couleur qui met en relation une valeur à une couleur.

Comment visualiser des données associées à un maillage de reconstruction de sources et de parcellisation ? Dans cette thèse, nous avons opté pour deux outils de visualisation : Paraview et Brainstorm.

Paraview est un logiciel dédié à la visualisation de données scientifiques et particulièrement de maillages. En ajoutant au fichier texte du maillage le vecteur de données associées (c'est à dire une valeur par vertex), l'interface graphique permet de visualiser le maillage dont les vertices sont coloriés en fonction des données associées. Les résultats d'une étude consistant à parcelliser et/ou reconstruire des sources peuvent tenir entièrement dans le fichier texte du maillage. Un autre avantage de cette méthode est le choix important de cartes de couleurs pour afficher les différentes données associées aux vertices ou aux triangles, il est aussi possible d'importer des cartes de couleurs que l'on peut créer soi-même (capture d'écran à la figure A.8.D). Enfin, Paraview qui offre un ensemble conséquent d'outils permet

A.2. PRÉTRAITEMENTS POUR FAIRE UNE ÉTUDE CONJOINTE IRMD-MEG139

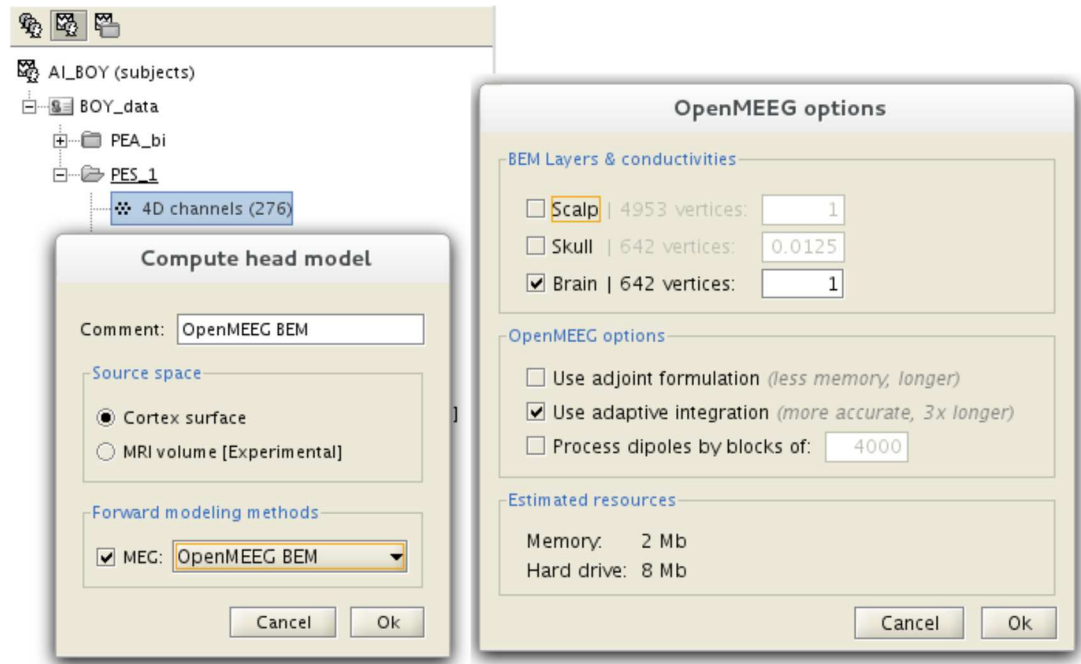


FIG. A.7: Calcul du problème direct avec OpenMEEG implémenté dans Brainstorm. Les deux encadrés s'affichent successivement. Le premier permet de définir l'espace des sources (le maillage du cortex) et le type de problème direct (celui implémenté par OpenMEEG). Le second encadré permet de définir le nombre de couches du modèle de la tête. Nous utilisons un modèle à une couche, avec une conductivité égale à 1 à l'intérieur de la surface interne du crâne et de 0 à l'extérieur.

par exemple de visualiser les orientations des dipôles (figure A.8.E) ou de couper le maillage pour ne garder qu'une partie d'intérêt (figure A.8.H).

Brainstorm a intégré un outil de visualisation des reconstructions de sources. En exportant dans un format Matlab la structure reconnue par ce logiciel et en réimportant dedans les résultats obtenus par nos propres méthodes, il est possible d'avoir accès aux fonctionnalités de visualisation de l'activité cérébrale de Brainstorm. La figure A.8 illustre ce procédé : gonflement du maillage (figure A.8.F), carte de couleurs appropriée à des valeurs de reconstruction de sources (figure A.8.C et F). Le principal avantage de la visualisation des reconstructions de sources avec Brainstorm est la possibilité de visualiser un échantillon temporel en cliquant sur le graphe représentant la valeur des capteurs MEG en fonction du temps. Pour la visualisation d'une parcellisation, il faut importer la structure matlab nommée *scout* particulière à Brainstorm avec ses propres résultats de parcellisation (figure A.8.I).

Paraview est ergonomique, très complet et permet de faire de belles illustrations de ses résultats et d'intégrer d'autres informations (coupes, flèches, glyph). La visualisation avec Brainstorm nécessite beaucoup d'aller-retours entre l'interface graphique du logiciel et la plateforme Matlab mais se révèle le meilleur outil pour comparer différentes méthodes de reconstructions de sources. En conséquence, s'il ne fallait en choisir qu'un, ce serait Brainstorm car il offre également la possibilité de traiter les IRM anatomique et les données MEG, mais la connaissance de Paraview ouvre à l'utilisateur beaucoup de possibilités et avec un peu d'entraînement peut se révéler plus pratique et rapide d'utilisation.

A.2. PRÉTRAITEMENTS POUR FAIRE UNE ÉTUDE CONJOINTE IRMD-MEG141

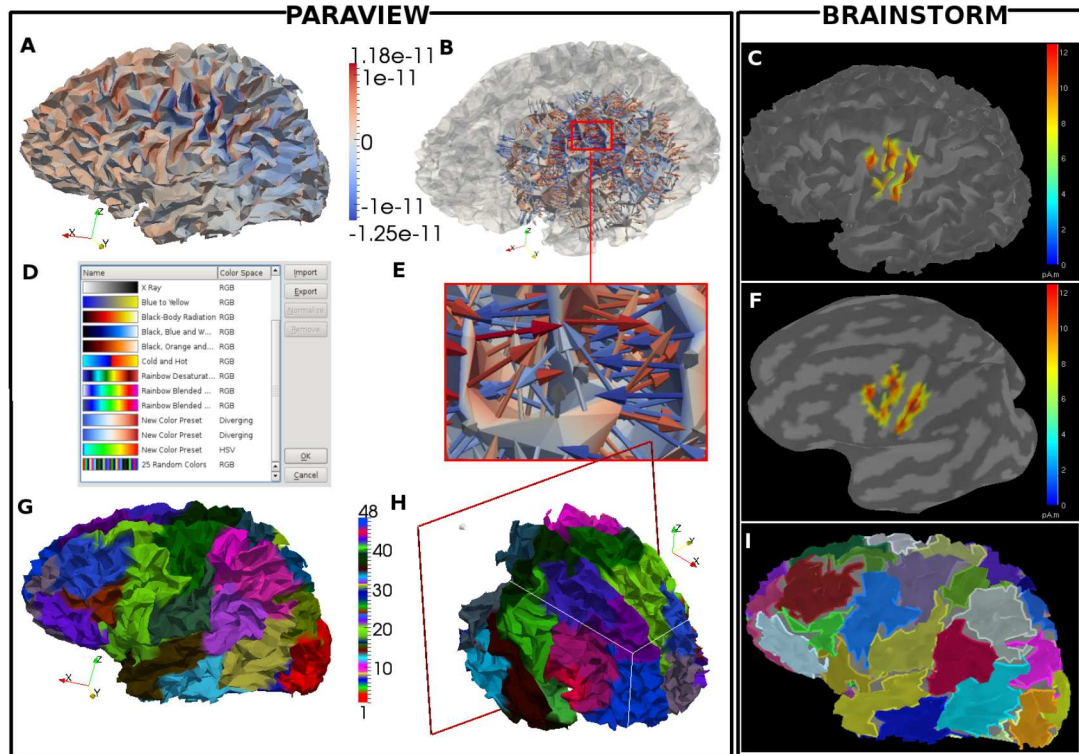


FIG. A.8: **Visualisation de l'activité corticale et de la parcellisation du cortex avec Paraview et Brainstorm.** La même activité corticale est illustrée par les figures **A,B, C** et **F** (sur un maillage gonflé). On remarque que Brainstorm colore suivant la valeur absolue de la valeur de reconstruction et que seuls les vertices ayant cette valeur supérieure à 50% (valeur changeable par l'utilisateur) de la valeur maximale sont coloriés. Ainsi la visualisation de l'activité est plus claire. Paraview est fidèle aux données associées aux vertices et offre la possibilité de représenter les dipôles de courant par une flèche orientée selon la normale au cortex, zoom à la figure **E**. De plus, un large choix de cartes de couleurs est proposé ainsi que l'import d'autres cartes, voir figure **D**. La même parcellisation corticale est présentée par les figures **G, H** (sur un maillage coupé) et **J**.

ANNEXE B

Publications de l'auteur

Articles dans des revues internationales

P. Katsaloulis, Aurobrata Gosh, **Anne-Charlotte Philippe**, A. Provata, Rachid Deriche. Fractality in the neuron axonal topography of the human brain based on 3-D diffusion MRI : a group study. *Fractals*. 2011.

Articles dans des conférences avec comité de lecture

Anne-Charlotte Philippe, Maureen Clerc, Théodore Papadopoulo, Rachid Deriche. A nested cortex parcellation combining analysis of MEG forward problem and diffusion MRI tractography. *International Symposium on Biomedical Imaging*, 2012.

Anne-Charlotte Philippe, JC Lombardo. Study of the brain connectivity in an Immersive Space. *Association Française de Réalité Virtuelle*, 2012.

Sylvain Merlet, **Anne-Charlotte Philippe**, Rachid Deriche, Maxime Descoteaux. Tractography via the ensemble average propagator in diffusion MRI. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 2013.

Anne-Charlotte Philippe, Maureen Clerc, Théodore Papadopoulo, Rachid Deriche. Cortex parcellation as prior knowledge for the MEG inverse problem. *International Symposium on Biomedical Imaging*, 2013.

Résumés dans des conférences avec comité de lecture

Demian Wasserman, Pablo Barttfeld, **Anne-Charlotte Philippe**, Mariano Sigman. Tract-based statistical analyzes in dMRI in autism spectrum disorder. *Human Brain Mapping*. 2011.

Anne-Charlotte Philippe, Christian Bénar, Maureen Clerc, Rachid Deriche. dMRI tractography of WM fibers to recover the anatomical connectivity supporting a MEG epileptic network. *Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine*. 2012.

Anne-Charlotte Philippe, Christian Bénar, Jean-Michel Badier, Théodore Papadopoulo, Maureen Clerc, Rachid Deriche. Propagation of epileptic spikes revealed by diffusion-based constrained MEG source reconstruction. *Dynamiques invariantes d'échelle et réseaux en neurosciences*. 2013.

Bibliographie

- [Amblard 2004] Cécile Amblard, Ervig Lapalme et J-M Lina. *Biomagnetic source detection by maximum entropy and graphical models*. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, vol. 51, no. 3, pages 427–442, 2004.
- [Amunts 1999] Katrin Amunts, Axel Schleicher, Uli Bürgel, Hartmut Mohlberg, Harry Uylings et Karl Zilles. *Broca's region revisited : cytoarchitecture and intersubject variability*. Journal of Comparative Neurology, vol. 412, no. 2, pages 319–341, 1999.
- [Amunts 2007] K Amunts, A Schleicher et K Zilles. *Cytoarchitecture of the cerebral cortex—more than localization*. Neuroimage, vol. 37, no. 4, pages 1061–1065, 2007.
- [Anwander 2007] A. Anwander, M. Tittgemeyer, D. Y. von Cramon, A. D. Friederici et T. R. Knosche. *Connectivity-Based Parcellation of Broca's Area*. Cerebral Cortex, vol. 17, no. 4, pages 816–825, 2007.
- [Badier 1995] JM Badier et P Chauvel. *Spatio-temporal characteristics of paroxysmal interictal events in human temporal lobe epilepsy*. Journal of Physiology-Paris, vol. 89, no. 4, pages 255–264, 1995.
- [Baillet 1997] Sylvain Baillet et Line Garnero. *A Bayesian approach to introducing anatomo-functional priors in the EEG/MEG inverse problem*. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, vol. 44, no. 5, pages 374–385, 1997.
- [Baillet 2001] Sylvain Baillet, John C Mosher et Richard M Leahy. *Electromagnetic brain mapping*. Signal Processing Magazine, IEEE, vol. 18, no. 6, pages 14–30, 2001.
- [Basser 1994a] P. J. Basser, J. Mattiello et D. LeBihan. *MR Diffusion Tensor Spectroscopy and imaging*. Biophysical Journal, vol. 66, no. 1, pages 259–267, 1994.
- [Basser 1994b] Peter J Basser, James Mattiello et Denis LEBiHAN. *Estimation of the Effective Self-Diffusion i_z Tensor i_z from the NMR Spin Echo*. Journal of Magnetic Resonance, Series B, vol. 103, no. 3, pages 247–254, 1994.
- [Basser 1994c] Peter J Basser, James Mattiello et Denis LeBihan. *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging*. Biophysical journal, vol. 66, no. 1, pages 259–267, 1994.

- [Basser 2000] Peter J Basser, Sinisa Pajevic, Carlo Pierpaoli, Jeffrey Duda et Akram Aldroubi. *In vivo fiber tractography using DT-MRI data*. Magnetic resonance in medicine, vol. 44, no. 4, pages 625–632, 2000.
- [Bear 1997] M Bear, B Connors et M Paradiso. *NEUROSCIENCES*. In A la découverte du cerveau. Pradel, 1997.
- [Beckmann 2009] Matthias Beckmann, Heidi Johansen-Berg et Matthew FS Rushworth. *Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization*. The Journal of neuroscience, vol. 29, no. 4, pages 1175–1190, 2009.
- [Behrens 2003a] TEJ Behrens, H Johansen-Berg, MW Woolrich, SM Smith, CAM Wheeler-Kingshott, PA Boulby, GJ Barker, EL Sillery, K Sheehan, O Ciccarelli et al. *Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging*. Nature neuroscience, vol. 6, no. 7, pages 750–757, 2003.
- [Behrens 2003b] TEJ Behrens, MW Woolrich, M Jenkinson, H Johansen-Berg, RG Nunes, S Clare, PM Matthews, JM Brady et SM Smith. *Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging*. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 50, no. 5, pages 1077–1088, 2003.
- [Behrens 2007] TEJ Behrens, H Johansen Berg, Saad Jbabdi, MFS Rushworth et MW Woolrich. *Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations : What can we gain ?* Neuroimage, vol. 34, no. 1, pages 144–155, 2007.
- [Biot 1820] Jean-Baptiste Biot et Felix Savart. *Note sur le magnetisme de la pile de Volta*. Ann. chim. phys, vol. 15, pages 222–223, 1820.
- [Braitenberg 1962] Valentino Braitenberg. *A note on myeloarchitectonics*. Journal of comparative Neurology, vol. 118, no. 2, pages 141–156, 1962.
- [Brodmann 1909] K Brodmann. *Vergleichende Lokalisationslehre der Gro hirnrinde*. 1909.
- [Ciccarelli 2008] Olga Ciccarelli, Marco Catani, Heidi Johansen-Berg, Chris Clark et Alan Thompson. *Diffusion-based tractography in neurological disorders : concepts, applications, and future developments*. The Lancet Neurology, vol. 7, no. 8, pages 715–727, 2008.
- [Conturo 1999] Thomas E Conturo, Nicolas F Lori, Thomas S Cull, Erbil Akbudak, Abraham Z Snyder, Joshua S Shimony, Robert C McKinstry, Harold Burton et Marcus E Raichle. *Tracking neuronal fiber pathways in the living human*

- brain*. Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 96, no. 18, pages 10422–10427, 1999.
- [Dale 1999] Anders M Dale, Bruce Fischl et Martin I Sereno. *Cortical surface-based analysis : I. Segmentation and surface reconstruction*. Neuroimage, vol. 9, no. 2, pages 179–194, 1999.
- [Dale 2001] Anders M Dale et Eric Halgren. *Spatiotemporal mapping of brain activity by integration of multiple imaging modalities*. Current opinion in neurobiology, vol. 11, no. 2, pages 202–208, 2001.
- [Daubechies 2004] Ingrid Daubechies, Michel Defrise et Christine De Mol. *An iterative thresholding algorithm for linear inverse problems with a sparsity constraint*. Communications on pure and applied mathematics, vol. 57, no. 11, pages 1413–1457, 2004.
- [Daunizeau 2006] Jean Daunizeau, Jérémie Mattout, Diego Clonda, Bernard Gouillard, Habib Benali et J-M Lina. *Bayesian spatio-temporal approach for EEG source reconstruction : conciliating ECD and distributed models*. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, vol. 53, no. 3, pages 503–516, 2006.
- [de Beeck 2008] Hans P Op de Beeck, Johannes Haushofer et Nancy G Kanwisher. *Interpreting fMRI data : maps, modules and dimensions*. Nature Reviews Neuroscience, vol. 9, no. 2, pages 123–135, 2008.
- [Demoment 1989] Guy Demoment. *Image reconstruction and restoration : Overview of common estimation structures and problems*. Acoustics, Speech and Signal Processing, IEEE Transactions on, vol. 37, no. 12, pages 2024–2036, 1989.
- [Derek 2011] K Derek. *Diffusion MRI : Theory, methods, and applications*. 2011.
- [Descoteaux 2009] Maxime Descoteaux, Rachid Deriche, TR Knosche et Alfred Anwander. *Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions*. Medical Imaging, IEEE Transactions on, vol. 28, no. 2, pages 269–286, 2009.
- [Devlin 2006] JT Devlin, EL Sillery, DA Hall, P Hobden, TEJ Behrens, RG Nunes, S Clare, PM Matthews, DR Moore et H Johansen-Berg. *Reliable identification of the auditory thalamus using multi-modal structural analyses*. Neuroimage, vol. 30, no. 4, pages 1112–1120, 2006.
- [Douek 1991] Philippe Douek, Robert Turner, James Pekar, Nichoias Patronas et Denis Le Bihan. *MR color mapping of myelin fiber orientation*. Journal of computer assisted tomography, vol. 15, no. 6, pages 923–929, 1991.

- [Einstein 1905] Albert Einstein. *Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen*. Annalen der physik, vol. 322, no. 8, pages 549–560, 1905.
- [Figueiredo 2002] Mario A. T. Figueiredo et Anil K. Jain. *Unsupervised learning of finite mixture models*. Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on, vol. 24, no. 3, pages 381–396, 2002.
- [Fillard 2007] Pierre Fillard, Xavier Pennec, Vincent Arsigny et Nicholas Ayache. *Clinical DT-MRI estimation, smoothing, and fiber tracking with log-Euclidean metrics*. Medical Imaging, IEEE Transactions on, vol. 26, no. 11, pages 1472–1482, 2007.
- [Friederici 2003] Angela D Friederici et Sonja A Kotz. *The brain basis of syntactic processes : functional imaging and lesion studies*. Neuroimage, vol. 20, pages S8–S17, 2003.
- [Fruitet 2009] Joan Fruitet et Maureen Clerc. *Comparaison de Problèmes Inverses pour la classification d'activité cérébrale en temps réel*. In XXIIe colloque GRETSI (traitement du signal et des images), Dijon (FRA), 8-11 septembre 2009. GRETSI, Groupe d'Etudes du Traitement du Signal et des Images, 2009.
- [Gibbs 1935] Frederic A Gibbs, Hallowell Davis et William G Lennox. *The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness*. Archives of neurology and psychiatry, vol. 34, no. 6, page 1133, 1935.
- [Golub 1979] Gene H Golub, Michael Heath et Grace Wahba. *Generalized cross-validation as a method for choosing a good ridge parameter*. Technometrics, vol. 21, no. 2, pages 215–223, 1979.
- [Gorbach 2011] Nico S Gorbach, Christoph Schütte, Corina Melzer, Mathias Guldau, Olivia Sujazow, Jenia Jitsev, Tania Douglas et Marc Tittgemeyer. *Hierarchical information-based clustering for connectivity-based cortex parcellation*. Frontiers in neuroinformatics, vol. 5, 2011.
- [Gorodnitsky 1997] Irina F Gorodnitsky et Bhaskar D Rao. *Sparse signal reconstruction from limited data using FOCUSS : A re-weighted minimum norm algorithm*. Signal Processing, IEEE Transactions on, vol. 45, no. 3, pages 600–616, 1997.
- [Gramfort 2010] Alexandre Gramfort, Théodore Papadopoulo, Emmanuel Olivi, Maureen Clerc et al. *OpenMEEG : opensource software for quasistatic bioelectromagnetics*. Biomedical engineering online, vol. 9, no. 1, page 45, 2010.

- [Gramfort 2011] Alexandre Gramfort, Théodore Papadopoulo, Emmanuel Olivi et Maureen Clerc. *Forward field computation with OpenMEEG*. Computational intelligence and neuroscience, vol. 2011, 2011.
- [Hadamard 1902] Jacques Hadamard. *Sur les problèmes aux dérivées partielles et leur signification physique*. Princeton university bulletin, vol. 13, no. 49-52, page 28, 1902.
- [Hagmann 2003] Patric Hagmann, J-P Thiran, Lisa Jonasson, P Vandergheynst, S Clarke, P Maeder et Reto Meuli. *DTI mapping of human brain connectivity : statistical fibre tracking and virtual dissection*. Neuroimage, vol. 19, no. 3, pages 545–554, 2003.
- [Hansen 2001] Mark H Hansen et Bin Yu. *Model selection and the principle of minimum description length*. Journal of the American Statistical Association, vol. 96, no. 454, pages 746–774, 2001.
- [Hari 2012] Riitta Hari et Riitta Salmelin. *Magnetoencephalography : from SQUIDs to neuroscience : Neuroimage 20th anniversary special edition*. Neuroimage, vol. 61, no. 2, pages 386–396, 2012.
- [Hebb 1949] Donald Olding Hebb. *The organization of behavior : A neuropsychological approach*. John Wiley & Sons, 1949.
- [Horwitz 2002] Barry Horwitz et David Poeppel. *How can EEG/MEG and fMRI/PET data be combined ?* Human brain mapping, vol. 17, no. 1, pages 1–3, 2002.
- [Hubert 1985] Lawrence Hubert et Phipps Arabie. *Comparing partitions*. Journal of classification, vol. 2, no. 1, pages 193–218, 1985.
- [Jain 2010] Anil K Jain. *Data clustering : 50 years beyond K-means*. Pattern Recognition Letters, vol. 31, no. 8, pages 651–666, 2010.
- [Jasper 1958] Herbert H Jasper. *The ten twenty electrode system of the international federation*. Electroencephalography and clinical neurophysiology, vol. 10, pages 371–375, 1958.
- [Jbabdi 2006] Saad Jbabdi. *Modélisation de la connectivité anatomique cérébrale et simulation de la croissance des gliomes de bas grade : apport de l'IRM de diffusion*. 2006.
- [Jeffs 1987] Brian Jeffs, Richard Leahy et Manbir Singh. *An evaluation of methods for neuromagnetic image reconstruction*. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, no. 9, pages 713–723, 1987.

- [Jenkinson 2001] Mark Jenkinson et Stephen Smith. *A global optimisation method for robust affine registration of brain images*. Medical image analysis, vol. 5, no. 2, pages 143–156, 2001.
- [Johansen-Berg 2004] Heidi Johansen-Berg, TEJ Behrens, MD Robson, I Drobnjak, MFS Rushworth, JM Brady, SM Smith, DJ Higham et PM Matthews. *Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 101, no. 36, pages 13335–13340, 2004.
- [Johansen-Berg 2005] Heidi Johansen-Berg, Timothy EJ Behrens, Emma Sillery, Olga Ciccarelli, Alan J Thompson, Stephen M Smith et Paul M Matthews. *Functional-anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus*. Cerebral cortex, vol. 15, no. 1, pages 31–39, 2005.
- [Johansen-Berg 2009] Heidi Johansen-Berg et Timothy EJ Behrens. Diffusion mri : From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. Access Online via Elsevier, 2009.
- [Kaas 1989] Jon H Kaas. *Why does the brain have so many visual areas ?* Journal of Cognitive Neuroscience, vol. 1, no. 2, pages 121–135, 1989.
- [Kaas 1997] Jon H Kaas. *Theories of visual cortex organization in primates*. CEREBRAL CORTEX-NEW YORK-PLENUM PRESS-, pages 91–126, 1997.
- [Kim 1997] Seong-Gi Kim, Wolfgang Richter et Kāmil Uğurbil. *Limitations of temporal resolution in functional MRI*. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 37, no. 4, pages 631–636, 1997.
- [Klein 2007] Johannes C Klein, Timothy EJ Behrens, Matthew D Robson, Clare E Mackay, Desmond J Higham et Heidi Johansen-Berg. *Connectivity-based parcellation of human cortex using diffusion MRI : establishing reproducibility, validity and observer independence in BA 44/45 and SMA/pre-SMA*. Neuroimage, vol. 34, no. 1, pages 204–211, 2007.
- [Knösche 2011] Thomas R Knösche et Marc Tittgemeyer. *The role of long-range connectivity for the characterization of the functional-anatomical organization of the cortex*. Frontiers in systems neuroscience, vol. 5, 2011.
- [Knösche 2012] Thomas R Knösche, Markus Gräser et Alfred Anwander. *Prior knowledge on cortex organization in the reconstruction of source current densities from EEG*. Neuroimage, 2012.

- [Koch 2002] Martin A Koch, David G Norris et Margret Hund-Georgiadis. *An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging*. Neuroimage, vol. 16, no. 1, pages 241–250, 2002.
- [Kybic 2005] Jan Kybic, Maureen Clerc, Touffic Abboud, Olivier Faugeras, Renaud Keriven et Théodore Papadopoulo. *A common formalism for the integral formulations of the forward EEG problem*. Medical Imaging, IEEE Transactions on, vol. 24, no. 1, pages 12–28, 2005.
- [Lalancette 2011] M Lalancette, M Quraan et D Cheyne. *Evaluation of multiple-sphere head models for MEG source localization*. Physics in medicine and biology, vol. 56, no. 17, page 5621, 2011.
- [Lazar 2003] Mariana Lazar et Andrew L Alexander. *An error analysis of white matter tractography methods : synthetic diffusion tensor field simulations*. Neuroimage, vol. 20, no. 2, pages 1140–1153, 2003.
- [Le Bihan 1985] Denis Le Bihan, E Bretonet *al.* *Imagerie de diffusion in-vivo par résonance magnétique nucléaire*. Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences, vol. 93, no. 5, pages 27–34, 1985.
- [Le Bihan 1986] Denis Le Bihan, Eric Breton, Denis Lallemand, Philippe Grenier, Emmanuel Cabanis, Maurice Laval-Jeantet *et al.* *MR imaging of intravoxel incoherent motions : application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*. Radiology, vol. 161, no. 2, pages 401–407, 1986.
- [Lenglet 2004] Christophe Lenglet, Rachid Deriche et Olivier Faugeras. *Inferring white matter geometry from diffusion tensor MRI : Application to connectivity mapping*. In Computer Vision-ECCV 2004, pages 127–140. Springer, 2004.
- [Li 1995] Stan Z Li. Markov random field modeling in computer vision. Springer-Verlag New York, Inc., 1995.
- [Lin 2006] Fa-Hsuan Lin, Thomas Witzel, Seppo P Ahlfors, Steven M Stufflebeam, John W Belliveau et Matti S Hämäläinen. *Assessing and improving the spatial accuracy in MEG source localization by depth-weighted minimum-norm estimates*. Neuroimage, vol. 31, no. 1, pages 160–171, 2006.
- [Logothetis 2001] Nikos K Logothetis, Jon Pauls, Mark Augath, Torsten Trinath et Axel Oeltermann. *Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal*. Nature, vol. 412, no. 6843, pages 150–157, 2001.
- [Mars 2011] Rogier B Mars, Saad Jbabdi, Jérôme Sallet, Jill X O'Reilly, Paula L Crosson, Etienne Olivier, MaryAnn P Noonan, Caroline Bergmann, Anna S

- Mitchell, Mark G Baxter *et al.* *Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human parietal cortex and comparison with human and macaque resting-state functional connectivity*. *The Journal of Neuroscience*, vol. 31, no. 11, pages 4087–4100, 2011.
- [Matsuura 1995] Kanta Matsuura et Yoichi Okabe. *Selective minimum-norm solution of the biomagnetic inverse problem*. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 42, no. 6, pages 608–615, 1995.
- [Moreno 2011] D Moreno, A Anwander, R Schurade et TR Knösche. *Connectivity-based whole-brain hierarchical parcellation of the human brain*. In 17th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2011.
- [Mori 1999] Susumu Mori, Barbara J Crain, VP Chacko et Peter Van Zijl. *Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging*. *Annals of neurology*, vol. 45, no. 2, pages 265–269, 1999.
- [Nunez 2006] Paul L Nunez et Ramesh Srinivasan. *Electric fields of the brain : the neurophysics of eeg*. Oxford University Press, USA, 2006.
- [Okada 1983] Y Okada. *Neurogenesis of evoked magnetic fields*. *Biomagnetism, an interdisciplinary approach*, pages 399–408, 1983.
- [Ou 2009] Wanmei Ou, Matti S Hämäläinen et Polina Golland. *A distributed spatio-temporal EEG/MEG inverse solver*. *NeuroImage*, vol. 44, no. 3, pages 932–946, 2009.
- [Pampalk 2003] Elias Pampalk, Werner Goebel et Gerhard Widmer. *Visualizing changes in the structure of data for exploratory feature selection*. In *Proceedings of the ninth ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining*, pages 157–166. ACM, 2003.
- [Parker 2003] Geoff JM Parker et Daniel C Alexander. *Probabilistic Monte Carlo based mapping of cerebral connections utilising whole-brain crossing fibre information*. In *Information Processing in Medical Imaging*, pages 684–695. Springer, 2003.
- [Pascual-Marqui 1994] Roberto D Pascual-Marqui, Christoph M Michel et Dietrich Lehmann. *Low resolution electromagnetic tomography : a new method for localizing electrical activity in the brain*. *International Journal of psychophysiology*, vol. 18, no. 1, pages 49–65, 1994.
- [Passingham 2002] Richard E Passingham, Klaas E Stephan et Rolf Kötter. *The anatomical basis of functional localization in the cortex*. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 3, no. 8, pages 606–616, 2002.

- [Pernier 1997] J Pernier et O Bertrand. *L'électro-et la magnéto-encéphalographie*. Le cerveau en action : Imagerie cérébrale fonctionnelle en psychologie cognitive. Paris : PUF, pages 71–95, 1997.
- [Perrin 2008] Muriel Perrin, Yann Cointepas, Arnaud Cachia, Cyril Poupon, Bertrand Thirion, Denis Riviere, Pascal Cathier, Vincent El Kouby, André Constantinesco, Denis Le Bihan *et al.* *Connectivity-based parcellation of the cortical mantle using q-ball diffusion imaging*. Journal of Biomedical Imaging, vol. 2008, page 4, 2008.
- [Peters 1991] A Peters, SL Palay et H Webster. *The fine structure of the nervous system : neurons and their supporting cells*. WB Saunders, Philadelphia, pages 273–311, 1991.
- [Philippe 2012a] A-C Philippe, Maureen Clerc, Théodore Papadopoulo et Rachid Deriche. *A nested cortex parcellation combining analysis of MEG forward problem and diffusion MRI tractography*. In Biomedical Imaging (ISBI), 2012 9th IEEE International Symposium on, pages 518–521. IEEE, 2012.
- [Philippe 2012b] Anne-Charlotte Philippe, Jean-Christophe Lombardo *et al.* *Study of the brain connectivity in an Immersive Space*. In AFRV, 2012.
- [Phillips 1997] James W Phillips, Richard M Leahy, John C Mosher et Bijan Tim-sari. *Imaging neural activity using MEG and EEG*. Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE, vol. 16, no. 3, pages 34–42, 1997.
- [Rakic 1988] Pasko Rakic. *Specification of cerebral cortical areas*. Science, vol. 241, no. 4862, pages 170–176, 1988.
- [Rao 1995] Sm M Rao, JR Binder, TA Hammeke, PA Bandettini, JA Bobholz, JA Frost, BM Myklebust, RD Jacobson et JS Hyde. *Somatotopic mapping of the human primary motor cortex with functional magnetic resonance imaging*. Neurology, vol. 45, no. 5, pages 919–924, 1995.
- [Refaeilzadeh 2009] Payam Refaeilzadeh, Lei Tang et Huan Liu. *Cross-validation*. pages 532–538, 2009.
- [Roca 2009] Pauline Roca, Denis Rivière, Pamela Guevara, Cyril Poupon et Jean-François Mangin. *Tractography-based parcellation of the cortex using a spatially-informed dimension reduction of the connectivity matrix*. In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2009, pages 935–942. Springer, 2009.
- [Roland 1998] Per E Roland et Karl Zilles. *Structural divisions and functional fields in the human cerebral cortex*. Brain research reviews, vol. 26, no. 2, pages 87–105, 1998.

- [Rougier 1995] A Rougier. *Chirurgie de L'épilepsie*. Decq P, Kéravel E. Neurochirurgie. Paris : Ellipses Aupelf/Uref, pages 672–8, 1995.
- [Schubotz 2010] Ricarda I Schubotz, Alfred Anwander, Thomas R Knösche, D Yves von Cramon et Marc Tittgemeyer. *Anatomical and functional parcellation of the human lateral premotor cortex*. Neuroimage, vol. 50, no. 2, pages 396–408, 2010.
- [Schüz 2002] Almut Schüz et Valentino Braitenberg. *16 The Human Cortical White Matter : Quantitative Aspects of Cortico-Cortical Long-Range Connectivity*. 2002.
- [Smith 2004] Stephen M Smith, Mark Jenkinson, Mark W Woolrich, Christian F Beckmann, Timothy EJ Behrens, Heidi Johansen-Berg, Peter R Bannister, Marilena De Luca, Ivana Drobnjak, David E Flitney et al. *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. Neuroimage, vol. 23, pages S208–S219, 2004.
- [Sporns 2002] Olaf Sporns. *Network analysis, complexity, and brain function*. Complexity, vol. 8, no. 1, pages 56–60, 2002.
- [Sporns 2004] Olaf Sporns, Dante R Chialvo, Marcus Kaiser et Claus C Hilgetag. *Organization, development and function of complex brain networks*. Trends in cognitive sciences, vol. 8, no. 9, pages 418–425, 2004.
- [Sporns 2007] Olaf Sporns. *Brain connectivity*. Scholarpedia, vol. 2, no. 10, page 4695, 2007.
- [Stejskal 1965] EO Stejskal et JE Tanner. *Spin diffusion measurements : spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient*. The journal of chemical physics, vol. 42, no. 1, page 288, 1965.
- [Tadel 2011] François Tadel, Sylvain Baillet, John C Mosher, Dimitrios Pantazis et Richard M Leahy. *Brainstorm : a user-friendly application for MEG/EEG analysis*. Computational intelligence and neuroscience, vol. 2011, page 8, 2011.
- [Tanaka 2010] Naoaki Tanaka, Matti S Hämäläinen, Seppo P Ahlfors, Hesheng Liu, Joseph R Madsen, Blaise F Bourgeois, Jong Woo Lee, Barbara A Dworetzky, John W Belliveau et Steven M Stufflebeam. *Propagation of epileptic spikes reconstructed from spatiotemporal magnetoencephalographic and electroencephalographic source analysis*. Neuroimage, vol. 50, no. 1, pages 217–222, 2010.

- [Tibshirani 2001] Robert Tibshirani, Guenther Walther et Trevor Hastie. *Estimating the number of clusters in a data set via the gap statistic*. Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology), vol. 63, no. 2, pages 411–423, 2001.
- [Tikhonov 1943] Andrey Nikolayevich Tikhonov. *On the stability of inverse problems*. In Dokl. Akad. Nauk SSSR, volume 39, pages 195–198, 1943.
- [Toga 2006] Arthur W Toga, Paul M Thompson, Susumu Mori, Katrin Amunts et Karl Zilles. *Towards multimodal atlases of the human brain*. Nature Reviews Neuroscience, vol. 7, no. 12, pages 952–966, 2006.
- [Tomassini 2007] Valentina Tomassini, Saad Jbabdi, Johannes C Klein, Timothy EJ Behrens, Carlo Pozzilli, Paul M Matthews, Matthew FS Rushworth et Heidi Johansen-Berg. *Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations*. The Journal of neuroscience, vol. 27, no. 38, pages 10259–10269, 2007.
- [Traynor 2010] Catherine Traynor, Rolf A Heckemann, Alexander Hammers, Jonathan O’Muircheartaigh, William R Crum, Gareth J Barker et Mark P Richardson. *Reproducibility of thalamic segmentation based on probabilistic tractography*. Neuroimage, vol. 52, no. 1, pages 69–85, 2010.
- [Tuch 2003] David S Tuch, Timothy G Reese, Mette R Wiegell et Van J Wedeen. *Diffusion MRI of complex neural architecture*. Neuron, vol. 40, no. 5, pages 885–895, 2003.
- [Van Essen 1985] David C Van Essen. *Functional organization of primate visual cortex*. Cerebral cortex, vol. 3, pages 259–329, 1985.
- [Wandell 2011] Brian A Wandell et Jonathan Winawer. *Imaging retinotopic maps in the human brain*. Vision research, vol. 51, no. 7, pages 718–737, 2011.
- [Wang 1993] Jia-Zhu Wang, Samuel J Williamson et Lloyd Kaufman. *Magnetic source imaging based on the minimum-norm least-squares inverse*. Brain topography, vol. 5, no. 4, pages 365–371, 1993.
- [Wassermann 2010] Demian Wassermann, Luke Bloy, Efstathios Kanterakis, Ragini Verma et Rachid Deriche. *Unsupervised white matter fiber clustering and tract probability map generation : Applications of a Gaussian process framework for white matter fibers*. NeuroImage, vol. 51, no. 1, pages 228–241, 2010.

- [Westin 2002] C-F Westin, Stephan E Maier, Hatsuho Mamata, Arya Nabavi, Ferenc A Jolesz et Ron Kikinis. *Processing and visualization for diffusion tensor MRI*. Medical image analysis, vol. 6, no. 2, pages 93–108, 2002.
- [Williams 1988] Robert W Williams et Karl Herrup. *The control of neuron number*. Annual review of neuroscience, vol. 11, no. 1, pages 423–453, 1988.
- [Woodbury 1950] Max A Woodbury. *Inverting modified matrices*. Memorandum report, vol. 42, page 106, 1950.
- [Woolrich 2009] Mark W Woolrich, Saad Jbabdi, Brian Patenaude, Michael Chappell, Salima Makni, Timothy Behrens, Christian Beckmann, Mark Jenkinson et Stephen M Smith. *Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL*. Neuroimage, vol. 45, no. 1, pages S173–S186, 2009.
- [Zilles 2004] Karl Zilles, Nicola Palomero-Gallagher et Axel Schleicher. *Transmitter receptors and functional anatomy of the cerebral cortex*. Journal of anatomy, vol. 205, no. 6, pages 417–432, 2004.