

Robotized Transcranial Magnetic Stimulation : from automatized protocols towards new approaches in functional neuroimaging

Sylvain Harquel

▶ **To cite this version:**

Sylvain Harquel. Robotized Transcranial Magnetic Stimulation : from automatized protocols towards new approaches in functional neuroimaging. Neurosciences. Université Grenoble-Alpes, 2017. Français. NNT : . tel-01504993

HAL Id: tel-01504993
https://theses.hal.science/tel-01504993

Submitted on 10 Apr 2017

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.

Communauté
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE LA COMMUNAUTÉ UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Biotechnologie, instrumentation, signal et imagerie pour la biologie, la médecine et l'environnement**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Sylvain HARQUEL

Thèse dirigée par **Olivier DAVID** et
co-encadrée par **Alan CHAUVIN**

préparée au sein du **Laboratoire de Psychologie et de NeuroCognition, de l'Institut des Neurosciences de Grenoble**
et de **l'École Doctorale pour l'Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

Stimulation Magnétique Transcrânienne robotisée :

de l'automatisation des protocoles à de nouvelles approches en neuroimagerie fonctionnelle

Thèse soutenue publiquement le 20 mars 2017,
devant le jury composé de :

Mme Karen REILLY
Chargé de recherche, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Rapporteur
M. Gregor THUT
Professeur, Centre for Cognitive Neuroimaging, Glasgow (Ecosse), Rapporteur
Mme Mireille BONNARD,
Directrice de recherche, Institut des Neurosciences des Systèmes, Marseille, Examinatrice
M. Blaise YVERT
Directeur de recherche, Brain Tech. Laboratory, Grenoble, Examinateur / Président du jury

À la mémoire de mon pépère,
de la part de son gamin *"qui en a plein la tête"*

À mes parents

"Qu'est-ce que la beauté, ou la charité, ou l'art, ou l'amour, ou Dieu ? Nous piétinerons éternellement aux frontières de l'Inconnu, cherchant à comprendre ce qui restera toujours incompréhensible. Et c'est précisément cela qui fait de nous des hommes. Un cerveau de robot doit répondre à des caractéristiques nettement définies, sans quoi on ne peut le construire ; le moindre de ses organes doit être calculé avec une précision infinie, du commencement à la fin, et tout ce qui le compose est connu de nous."
Isaac Asimov, *Les cavernes d'acier*.

Remerciements

Cette thèse n'aurait pas pu être réalisée sans le concours d'un grand nombre de personnes, qui ont su m'apporter leur aide et leur soutien tout au long de ce projet.

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement les membres de mon jury, Dr. Karen Reilly, Pr. Gregor Thut, Dr. Mireille Bonnard et Dr. Blaise Yvert, d'avoir consacré leur temps et leur expertise à la lecture, à l'évaluation et à la discussion de ce travail.

Mes plus grands remerciements vont ensuite à mes encadrants de thèse, Dr. Olivier David et Dr. Alan Chauvin. Olivier, merci de la confiance que tu m'as accordée, depuis ta participation à mon jury d'admission sur Grenoble, jusqu'à la réalisation de ce présent travail. Je te dois la majeure partie des compétences que j'ai acquises (ou plutôt "commencées d'aborder") durant ce doctorat, dont l'écriture d'articles scientifiques, la mise en perspective des résultats, et la curiosité de toujours aller voir plus loin que le bout de ses données. Alan, un grand merci à toi pour la qualité tant humaine que scientifique de ton accompagnement. Comme tout bon sportif, tu as toujours su trouver les arguments pour me faire "mouiller le maillot", en m'incitant à aller au bout du monde, en remettant sans cesse en question mes protocoles et analyses, et en me poussant la porte de l'enseignement. Merci enfin pour tous ces échanges passionnants autour des ouvrages de science-fiction que nous apprécions tant. Je souhaite enfin exprimer toute ma gratitude au Pr. Christian Marendaz, qui a participé à cette thèse en tant que co-directeur lors des deux premières années. Je te remercie Christian de m'avoir intégrer dans les projets de TMS dès mon arrivée sur Grenoble, de m'avoir poussé à réaliser cette thèse, et de t'être rendu disponible longtemps après ton départ officiel. Sache que je suis heureux de reprendre la partie TMS de ton (lourd) flambeau.

Je tiens ensuite à remercier le Pr. Monica Baciu, directrice du LPNC, de m'avoir accordé l'opportunité de réaliser cette thèse sur mon temps de travail. Merci Monica pour ta confiance et tes encouragements tout au long de cette période.

Remerciements

Mes remerciements vont également à l'ensemble de mes proches collaborateurs. L'équipe TMS tout d'abord, avec Nathalie, Lysianne, Estelle et Brice. Lysianne, ton accent, tes rires et tes râleries résonnent toujours un peu à la plateforme, merci encore de m'avoir si bien formé à la pratique "sur le terrain" de cette technique. Merci à toi Estelle d'avoir apporté un regard neuf à l'ensemble de nos projets. C'est un réel plaisir de collaborer avec toi, merci pour ton "professionnalisme détendu". Enfin merci à toi, Brice, pour ton aide précieuse dans l'ensemble de nos projets. J'espère de tout cœur que ton avenir professionnel sera à la hauteur de ton implication dans nos travaux (mais arrête de tricher à *X-Wing Figurine* quand même). Merci au Dr. Julien Diard, sans qui la deuxième étude de cette thèse n'aurait pu voir le jour. Julien, sache que la distribution $P(A|B)$, avec A la variable booléenne "comprendre un concept obscur et compliqué" distribuée sur l'espace "Oui/Non", et B l'événement "explications par J. Diard", est un Dirac centré sur la valeur "Oui". Un grand merci à toute l'équipe du Pôle Psychiatrie du CHU de Grenoble, Pr. Bougerol, Dr. Polosan, Dr. Dall'Igna, Dr. Hotlzmann, Evelyne et tout le personnel soignant de l'HDJ, pour leur collaboration dans le montage et la réalisation des protocoles de recherche de la plateforme TMS. Merci enfin au personnel de la société Axilum Robotics pour leur professionnalisme et leur réactivité, lors de la résolution des problèmes techniques rencontrés durant cette thèse.

Mes pensées vont ensuite à tous mes collègues des laboratoires dans lesquels j'ai eu la chance d'évoluer durant ces quatre années : le LPNC, la plateforme IRMaGe et l'équipe DAVID du GIN. Une dédicace particulière aux doctorants du LPNC, et à mes collègues ingénieurs du LPNC, Emilie, Cédric, Eric et Laurent, merci pour vos encouragements et pour tous ces moments de détentes passés ensemble (Cédric, bosse ton lancer franc !).

Enfin, je n'aurais pu mener à bien ce projet sans le soutien de mon entourage. Ainsi, je souhaite remercier chaleureusement tous mes amis proches et toute ma famille, qui ont su m'encourager dans les moments difficiles et fêter avec moi les réussites. Un merci tout particulier à mes beaux-parents, pour leur aide tant morale que logistique, si précieuse durant ces derniers mois de rédaction.

Merci à vous, papa et maman, d'avoir toujours cru en moi, et de m'avoir toujours poussé vers l'excellence, la lecture, la musique et toutes les autres "nourritures de l'esprit" (sans oublier les nourritures du corps aussi, miam !).

Chloé, Lucie et Romane, mes trois puces, mes trois trésors, mes trois cœurs, merci de me rappeler chaque jour ce qu'est la vraie vie. On dit souvent qu'il n'y a pas de mot pour exprimer ce genre de sentiments. Je m'aperçois aujourd'hui que cette banalité est vrai. Aussi, je prendrai tes mots, ma (si) grande Lucie, pour vous dire simplement que *"je vous aime jusqu'à la Lune, et le retour"*.

Financements

Les travaux de ce doctorat ont été financés par le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Agence Nationale de la Recherche et le Pôle Grenoble Cognition. La thèse a été réalisée à Grenoble au sein du Laboratoire de Psychologie et de NeuroCognition (LPNC, CNRS UMR 5105), de l'Institut des Neurosciences de Grenoble (GIN, INSERM U 1216), et de la plateforme IRMaGe (CNRS UMS 3552).

Glossaire

TMS = Stimulation Magnétique Transcrânienne

nTMS = Stimulation Magnétique Transcrânienne naviguée

rTMS = Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée

EMG = Electromyographie

EEG = Electroencéphalographie

ECOG = Electrocorticographie

MEG = Magnétoencéphalographie

IRM(f) = Imagerie par Résonance Magnétique (fonctionnelle)

BOLD = *Blood-Oxygen-Level Dependent*

DTI = IRM de diffusion (*Diffusion Tensor Imaging*)

PEM = Potentiel Évoqué Moteur

PEA = Potentiel Évoqué Auditif

TEP = Potentiel Évoqué par la TMS

CCEP = Potentiel Évoqué Cortico-Cortical

EC = Excitabilité Corticale

CSP = Période de Silence Cortical

HS = Point chaud moteur (*Hotspot*)

FDI = Premier muscle interosseux de la main (*First Dorsal Interosseous*)

LCR = Liquide Céphalo-Rachidien

M1 = cortex Moteur Primaire

S1 = cortex Sensoriel Primaire

DLPFC = Cortex PréFrontal Dorso-Latéral

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

Table des matières

Remerciements **iii**

Financements **v**

Glossaire **vii**

I Introduction **3**

1 Problématique et plan de la thèse **5**

1.1 Problématique générale 5

1.2 Plan de la thèse 6

2 Neurophysiologie **9**

2.1 Système nerveux 10

2.2 Cytoarchitectonie du néocortex 15

2.3 Électroencéphalographie 21

2.4 Électromyographie 33

3 Stimulation magnétique transcrânienne **37**

3.1 Principes physiques 38

3.2 Mécanismes d'action 45

3.3 Applications 51

3.4 Dispositif expérimental 55

3.5 Apports des évolutions technologiques 60

II Apports méthodologiques 73

4 Paramétrage des protocoles de TMS 77
4.1 Excitabilité corticale motrice 77
4.2 Potentiel évoqué moteur 84
4.3 Limitations 87

5 CortExTool 89
5.1 Résumé 89
5.2 Article 1 90

6 Paramétrage automatisé 103
6.1 Introduction aux modèles bayésien 104
6.2 Résumé 111
6.3 Article 2 112

III Apports fondamentaux 143

7 Couplage TMS-EEG 147
7.1 Principe général 147
7.2 Acquisition et traitement des signaux 149
7.3 Applications 157

8 Cytoarchitectonie fonctionnelle par couplage TMS robotisée - EEG 165
8.1 Parcellisation du cortex 166
8.2 Cytoarchitectonie fonctionnelle 170
8.3 Résumé 178
8.4 Article 3 179

IV Discussion générale 207

A Poster 1 221

B Poster 2 223

Bibliographie 254

Table des figures

2.1 Anatomie du système nerveux 11
2.2 Transmission synaptique du signal nerveux 14
2.3 Colonnes corticales 18
2.4 Réseaux corticaux hiérarchiques distribués 20
2.5 Instrumentation en EEG 22
2.6 Origine biophysique des signaux EEG 23
2.7 Dynamiques cérébrales 27
2.8 Exemples des principaux traitements des signaux EEG 30
2.9 Instrumentation et origine biophysique des signaux EMG surfacique 35

3.1 Principe général de la TMS 40
3.2 Dynamiques temporelles du champ magnétique généré et du champ électrique induit par la TMS 42
3.3 Motifs fréquentiels des séquences de rTMS 43
3.4 Distribution spatiale du champ électrique induit 44
3.5 Exemples de modélisation de la distribution spatiale réelle du champ électrique induit 45
3.6 Mécanismes d'action de la TMS à l'échelle neuronale 48
3.7 Propagation du signal nerveux suite à la stimulation de M1 49
3.8 Mécanismes d'action de la TMS à l'échelle corticale 50
3.9 Effets longue distance de la TMS 52
3.10 Dispositif expérimental classique utilisé en TMS 56
3.11 Schéma électrique simplifié des systèmes de TMS. 58
3.12 Principaux types de bobines utilisées en TMS 59

3.13 Principe général de fonctionnement des systèmes de neuronavigation dédiée à la TMS 61
3.14 Précision spatiale de la TMS neuronaviguée 64
3.15 Répétabilité de la TMS neuronaviguée 65
3.16 Fonctionnement du robot TMS développé par Axilum Robotics 68
3.17 Précision spatiale de la TMS robotisée 70

4.1 Excitabilités membranaire et corticale 78
4.2 Évaluation du seuil moteur 79
4.3 Évaluation fine de l'excitabilité corticale motrice 81
4.4 Origine biophysique des PEMs 85
4.5 Caractéristiques des PEMs 86

6.1 Représentation graphique des relations de dépendances d'AutoHS . . 108

7.1 Design expérimental et applications associées en TMS-EEG 148
7.2 Principaux artefacts en TMS-EEG 151
7.3 Nettoyage des signaux TMS-EEG par ICA 155
7.4 Exemples de traitements et d'applications en TMS-EEG 159
7.5 Exemples d'applications cliniques en TMS-EEG 162

8.1 Exemples de parcellisations anatomiques et fonctionnelles 168
8.2 Liens entre cytoarchitectonie et électrophysiologie 172
8.3 Principe général sous-tendant le concept de cytoarchitectonie fonctionnelle 174
8.4 Pipeline des traitements utilisés pour l'étude de la cytoarchitectonie fonctionnelle (1) 176
8.5 Pipeline des traitements utilisés pour l'étude de la cytoarchitectonie fonctionnelle (2) 177

9.1 Cahier des charges de l'implémentation professionnelle d'AutoHS . . 217

Introduction Partie I

1 Problématique et plan de la thèse

1.1 Problématique générale

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) a connu un développement technologique majeur ces dernières années, avec par exemple l'apparition des systèmes de neuronavigation dédiés à cette technique, ou le développement de son interfaçage avec les modalités de neuroimagerie fonctionnelle cérébrale que sont l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'électroencéphalographie (EEG). Cette évolution technologique a eu pour effets, entre autres, la meilleure compréhension des principes d'action de la TMS, l'amélioration de la précision spatiale de la technique, l'augmentation de la reproductibilité des protocoles et la diminution de la variabilité des effets induits. Dernière avancée en date, l'apparition des systèmes robotisés ouvre de nouvelles perspectives pour le domaine, en permettant des développements tant méthodologiques pour le domaine de la TMS en particulier, que fondamentaux pour celui des neurosciences en général.

L'objectif de ce travail de doctorat est **d'étudier les apports méthodologiques et fondamentaux de la robotisation de la TMS**, en proposant deux exemples concrets d'application. D'une part, **l'automatisation des protocoles de TMS** permet de s'affranchir des derniers facteurs humains subsistant dans les chaînes d'acquisition et de traitement des données, afin d'améliorer toujours plus la reproductibilité des pro-

tocoles de TMS. D'autre part, le couplage entre la TMS robotisée et l'électroencéphalographie (EEG) permet **l'élaboration de nouvelles méthodologies d'exploration fonctionnelle** du cortex chez l'Homme. Se basant sur la cartographie des propriétés dynamiques des microcircuits corticaux, la cytoarchitectonie fonctionnelle proposée ici ouvre la voie à une nouvelle méthode non-invasive de parcellisation *in vivo* du néocortex chez l'Homme.

1.2 Plan de la thèse

Cette thèse résume l'ensemble des travaux menés pendant ce doctorat, et est structuré en 3 parties.

La première partie introduit les notions fondamentales nécessaires à la bonne compréhension de l'ensemble des études réalisées. Un premier chapitre décrit le cadre neurophysiologique dans lequel s'inscrit cette thèse, des modèles de cytoarchitectonie du cortex utilisés jusqu'aux techniques d'électrophysiologie employées : l'électro-myographie (EMG) et l'électroencéphalographie (EEG). La technique de la TMS y est ensuite présentée, de ses mécanismes bio-physiques à ses applications tant cliniques que fondamentales en neurosciences cognitives. L'accent est par la suite mis sur l'aspect technologique de cette approche, en détaillant les principes et apports des différentes évolutions technologiques qu'a connues le domaine ces dernières années, jusqu'à l'apparition des systèmes robotisés.

La suite de cette thèse suit la logique de la problématique générale en abordant premièrement les apports méthodologiques de la TMS robotisée. Un chapitre introductif rappelle l'état de l'art concernant le déroulement des protocoles et le traitement des données d'excitabilité corticale (EC) motrice en TMS. La boîte à outils d'analyse des signaux EMG CortExTool, dont le développement constitue la première étude de cette thèse, est décrite dans le deuxième chapitre. Le dernier chapitre présente la deuxième étude de ce doctorat, étude portant sur l'automatisation de l'étape de paramétrage des protocoles de TMS. Les principes généraux des modèles bayé-

siens, sur lesquels se base la méthode automatisée développé ici, sont introduits préalablement à la présentation des travaux.

Les apports fondamentaux en neurosciences de la TMS robotisée sont présentés dans un deuxième temps dans la troisième partie de cette thèse. Un premier chapitre présente en détail les principes et les applications de la technique d'imagerie bimodale que constitue le couplage TMS-EEG. Un deuxième chapitre introduit ensuite le concept de cytoarchitectonie fonctionnelle, nouvelle méthode d'exploration fonctionnelle couplant la TMS robotisée à l'EEG développée dans le cadre de la troisième et dernière étude de ce travail.

Enfin, la dernière partie de cette thèse discute des apports et des limites de l'ensemble des résultats obtenus durant ce doctorat. Les potentielles applications, ainsi que les nouvelles perspectives d'études apportées par ces travaux y sont examinées.

2 Neurophysiologie

La neurophysiologie est une discipline au carrefour de la physiologie et des neurosciences, qui vise à étudier le fonctionnement du système nerveux. Celui-ci possède une place singulière dans le monde animal, et plus particulièrement chez l'Homme, car c'est sur lui que s'appuie notre capacité à percevoir, comprendre et interagir avec le monde extérieur. Il est en effet responsable de l'intégration des informations sensorielles venant de l'environnement extérieur, de l'exécution des actions motrices, de la régulation des organes internes, et est le siège de la régulation émotionnelle et des processus cognitifs. Ce premier chapitre vise à définir le cadre conceptuel utilisé dans ce travail quant au système nerveux humain, en détaillant les bases théoriques nécessaires à la compréhension des effets de la stimulation corticale et à son évaluation par les techniques d'électrophysiologie. À la suite de la présentation de notions introductives concernant le système nerveux chez l'Homme, la cytoarchitectonie de l'un de ses principaux éléments, le néocortex, est étudiée. Enfin, les deux techniques d'électrophysiologie utilisées durant cette thèse, l'EEG et l'EMG, sont présentées en détail, en mettant un accent particulier sur l'aspect traitement de leurs signaux associés.

Sommaire

2.1 Système nerveux 10
2.1.1 Organisation générale 10
2.1.2 Échelle cellulaire 12
2.1.3 Signaux nerveux 12
2.1.4 Transmission synaptique 13
2.1.5 Plasticité synaptique 13
2.2 Cytoarchitectonie du néocortex 15
2.2.1 Néocortex 15
2.2.2 Couches corticales 15
2.2.3 Colonnes corticales 16
2.2.4 Réseau hiérarchique distribué 19
2.3 Électroencéphalographie 21
2.3.1 Principe général 21
2.3.2 Origines biophysiques 23
2.3.3 Dynamiques cérébrales 24
2.3.4 Signal EEG 26
2.4 Électromyographie 33
2.4.1 Principe général 34
2.4.2 Origines biophysiques 34
2.4.3 Signaux EMG 35

2.1 Système nerveux

2.1.1 Organisation générale

Au niveau macroscopique, le système nerveux se décompose en deux grands ensembles : le système nerveux central et le système nerveux périphérique (Figure 2.1) (Augustine et al., 2015). Le système nerveux central est principalement constitué de

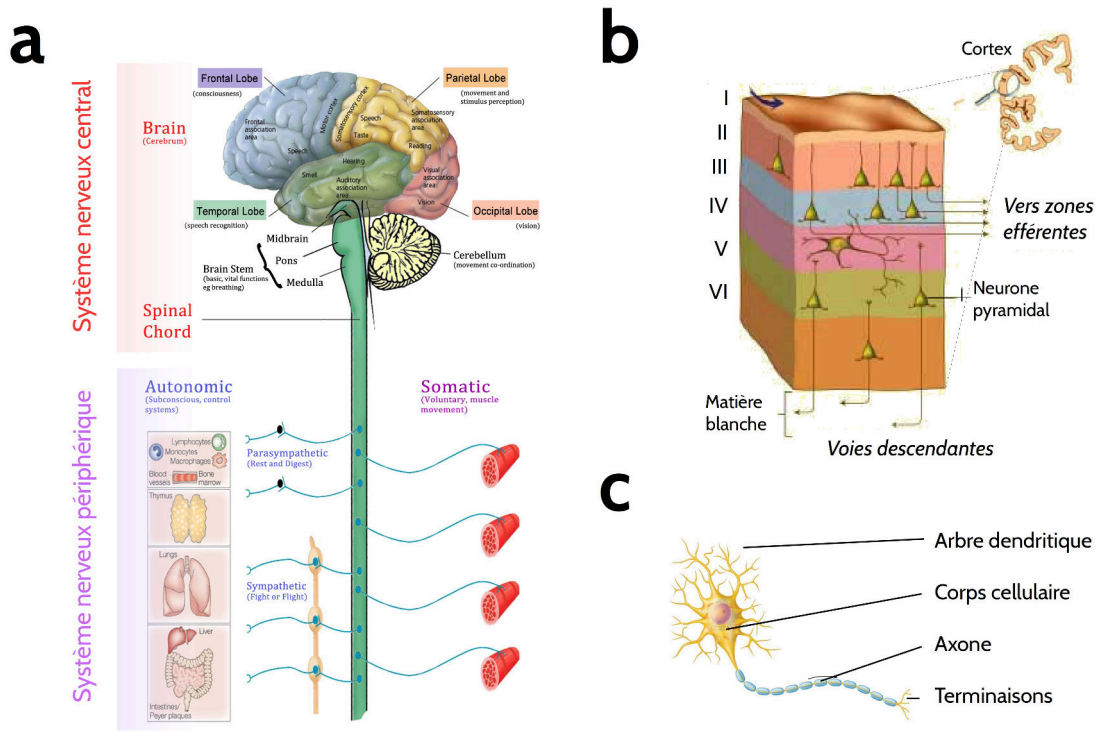


FIGURE 2.1 – **Anatomie du système nerveux**. **a** : anatomie générale du système nerveux chez l'Homme. Celui-ci est principalement composé du système nerveux central (encéphale, moelle épinière), et des systèmes périphériques somatique et autonome, d'après Augustine et al. (2015). **b** : cytoarchitectonie du néocortex chez l'Homme. Les populations neuronales sont organisées en 6 couches au sein de la matière grise. Chaque couche possède des caractéristiques anatomiques et fonctionnelles propres, d'après *thebrain.mcgill.ca*. **c** : schéma simplifié du neurone. Son rôle est de transporter le signal nerveux le long de son axone. Il se connecte aux autres neurones et structures via ses terminaisons et son arbre dendritique.

l'encéphale et de la moelle épinière. Son rôle est d'intégrer et de traiter les informations provenant du système nerveux périphérique, et de contrôler le fonctionnement des différents organes et muscles du corps. Le système nerveux périphérique est composé des nerfs sensitifs et moteurs, connectés aux différents organes et muscles. Son rôle est alors de transmettre les messages nerveux, ou signaux nerveux, entre les structures périphériques et le système central de manière bi-directionnelle. On peut distinguer deux entités constituant le système périphérique : le système nerveux somatique, relié aux sensations et mouvements conscients, et le système nerveux autonome, impliqué dans les fonctions inconscientes de régulation du corps (et notamment des organes vitaux).

2.1.2 Échelle cellulaire

Au niveau microscopique, le fonctionnement du système nerveux s'appuie sur deux types fondamentaux de cellules propres à celui-ci : les neurones et les cellules gliales (Augustine et al., 2015). Les neurones constituent les principaux composants de base du système nerveux, car ils ont pour but de transmettre, de traiter et de produire les signaux nerveux (Figure 2.1c). Parmi les différents types de neurones existants, les neurones pyramidaux et les cellules étoilées à épines ou lisses (constituant les interneurones) sont les plus représentés au niveau du cortex. Les cellules gliales assurent quant à elles principalement un rôle de support pour le bon fonctionnement des neurones et du passage des signaux nerveux par transmission synaptique (Auld and Robitaille, 2003). Même si de récents travaux semblent montrer une influence non négligeable de celles-ci quant à l'explication des mécanismes d'action de la TMS (Cullen and Young, 2016), ce travail de thèse se concentrera au niveau microscopique uniquement sur le rôle des neurones.

2.1.3 Signaux nerveux

Les signaux nerveux (ou encore messages, ou influx nerveux) sont de nature électrochimiques et permettent la communication entre les différents éléments du système nerveux (Augustine et al., 2015). Ils prennent la forme de potentiels d'action qui se propagent le long des axones neuronaux grâce au phénomène de dépolarisation membranaire. En effet, la membrane d'un axone neuronal présente au repos une hyperpolarisation, son potentiel électrique de repos se situant typiquement entre -40 et -90 mV (Figure 2.2). Une dépolarisation de la membrane peut alors engendrer l'ouverture et la fermeture rapide des canaux ioniques présents le long de l'axone, permettant ainsi le passage d'une onde électrique brève (1 ms) d'un potentiel environ égal à +30 mV. La dépolarisation doit cependant être suffisante pour dépasser le seuil d'excitabilité de la membrane et ainsi déclencher un potentiel d'action.

2.1.4 Transmission synaptique

La communication entre deux neurones s'effectue via le mécanisme de transmission synaptique (Figure 2.2) (Augustine et al., 2015). L'arrivée d'un potentiel d'action au niveau des terminaisons axonales d'un premier neurone A porteur du message, dit neurone pré-synaptique, va déclencher l'ouverture de vésicules synaptiques contenant des neurotransmetteurs. Ceux-ci vont alors se fixer sur les récepteurs synaptiques correspondant à la molécule transmise présents sur le deuxième neurone B receveur du message, dit neurone postsynaptique. La réception de ces molécules va alors modifier l'activité électrochimique interne de ce neurone et générer un potentiel dit postsynaptique. Selon la nature du neurotransmetteur délivré, inhibiteur comme l'acide γ-aminobutyrique (GABA), ou excitateur comme le glutamate, ce potentiel postsynaptique est dit inhibiteur (IPSP) ou excitateur (EPSP). Les IPSP ont pour conséquence une hyperpolarisation de la membrane du neurone postsynaptique qui limite la probabilité d'émission d'un potentiel d'action, le potentiel membranaire s'éloignant du seuil d'excitabilité. *A contrario*, les EPSP induisent une dépolarisation de la membrane qui augmente cette même probabilité. Il est nécessaire que plusieurs EPSP, provenant ou non de la même synapse, soient sommés afin d'atteindre le seuil d'excitabilité membranaire et déclencher ainsi un potentiel d'action.

2.1.5 Plasticité synaptique

Enfin, la fréquence et la qualité de cette communication synaptique peut aboutir à des phénomènes de plasticité. La notion de plasticité synaptique englobe les mécanismes adaptatifs électro-chimique et biologique amenant à une modification à long terme de l'efficacité de la transmission synaptique entre deux neurones (Ito, 1989 ; Teyler and DiScenna, 1987). De façon simplifiée, un dialogue fréquent entre neurones augmente la quantité de neurotransmetteurs délivrés par le neurone pré-synaptique et par conséquent la quantité de récepteurs synaptiques sur le neurone post-synaptique. À l'inverse, une absence de communication entre ces mêmes

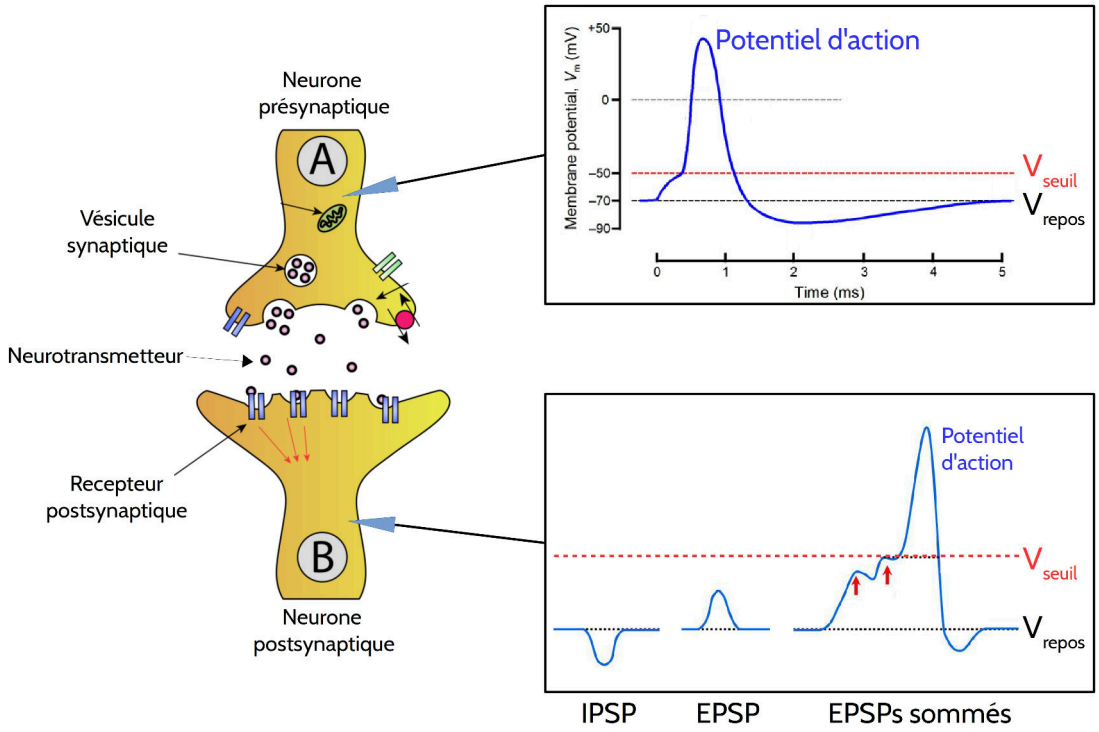


FIGURE 2.2 – **Transmission synaptique du signal nerveux**. Le signal nerveux, composé de potentiels d'action, se transmet entre deux neurones par l'intermédiaire d'une communication synaptique basée sur la libération de neurotransmetteurs. Selon le type de ceux-ci, un potentiel post-synaptique inhibiteur (IPSP) ou excitateur (EPSP) sera évoqué au niveau du neurone postsynaptique B, pouvant éventuellement déclencher un nouveau potentiel d'action. V_{repos} et V_{seuil} représentent respectivement le potentiel membranaire de repos et le seuil d'excitabilité membranaire.

neurones conduit à une diminution de ces quantités. Ces mécanismes, appelés respectivement potentialisation et dépression à long terme (LTP et LTD), peuvent être induits et étudiés par l'utilisation de stimulations électriques cadencées (Bliss and Lømo, 1973 ; Bramham and Srebro, 1987 ; Dunwiddie and Lynch, 1978). Ils seraient particulièrement importants lors du développement cérébral, afin de modeler de façon adaptative les réseaux corticaux en vue de la réalisation de traitements cognitifs (Trachtenberg et al., 2002).

2.2 Cytoarchitectonie du néocortex

2.2.1 Néocortex

Le cerveau est l'un des organes les plus importants du système nerveux central. Il est composé entre autres de deux hémisphères cérébraux, divisés en quatre lobes (frontal, pariétal, occipital et temporal). Le néocortex, étant situé sur la périphérie externe des hémisphères cérébraux, constitue le principal objet d'étude de cette thèse. Par définition, c'est en effet sur lui que s'appliqueront les techniques de stimulation corticale dont fait partie la TMS (Wassermann and Epstein, 2012). Plus précisément, le néocortex désigne la substance grise qui regroupe les corps cellulaires ainsi que les arbres dendritiques des neurones permettant le traitement et la génération de signaux nerveux. Son complémentaire est la matière blanche, constituée des axones (ou fibres nerveuses) transportant les messages nerveux. L'organisation spatiale du néocortex est complexe à l'échelle macroscopique, celui-ci dessinant des circonvolutions (gyri) délimitées par de profonds sillons (sulci).

2.2.2 Couches corticales

L'observation du néocortex à l'échelle mircroscopique fait apparaître une histologie particulière, où les neurones sont organisés en six couches superposées (Figure 2.1b) (Brodmann, 1909 ; von Economo and Koskinas, 1925). On les désigne par ordre croissant, de la couche la plus superficielle à la couche la plus profonde.

Couche I : couche moléculaire. Elle contient quelques neurones dispersés et est principalement composée de dendrites de neurones pyramidaux et d'axones orientés horizontalement.

Couche II : couche granulaire externe. Elle contient majoritairement des populations d'interneurones inhibiteurs et excitateurs, ainsi que de petits neurones pyramidaux. Les couches I à III reçoivent et traitent les signaux nerveux provenant d'autres aires corticales inter-hémisphériques, dites afférentes.

Couche III : couche pyramidale externe. Elle est composée de neurones pyramidaux de taille moyenne, ainsi que d'interneurones. C'est de cette couche principalement que partent les communications vers d'autres aires corticales, dites efférentes.

Couche IV : couche granulaire interne. Cette couche est majoritairement constituée d'interneurones. C'est elle qui reçoit et traite les messages nerveux provenant de structures non corticales comme le thalamus, mais également d'afférences corticales intra-hémisphériques.

Couche V : couche pyramidale interne. Elle est composée de neurones pyramidaux de grande taille. Ceux-ci transmettent les messages nerveux aux structures sous-corticales (ganglions de la base, moelle épinière, etc.).

Couche VI : couche polymorphe. Composée de quelques neurones pyramidaux, elle est à l'origine d'axones projetant sur le thalamus et permettant une communication bi-directionnelle avec celui-ci.

2.2.3 Colonnes corticales

Le néocortex peut être considéré comme une bande composée de *minicolonnes* corticales disposées perpendiculairement à la surface corticale de façon parallèle entre elles (Figure 2.3a) (Jones, 2000 ; Mountcastle, 1978). Chaque minicolonne comprend l'intégralité des six couches corticales décrites ci-dessus et constituerait ainsi la plus petite unité verticale de traitement du signal nerveux (Mountcastle, 1997). En augmentant légèrement l'échelle spatiale, il est possible de définir une autre structure appelée *macrocolonne*, regroupant de quelques dizaines à quelques centaines de minicolonnes interconnectées par des liaisons courtes distances horizontales (Buxhoeveden and Casanova, 2002). Les circuits neuronaux regroupés au sein d'une même macrocolonne partagent alors des caractéristiques physiologiques statiques et dynamiques communes (Mountcastle, 1997). Au niveau macroscopique, on définit tout d'abord une *aire* corticale comme étant une portion du cortex regroupant un ensemble de macrocolonnes partageant des propriétés cytoarchitectoniques semblables et des rôles fonctionnels proches (Brodmann, 1909). Enfin, les *microcircuits*

corticaux désignent les populations neuronales des macrocolonnes composant une aire corticale. Cette notion souligne les inter-connexions locales de ces populations, qui forment les circuits de traitement de l'influx nerveux.

Si l'idée d'une organisation homogène du néocortex basée sur des colonnes corticales aux propriétés structurelles précises est attirante (Rockel et al., 1980), les travaux menés depuis la découverte de Mountcastle (1957) ne semblent cependant pas aller dans ce sens (Horton and Adams, 2005). Il apparaît en effet que la taille des colonnes corticales, ainsi que le nombre de neurones qu'elles contiennent, varient en fonction des espèces, des individus, et de la portion du cortex étudié (Horton and Adams, 2005). De plus, le concept de colonne corticale reste encore aujourd'hui assez flou car sa définition précise varie grandement d'une étude à l'autre, et peut être basée sur différents indices tant structurels que fonctionnels (Rakic, 2008). Néanmoins, l'intérêt d'une telle classification permet de définir des unités fonctionnelles de traitement à différentes échelles.

Le rôle fonctionnel des colonnes corticales a historiquement été démontré grâce à l'étude des cortex sensoriels chez l'animal (Figure 2.3b) (Hubel et al., 1977 ; Kaas et al., 1981 ; Merzenich and Brugge, 1973 ; Mountcastle, 1957). Au niveau du cortex somatosensoriel, on a par exemple pu constater l'hyper-spécialisation des macrocolonnes dans le traitement de l'influx nerveux afférent à un unique muscle (Kaas et al., 1981). De même, certaines colonnes du cortex visuel sont spécialisées dans le traitement des informations provenant d'une zone spécifique du champ visuel, ou encore dans le traitement d'une direction de mouvement particulière (Figure 2.3b) (Albright et al., 1984). Néanmoins, le rôle fonctionnel des colonnes corticales fait encore débat. Celui-ci présente en effet une grande variabilité intra et inter-individuelle, et son étude n'a pas permis de justifier des différences de qualité de traitement sensoriel inter-espèces, et de l'avantage d'une telle organisation d'un point de vue évolutif (Horton and Adams, 2005).

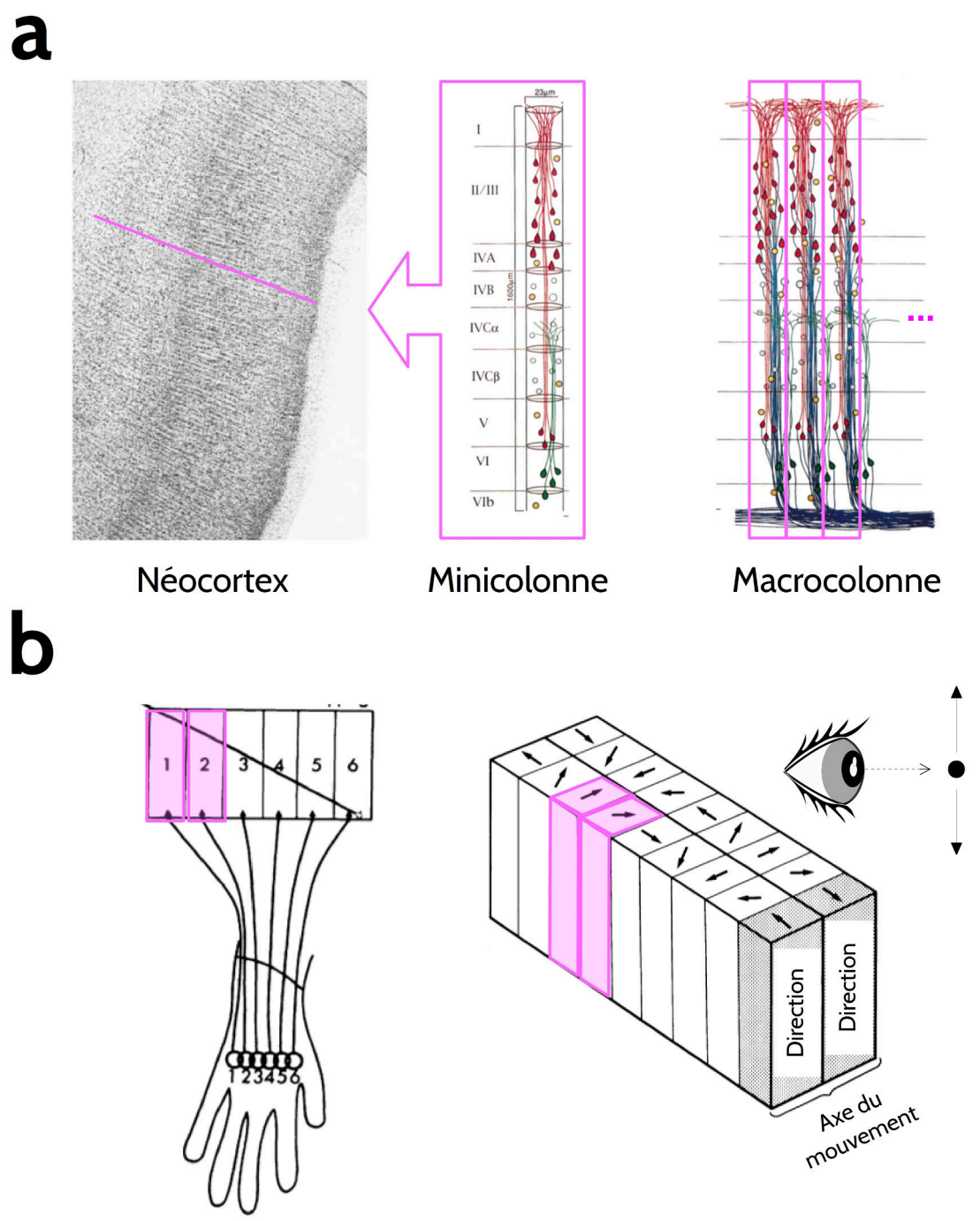


FIGURE 2.3 – **Colonnes corticales**. **a** : organisation anatomique des colonnes corticales. Le néocortex est composé de minicolonnes, qui peuvent être regroupées au sein de macrocolonnes plus larges, d'après Mountcastle (1997) et Jones (2000). **b** : rôle fonctionnel des macrocolonnes (exemples). Au niveau du cortex somatosensoriel, le signal nerveux provenant de chaque muscle est délivré à une macrocolonne indépendante (gauche). Au niveau du cortex visuel, lors d'une tâche d'observation du mouvement, chaque direction et sens de mouvement est traité au niveau de macrocolonnes spécifiques (droite), d'après Mountcastle (1997).

2.2.4 Réseau hiérarchique distribué

Si certains traitements de bas niveau peuvent être assurés localement au niveau de quelques colonnes corticales hyper-spécialisées, les processus cognitifs plus complexes nécessitent la participation de nombreuses d'entre elles, organisées au sein de réseaux hiérarchiques distribués (van den Heuvel and Sporns, 2013). Pour cela, les colonnes possèdent des connexions courte et longue distance les reliant entre elles (connectivité cortico-corticale), ainsi que des connexions avec d'autre structures sous-corticales (connectivité cortico-sous-corticale). Il a été proposé que le niveau hiérarchique de ces connexions puisse être évalué par l'analyse des motifs laminaires de celles-ci (Crick and Koch, 1998 ; Felleman and Essen, 1991). On peut ainsi distinguer des connexions de types ascendantes, latérales, ou descendantes entre deux colonnes A et B selon que A projette respectivement au niveau de la couche granulaire (IV), de l'intégralité de la colonne, ou des couches supra ou infra granulaires de B (Figure 2.4a).

À un niveau macroscopique, les réseaux d'aires corticales ainsi formés peuvent être analysés selon la théorie mathématique des graphes (Meunier et al., 2010). Les graphes sont des ensembles de nœuds (ici, les aires corticales) reliés entre eux par différentes arrêtes (les connexions). L'organisation générale du néocortex apparaît être de type "petit monde", où la plupart des nœuds sont voisins, proches les uns des autres (Figure 2.4b) (Fallani et al., 2014). De plus, on remarque une organisation hiérarchisée, avec la constitution de plusieurs sous-réseaux interconnectés, appelés modules (Bullmore and Sporns, 2012 ; Meunier et al., 2010). Certaines aires corticales possèdent un grand nombre de connexions, au sein d'un même module ou entre différents modules, et constituent respectivement des centres (*hubs*) dits provinciaux ou de connexions. *A contrario*, certaines aires apparaissent isolées au sein d'un unique module (Figure 2.4c). D'un point de vue fonctionnel, les centres se retrouvent plutôt au niveaux d'aires associatives multimodales responsable du traitement et de l'intégration d'informations multiples et complexes, alors que les aires isolées sont en général spécialisées dans des processus bas niveau (Bullmore and Sporns, 2012 ; van den Heuvel and Sporns, 2013).

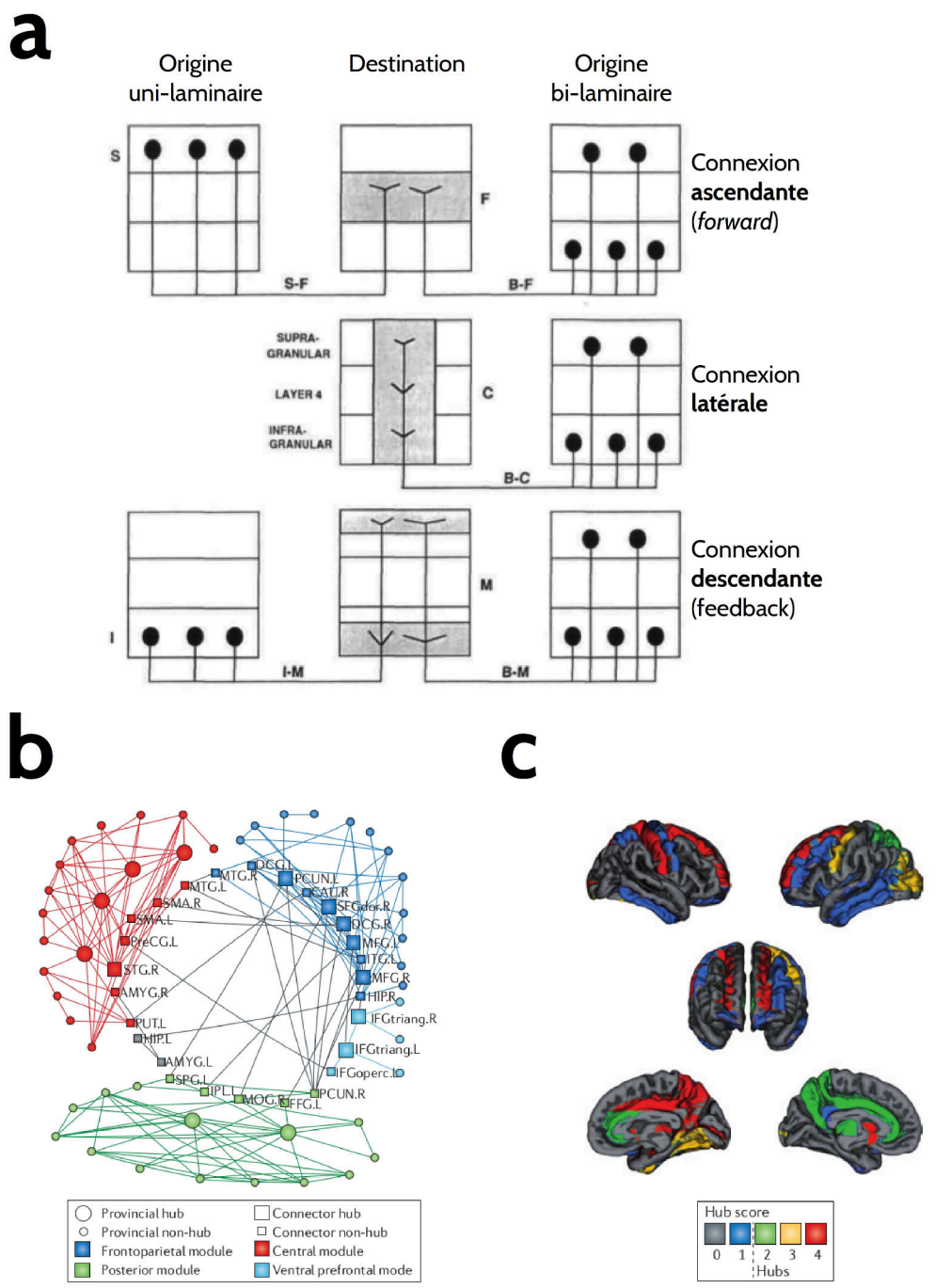


FIGURE 2.4 – **Réseaux corticaux hiérarchiques distribués**. **a** : connexion entre colonnes corticales. La connexion entre deux colonnes corticales distantes peut s'établir vers différentes couches, définissant ainsi le lien hiérarchique entre celles-ci (ascendant, latéral ou descendant), d'après Felleman and Essen (1991). **b** : schéma simplifié de l'organisation hiérarchisée et modulaire du cortex, d'après Meunier et al. (2010). **c** : cartographie des centres (hubs) les plus importants du cortex, d'après Bullmore and Sporns (2012).

2.3 Électroencéphalographie

L'électroencéphalographie (EEG) est l'une des techniques d'électrophysiologie privilégiées pour l'étude du fonctionnement du système nerveux central. L'EEG permet en effet d'enregistrer l'activité électrique générée par l'un de ses principaux acteurs : le cerveau.

2.3.1 Principe général

L'EEG est une technique visant à évaluer l'activité du cerveau, par l'enregistrement du champ électrique généré par celui-ci durant son fonctionnement, qu'il soit normal ou pathologique (Nunez and Srinivasan, 2006 ; Pernier, 2007). Le signal EEG est enregistré grâce à un ensemble d'électrodes (pouvant aller jusqu'à 256) placées au niveau du scalp, recouvrant ainsi l'ensemble du cerveau. Les électrodes sont réparties sur un bonnet selon un système de placement standard, appelé système 10-20 (Figure 2.5a) (Sharbrough et al., 1991). Ce système définit l'emplacement des électrodes selon leur distance relative à divers points anatomiques présents sur le crâne : inion (occiput), nasion, tragus gauche et droit. Il permet de s'assurer d'un positionnement relativement constant entre les sujets, en s'adaptant aux caractéristiques anatomiques individuelles.

Chaque électrode mesure un potentiel électrique au niveau d'un point du scalp. Il est nécessaire de s'assurer que l'impédance électrique mesurée au niveau de l'ensemble électrode-scalp soit la plus basse possible (en général inférieure à 5 kΩ), afin de maximiser le passage de courant entre les deux éléments, et de minimiser les perturbations induites par des champs électromagnétiques externes. Pour cela, on dépose une solution ionique conductrice au niveau du scalp sous chaque électrode. La tension résultant de la différence entre ce potentiel et un potentiel de référence, mesuré par une électrode placée sur le scalp ou sur un point extérieur (nez, mastoïde), constitue alors le signal EEG (Figure 2.5b). Les électrodes sont reliées à un système d'amplificateurs différentiels ayant pour rôle l'amplification, le filtrage et la

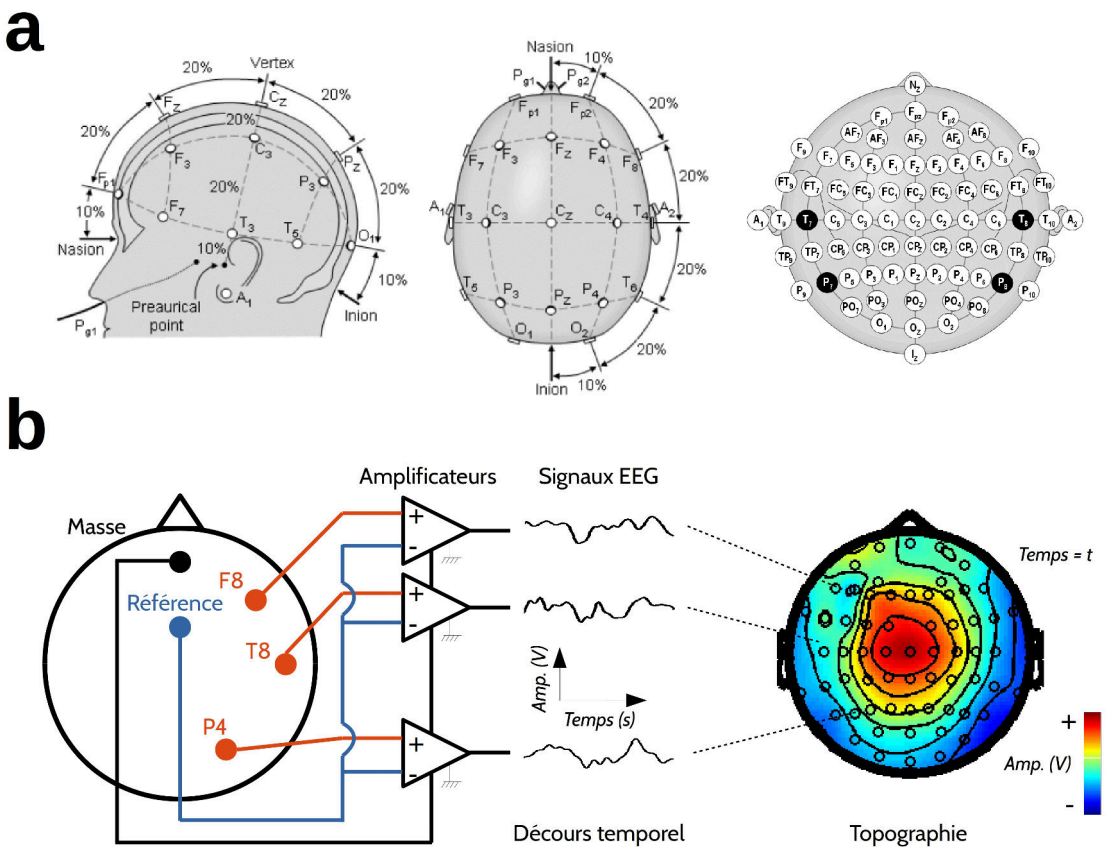


FIGURE 2.5 – **Instrumentation en EEG**. **a** : positionnement des électrodes EEG sur le scalp selon le standard 10-20. Les électrodes sont placées à un certain pourcentage (10 %, 20 %, selon le nombre total d'électrodes) de distance de lignes définies grâce à l'inion, au nasion et aux deux tragus, d'après Sharbrough et al. (1991). **b** : schéma électrique de base d'un système EEG. Les signaux EEG sont obtenus grâce à l'amplification des tensions entre les électrodes d'intérêt (orange) et une électrode de référence (bleue). Ces signaux peuvent être représentés par leur décours temporel (pour chaque électrode), ou par leur topographie spatiale (pour chaque échantillon temporel).

numérisation (échantillonnage par un convertisseur analogue-numérique) de cette tension. Afin de préserver la bonne résolution temporelle de cette technique (de l'ordre de quelques ms), les fréquences d'échantillonnage classiquement utilisées sont élevées (de 512 Hz à 5 kHz).

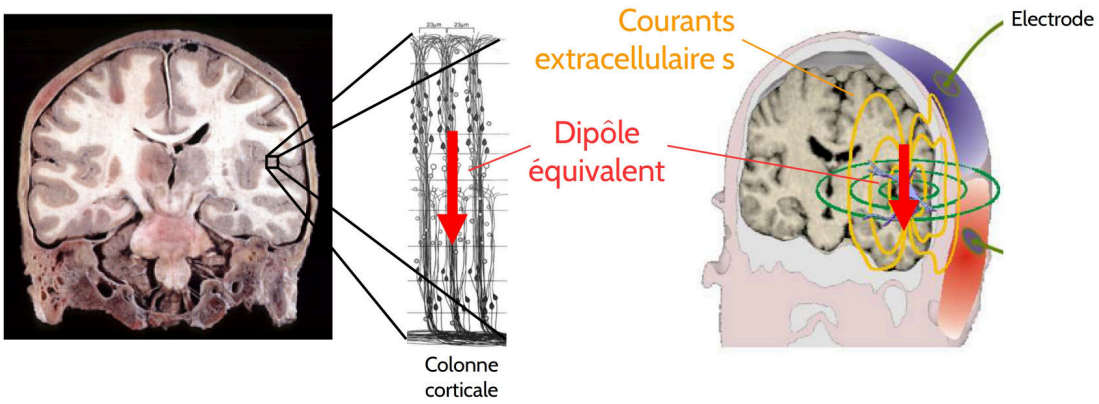


FIGURE 2.6 – **Origine biophysique des signaux EEG**. Les signaux EEG sont principalement sensibles aux courants extracellulaires (orange) générés par les potentiels post-synaptiques d'un nombre critique de colonnes corticales activées de manière simultanée. Celles-ci peuvent alors être assimilées à des dipôles de courant (rouge).

2.3.2 Origines biophysiques

Le signal EEG est la résultante de la sommation complexe de l'ensemble des activités électriques générées au niveau cérébral. Ces activités sont constituées des différents signaux nerveux transmis par et entre les différentes structures et neurones composant le cerveau. Néanmoins, étant donné l'éloignement conséquent à l'échelle cellulaire de l'électrode de mesure par rapport aux populations neuronales, le signal EEG reste insensible aux potentiels d'action unitaires mesurés au niveau des axones (Nunez and Srinivasan, 2006 ; Pernier, 2007). Les potentiels d'action émettent en effet un champ électrique externe trop faible et s'atténuant trop rapidement avec la distance (équivalant à des quadrupôles de courant). Les courants extracellulaires générés lors d'une transmission synaptique sont quant à eux de plus grande amplitude, et sont en outre assimilables à des dipôles de courant dans le cas où les neurones postsynaptiques impliqués sont de type pyramidal. De plus, ces dipôles sont sommables entre eux, lorsque plusieurs colonnes corticales voisines et possédant une orientation parallèle sont excitées de manière simultanée (Lopes da Silva, 2013). Le dipôle résultant génère alors un champ électrique suffisamment puissant pour être mesurable à la surface du scalp.

Le champ électrique généré est cependant grandement modulé par son passage à travers les différentes couches rencontrées avant son arrivée au niveau du scalp : dure-mère, liquide céphalo-rachidien, crâne, etc. Ces couches possèdent en effet des valeurs de conductivité et de résistivité électrique différentes, qui ont pour conséquence de perturber la distribution spatiale des lignes de champ (Lopes da Silva, 2013). De plus, le champ électrique mesuré au niveau du scalp est la résultante de la sommation instantanée de tous les dipôles formés par les populations neuronales actives. Cette sommation est complexe, car elle dépend du nombre de dipôles actifs, de leur position, de leur orientation, etc. Pour toutes ces raisons, il s'avère que l'EEG possède une résolution spatiale assez faible, se situant à l'échelle d'une région corticale (Walsh and Cowey, 2000). De même, étant donné que l'influence d'un dipôle s'atténue avec la distance, il est communément admis que l'EEG ne serait sensible qu'aux sources corticales peu profondes. Cette hypothèse reste cependant à nuancer, l'activité de sources sous corticales pouvant être observée dans certains cas de manière directe, comme celle du tronc cérébral lors de potentiels évoqués auditifs (Pernier, 2007), ou indirecte, par l'observation d'oscillations neuronales d'origine cortico-souscorticale.

2.3.3 Dynamiques cérébrales

Les rythmes cérébraux sont parmi les phénomènes liés à l'activité neuronale les plus intéressants et les plus étudiés. En effet, les populations neuronales s'activent et communiquent entre elles en suivant des oscillations précises (Buzsaki, 2004 ; Fries, 2005 ; Schnitzler and Gross, 2005 ; Thut et al., 2012). Elles témoignent de l'activation synchrone et cyclique des populations neuronales (Figure 2.7a). Ces oscillations sont classées selon leurs fréquences dominantes. Chacun de ces rythmes possède des origines et des rôles fonctionnels différents, ceux-ci faisant encore à l'heure actuelle l'objet de nombreuses recherches, et ce, via l'utilisation de nombreuses techniques d'électrophysiologie (EEG de scalp, EEG intracrânien, ECOG pour électrocorticogramme, enregistrement unitaire, etc.). On distingue principalement :

δ : le rythme delta (<3 Hz). Ces oscillations sont les plus puissantes observables et trouvent leur origine au niveau d'une structure sous-corticale : le thalamus. Elles sont impliquées dans divers stades du sommeil, notamment lors de l'inhibition (GABA) des circuits thalamocorticaux, empêchant la transmission d'information de la part du cortex sensoriel (Hobson and Pace-Schott, 2002).

θ : le rythme thêta (4-7 Hz). Ces ondes ont principalement été observées au niveau de structures profondes comme l'hippocampe ou l'insula, mais également à un niveau cortical au niveau des aires frontales. Elles semblent avoir pour origine des interactions cortico-souscorticales (hypothalamus). Elles sont impliquées dans divers processus, comme la mémoire de travail (Buzsáki and Moser, 2013 ; Hsieh and Ranganath, 2014), la navigation dans l'espace (Ekstrom et al., 2005 ; Vanderwolf, 1969), ou encore la régulation émotionnelle (Cristofori et al., 2012).

α : le rythme alpha (8-13 Hz). Il s'agit historiquement des premières ondes enregistrées en EEG par Hans Berger au début du siècle dernier (Berger, 1929), étant aisément observables au niveau pariétal et occipital lors de la fermeture des yeux. Cette oscillation est fortement liée aux processus de perception et d'attention visuelle (Capilla et al., 2014 ; VanRullen et al., 2011, 2006). Plus généralement, elle serait impliquée dans les mécanismes inhibiteurs locaux nécessaires à la réalisation de certains processus cognitifs (Palva and Palva, 2007).

β : le rythme bêta (15-30 Hz). Ces oscillations ont comme principale source les aires corticales du système sensorimoteur. Elles sont en particulier générées lors de l'imagination ou de l'exécution de commandes motrices (Baker, 2007). Une récente étude propose qu'elles seraient le reflet des boucles sensorimotrices nécessaires au maintien des représentations musculaires sur M1 (Aumann and Prut, 2015). Leur apparition est concourante avec la diminution d'ondes basse fréquence (9-11 Hz). La combinaison de ces deux phénomènes oscillatoires est nommée rythme μ.

γ : le rythme gamma (> 30 Hz). Ce rythme est observable au niveau cortical. Traditionnellement associé aux processus cognitifs liés à la perception consciente

ou à l'attention visuelle, le rythme gamma serait révélateur du traitement intensif de signaux nerveux au niveau local (Buzsaki, 2004 ; von Stein et al., 2000).

Un nombre croissant de travaux tendent à montrer que ces rythmes ne seraient pas générés de façon indépendante, mais interagiraient entre eux de manière complexe pour permettre la communication neuronale entre aires corticales distantes (Schnitzler and Gross, 2005 ; Thut et al., 2012). Celle-ci pourrait passer par la synchronisation des oscillations au sein d'une même bande de fréquence, ou entre plusieurs bandes différentes. Les ondes basses fréquences permettraient ainsi la synchronisation à distance de processus de traitement local à haute fréquence (Florin and Baillet, 2015 ; Fries, 2005) (Figure 2.7c). Cette interaction entre rythmes corticaux pourrait également permettre des phénomènes de multiplexage, où différents niveaux d'informations seraient encodés au sein d'oscillations distinctes générées simultanément (Figure 2.7b) (Thut et al., 2011).

2.3.4 Signal EEG

L'interprétation correcte des données d'EEG recueillies au niveau du scalp demande l'application de méthodes de traitement du signal variées et adaptées à chaque problématique. Les principaux pré-traitements et méthodes d'analyse utilisés sont présentés dans cette section.

Pré-traitement

Le signal EEG possède une faible dynamique d'amplitude, de l'ordre de quelques μV (Nunez and Srinivasan, 2006 ; Pernier, 2007). Le rapport signal-sur-bruit constaté lors d'un enregistrement est également très faible, la dynamique des différents bruits pouvant être de l'ordre du mV, soit mille fois supérieure. Ces bruits peuvent avoir différentes origines : mouvements oculaires générant de forts courants électriques au niveau frontal, mouvements des muscles faciaux et de la nuque générant des perturbations haute fréquence au niveau temporal principalement, bruit électronique dû à

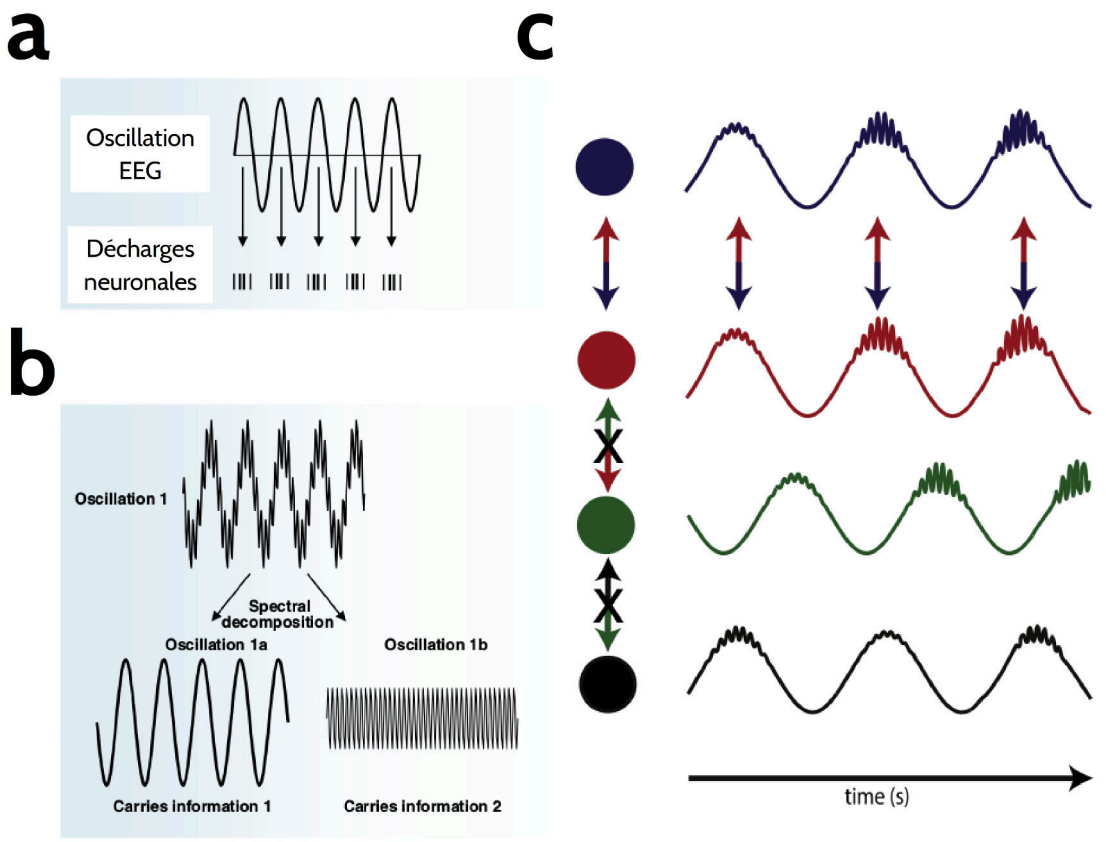


FIGURE 2.7 – **Dynamiques cérébrales**. **a** : origine des oscillations corticales. Les rythmes corticaux proviennent de la synchronisation périodique des activités des populations neuronales, d'après Thut et al. (2012). **b** : multiplexage des oscillations. Différentes oscillations générées simultanément (ici les oscillations basse fréquence 1a et haute fréquence 1b) peuvent être porteuses d'informations distinctes concernant un même processus, d'après (Thut et al., 2012). **c** : communication neuronale par synchronisation. Deux aires corticales distantes (bleue et rouge) communiquent entre elles via la synchronisation basse fréquence de leur traitement local haute fréquence. Cette communication est impossible lorsque deux aires ne présentent pas d'activité basse fréquence synchrone (aire verte), ou lorsque leurs activités locales à haute fréquence ne sont pas cohérentes (aire noire), d'après Florin and Baillet (2015).

un défaut au niveau des électrodes, ou enfin perturbations électro-magnétiques (alimentation secteur) au niveau des câbles. Deux grands leviers sont disponibles pour diminuer l'influence de ces artefacts : la suppression des périodes de signal ou des électrodes contaminées, et l'application de traitements spécifiques permettant l'élimination du bruit, comme le filtrage ou l'analyse par composantes indépendantes (ICA).

Le filtrage est efficace pour l'élimination de bruits possédant un spectre confiné : alimentation secteur (filtrage coupe-bande autour de la fréquence secteur et ses harmoniques), activité musculaire (passe-bas autour de 40-50 Hz) en cas de désintérêt pour les hautes fréquences neuronales (γ). Un autre traitement efficace pour la réduction de bruit est l'ICA (Hérault and Ans, 1984 ; Makeig et al., 1996). Cette analyse permet de décomposer le signal EEG en un certain nombre de composantes statistiquement indépendantes entre elles. Cette décomposition permet alors d'isoler les sources de bruits, en se basant sur l'hypothèse que ceux-ci sont indépendants des activités neuronales.

Cette méthode considère en effet le signal EEG x comme étant un mélange linéaire de sources indépendantes s :

$$x = As, \tag{2.1}$$

ou A correspond à la matrice de pondération des sources s. L'objectif de la méthode est d'estimer la matrice inverse $W = A^{-1}$ permettant l'observation des sources s telles que $s = Wx$. L'estimation de la matrice W repose sur diverses méthodes d'optimisation (poursuite de projection, infomax, maximum de vraisemblance) définissant ainsi les différentes familles d'ICA existantes. Dans cet espace, les sources représentant les bruits sont aisément repérables car elles possèdent des caractéristiques topographiques et dynamiques très particulières. Une fois identifiées, ces sources peuvent être éliminées par la reconstruction de x à l'aide de la matrice A'. Cette matrice est équivalente à A, à l'exception de la mise à zéro des poids correspondants aux sources des bruits. Si cette technique est effective, il est cependant difficile d'évaluer les distorsions induites par son application (filtrage d'une partie du signal neuronal, bruit résiduel, etc.), l'hypothèse d'indépendance des sources n'étant jamais parfaitement vérifiée.

Potentiels évoqués

L'une des méthodes les plus utilisées en analyse du signal EEG est le calcul des potentiels évoqués (Nunez and Srinivasan, 2006 ; Pernier, 2007). Cette méthode vise en effet à étudier l'activité neuronale évoquée par un événement précis, prenant généralement la forme d'une stimulation des organes sensoriels périphériques. Pour cela, l'EEG est enregistré durant N répétitions de ce stimulus. Le signal x_i, avec $i \in [1, N]$, est alors découpé en N essais selon une fenêtre temporelle basée sur l'apparition du stimulus. On calcule enfin la moyenne des essais $\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} x_i$, à laquelle on retire l'activité moyenne mesurée sur une période précédant le stimulus, appelée ligne de base. Ainsi, la moyenne permet de faire émerger l'activité neuronale synchronisée avec le stimulus, tout en éliminant le bruit neurophysiologique. Ce bruit de fond, représentant l'activité électrique spontanée du cortex, s'apparente en effet à un signal stochastique d'espérance nulle. L'analyse de ces potentiels permet donc d'inférer sur la temporalité précise des activations neuronales liées à un processus cognitif, et ses éventuelles modulations par une pathologie neurologique ou psychiatrique.

La nomenclature utilisée pour décrire ces potentiels comporte une lettre suivie d'un nombre. La lettre, N ou P, indique si le potentiel est respectivement négatif ou positif, et le nombre précise la latence de son apparition, en ms. La P100 indique ainsi un potentiel évoqué positif à 100 ms de latence par rapport au stimulus.

Diagrammes temps-fréquences

Le calcul des diagrammes temps-fréquences est la méthode permettant d'observer et d'analyser les rythmes cérébraux, que ceux-ci soient générés au repos ou durant une tâche cognitive. Elle se base sur des transformées temps-fréquence largement utilisées en traitement numérique des signaux (Fourier, Hilbert, Wigner-Ville etc.) (Kunt, 1980). Celles-ci reposent sur la décomposition du signal en une somme d'oscillations primaires possédant chacune une amplitude (spectre du signal) et une phase spécifiques. Il est de plus possible d'observer l'évolution du spectre et de

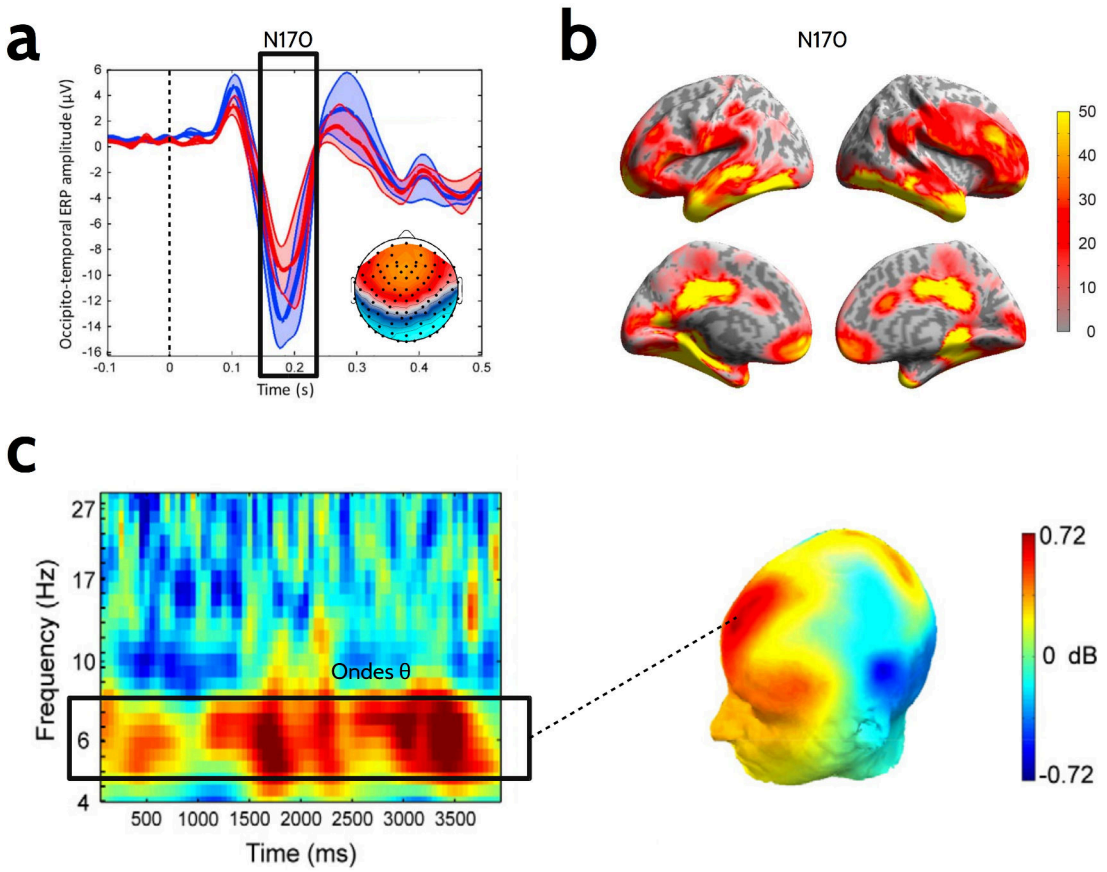


FIGURE 2.8 – **Exemples des principaux traitements des signaux EEG**. **a** : potentiels évoqués. Durant une tâche cognitive (Stroop émotionnel), un potentiel négatif (N170) est observé au niveau des électrodes temporo-occipitales 170 ms après la présentation de visages (au temps 0 indiqué par les pointillés), d'après Kibleur et al. (2016). **b** : reconstruction de sources. Les cartes représentent les sources significativement activées durant la période 140-210 ms, induisant la N170 observée au niveau du scalp, d'après Kibleur et al. (2016). **c** : diagramme temps-fréquence. Exemple d'oscillations thêta observées au niveau frontal, durant une tâche de mémoire de travail, d'après Hsieh and Ranganath (2014).

la phase en fonction du temps. Pour cela, on calcule le spectre du signal sur des fenêtres temporelles adjacentes de durée fixe. On obtient alors le diagramme temps-fréquence de l'amplitude ou de la phase des rythmes cérébraux. Il existe plusieurs fonctions mathématiques permettant cette décomposition : transformée de Fourier en fenêtre glissante, ondelettes, banques de filtres, etc. (cf. Al-Fahoum and Al-Fraihat (2014) pour une comparaison récente de ces méthodes).

Parmi celles-ci, la transformée en ondelettes possède l'avantage de proposer un bon compromis entre les résolutions fréquentielle et temporelle du diagramme résultant (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999). En effet, plus la fenêtre temporelle utilisée lors du calcul de la transformée sera long, induisant ainsi une mauvaise résolution temporelle, plus la résolution fréquentielle sera bonne, car celle-ci est directement modulée par la quantité d'échantillons analysés. *A contrario*, une bonne résolution temporelle induira une mauvaise résolution fréquentielle. Pour palier ce problème, la transformée en ondelettes propose d'adapter homothétiquement la fenêtre temporelle d'analyse à chaque fréquence. En effet, il apparaît que les basses fréquences ont besoin de fenêtres temporelles plus longues (leur période étant plus longue) que les hautes fréquences pour obtenir une résolution fréquentielle suffisante.

Cette transformation s'appuie sur la convolution entre le signal EEG $x(t)$ et une base d'ondelettes $w(t, f_0)$ chacune centrée sur une fréquence unique f_0, et dont la définition mathématique peut varier. L'une des plus utilisées dans le domaine de l'EEG est la transformation en ondelettes de Morlet (Kronland-Martinet et al., 1987), qui s'exprime de la manière suivante :

$$w(t, f_0) = A \exp\left(-\frac{t^2}{2\sigma_t^2}\right)\left(\cos 2\pi f_0 t + i.\sin 2\pi f_0 t\right), \tag{2.2}$$

avec $\sigma_t = 1 / 2\pi\sigma_f$ l'écart-type de son enveloppe gaussienne dans le domaine temporel et A son facteur de normalisation. Un bon compromis entre résolution temporelle et fréquentielle peut être obtenu en choisissant de fixer le rapport $\sigma_f = f_0 / 7$, qui induit une durée d'ondelette égale à deux périodes d'oscillation pour chaque f_0 (Pernier, 2007). On obtient ainsi une résolution temporelle croissante et une résolution fréquentielle décroissante avec la fréquence. L'évolution temporelle de l'énergie $X(t, f_0)$ de la bande de fréquence centrée autour de f_0 du signal $x(t)$ est alors égale au module de la convolution des deux signaux :

$$X(t, f_0) = | w(t, f_0) * x(t) |^2. \tag{2.3}$$

Une fois le diagramme calculé, il est nécessaire de le normaliser par rapport à une période représentant l'état basal des oscillations cérébrales. De la même manière que pour les potentiels évoqués, on définira généralement celle-ci comme étant la période précédant l'arrivée du stimulus externe (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999). La normalisation peut se calculer de diverses manières : différence, log du rapport (dB), z-score, etc. Ainsi, il est possible d'inférer sur les rythmes cérébraux évoqués, induits, ou supprimés par un processus cognitif, et ses éventuelles modulations reliées à une pathologie. Enfin, la synchronisation d'aires distantes (cf. 2.3.3) peut être évaluée par différentes méthodes : cohérence d'amplitude et de phase (Fries, 2005), phase-locking value (Lachaux et al., 1999), causalité de Granger (Hesse et al., 2003), etc.

Reconstruction de sources

Si la résolution spatiale de l'EEG reste grossière au niveau du scalp (cf. 2.3.2), il reste néanmoins possible d'inférer sur la localisation des sources au niveau cortical. Pour cela, les méthodes de reconstruction de sources se basent premièrement sur la génération d'un modèle biophysique de la tête et du cerveau de l'individu (dit modèle *direct*), et deuxièmement sur des algorithmes permettant de calculer la localisation des sources (dite estimation *inverse*) (Baillet et al., 2001).

Le modèle direct a pour but de modéliser le plus justement possible le milieu conducteur dans lequel se trouve les dipôles neuronaux. Ils existent différents modèles classés par leur niveau de complexité, selon que ceux-ci prennent en compte i. les caractéristiques des sources corticales (dipôles, quadripôles, positions, orientations, etc.), ii. l'inhomogénéité et l'anisotropie des tissus traversés (cortex, LCR, crâne, peau) quant à la résistivité et la conductivité électrique, ou iii. l'anatomie propre à chaque individu (géométrie de la tête, du cortex, etc.). Les modèles prenant en compte ce dernier point, appelés *modèles de tête réaliste*, se basent sur la segmentation des différentes couches traversées. La segmentation est une méthode d'imagerie permettant l'obtention des maillages en trois dimensions de chacune de ces couches d'après l'imagerie anatomique (IRM T1) de chaque individu (Fischl, 2012). Il est

alors possible de calculer analytiquement, ou d'estimer numériquement la fonction de passage f entre l'espace des paramètres des sources J et les signaux mesurés au niveau des électrodes Y :

$$Y = f(J) + \epsilon, \tag{2.4}$$

avec ϵ représentant le bruit de mesure. Les travaux en EEG de cette thèse s'appuient sur des modèles de tête réaliste résolus à l'aide de la méthode des éléments finis de frontière (BEM pour *boundary element method*) (Gramfort et al., 2010). Les dipôles de courant sont positionnés au niveau de chaque cellule (triangle) du maillage, et orientés orthogonalement à la surface de celles-ci.

Si la fonction de passage f est facilement calculable, il n'en va pas de même pour la fonction inverse g qui permet d'estimer les sources $\hat{J}$ à partir des signaux de scalp Y : $\hat{J} = g(Y)$. Contrairement au modèle direct, ce problème est dit "mal posé", car il n'admet pas de solution unique au sens mathématiques (Pernier, 2007). En effet, il existe une quasi infinité de combinaisons de paramètres des sources J (nombre, orientations, amplitudes, etc.) permettant l'observation d'un nombre fini de signaux EEG au niveau du scalp (nombre d'électrodes). Il est donc nécessaire d'utiliser des méthodes d'estimation, définies par différentes hypothèses *a priori* et par différents critères à optimiser. La famille de méthodes utilisée dans le cadre de ce travail est celle de l'estimation de la norme L2 minimale (L2-MNE pour *minimum-norm estimation*), qui se base sur l'hypothèse que l'énergie dépensée par les sources de courant doit être minimale (Matsuura and Okabe, 1995).

2.4 Électromyographie

L'électromyographie (EMG) est une technique d'électrophysiologie permettant d'étudier l'activité des muscles par l'enregistrement des variations du champ électrique mesuré à leur proximité. À l'instar de l'EEG pour le système nerveux central, l'EMG est l'un des outils les plus utilisés pour l'exploration du système nerveux périphérique et plus particulièrement du système périphérique somatique.

2.4.1 Principe général

On distingue deux grandes familles d'EMG : l'EMG intramusculaire, et l'EMG de surface (Bouisset and Maton, 1972). L'EMG intramusculaire est une technique invasive nécessitant par définition la pose d'électrodes aiguilles sous la peau, directement insérées au niveau du muscle ciblé. L'EMG de surface est quant à lui non invasif, le signal EMG étant enregistré à l'aide d'électrodes placées sur la peau à proximité du muscle ciblé. Nous nous intéresserons ici uniquement à l'EMG de surface, qui est la technique la plus utilisée dans le domaine de la TMS en général, et la seule utilisée dans le cadre de cette thèse en particulier.

L'EMG de surface est enregistré à l'aide d'un montage bipolaire, placé en regard du muscle ciblé, nécessitant trois électrodes : une cathode (+), une anode (-) et une référence. Il a pour but de mesurer l'activité électrique produite par le muscle, qui est directement corrélée avec son niveau de contraction. Le montage bipolaire permet l'enregistrement d'une tension électrique (en V) qui est égale à la différence des potentiels électriques mesurés au niveau de la cathode et de l'anode. La tension résultante est alors amplifiée (amplificateur différentiel), filtrée et numérisée. Les fréquences d'échantillonnage utilisées sont généralement élevées (> 10 kHz) afin de préserver la bonne résolution temporelle de cette technique (de l'ordre de la ms).

2.4.2 Origines biophysiques

Les contractions musculaires sont le résultat de l'activation de la chaîne corticospinale, par la transmission de signaux nerveux depuis le cortex jusqu'aux muscles. Lors d'une contraction musculaire volontaire, les neurones pyramidaux de la couche V du cortex moteur primaire, appartenant aux colonnes spécifiques au muscle contracté, délivrent un signal nerveux le long de la moelle épinière jusqu'aux motoneurones (Augustine et al., 2015). Le motoneurone est un type de neurone particulier, dont les terminaisons communiquent directement avec une fibre musculaire. Le passage du signal nerveux au niveau de la fibre se traduit alors par l'émission d'un potentiel d'action d'unité motrice (MUAPs, pour *motor unit action potentials*) provo-

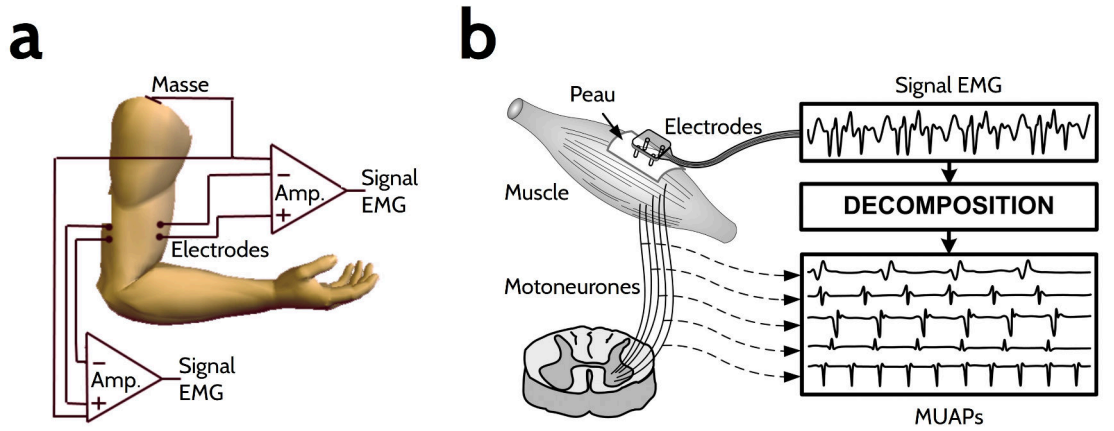


FIGURE 2.9 – **Instrumentation et origine biophysique des signaux EMG surfacique**. **a** : instrumentation en EMG de surface. Le signal EMG est obtenu par l'amplification de la tension mesurée par un montage bipolaire d'électrodes de surface. **b** : origine biophysique des signaux EMG. Le signal EMG surfacique (haut) est le résultat de la sommation de MUAPs non synchrones (bas), enregistrés au niveau des fibres musculaires, d'après Luca et al. (2006).

quant la contraction de celle-ci (Luca et al., 2006, 2014). Au niveau macroscopique, la contraction musculaire observée est le résultat de la contraction non-synchrone de la population de fibres constituant le muscle. Le champ électrique mesuré par les électrodes d'EMG est alors le résultat de la sommation complexe de l'ensemble des MUAPs émis par les fibres musculaires durant la contraction.

2.4.3 Signaux EMG

La dynamique d'amplitude du signal EMG peut aller de quelques μV à plusieurs centaines de mV, selon le muscle enregistré et son niveau de contraction. Pour chaque muscle, cette dynamique ne peut dépasser un certain plafond, atteint lors de la contraction volontaire maximale de celui-ci. Lors d'une contraction musculaire, le signal EMG apparaît comme un signal alternatif stochastique dans la bande de fréquence 5-600 Hz (De Luca et al., 2010 ; Komi and Tesch, 1979). Diverses techniques de traitement du signal sont classiquement employées pour extraire des indices pertinents de ces enregistrements. Le calcul de la puissance instantanée, ou l'extraction de l'enveloppe du signal (redressement, puis filtrage) permettent par exemple d'étudier les périodes et niveaux de contraction du muscle enregistrés

au cours du temps. Le spectre de ce signal, obtenu par le calcul de transformées temps-fréquence (Fourier, ondelettes, etc.), renseigne quant à lui sur la dynamique des contractions musculaires (Christensen et al., 1995).

3 Stimulation magnétique transcrânienne

Apparue dans le milieu des années 1980, la TMS repose sur les principes fondamentaux de l'électro-magnétisme unifiés par Maxwell plus d'un siècle auparavant. Elle permet de stimuler le cortex de façon non-invasive par l'intermédiaire d'une bobine électro-magnétique posée sur le scalp du sujet. La génération d'un champ magnétique par la bobine de stimulation permet alors l'activation des populations neuronales sous-jacentes et de leurs réseaux efférents. Ses applications sont aujourd'hui nombreuses, de l'exploration fonctionnelle dans le domaine des neurosciences cognitives, à l'élaboration de nouvelles techniques de diagnostic et de thérapeutiques en neurologie et psychiatrie. Enfin, cette technique a récemment connu un développement méthodologique conséquent, améliorant de fait sa précision spatiale ainsi que sa reproductibilité. Dernière avancée en date, l'apparition des systèmes robotisés ouvre la voie à de nouveaux développements méthodologiques et fondamentaux, qui sont au cœur même de la problématique de ce travail.

Sommaire

3.1 Principes physiques 38
3.1.1 Induction électromagnétique 39
3.1.2 Caractéristiques du champ magnétique généré $\vec{B}$ 40
3.1.3 Caractéristiques du champ électrique induit $\vec{E}$ 42
3.2 Mécanismes d'action 45
3.2.1 Échelle neuronale 46
3.2.2 Échelle corticale 47
3.2.3 Échelle cérébrale 50
3.3 Applications 51
3.3.1 Neurosciences cognitives 51
3.3.2 Applications cliniques 53
3.4 Dispositif expérimental 55
3.4.1 Stimulateurs 57
3.4.2 Bobines de stimulation 57
3.5 Apports des évolutions technologiques 60
3.5.1 Neuronavigation 60
3.5.2 Systèmes robotisés 66

3.1 Principes physiques

Si de nos jours les techniques permettant la stimulation corticale sont nombreuses et variées (stimulation électrique directe, stimulation électrique ou magnétique transcrânienne, etc.), toutes reposent cependant sur un même principe simple : l'application d'un champ électrique sur une population neuronale va provoquer ou faciliter l'activation de celle-ci. Ce principe est une généralisation de la stimulation neuronale unitaire, où l'application d'un courant électrique d'intensité suffisante sur l'axone d'un neurone provoque l'émergence d'un potentiel d'action. Pour la majorité des techniques de stimulation corticale, l'application de ce champ électrique est

effectuée de manière invasive, nécessitant la mise en place temporaire ou définitive d'électrodes de stimulation lors d'une opération neurochirurgicale. Le principal avantage de la TMS réside dans son aspect non-invasif, le champ électrique étant induit par la variation du champ magnétique émis par d'une bobine de stimulation placée à la surface du scalp.

3.1.1 Induction électromagnétique

C'est grâce au principe d'induction électromagnétique que la TMS va permettre l'application d'un champ électrique à la surface du cortex de manière non-invasive (Wassermann and Epstein, 2012). Découvert par Faraday au début du XIXème siècle, ce principe sera formalisé dans un cadre mathématique par Maxwell quelques années plus tard, constituant ainsi l'une des lois fondamentales de l'électromagnétisme.

Ce principe stipule que la variation d'un champ magnétique induit un champ électrique dans tout milieu conducteur situé à proximité de celui-ci. L'induction magnétique est traduite mathématiquement par l'équation de Maxwell-Faraday :

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t}, \tag{3.1}$$

liant le rotationnel du champ électrique $\vec{\nabla} \times \vec{E}$, c'est-à-dire la distribution spatiale des lignes du champ électrique $\vec{E}$ induit, à la variation temporelle d'un flux magnétique $\vec{B}$. Ce phénomène est de nos jours très utilisé et se retrouve dans un grand nombre d'applications industrielles. Dans le cas de la TMS, le champ magnétique sera généré à l'aide d'une bobine de stimulation tandis que le tissu cortical jouera le rôle de conducteur électrique.

Le principe général de fonctionnement de la TMS est résumé dans la Figure 3.1. Une bobine de stimulation est tout d'abord positionnée à la surface du scalp d'un sujet. Cette bobine génère un champ magnétique traversant les diverses couches la séparant du tissu cortical (scalp, crâne, LCR, etc.). Les variations de ce champ

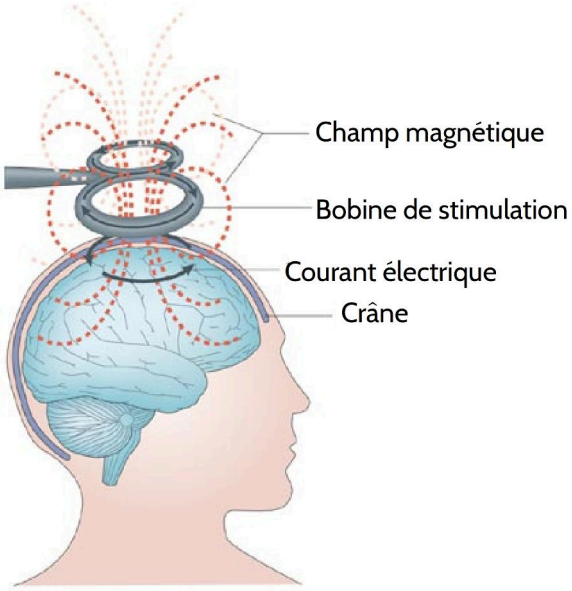


FIGURE 3.1 – **Principe général de la TMS**, d'après Ridding and Rothwell (2007).

magnétique induisent alors un champ électrique à la surface du cortex. Cette surface étant électriquement conductrice, le champ électrique génère des courants électriques conduisant finalement à l'excitation des populations neuronales locales.

3.1.2 Caractéristiques du champ magnétique généré $\vec{B}$

En TMS, le champ magnétique $\vec{B}$ est produit à l'aide d'une bobine, dite « de stimulation », constituée de fils électriques. De la même manière que pour un électroaimant, le champ magnétique est alors généré par le passage d'un courant électrique dans la bobine. Ce phénomène est issu de l'un des autres grands principes de l'électromagnétisme : un courant électrique constant génère un champ magnétique à sa proximité. Il est exprimé mathématiquement par l'équation de Biot et Savart :

$$\vec{B}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \oint_C \frac{I \, \mathrm{d}\vec{l} \wedge (\vec{r} - \vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3}, \tag{3.2}$$

où l'on note que le champ magnétique $\vec{B}$ généré dans le vide par un circuit filiforme C dépend directement de l'intensité du courant continu I parcourant C, ainsi que de la distance entre le point de mesure $\vec{r}$ extérieur à C et le point $\vec{r'}$ appartenant à C. $\mathrm{d}\vec{l}$ est le vecteur de déplacement élémentaire tangent à C, et μ_0 est l'une des constantes fondamentales de l'électromagnétisme : la perméabilité magnétique du vide.

Le champ magnétique est généré de façon pulsatile ; on parle d'impulsions TMS (Figure 3.2). Son intensité croît et décroît en forme de cloche très rapidement dans une fenêtre de 500 μs. La dynamique temporelle de cette intensité peut prendre plusieurs formes, les plus classiquement utilisées étant les impulsions monophasique et biphasique. L'intensité maximale du champ magnétique dépend directement de l'intensité du courant électrique qui traverse la bobine. Celle-ci est réglable via le stimulateur TMS et se situe typiquement entre 1 et 2.5 T. La distribution spatiale du champ magnétique dépend quant à elle de la forme de la bobine utilisée. Il est à noter que seules ces impulsions très brèves permettent d'obtenir un champ électrique suffisamment fort pour activer les populations neuronales ciblées. Comme la puissance de celui-ci dépend directement de la variation du champ magnétique, une impulsion plus longue nécessiterait une puissance de champ magnétique plus forte. Les caractéristiques du champ magnétique décrites ici sont en fait le résultat d'un compromis entre plusieurs facteurs : conception des équipements (bobine, stimulateur), focalisation et profondeur du champ magnétique créé, etc. Il serait par exemple impossible d'un point de vue pratique de générer des stimulations magnétiques sinusoïdales induisant des courants alternatifs dont la fréquence serait réglée sur les rythmes cérébraux, ceux-ci ayant des périodes bien trop longues (de 10 ms à 250 ms environ). Le seul moyen possible pour mimer de telles oscillations est de délivrer des impulsions brèves à un rythme régulier.

En effet, les impulsions peuvent être générées de façon isolées temporellement, on parle alors de TMS simple impulsion, ou délivrées à intervalle régulier au sein de motifs fréquentiels précis. L'application d'un grand nombre d'impulsions TMS (> 500) suivant ces motifs fréquentiels (> 1 Hz) constitue alors la TMS dite *répétée*

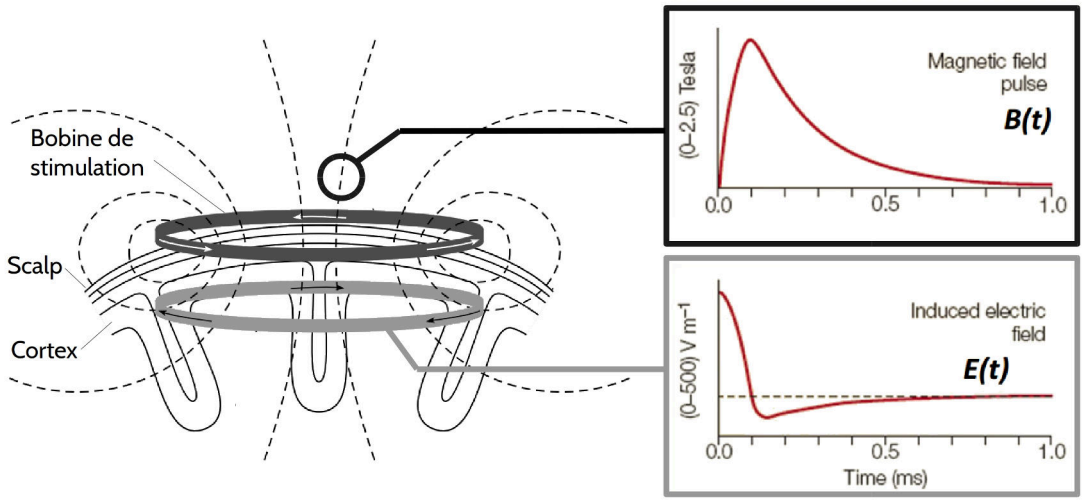


FIGURE 3.2 – **Dynamiques temporelles du champ magnétique généré et du champ électrique induit par la TMS**, pour une impulsion monophasique, d'après Hallett (2000) et Walsh and Cowey (2000).

(rTMS), qui a pour but de modifier à long terme l'activité de l'aire ciblée (cf. 3.2). L'espace des paramètres définissant ces motifs est large : nombre d'impulsions, fréquence des impulsions, présence de trains d'impulsions, fréquences des trains, etc. Quatre grandes familles se distinguent néanmoins : rTMS basse et haute fréquence, *continuous* et *intermittent theta burst stimulation* (cTBS et iTBS respectivement). Les motifs les définissant sont représentés sur la Figure 3.3.

3.1.3 Caractéristiques du champ électrique induit $\vec{E}$

Les caractéristiques du champ électrique $\vec{E}$ induit à la surface corticale dépendent directement de la variation du champ magnétique générée par la bobine. De la même façon, le champ électrique induit se compose d'un unique pic très bref d'une durée inférieure à 300 μs (Figure 3.2), et d'intensité proportionnelle à la variation du champ magnétique, se situant typiquement entre 100 et 300 V.m^{-1}.

La distribution spatiale du champ électrique sur la surface corticale dépend de plusieurs facteurs interagissant entre eux de manière complexe. En général, il est admis que la surface significativement stimulée recouvre quelques cm^2 de tissu

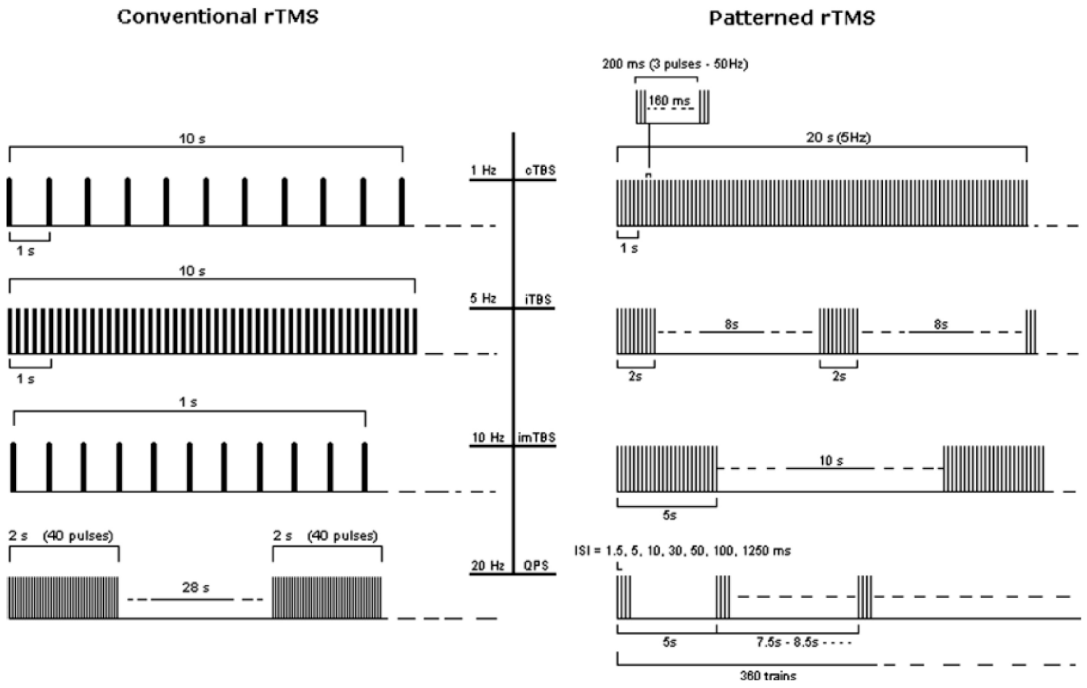


FIGURE 3.3 – **Motifs fréquentiels des séquences de rTMS les plus utilisées**. Chaque trait représente une impulsion de TMS délivrée en fonction du temps. Les protocoles de rTMS se divisent en deux grandes familles : protocoles conventionnels (à gauche), cadencés de 1 Hz (basse fréquence) à 20 Hz (haute fréquence), et protocoles à motifs (à droite), incluant les protocoles à bouffées thêta (TBS) et à quadruple impulsion (QPS), d'après Rossi et al. (2009).

cortical, à une profondeur maximale de 3 cm. L'aire de la surface stimulée et la profondeur atteignable dépendent tout d'abord principalement de la forme de la bobine utilisée (Figure 3.4). Si la bobine circulaire génère un champ électrique de même intensité en deçà de son pourtour, la bobine en forme de huit (*butterfly coil*) se montre plus focale et concentre l'énergie sous son centre.

L'anatomie du sujet constitue le deuxième facteur majeur modulant la distribution spatiale du champ électrique (Bijsterbosch et al., 2012 ; Bungert et al., 2016 ; Janssen et al., 2015). En effet, les distributions spatiales théoriques (Figure 3.4) sont grandement modulées par les formes géométriques complexes rencontrées à la surface du cortex (gyri et sulci). Celles-ci engendrent des inhomogénéités spatiales quant à la distribution de la conductivité électrique des tissus. De cela il résulte que la forme du champ électrique induit sera complexe, et dépendra pour une même bobine

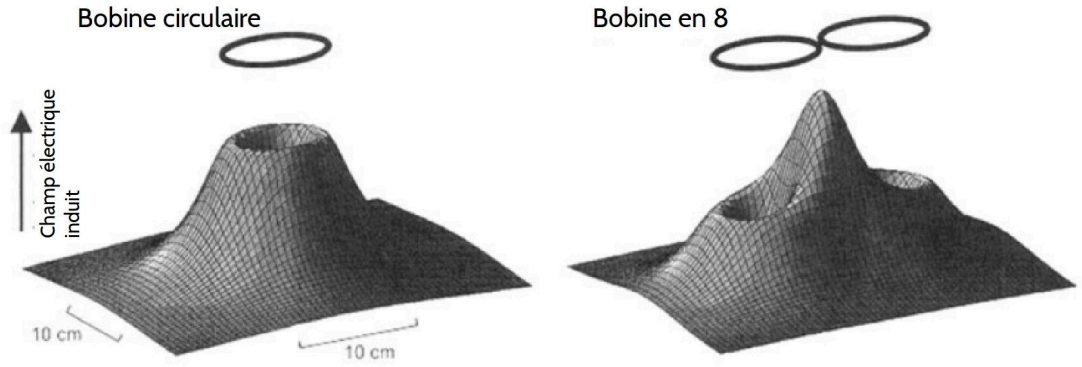


FIGURE 3.4 – **Distribution spatiale du champ électrique induit** pour une bobine circulaire et en huit, sur une surface plane homogène, d'après Ilmoniemi et al. (1999).

utilisée i. de l'anatomie propre au sujet, ii. du site stimulé et iii. du positionnement précis (angles) de la bobine en regard de ce site (Figure 3.5). Le premier point d'une part, et les deuxième et troisième points d'autre part, induiront respectivement une variabilité inter-individuelle et intra-individuelle au niveau de la distribution spatiale du champ électrique induit.

Si la modélisation du champ électrique théoriquement induit (i.e. sur une sphère, dans le vide) par un type de bobine est aisée et généralement fournie par les constructeurs, il n'en va pas de même pour la modélisation des perturbations amenées par l'anatomie. Celle-ci reste complexe et computationnellement lourde, basée sur des méthodes d'analyse numérique, comme celles des éléments finis, et sur la segmentation 3D des différentes couches du cerveau (scalp, crâne, LCR, matière grise, matière blanche) reconstituées à partir des données d'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique. Les outils de simulation et de visualisation du champ électrique réellement induit développés par les équipes de recherche mentionnées (Thielscher et al., 2015) ouvrent la voie à une meilleure prise en compte des spécificités neuroanatomiques de chaque sujet, permettant *in fine* une meilleure explication *a posteriori* de la variabilité observée des effets des stimulations (Bungert et al., 2016). Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de fonctionnalités permettant la planification automatisée *a priori* de la position de la bobine et de son optimisation en regard de l'anatomie du sujet.

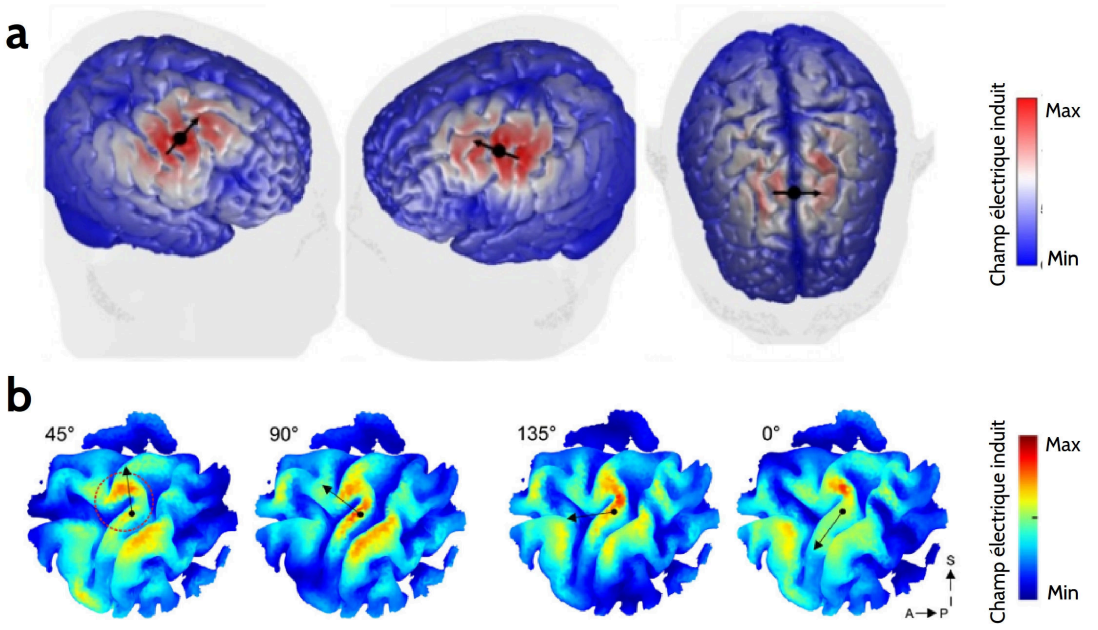


FIGURE 3.5 – **Exemples de modélisation de la distribution spatiale réelle du champ électrique induit à la surface corticale pour une bobine en huit**. **a** : influence du site de stimulation (de gauche à droite : cortex moteur droit, cortex prémoteur gauche, et aires motrices supplémentaires bilatérales), d'après Janssen et al. (2015). **b** : influence de l'angle de stimulation sur le cortex moteur, d'après Thielscher et al. (2011).

3.2 Mécanismes d'action

Si l'on regarde les caractéristiques du champ électrique induit, la TMS offre une résolution spatiale dont l'échelle se situe entre la colonne et l'aire corticale (Siebner et al., 2009 ; Walsh and Cowey, 2000). Le champ magnétique, en traversant les différentes couches corticales rencontrées, va en effet activer l'aire corticale ciblée dans son intégralité. Les mécanismes d'action de la TMS se révèlent donc complexes, car ils englobent l'activation parallèle de nombreuses populations neuronales présentes dans les différentes couches du cortex, engendrant dès lors des communications cortico-corticales ou cortico-sous-corticales avec les aires et structures efférentes à l'aire ciblée (Bortoletto et al., 2015 ; Strafella et al., 2004). Les mécanismes d'action de la TMS, et ceux plus largement des autres techniques de stimulation corticale directe, font encore aujourd'hui l'objet d'études intensives chez l'animal et chez l'Homme, concernant principalement le cortex moteur (Chervyakov et al., 2015 ; Chung et al.,

2015 ; Desmurget et al., 2013 ; Tang et al., 2015). Les techniques d'exploration employées pour comprendre ces mécanismes sont diverses, allant de l'enregistrement unitaire à l'échelle neuronale (animaux) aux simulations numériques basées sur des modèles bio-physiques.

Effets à court et long terme

Il est nécessaire de distinguer ici deux grandes catégories d'effets neurologiques induits par la TMS. On parle d'effets à court terme, mis en œuvre dans les quelques centaines de ms suivant une impulsion unitaire, et d'effets à long termes, observés de quelques secondes à quelques minutes après un protocole de rTMS (Bergmann et al., 2016). Ces derniers sont l'expression de phénomènes de plasticité synaptique (potentialisation ou dépression à long terme), permettant ainsi l'induction de neuromodulations excitatrices ou inhibitrices, selon la fréquence et le motif du protocole de rTMS utilisé (Wassermann and Epstein, 2012). Ces types de mécanismes ne seront cependant pas explicités ici, les travaux de cette thèse ne s'appuyant que sur les effets à court terme de la TMS. Ceux-ci sont explicités ci-après selon une échelle spatiale croissante, du neurone jusqu'aux réseaux corticaux.

3.2.1 Échelle neuronale

Les études chez l'animal permettent d'observer les effets de la TMS au niveau neuronal, grâce aux techniques d'enregistrements électrophysiologiques invasifs (Tang et al., 2015). Une récente étude chez le primate a permis l'enregistrement à l'échelle neuronale des potentiels d'actions induits par la TMS sur diverses couches du cortex frontal (Mueller et al., 2014). Ces enregistrements ont été rendus possibles par le développement de bobines TMS de taille adaptée ainsi que d'électrodes dont les caractéristiques permettent d'atténuer fortement l'artefact de stimulation. Ces enregistrements unitaires confirment que la TMS induit directement des potentiels d'actions sur différents types de neurones (neurones pyramidaux excitateurs, neurones inhibiteurs) à des latences allant de 1 à 7 ms après l'impulsion magnétique

(Figure 3.6a). De plus, le taux de décharge des populations neuronales ciblées augmente significativement durant les 200 ms suivant la stimulation, révélant ainsi l'influence excitatrice des impulsions TMS (Figure 3.6b). L'activation directe de circuits inhibiteurs par la TMS a également été récemment mise en évidence chez le rat grâce à l'imagerie optique. Murphy et al. (2016) ont en effet enregistré la libération des ions calcium Ca^{2+} au sein des arbres dendritiques des neurones pyramidaux du cortex sensoriel. Alors que la stimulation des pattes arrières de l'animal génère une libération significative de Ca^{2+} au niveau des arbres dendritiques, l'application simultanée d'une impulsion TMS inhiberait fortement cette réaction. La TMS activerait alors les axones de neurones inhibiteurs des couches superficielles, provoquant ainsi un relâchement des neurotransmetteurs GABA au niveau des synapses dendritiques, engendrant finalement l'inhibition des neurones pyramidaux de la couche V (Figure 3.6c).

3.2.2 Échelle corticale

Chez l'Homme, le premier effet physiologique observé en TMS fut sa capacité à activer l'intégralité de la chaîne cortico-spinale motrice suite à la stimulation du cortex moteur primaire (M1) (Barker et al., 1985). La stimulation va en effet engendrer l'activation des neurones pyramidaux de la couche V, générant ainsi un signal nerveux se propageant le long de la moelle épinière. Ceci conduit à l'activation des motoneurones permettant finalement la contraction d'un muscle cible. Cette contraction est stéréotypée et constitue ce qu'on appelle un potentiel évoqué moteur (PEM), résultant de la synchronisation extrême de la contraction des fibres musculaires (Säisänen et al., 2008) (Figure 3.7). Il est ainsi possible de stimuler différents muscles selon les colonnes corticales ciblées, en suivant l'organisation somatotopique de M1 découverte en début du siècle dernier grâce aux célèbres travaux de Penfield and Boldrey (1937).

Ce phénomène d'apparence assez simple met en réalité en œuvre des mécanismes d'action complexes au niveau de M1 (Di Lazzaro, 2013 ; Di Lazzaro and Rothwell,

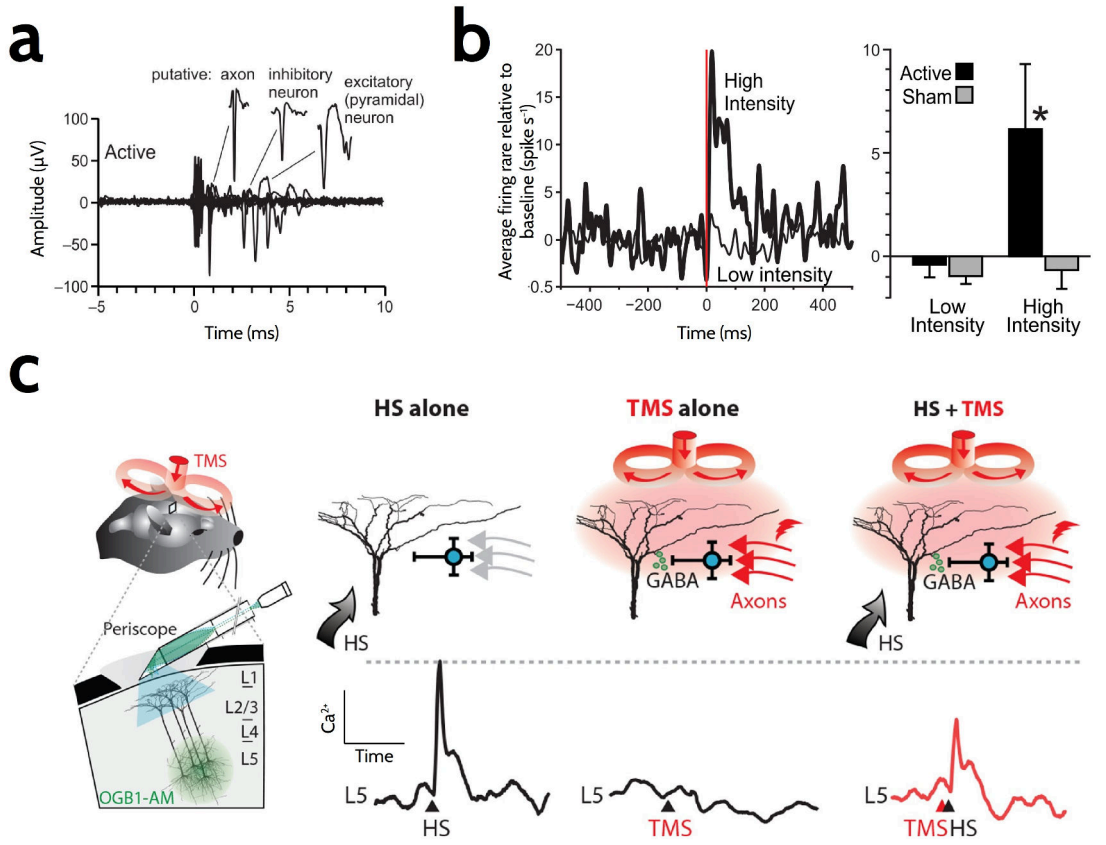


FIGURE 3.6 – **Mécanismes d'action de la TMS à l'échelle neuronale**. **a** : enregistrements unitaires de divers neurones suivant une impulsion TMS (temps 0) chez le singe, d'après Mueller et al. (2014). **b** : cadence de décharge des populations neuronales du frontal eye field après stimulation TMS (temps 0) à haute et basse intensité chez le singe, d'après Mueller et al. (2014). **c** : inhibition par la TMS de la libération d'ions Ca^{2+} au niveau de l'arbre dendritique des neurones pyramidaux de la couche V du cortex sensoriel suite à la stimulation des pattes arrière (HS) chez le rat, d'après Murphy et al. (2016).

2014 ; Ziemann and Rothwell, 2000). Des enregistrements épiduraux montrent en effet que le signal nerveux généré est constitué de volées descendantes de potentiels d'action à très haute fréquence (600 Hz environ) (Figure 3.8a). L'activité la plus précoce, observable après stimulation corticale électrique et TMS à haute intensité, est issue de l'activation directe des neurones cortico-spinaux de la couche V, et est alors noté "D wave" pour "onde Directe". Contrairement à d'autres techniques de stimulation, la TMS évoque par la suite d'autres potentiels plus tardifs, et ce même à basse intensité. Ces activités, notés "I waves" pour "ondes Indirectes", reflètent l'activation indirecte des neurones cortico-spinaux. De façon plus spécifique, les

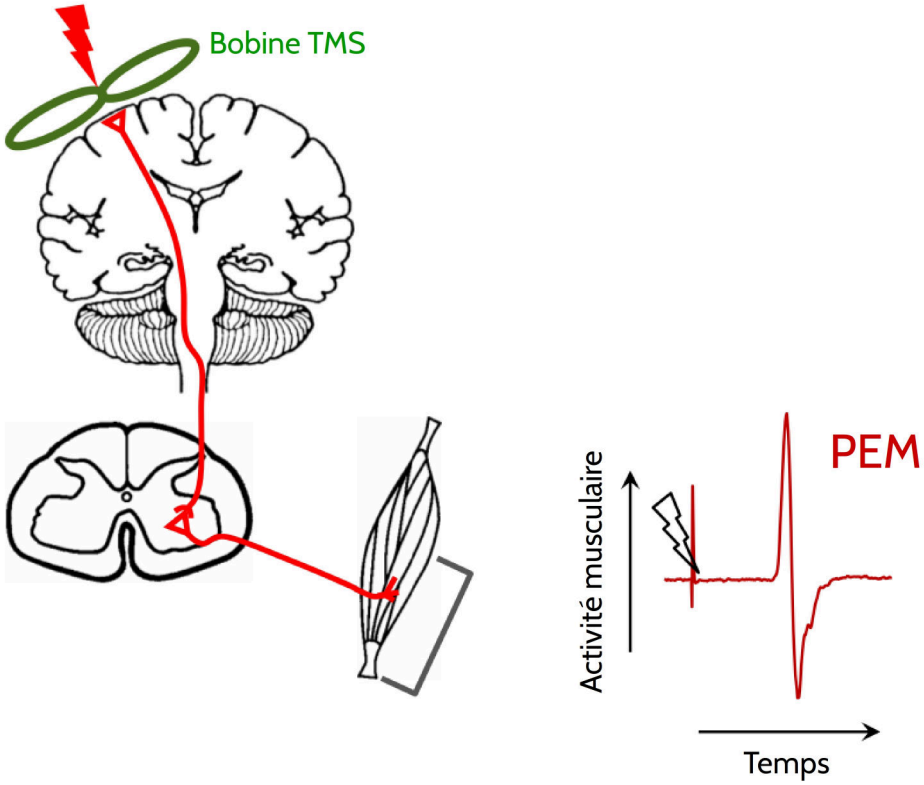


FIGURE 3.7 – **Schématisation de la propagation du signal nerveux suite à la stimulation de M1**, des neurones corticaux jusqu'aux motoneurones, induisant une contraction musculaire sous forme de potentiel évoqué moteur, d'après Verhagen (2013).

D waves seraient le résultat de la dépolarisation directe des axones des neurones cortico-spinaux, en particulier au niveau du coude formé par ceux-ci à l'entrée de la matière blanche (Maccabee et al., 1993 ; Opitz et al., 2011) (Figure 3.8b). La génération des I waves serait quant à elle due à l'activation de populations d'interneurones des couches supérieures (II et III), projetant de façon excitatrice sur l'arbre dendritique des neurones cortico-spinaux (Figure 3.8c). Plusieurs modélisations numériques différentes de ce phénomène ont permis de simuler les enregistrements épiduraux avec une grande précision (Esser, 2005 ; Rusu et al., 2014). Il est enfin possible d'évaluer indépendamment les circuits inhibiteurs et excitateurs activés simultanément par la TMS via la technique des doubles impulsions (Di Lazzaro and Ziemann, 2013 ; Wassermann and Epstein, 2012). La période d'expression des principaux neurotransmetteurs excitateurs (glutamate, environ 15 ms) et inhibiteurs (GABAa et GABAb, environ 2 et 100 ms respectivement) étant différente, la variation

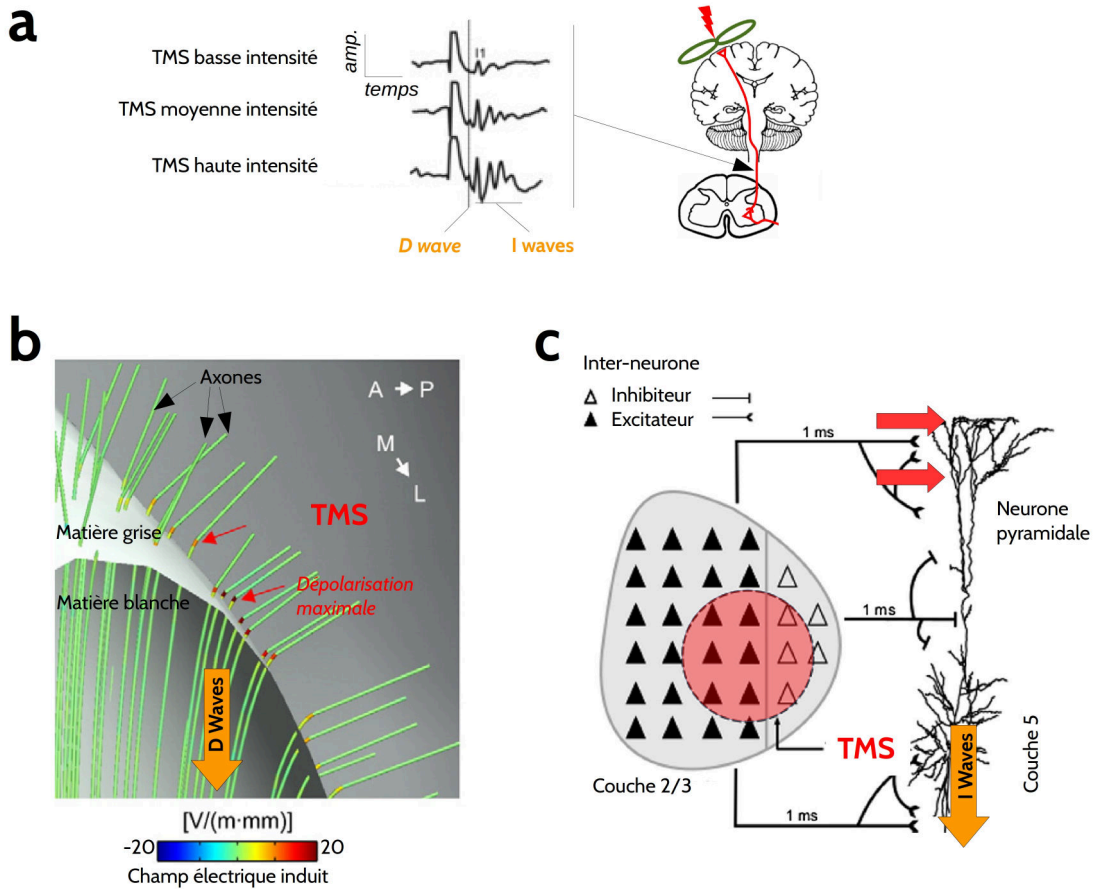


FIGURE 3.8 – **Mécanismes d'action de la TMS à l'échelle corticale**. **a** : volées descendantes de potentiels d'action mesurées à l'aide d'électrodes épidurales implantées au niveau de la moelle épinière, données électrophysiologiques réelles, d'après Di Lazzaro and Rothwell (2014). **b** : génération des D waves par dépolarisation directe des axones des neurones cortico-spinaux, données simulées, d'après Opitz et al. (2011). **c** : génération des I waves par activation des inter neurones excitateurs, données simulées, d'après Rusu et al. (2014).

de l'intervalle temporel entre les deux impulsions TMS permet alors de révéler leurs différents effets grâce à l'observation de la modulation des amplitudes des PEMs induits.

3.2.3 Échelle cérébrale

Chez l'Homme, le récent interfaçage entre la TMS et les techniques de neuroimagerie a permis l'apport de nouvelles connaissances quant aux effets à court terme de la TMS (Bergmann et al., 2016 ; Siebner et al., 2009). Le dénominateur commun de

ces résultats établit que la stimulation induit également des effets longue distance à l'échelle cérébrale. Loin de rester purement locale, la perturbation induite par la TMS va en effet se propager et activer les réseaux corticaux et sous-corticaux efférents auxquels est connectée l'aire ciblée. Le couplage de la TMS avec l'IRM fonctionnelle (IRMf) permet en effet d'observer les modulations du signal BOLD (*Blood-oxygen-level dependent*) induites par l'impulsion TMS au niveau du cerveau entier (Baudewig et al., 2001 ; Bestmann et al., 2004 ; Hanakawa et al., 2009). La stimulation de M1 met en évidence l'activation d'un réseau moteur bilatéral complexe, englobant entre autre M1, le cortex sensoriel primaire (S1), le cortex prémoteur dorsal (PMd), et l'aire motrice supplémentaire (SMA) de façon bilatérale (Figure 3.9a). Le couplage TMS-EEG permet également de révéler cet effet de façon précise dans le temps. De la même façon, il s'avère que la TMS active des réseaux corticaux de façon complexe dans le temps (Chung et al., 2015 ; Rogasch and Fitzgerald, 2013). La Figure 3.9b montre un exemple de cet effet, avec l'activité cérébrale engendrée par la stimulation du cortex préfrontal dorso-latéral (DLPFC) gauche. Les apports spécifiques du couplage TMS-EEG quant à la compréhension des mécanismes d'action de la stimulation seront discutés plus largement dans le chapitre 7 de cette thèse.

3.3 Applications

Les applications de la TMS sont aujourd'hui nombreuses, dans les domaines de recherche tant fondamentale que clinique.

3.3.1 Neurosciences cognitives

En théorie du signal, l'observation de la réponse d'un système suite à sa stimulation reste le meilleur moyen d'identifier les propriétés de celui-ci. Les neurosciences cognitives transposent depuis longtemps ce principe fondamental sur le vivant en stimulant le cerveau humain de manière indirecte via les différents organes périphériques sensoriels. La stimulation de ces organes induit alors des perturbations au niveau de l'activité cérébrale. Celles-ci sont évaluées comportementalement

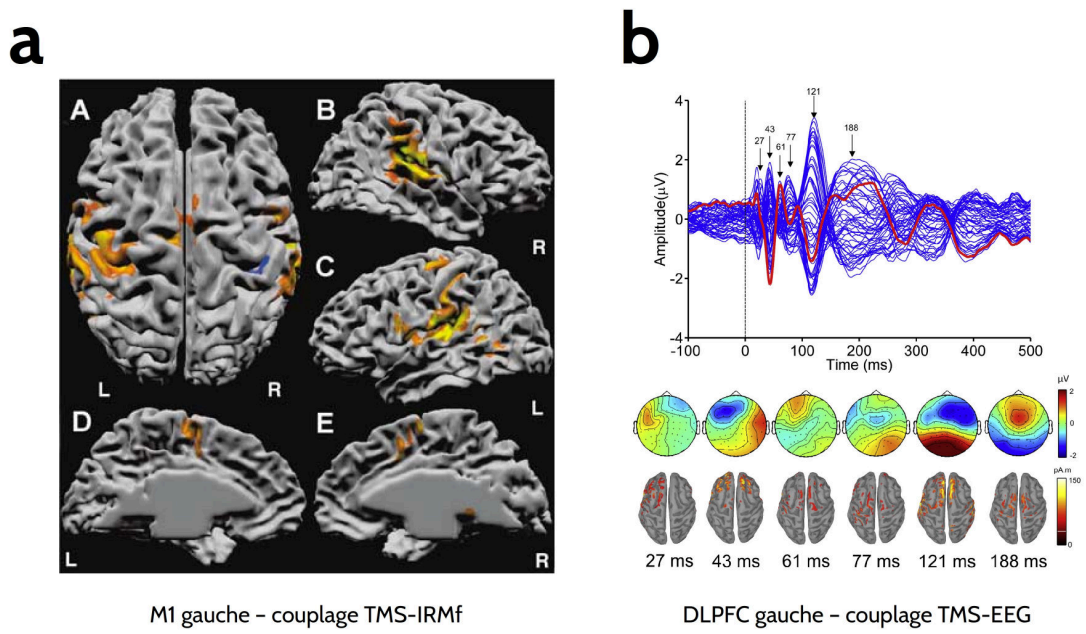


FIGURE 3.9 – **Effets longue distance de la TMS**. **a** : carte des activations BOLD (jaune-rouge) suite à la stimulation de M1 gauche (couplage TMS-IRMf), d'après Bestmann et al. (2004). **b** : réponse EEG induite par la stimulation du DLPFC gauche (couplage TMS-EEG), d'après Chung et al. (2015).

ou par les techniques de neuroimagerie que sont l'IRMf, l'EEG, ou la magnéto-encéphalographie (MEG). Il est ainsi possible d'inférer de manière *corrélationnelle* sur le rôle fonctionnel d'une aire ou d'un réseau cortical. La TMS reste aujourd'hui la seule technique non invasive permettant d'étudier de manière *causale* les relations « fonction-cerveau » par la stimulation directe de régions corticales chez l'Homme.

La TMS simple impulsion permet en effet l'exploration fonctionnelle du cortex humain (Bailey et al., 2001 ; Sandrini et al., 2011 ; Walsh and Cowey, 2000). Le principe de base repose sur le lien de cause à effet entre la stimulation d'une aire corticale et la perturbation (amélioration ou détérioration) d'un marqueur de performances d'une tâche cognitive. Il est toutefois nécessaire de nuancer ce lien, car les perturbations induites par la stimulation se propagent également au niveau des réseaux corticaux dont l'aire ciblée fait partie. De plus, grâce à sa haute résolution temporelle, il est également possible d'étudier la latence du recrutement de l'aire ciblée lors de l'exécution de la tâche, en testant plusieurs délais de stimulation. Ce principe a été

largement utilisé et employé pour l'étude de systèmes aussi divers que la mémoire, l'apprentissage, le langage, ou encore les systèmes perceptifs et sensoriels. Cette inférence peut également s'établir grâce à l'étude des effets offline de la rTMS. Cette fois-ci, la tâche cognitive est effectuée deux fois, en amont et en aval temporellement d'un protocole de neuromodulation rTMS excitatrice ou inhibitrice sur l'aire corticale testée. De la même manière, l'implication de l'aire corticale sera évaluée d'après les modulations des performances de l'exécution de la tâche, avant et après la neuromodulation. Si ces protocoles sont plus aisés à mettre en place, car ne demandant pas la synchronisation fine entre les systèmes de stimulation et de présentation des stimuli, on perd en revanche la possibilité de pouvoir tester la temporalité précise du recrutement des aires testées. De plus, il apparaît qu'il existe une grande variabilité quant aux post-effets des protocoles de rTMS, et il est parfois difficile d'évaluer le caractère excitateur ou inhibiteur des neuromodulations induites.

3.3.2 Applications cliniques

Diagnostic et biomarqueur

La TMS s'impose peu à peu comme un outil de diagnostic et un biomarqueur prometteur pour un certain nombre de pathologies neurologiques et psychiatriques. Elle permet premièrement d'évaluer les troubles et/ou la réorganisation fonctionnelle suite à un accident vasculaire cérébrale (AVC), à une amputation, ou à une lésion de la moelle épinière (Lüdemann-Podubecká and Nowak, 2016 ; Major et al., 2015 ; Mercier et al., 2006 ; Nardone et al., 2014). Cette évaluation se base sur l'observation de l'évolution des amplitudes des PEMs renseignant sur l'intégrité de la chaîne cortico-spinale, ou de l'étendue spatiale de la représentation motrice du muscle reflétant le phénomène de plasticité cérébrale. Ainsi, si l'on prend l'exemple d'un AVC latéralisé au niveau du cortex moteur, ayant pour conséquence une déficience motrice au niveau du membre supérieur contra-lésionnel, la représentation motrice des muscles impactés sera fortement réduite. Grâce au phénomène de plasticité cérébrale, celle-ci reprendra sa taille et son positionnement originels au fur et à

mesure du rétablissement moteur. Cette réorganisation permet alors de quantifier le rétablissement observé, et de comparer objectivement diverses méthodes de rééducation. Employée comme technique de cartographie fonctionnelle, la TMS peut également permettre la planification préopératoire des procédures neurochirurgicales (exérèse de tumeurs cérébrales, de foyers épileptiques, etc.), ceci afin de limiter les déficits fonctionnels post chirurgicaux (Ille et al., 2015 ; Lefaucheur and Picht, 2016 ; Tarapore et al., 2012). Enfin, la TMS apparaît comme un outil pour développer des biomarqueurs potentiels de certains troubles psychiatriques comme la dépression sévère ou les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (Radhu et al., 2013). Les patients atteints de ces pathologies présentent en effet un déficit d'inhibition, qui peut alors s'évaluer sur le cortex moteur via la technique des doubles impulsions (cf. 3.2.2). De la même manière, cette évaluation peut servir d'outil diagnostic ou de suivi de l'évolution de l'état du patient. Il existe néanmoins une grande variabilité inter-études (Radhu et al., 2013) et inter-individuelle (Beynel et al., 2014 ; Malsert et al., 2012) quant aux performances de ce type d'évaluation qui peut être influencée par de nombreux facteurs tels que l'âge ou encore l'état cognitif du patient au moment de la mesure (Beynel et al., 2014 ; McGinley et al., 2010).

Thérapeutiques

Les neuromodulations induites par la rTMS sont à la base de nouvelles thérapeutiques, nommées "cures rTMS", actuellement testées sur un grand nombre de pathologies psychiatriques et neurologiques. Ces cures rTMS sont construites sur la répétition quotidienne de neuromodulations excitatrices ou inhibitrices sur une même cible corticale, identifiée au préalable comme présentant une anomalie d'activation (hyper ou hypo-activation) liée aux pathologies. Celles-ci comprennent entre autres les TOCs, la schizophrénie, la dépression sévère, les troubles bipolaires, le syndrome de Tourette, la dystonie, les déficits liés à l'AVC, les maladies neurodégénératives, l'épilepsie, ou encore le traitement de la douleur neuropathique (Berlim et al., 2013 ; Chung and Mak, 2016 ; Daskalakis et al., 2008 ; Rossi et al., 2009). Selon une récente méta-analyse menée par un groupe d'experts européens (Lefaucheur et al.,

2014a), il apparaît que seuls les traitements de la dépression sévère (rTMS haute fréquence sur le cortex préfrontal dorso-latéral - DLPFC - gauche) et des douleurs neuropathiques (rTMS haute fréquence sur M1) aient atteint un niveau de recommandation A (efficacité définitivement prouvée). L'agence américaine de la federal drug administration (FDA) avait par ailleurs validé le traitement de la dépression majeure par rTMS dès 2008. Les études présentent cependant des résultats parfois variables entre elles. Cette variabilité inter-études peut premièrement s'expliquer par la grande variabilité quant aux paramètres utilisés durant les cures rTMS : nombre de séances de rTMS par jour, durée des cures, intensité de la stimulation, aire corticale ciblée, motif fréquentiel testé, etc. Une partie des recherches dans ce domaine s'attache désormais à définir les paramètres les plus efficaces par rapport à la qualité de la réponse clinique. De plus, il semblerait que l'état cognitif et émotionnel du patient lors des séances de rTMS joue un rôle non négligeable dans la variabilité des effets de la stimulation. Cette notion de "state dependency" fait également l'objet de nombreuses recherches visant à mieux comprendre son influence et à mieux la contrôler (Beynel et al., 2014 ; Dayan et al., 2013 ; Silvanto and Pascual-Leone, 2008). Une autre source de cette variabilité inter-études réside dans l'emploi de méthodologies diverses, souvent influencées par des facteurs humains. Ceux-ci sont présents à plusieurs niveaux : du choix de la méthode de définition des cibles (avec ou sans IRM anatomique), à la pratique de la TMS en elle-même (maintien et suivi de la bobine, angles utilisés, etc.). Aussi, l'évolution technologique qu'a connue le domaine ces dix dernières années a eu comme principal objectif la standardisation des protocoles de stimulation, aboutissant à l'amélioration de la précision spatiale de la technique et de la reproductibilité des protocoles de TMS.

3.4 Dispositif expérimental

L'exécution des protocoles TMS nécessite l'utilisation d'équipements spécifiques au domaine, ou spécialement adaptés pour celui-ci (Wassermann and Epstein, 2012). La configuration matérielle utilisée originellement par Barker et al. (1985) lors de ses premières expériences a grandement évolué depuis. La Figure 3.10 montre un

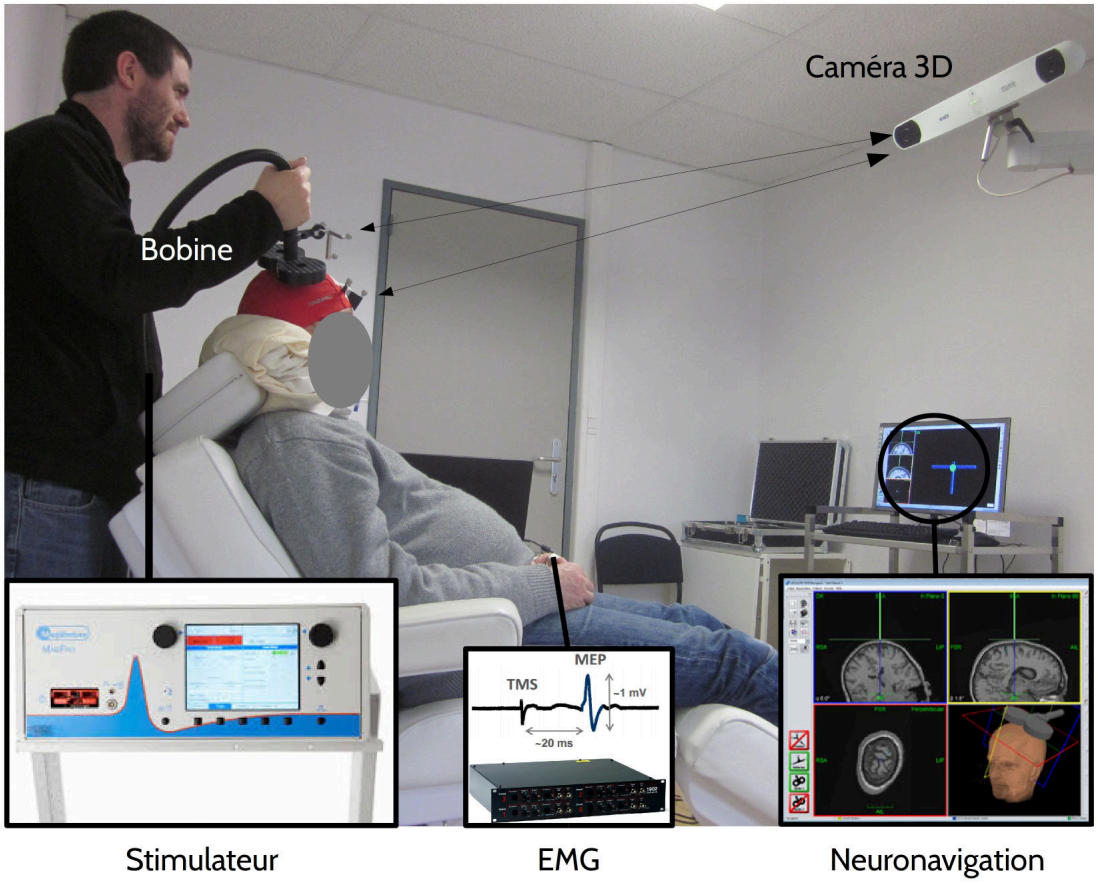


FIGURE 3.10 – **Dispositif expérimental classiquement utilisé en TMS**. Celui-ci comprend une bobine de stimulation branchée à son stimulateur, un appareil d'acquisition EMG externe, ainsi qu'un système de neuronavigation composé d'une caméra 3D et d'un système de visualisation.

exemple de configuration matérielle actuelle. Celle-ci comprend désormais des stimulateurs capables de générer de grandes variétés d'impulsions magnétiques, des bobines de différentes formes permettant l'induction de champs électriques aux caractéristiques variées, des systèmes d'acquisition EMG afin de paramétrer correctement le protocole (cf. chapitre 4) et des systèmes de neuronavigation basés sur l'imagerie anatomique de chaque sujet. Plus rarement, des systèmes robotisés permettent le positionnement automatique de la bobine de stimulation, celle-ci étant maintenue sur le scalp du sujet par un bras fixe, ou manuellement par un praticien expérimenté dans la grande majorité des cas.

3.4.1 Stimulateurs

À la base de toute stimulation TMS se trouvent le stimulateur et la bobine TMS, cette dernière étant branchée directement sur le stimulateur. Le circuit électrique formant ce couple est relativement simple et peut se schématiser sous la forme d'un circuit RLC parallèle (Wassermann and Epstein, 2012) (Figure 3.11). Le courant électrique délivré dans la bobine de stimulation est généré par un condensateur de grande capacité. Celui-ci accumule une grande quantité de courant, déchargée lors de la stimulation par un interrupteur électronique permettant de fermer le circuit formé par le stimulateur et la bobine. Typiquement, le courant mesuré au sein de la bobine passe de 0 à 5000 A en moins de 100 μs (Koponen et al., 2015). Par conséquent, seuls les composants issus de l'électronique de puissance sont utilisés dans la construction des stimulateurs. Si les premiers stimulateurs présentaient des temps de charge relativement longs, l'amélioration des composants électroniques a rapidement permis de raccourcir le temps entre deux impulsions consécutives, rendant ainsi possible l'apparition des premières rTMS basses, puis hautes fréquences (1-10 Hz). La latence entre deux impulsions a par la suite encore été réduite par l'association parallèle de deux stimulateurs connectés à la même bobine de stimulation. Grâce à ces systèmes associant plusieurs condensateurs, il est désormais possible de générer deux impulsions TMS à moins d'une ms d'écart, et de concevoir des motifs de rTMS complexes composés de trains d'impulsions très haute fréquence (50 Hz, pour les protocoles de TBS). Les circuits électroniques présents dans les stimulateurs se sont également étoffés au cours du temps, et permettent aujourd'hui la génération d'impulsions de durée et de formes diverses : mono et biphasique, onde gaussienne, onde carrée, etc.

3.4.2 Bobines de stimulation

Comme mentionné plus haut, les bobines de stimulation utilisées jouent un rôle très important quant à la distribution spatiale du champ électrique induit (cf. Figure 3.4), certaines permettant par exemple de stimuler de manière plus focale ou

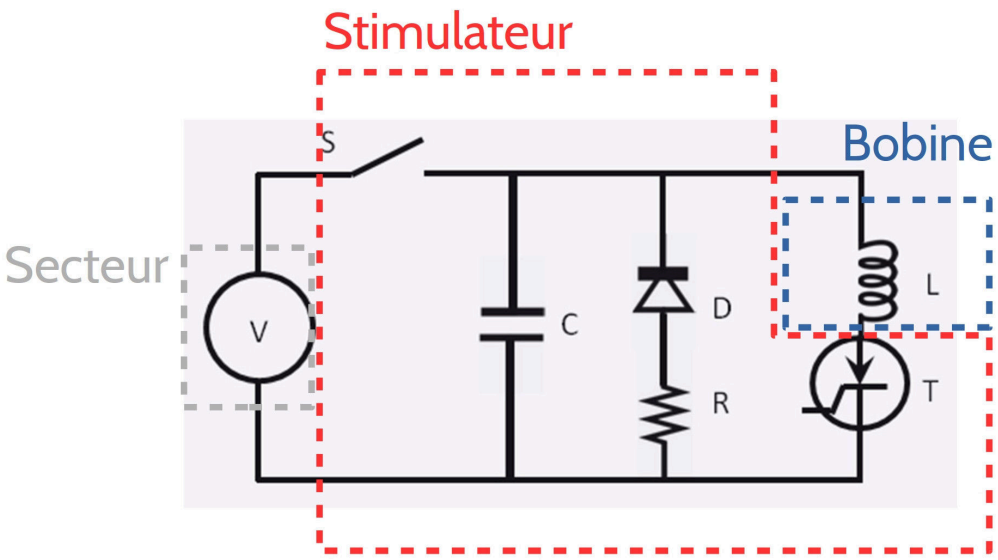


FIGURE 3.11 – **Schéma électrique simplifié des systèmes de TMS**. Le stimulateur et la bobine forment un circuit RLC parallèle classique. Un condensateur (C) est chargé grâce au courant venant du réseau électrique (secteur, V). Une fois chargé, l'interrupteur S s'ouvre afin d'isoler le circuit RLC du secteur. Pour délivrer une impulsion TMS, le praticien ferme l'interrupteur électronique (thyristor, T) afin que le condensateur puisse décharger le courant accumulé dans la bobine (L). D'autres composants électroniques, comme des diodes (D), peuvent compléter le circuit pour contrôler la forme de l'impulsion générée (monophasique, biphasique, etc.), d'après Farzan et al. (2016).

plus profonde, ceci afin de répondre à différentes problématiques (Deng et al., 2013) (Figure 3.12). Premier type de bobine développé, la bobine circulaire permet de stimuler une région corticale étendue. La largeur de celle-ci dépend directement du diamètre de la bobine (de 60 à 120 mm). Le manque de précision spatiale de cette bobine a causé l'arrêt progressif de son utilisation au profit des bobines en huit. La bobine en huit est, comme son nom l'indique, composée de deux petites bobines circulaires collées l'une à l'autre. Ce montage permet à la stimulation d'être beaucoup plus focale, et concentrée en dessous de son centre (on parle du hot-spot de la bobine). Le diamètre de ces bobines va de 30 à 100 mm : plus ce dernier est petit, plus la bobine devient focale, au détriment d'une bonne pénétration. D'autres types de bobines ont été développés par la suite par les constructeurs pour permettre la stimulation de cibles plus profondes. Premier exemple, la bobine en huit coudée



FIGURE 3.12 – **Principaux types de bobines utilisées en TMS**, proposés par les différents constructeurs (MagVenture, MagStim, Neurosoft et Brainsway). **a** : bobines circulaires. **b** : bobines en huit. **c** : bobines en 8 coudées. **d** : bobine en H. **e** : bobines refroidies pour rTMS haute fréquence. **f** : bobines placebo

présente la particularité d'introduire un angle (entre 100 et 150 °) entre les deux bobines circulaires la constituant. Deuxième exemple développé uniquement par la société Brainsway (Jerusalem, Israël), la bobine en H se présente sous la forme d'un casque entourant entièrement la tête du sujet. Elle permettrait une stimulation plus large et profonde (« deep TMS ») (Roth et al., 2002). Enfin, des bobines placebo (ou "sham") ont été conçues afin de pouvoir tester de façon plus rigoureuse les effets des nouvelles thérapeutiques testées en rTMS. Plusieurs variantes existent, allant de bobines n'imitant seulement que le son généré par des impulsions magnétiques réelles, jusqu'à des systèmes plus complexes permettant la mise en place de protocoles en double aveugle.

3.5 Apports des évolutions technologiques

Si l'optimisation de l'électronique des stimulateurs et de la forme des bobines ont ouvert la voie à des protocoles de stimulation de plus en plus complexes, les autres évolutions technologiques qu'a connues le domaine de la TMS ont permis une meilleure compréhension de ses principes d'action, l'amélioration de la précision spatiale de la technique, de l'adaptabilité et de la reproductibilité des protocoles de TMS, et la diminution de la variabilité des effets induits. La fin de ce chapitre se concentre sur les apports méthodologiques et fondamentaux de la TMS neuronaviguée, et les perspectives ouvertes par la robotisation. Les apports fondamentaux de l'interfaçage entre la TMS et l'EEG sont décrits au chapitre 7.

3.5.1 Neuronavigation

L'apparition des systèmes de neuronavigation dans la pratique de la TMS a permis des avancées majeures au niveau de la précision spatiale, la répétabilité et la reproductibilité du ciblage et du guidage de la stimulation (Ruohonen and Karhu, 2010). Ces systèmes, équivalant à ceux rencontrés en neurochirurgie, se composent d'une caméra 3D permettant de repérer dans l'espace différents marqueurs apposés sur le sujet et la bobine de stimulation, et d'un ordinateur dédié à la visualisation en temps réel de la position de ceux-ci en regard de l'anatomie du sujet (Figure 3.13). Le système de repérage des marqueurs peut être conçu d'après différentes technologies, comme la détection infra-rouge ou la vidéo (Ettinger et al., 1998 ; Nauczyciel et al., 2011 ; Ruohonen and Karhu, 2010). Les systèmes de neuronavigation permettent de se baser sur les données neuroanatomiques des sujets acquises lors d'un examen d'IRM, et ce afin i. de définir *a priori* la position spécifique des cibles corticales à stimuler en regard de repères neuroanatomiques, assurant ainsi un positionnement adapté à l'anatomie de chaque sujet, et ii. de guider et contrôler en temps réel la position de la bobine par rapport à ces cibles durant la stimulation. Ainsi, grâce à l'utilisation de ces systèmes, il est possible d'atteindre une précision de guidage inférieure à 3 mm (Nauczyciel et al., 2011 ; Ruohonen and Karhu, 2010). Cette erreur

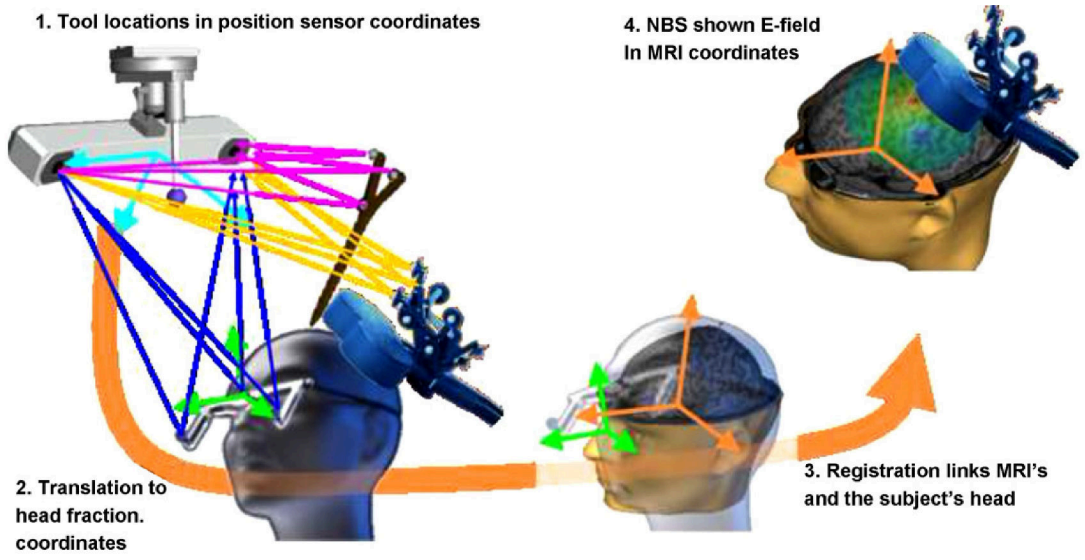


FIGURE 3.13 – **Principe général de fonctionnement des systèmes de neuronavigation dédiée à la TMS**. Des marqueurs positionnés sur la tête du sujet ainsi que sur la bobine de stimulation sont repérés en temps réel à l'aide d'une caméra 3D (1-2). Grâce à l'étape de recalage effectuée au préalable permettant la conversion des coordonnées 3D de l'espace des capteurs (repère vert) en coordonnées IRM (repère orange) (3), le système de visualisation permet de suivre en temps réel le positionnement précis de la bobine en regard de l'anatomie du sujet (4), d'après Ruohonen and Karhu (2010).

résiduelle est composée de l'erreur introduite par la caméra (1 mm pour les systèmes infra-rouge) et par l'étape de recalage (que l'on garde inférieure à 2 mm), étape préliminaire permettant au logiciel de neuronavigation de faire correspondre les systèmes de coordonnées de l'IRM d'une part, et de l'espace 3D réel des capteurs d'autre part. Ces systèmes permettent enfin l'intégration de données d'imagerie fonctionnelle (fMRI, EEG) pouvant servir lors de la définition des cibles corticales, et ce afin d'adapter encore mieux la stimulation pour chaque sujet selon ses propres caractéristiques anatomo-fonctionnelles.

Précision spatiale

De nombreuses études se sont intéressées à l'apport des systèmes de neuronavigation quant à la précision spatiale des protocoles de TMS. Avant l'apparition de tels systèmes, la définition des cibles à stimuler se basait soit sur l'observation des réponses physiologiques induites (dans le cas des protocoles s'intéressant au sys-

tème sensori-moteur principalement), soit sur la localisation des aires d'intérêt par rapport au système de coordonnées standard 10-20 utilisé en EEG (Ahdab et al., 2010 ; Sparing et al., 2008). La précision spatiale de la TMS neuronaviguée (nTMS) fut évaluée dès les premiers travaux publiés au début des années 2000 dans le cadre de protocoles de cartographie motrice (Boroojerdi et al., 1999 ; Ettinger et al., 1998). Ces protocoles permettent en effet d'établir la carte corticale précise des réponses musculaires induites pour un muscle ciblé. Si l'on prend l'exemple des muscles de la main, il apparaît que le centre de gravité de ces cartes correspond à l'aire de la main telle que définit classiquement d'un point de vue anatomique, celle-ci se situant sur la partie en "omega" du gyrus précentral (M1) (Yousry et al., 1997). De récentes études établissent que la cartographie motrice par nTMS semble désormais au moins aussi fiable et reproductible que certaines méthodologies faisant références jusqu'alors dans le domaine, comme les techniques invasives de stimulation électrique directe (DES), utilisant des électrodes de stimulation placées à la surface du cortex lors d'une opération neurochirurgicale, ou les techniques de neuroimagerie fonctionnelle (Coburger et al., 2012 ; Ille et al., 2015 ; Kallioniemi et al., 2016 ; Ruohonen and Karhu, 2010 ; Weiss et al., 2013). La Figure 3.14a illustre par exemple la reproductibilité inter-sessions des cartes d'activation obtenues par nTMS et IRMf, qui s'avère être très proche. La variabilité de la position des centres de gravité des cartes est semblable entre les deux techniques, se situant entre 4 et 8 mm selon les muscles ciblés. De même, la précision spatiale des cartographies obtenus par nTMS et DES est similaire (Figure 3.14b). Au vue du caractère non invasif de la nTMS et de son coût peu élevé comparé à un examen d'IRMf, son application comme moyen d'exploration fonctionnelle pré-chirurgicale des aires corticales voisines à une lésion ou une tumeur cérébrale semble de plus en plus pertinente (Ille et al., 2015 ; Lefaucheur and Picht, 2016). Il a récemment été montré qu'il était encore possible d'améliorer la sensibilité des cartographies par nTMS en suivant précisément la géométrie corticale de chaque sujet (Raffin et al., 2015). Une grille de stimulation adaptée à l'anatomie du sujet permet en effet une meilleure différenciation de la représentation corticale des muscles ciblés par rapport aux grilles cartésiennes classiquement utilisées (Figure 3.14c). La cartographie des aires composant le réseau du

langage par nTMS a également été étudiée. Celle-ci apparaît complémentaire aux cartes d'activation obtenues en IRMf (Ille et al., 2015 ; Könönen et al., 2015). Enfin, le ciblage du DLPFC pour les cures de rTMS utilisées comme thérapeutiques chez le patient dépressif sera pris ici comme dernier exemple démontrant le gain apporté par les systèmes neuronavigués en terme de précision spatiale. En effet, ce ciblage s'effectuait jusqu'alors en appliquant certaines règles géométriques fixes au niveau du scalp, et ce pour tous les patients. Le DLPFC était défini comme étant entre 4 et 5 cm plus antérieur que la cible utilisée pour l'exploration motrice, ou comme correspondant à l'électrode F3 selon le système de positionnement EEG standard 10-20. Il s'est avéré que l'utilisation de ces règles est source d'erreur de localisation, grâce à la comparaison des positions obtenues par ces méthodes avec la localisation réelle du DLPFC sur l'IRM anatomique du sujet (Ahdab et al., 2010 ; Sparing et al., 2008). Ces erreurs sont de plus très variables selon les sujets et peuvent même amener à la stimulation d'aires corticales différentes de l'aire d'intérêt (Figure 3.14d).

Reproductibilité des protocoles

Le gain en précision spatiale apporté par la nTMS a eu comme effet direct l'amélioration de la reproductibilité de la pratique de la TMS. Avant l'apparition des systèmes neuronavigués, la position des cibles à stimuler était indiquée à l'aide d'un marqueur sur un bonnet porté par le sujet. Le praticien devait alors maintenir à vue la bobine sur ce point durant le protocole de stimulation. Cette pratique expérimentale était alors source de variabilité intra et inter protocoles, la position de la bobine variant inévitablement au cours de la stimulation. Grâce au retour visuel en temps réel de la position de la bobine par rapport à l'anatomie du sujet, les systèmes neuronavigués ont permis de remédier à cette source de variabilité. Plusieurs études se sont intéressées à comparer la répétabilité du positionnement des stimulations lors de l'emploi ou non d'une neuronavigation (Bashir et al., 2011 ; Gugino et al., 2001 ; Julkunen et al., 2009). On constate que la nTMS améliore cette répétabilité, la variabilité du positionnement passant de 7.1±2.5 mm pour la méthodologie classique à 0.9±0.2 mm lors de l'utilisation d'une neuronavigation (Figure 3.15a). Cette meilleure répétabi-

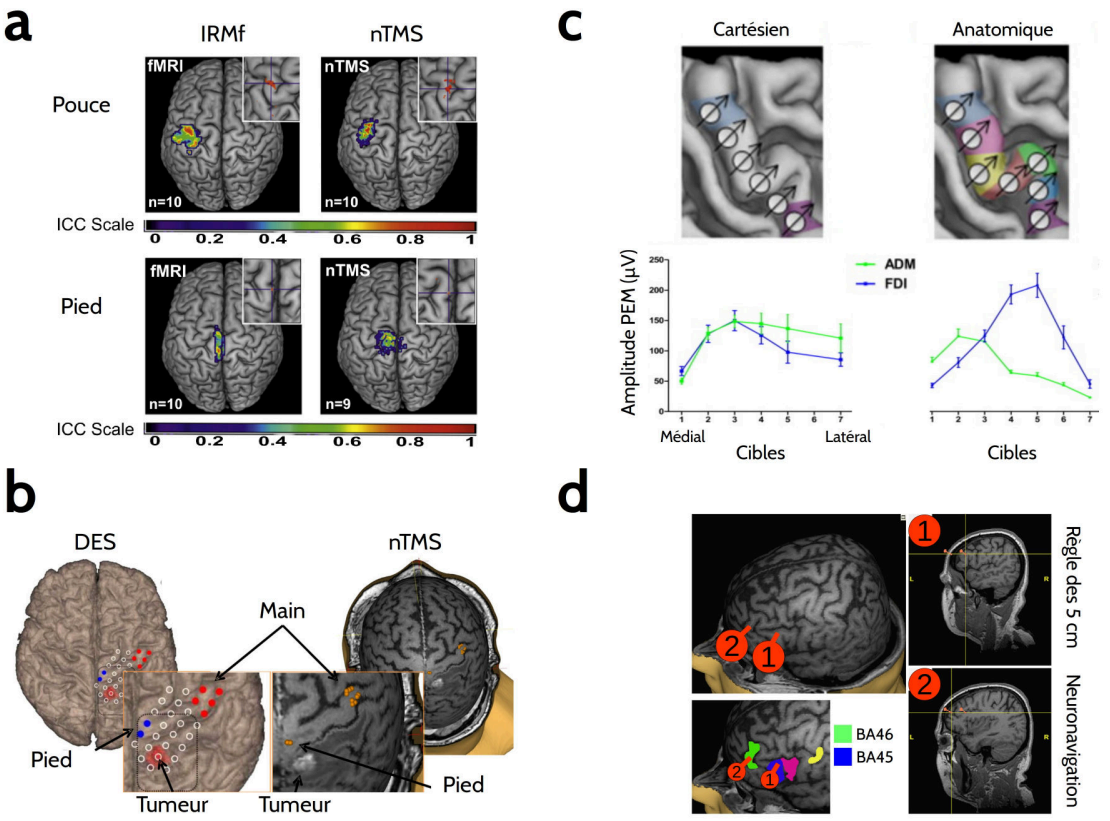


FIGURE 3.14 – **Précision spatiale de la TMS neuronaviguée (nTMS)**. **a** : comparaison des cartographies motrices inférées par fMRI et nTMS. La reproductibilité inter-sessions des cartographies est calculée par un score de corrélation intra-classe (*ICC scale*), d'après Weiss et al. (2013). **b** : comparaison des cartographies motrices inférées par stimulation électrique directe invasive (DES) et nTMS, d'après Ruohonen and Karhu (2010). **c** : cartographie adaptée à la forme du gyrus moteur du sujet. Ce type de cartographie permet une meilleure ségrégation spatiale de la représentation corticale des muscles de la main (courbes de droite), comparée à la cartographie classique par grille cartésienne (courbes de gauche), d'après Raffin et al. (2015). **d** : comparaison du ciblage du DLPFC par la règle des 5 cm (cf. texte - point 1), et par l'utilisation d'une neuronavigation (point 2). Dans le cas exposé ici, l'erreur amené par la première méthode peut conduire à cibler la mauvaise région corticale (aire de Brodmann 45 pour le point 1 au lieu de 46 pour le point 2), d'après Ahdab et al. (2010).

lité a également été démontrée en comparant directement la variabilité du champ électrique induit sur une sonde bipolaire placée à la surface d'une tête en polystyrène (Cincotta et al., 2010). Lorsque la bobine est neuronaviguée, l'amplitude des champs électriques induits par 50 stimulations consécutives apparaît en effet plus stable, et ce pour 4 praticiens différents (Figure 3.15b). Enfin, Danner et al. (2008) ont montré que l'utilisation d'une neuronavigation permettait de réduire la variabilité

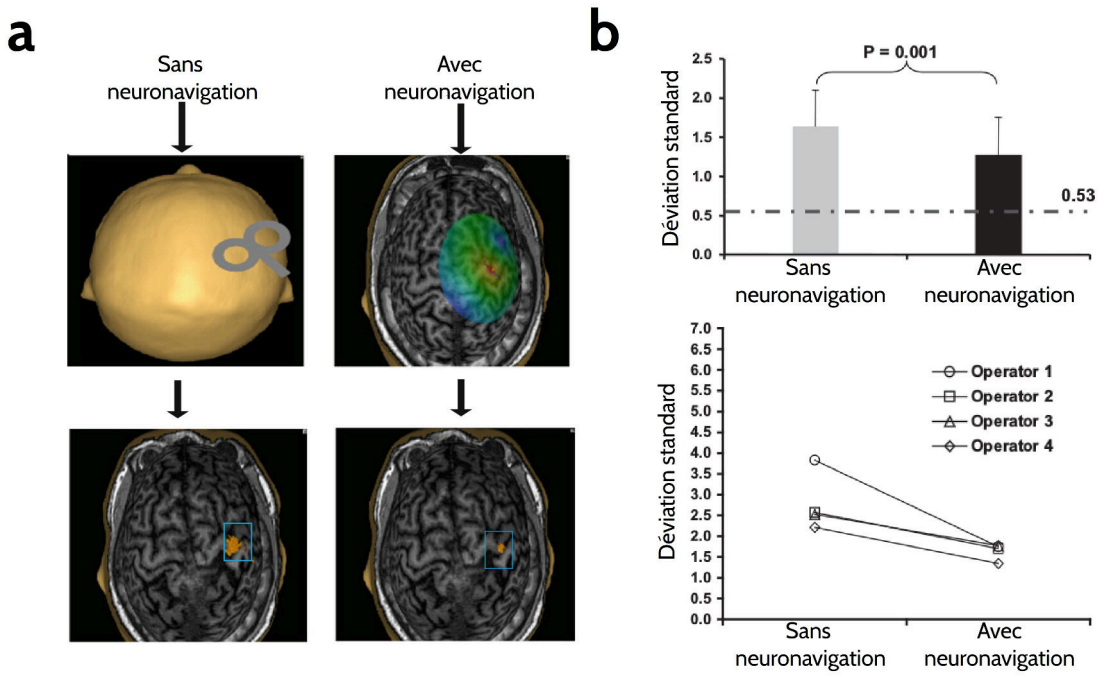


FIGURE 3.15 – **Répétabilité de la TMS neuronaviguée**. **a** : comparaison entre la répétabilité des positions des stimulations (points oranges) avec et sans neuronavigation, d'après Bashir et al. (2011). **b** : comparaison de la variabilité du champ électrique induit avec et sans neuronavigation. La variabilité est basée sur le calcul de la déviation standard de l'amplitude (en V) des champs électriques induits, d'après Cincotta et al. (2010).

des mesures physiques (puissance du champ électrique induit) et physiologiques (seuils moteurs) entre les différents stimulateurs.

Optimisation des effets

Les conséquences de l'amélioration de la pratique expérimentale par rapport à la diminution de la variabilité et à l'optimisation des effets des protocoles de TMS et des mesures physiologiques associées ont été évaluées par plusieurs études dont les résultats apparaissent parfois contradictoires. Deux de ces travaux se basent sur l'étude de la variabilité des PEMs induits par la stimulation du cortex moteur (cf. 3.2.2). Si Julkunen et al. (2009) ont montré une diminution de la variabilité de l'amplitude et de la latence des PEMs induits par nTMS, Jung et al. (2010) n'ont pas constaté de différence entre la TMS classique et la nTMS au niveau des caractéristiques des PEMs. Il est en effet possible que la variabilité intrinsèque à cette mesure

soit trop forte pour pouvoir observer une potentielle différence entre deux méthodologies de mesure (Wassermann, 2002). Une récente étude a en revanche constaté de meilleurs résultats quant à la perturbation de l'aire de Broca par l'utilisation de la nTMS (Kim et al., 2014). Les auteurs ont en effet observé que la perturbation induite par la stimulation de cette aire (aphasie temporaire) était plus importante et plus reproductible lorsque la cible était définie en regard de l'anatomie du sujet (aire de Broadman 44 et 45), que lorsque celle-ci était définie par rapport à l'électrode F3 du système 10-20. De même, Bashir et al. (2011) ont démontré que la modulation des effets physiologiques (amplitude des PEMs) et comportementaux (temps de réaction) induite par une séance de rTMS inhibitrice sur le cortex moteur était plus importante en cas d'utilisation d'un système neuronavigué, même si l'on constate que la taille d'effet est plutôt faible. Enfin, l'apport de la nTMS quant à l'efficacité des cures thérapeutiques de rTMS n'a pas encore été évalué à ce jour, même si une grande partie des centres cliniques utilisent désormais cette technique.

3.5.2 Systèmes robotisés

La robotisation de la TMS constitue la plus récente des avancées technologiques que ce domaine ait connue ces dernières années (Finke et al., 2008 ; Lancaster et al., 2004 ; Zorn et al., 2012). Les systèmes robotisés permettent de placer et de guider en temps réel la bobine de stimulation de façon pleinement automatique, grâce à leur couplage avec le système de neuronavigation. Ce couplage peut être considéré comme une communication en boucle fermée entre deux entités : un système perceptif visuel (la neuronavigation), et un système moteur (le robot). Ce couplage permet alors l'adaptation en temps réel de la position de la bobine selon les mouvements du sujets. Si plusieurs systèmes robotisés ont été développés, ou sont en cours de développement par différentes équipes, deux constructeurs principaux émergent dans ce domaine : ANT neuro (Enschede, Pays-Bas) et Axilum Robotics (Strasbourg, France). Les travaux présentés dans ce doctorat ayant utilisés cette dernière solution, le paragraphe suivant s'attache à décrire plus précisément son fonctionnement.

Principe de fonctionnement

Le principe de fonctionnement du robot TMS développé par Axilum Robotics est représenté sur la Figure 3.16a. Après l'étape de recalage avec l'IRM anatomique du sujet, le praticien détermine les cibles corticales à stimuler sur le logiciel de neuronavigation. Plus précisément, il définit pour chacune d'entre elles un ensemble entrée-cible, l'entrée faisant référence au point de contact de la bobine sur le scalp du sujet (Figure 3.16b). Les vecteurs entrée-cibles sont toujours définis comme étant normaux à la surface du scalp du sujet. Le couplage robot-neuronavigation permet alors le positionnement de la bobine sur le point d'entrée, positionnement qui sera suivi et corrigé si besoin durant toute la durée du protocole. Pour ce faire, le robot TMS est composé de trois principaux éléments : le fauteuil, le bras et le capteur de force. Le fauteuil est motorisé et possède deux degrés de liberté (avant-arrière, haut-bas), permettant ainsi de placer le vecteur entrée-cible dans la sphère de travail du robot, c'est-à-dire dans l'espace tri-dimensionnel définissant l'ensemble des positions atteignables par le bras robotisé. Celui-ci est composé de 7 axes motorisés et a pour rôle de positionner la bobine sur le point d'entrée en s'assurant de l'alignement avec le vecteur entrée-cible. Ce mouvement se réalise en trois étapes (Figure 3.16c). La première étape consiste en l'alignement de la bobine avec le vecteur formé par le point d'entrée et le centre de la sphère de travail du robot. La deuxième étape permet de corriger l'angle d'attaque de la bobine pour rendre son orientation parallèle au vecteur entrée-cible. La dernière étape a finalement pour rôle de translater la bobine jusqu'à toucher le scalp du sujet au niveau du point d'entrée. C'est à ce moment qu'intervient le capteur de force placé sur la bobine. Celui-ci mesure en temps réel la force de pression de la bobine sur le scalp. Dès que la pression atteint une valeur seuil, éventuellement modulable selon la force d'appui désiré, le bras arrête son mouvement de descente. En cas de mouvement du sujet, la neuronavigation transmet au contrôleur du robot la nouvelle position du vecteur entrée-cible. Le contrôleur calcule alors le mouvement minimum nécessaire au réajustement de la position du bras motorisé.

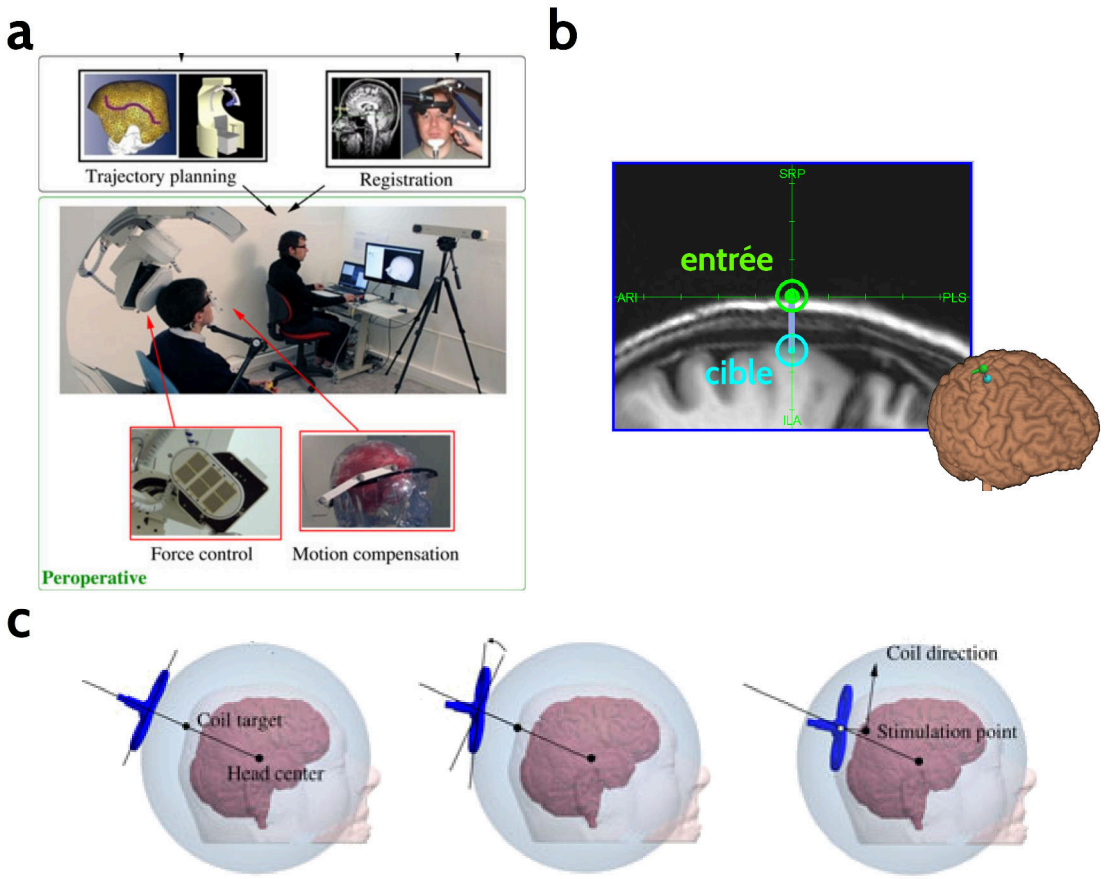


FIGURE 3.16 – **Fonctionnement du robot TMS développé par Axilum Robotics**. **a** : principe général de fonctionnement du couplage robot-neuronavigation, d'après Zorn et al. (2012). **b** : vecteur entrée-cible pointé par le robot, définit comme étant normal au scalp du sujet. **c** : phases du mouvement permettant l'alignement de la bobine avec le vecteur entrée-cible, d'après Zorn et al. (2012).

Apports méthodologiques et applications

Étant donnée l'apparition assez récente de la TMS robotisée, il existe encore peu d'études sur ses apports méthodologiques et ses potentielles applications dans le domaine de la TMS. De façon assez évidente, le premier apport est l'amélioration du confort et la diminution de la fatigue ressenties par le praticien lors de l'exécution d'un protocole de TMS, le niveau de confort et de stress restant équivalant à une tenue manuelle de la bobine pour le sujet (Ginhoux et al., 2013). Le deuxième apport essentiel de cette technique est une précision spatiale accrue et une meilleure répétabilité des stimulations. L'erreur moyenne de positionnement rapportée de

la TMS robotisée se situe aux alentours de 2 mm, pour un ensemble de cibles couvrant le néocortex (Ginhoux et al., 2013 ; Lancaster et al., 2004). Cette erreur peut descendre jusqu'à 0,6 mm lorsque le système robotisé est en boucle fermée avec la neuronavigation, atteignant ainsi la limite théorique de précision de la nTMS (l'incertitude sur la position d'un élément suivi par une neuronavigation se situe entre 0,5 et 1 mm environ, hors erreur de recalage avec l'IRM). Par conséquent, l'erreur moyenne de positionnement est minimisée par rapport à une tenue manuelle ou utilisant un bras fixe. La première comparaison a été réalisée de manière indirecte, en évaluant la variabilité de la puissance du champ électrique induit au niveau de la cible corticale au cours d'une séance de 30 min de rTMS à 1 Hz (Richter et al., 2013b). Il a été montré que le champ électrique varie jusqu'à cinq fois moins lorsque la bobine est tenue par le robot, et ce, que les mouvements de tête du sujet soit libres ou contraints (Figure 3.17a). La comparaison avec une tenue manuelle a quant à elle été réalisée de manière directe, par l'étude des distributions des erreurs de positionnement mesurées durant un protocole classique de cartographie motrice (Ginhoux et al., 2013) (Figure 3.17b). 95% des erreurs mesurées se situent en deçà de 15 mm pour la cartographie manuelle (erreur médiane de 5,5 mm), et de 6,5 mm pour la cartographie robotisée (erreur médiane de 3 mm). Cette même étude montre également que la répétabilité du positionnement sur deux sessions est améliorée d'un facteur 2.

Quelques travaux mentionnant l'utilisation de la TMS robotisée commencent à émerger. Les applications de cette technologie apparaissent variées, allant de la conception de nouvelles interfaces “cerveau à cerveau" (Grau et al., 2014), intéressante d'un point de vue technologique mais limitée quant à sa portée scientifique, à l'automatisation des procédures d'acquisition (Meincke et al., 2016), en passant par la mise en place de cure rTMS robotisée (Pommier et al., 2016). De même que pour les systèmes neuronavigués, il serait intéressant de voir le gain réel apporté par la TMS robotisée quant à la variabilité des effets des protocoles de TMS et des cures rTMS, par rapport à la TMS classique.

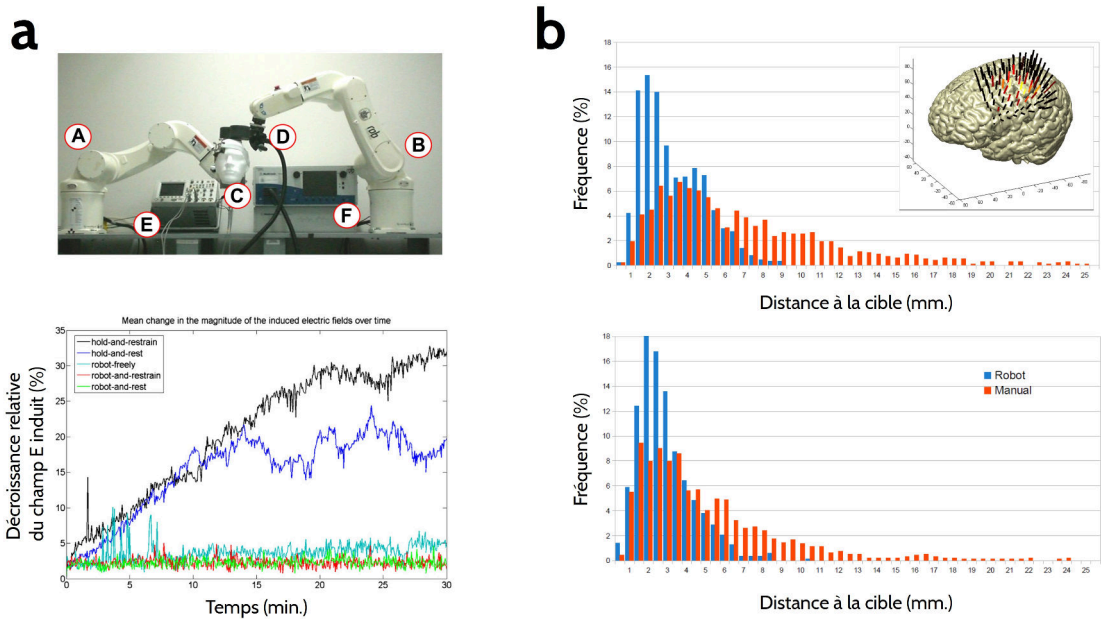


FIGURE 3.17 – **Précision spatiale de la TMS robotisée**. **a** : comparaison entre la variabilité du champ électrique induit par une tenue robotisée ou fixe. Photographie du dispositif expérimental utilisé : le robot A simule des mouvements de tête réalistes préalablement enregistrés, compensés ou non par le robot B (haut). Courbes d'évolution de la variation de l'amplitude du champ électrique induit par une tenue fixe (courbes noire et bleu foncé) ou robotisée (courbes rouge et verte), d'après Richter et al. (2013b). **b** : distributions de la fréquence des erreurs de positionnement obtenues durant un protocole de cartographie motrice manuel ou robotisé (haut), et distributions de la répétabilité inter-sessions (bas), d'après Ginhoux et al. (2013).

Partie II Apports méthodologiques

Tout protocole de TMS se doit de répondre à trois questions essentielles lors de sa conception : où, quand et comment stimuler ? Les questions du où et du quand ne seront pas abordées dans le cadre de ce travail, car elles sont directement liées aux problématiques spécifiques à chaque étude. Par exemple, un protocole étudiera le rôle des lobes pariétaux supérieurs dans le processus cognitif de la lecture par leur stimulation après la présentation visuelle de mots. Le délai entre la présentation et la stimulation permettra de plus d'inférer sur leur timing d'activation.

Nous nous intéresserons donc ici uniquement à la question du comment, et en particulier à la puissance de stimulation à utiliser, question commune à tous les protocoles de TMS. Celle-ci est définie par l'évaluation de l'excitabilité corticale motrice propre à chaque sujet, lors d'une phase de paramétrage qui lui est dédiée en amont de toute séance de stimulation. Cette évaluation, basée sur l'observation des caractéristiques des potentiels évoqués moteurs, permet notamment de normaliser la puissance de stimulation entre les sujets. **Ce paramétrage est aujourd'hui encore réalisé manuellement, et son automatisation permettrait d'augmenter la reproductibilité des protocoles de TMS tout en facilitant leur exécution.**

Les notions relatives à l'évaluation de l'excitabilité motrice et aux potentiels évoqués moteurs sont tout d'abord présentées dans un premier chapitre introductif (chapitre 4). **L'automatisation du paramétrage des protocoles de TMS passe par l'association de la TMS robotisée avec deux outils développés dans le cadre de cette thèse** : CortExTool (chapitre 5), une boîte à outils de traitement des signaux EMGs, et AutoHS (chapitre 6), un modèle bayésien permettant l'automatisation d'une des phases essentielles de ce paramétrage.

4 Paramétrage des protocoles de TMS

Sommaire

4.1 Excitabilité corticale motrice 77

4.1.1 Seuil moteur 78

4.1.2 Évaluation fine de l'EC motrice 80

4.2 Potentiel évoqué moteur 84

4.2.1 Origine biophysique 84

4.2.2 Traitement des PEMs 85

4.3 Limitations 87

4.3.1 Paramétrage 87

4.3.2 Traitement des PEMs 87

4.1 Excitabilité corticale motrice

Toute séance de TMS est précédée d'une étape de paramétrage dont l'objectif principal est de définir la puissance de stimulation à utiliser, propre à chaque sujet (Wassermann and Epstein, 2012). Celle-ci est basée sur l'évaluation de l'excitabilité corticale (EC), dont le principe s'apparente à celui de l'excitabilité membranaire du neurone au niveau cellulaire. En effet, si la dépolarisation d'un axone neuronal engendrant l'émergence d'un potentiel d'action n'est possible qu'à partir d'une intensité minimale de stimulation, il existe de même au niveau cortical un seuil

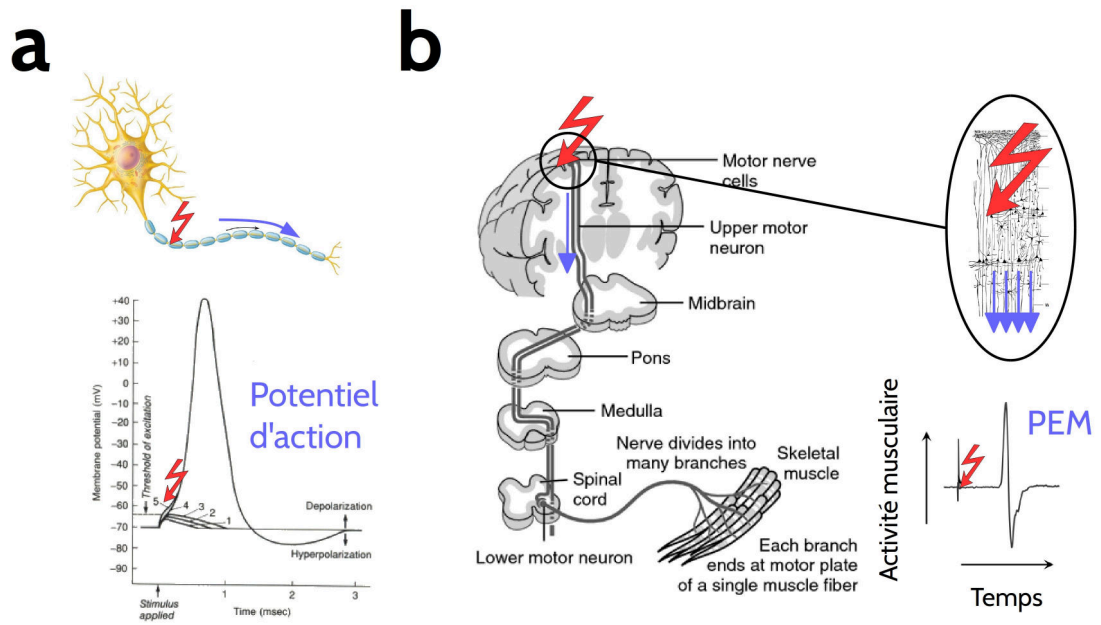


FIGURE 4.1 – **Excitabilités membranaire et corticale**. **a** : excitabilité membranaire. Un potentiel d'action n'est induit que si l'intensité de stimulation axonale dépasse le seuil de dépolarisation, d'après Carlson (1992). **b** : excitabilité corticale. Les populations neuronales ne s'activent que si l'intensité de simulation est suffisante. Au niveau du cortex moteur primaire, cette activation induit alors un signal nerveux se propageant le long de la chaîne corticospinale jusqu'à l'induction d'un PEM dans un muscle ciblé, d'après Damjanov (2000).

minimum de stimulation permettant l'activation des populations neuronales ciblées (Figure 4.1). La valeur de ce seuil est variable d'un sujet à l'autre et dépend d'un grand nombre de facteurs. Les caractéristiques anatomiques et neuro-biologiques propres à chaque individu s'avèrent être parmi les plus influents (Janssen et al., 2015 ; Stokes et al., 2005 ; Thielscher et al., 2011). Une fois ce seuil établi, toutes les puissances utilisées dans le cadre d'un protocole de TMS seront exprimées en pourcentage de celui-ci. Ce rapport permet de normaliser la puissance de stimulation entre les sujets et de pouvoir se conformer à certaines limites de sécurité quant à la dose délivrée durant le protocole (Herbsman et al., 2009).

4.1.1 Seuil moteur

Pour évaluer un tel seuil, il est nécessaire de pouvoir mesurer la modulation d'une réponse physiologique en fonction de l'intensité de stimulation délivrée. Le domaine

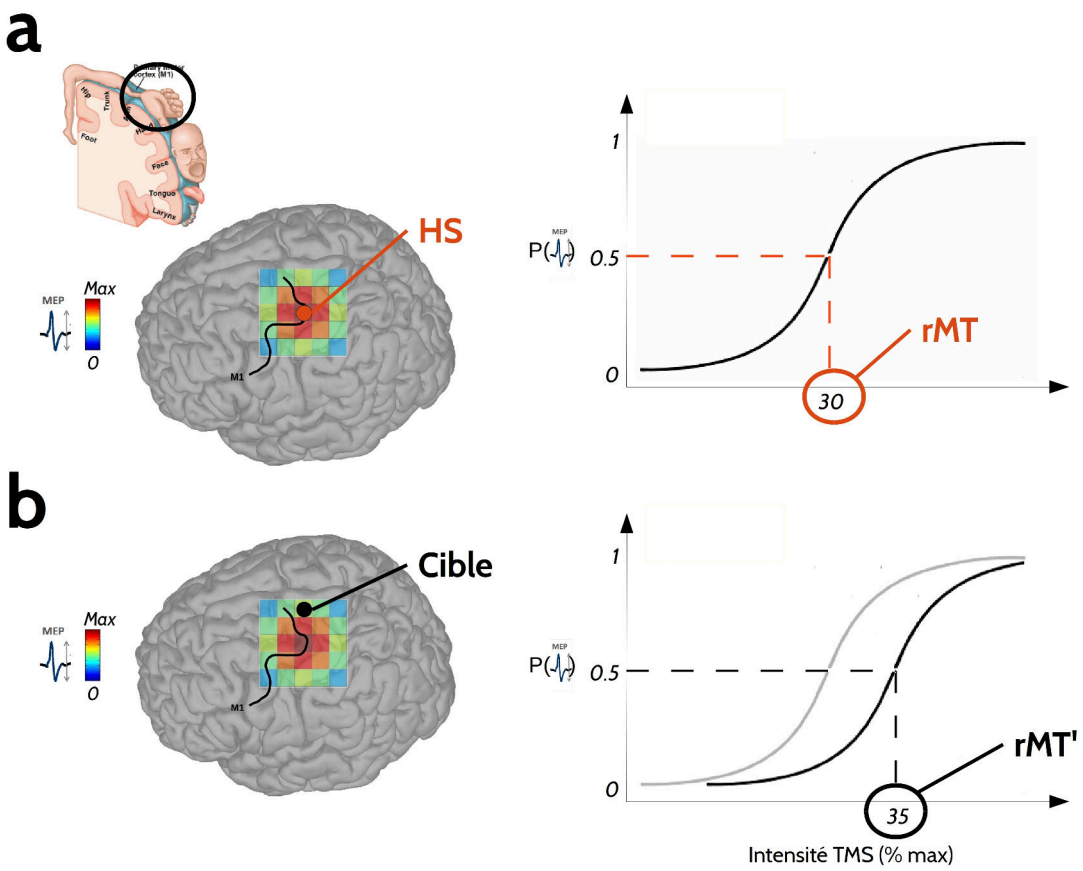


FIGURE 4.2 – **Évaluation du seuil moteur**. **a** : évaluation du seuil moteur en deux étapes. Détection du point chaud moteur (HS, gauche), défini comme étant la cible corticale induisant la contraction musculaire maximale sur un muscle ciblé, et estimation du seuil moteur (rMT, droite), défini comme étant l'intensité nécessaire à l'obtention d'une contraction dans 50% des cas. **b** : évaluation biaisée du seuil moteur sur une cible éloignée du HS.

de la TMS se base pour cela sur la stimulation du cortex moteur primaire, qui induit une contraction musculaire observable et quantifiable. Cette contraction est stéréotypée et se traduit sous la forme d'un potentiel évoqué moteur (PEM) (cf. 3.2.2). Il apparaît que la stimulation du cortex moteur primaire obéit à un effet seuil : il existe en effet une puissance minimale en dessous de laquelle l'induction de PEMs devient fortement improbable. On parle alors de seuil moteur actif ou au repos (aMT ou rMT), selon que le muscle ciblé soit pré-contracté ou au repos.

D'un point de vue expérimental, l'obtention du rMT se déroule en deux étapes (Figure 4.2a). La première consiste en la recherche de la cible corticale représentant

le mieux le muscle ciblé, appelée point chaud moteur (HS, pour hotspot en anglais). Le cortex moteur suit en effet une organisation somatotopique où chaque muscle est représenté de façon plus ou moins indépendante (Penfield and Boldrey, 1937). Le HS reflète alors la cible optimale pour un muscle ciblé, dont la stimulation induit une réponse musculaire maximale, c'est-à-dire des PEMs d'amplitude maximale (Meincke et al., 2016). Une fois le HS déterminé, on définit le rMT comme étant la puissance de stimulation permettant l'induction d'un PEM significatif dans 50% des cas (probabilité de 0,5), un PEM étant considéré comme significatif si son amplitude excède 50 μV. Le lien entre HS et rMT est très étroit et réside dans la définition même du premier : le HS est défini comme étant le point induisant le rMT le plus faible (Rossini et al., 1994). Sa bonne estimation est alors cruciale. En effet, comme le montre la Figure 4.2b, le rMT sera sur-estimé si le HS n'est pas déterminé au niveau de la position optimale.

4.1.2 Évaluation fine de l'EC motrice

Certains protocoles s'intéressent spécifiquement à la caractérisation fine de l'EC motrice. La mesure du seuil moteur est alors complétée par d'autres évaluations, sources d'informations complémentaires. Parmi celles-ci, nous décrirons ici l'analyse des courbes de recrutement, l'évaluation des circuits inhibiteurs et excitateurs, et enfin d'autres méthodologies plus complexes mettant en œuvre l'appariement avec des stimuli périphériques ou avec une deuxième stimulation corticale. Les applications de ces mesures sont très nombreuses et ne seront pas détaillées ici. Il s'agit dans la grande majorité des cas d'étudier la variation de certaines caractéristiques des PEMs induits (amplitude, latence, etc.) selon les paramètres de stimulation utilisés, révélant ainsi des phénomènes d'interactions cortico-corticale, cortico-spinale ou encore cortico-souscorticale. L'une des applications directe est alors d'établir des biomarqueurs de certains processus cognitifs, ou de pathologies neurologiques ou psychiatriques (Radhu et al., 2013).

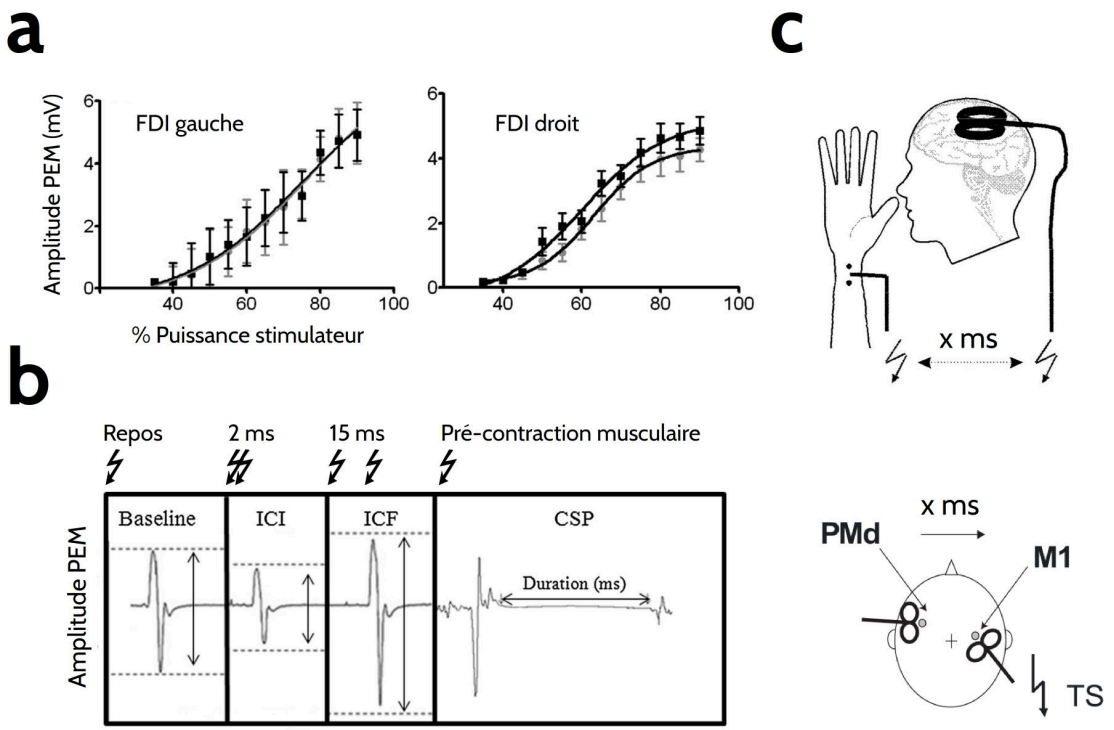


FIGURE 4.3 – **Évaluation de l'excitabilité corticale motrice**. **a** : courbes de recrutement. L'amplitude des PEMs du premier muscle interosseux de la main (FDI) gauche et droite est évaluée en fonction de l'intensité de stimulation, d'après Pearce et al. (2013). **b** : évaluation des circuits inhibiteurs et excitateurs locaux par la technique de double impulsions (ICI et ICF), et la mesure de la période de silence cortical (CSP), d'après Beynel et al. (2014). **c** : dispositifs expérimentaux dans le cadre de stimulations associatives appariées (haut), et de double stimulations corticales appariées (bas), d'après Koch et al. (2006) et Pearce et al. (2013).

Courbes de recrutement

L'évaluation des courbes de recrutement (ou courbes stimulus-réponse) permet d'observer plus finement le niveau d'EC motrice, le rMT n'étant finalement que l'extraction d'un point unique issu de ces courbes (Carroll et al., 2001 ; Julkunen et al., 2011b ; Pearce et al., 2013 ; Ridding and Rothwell, 1997). L'objectif de ces courbes est de mesurer la modulation de l'amplitude des PEMs en fonction de la puissance de stimulation (Figure 4.3a). Il apparaît que l'on peut modéliser celle-ci par une fonction sigmoïde, fonction caractérisant d'ailleurs de nombreux phénomènes en psychophysique. La relation entre l'amplitude des PEMs A et la puissance de

stimulation P peut alors s'exprimer ainsi :

$$A = \frac{1}{1 + e^{-\lambda(P-P_0)}}, \tag{4.1}$$

λ étant le paramètre caractérisant la pente de la sigmoïde, et P_0 la puissance induisant une contraction d'amplitude équivalente à la moitié de l'amplitude maximum observé. L'abscisse de la première inflexion de cette courbe correspond alors approximativement à la valeur du rMT. De plus, on observe que le niveau de contraction musculaire atteint un plateau pour les intensités les plus élevées. Ce phénomène de saturation témoigne qu'il existe une limite au nombre de motoneurones que peut recruter la TMS.

Double impulsions

Comme mentionné au chapitre précédent (cf. 3.2.2), la caractérisation des circuits inhibiteurs et excitateurs peut se faire de façon indépendante grâce à la technique des double impulsions (Kujirai et al., 1993 ; Peurala et al., 2008 ; Rothwell et al., 2009). Son principe consiste à délivrer une première stimulation (dite *conditionnante*) dont l'intensité infraliminaire (typiquement vers 80% rMT) ne permet pas d'induire de PEM, mais suffit à exciter les populations d'interneurones des couches superficielles. Ceux-ci délivrent alors des signaux inhibiteurs ou excitateurs aux arbres dendritiques des neurones pyramidaux, utilisant différents neurotransmetteurs comme le glutamate (synapses excitatrices), ou le GABAa et GABAb (synapses inhibitrices). Une deuxième stimulation (dite *test*) est alors délivrée à une intensité supraliminaire (typiquement vers 120% rMT). Étant donné que chaque neuromodulateur possède une période d'expression qui lui est propre, il est alors possible d'observer leurs effets en délivrant l'impulsion test à la latence correspondante. Les intervalles temporels moyens de 2, 15 et 100 ms permettent d'évaluer respectivement les circuits gabaergiques rapides (GABAa), glutaminergique et gabaergiques lents (GABAb) (Claus et al., 1992 ; McDonnell et al., 2006 ; Ziemann et al., 1998, 1996). On parlera de *short-interval inhibition* et *facilitation* (SICI et SICF), et de *long-interval inhibition* (LICI). L'évaluation de ces phénomènes est directement basée sur l'observation des

amplitudes des PEMs induits, selon que celles-ci soient inférieures (SICI et LICI) ou supérieures (SICF) à un niveau de base déterminé par une stimulation simple impulsion de même intensité que l'impulsion test utilisée (Figure 4.3b). L'absence d'inhibition ou de facilitation permet alors de conclure sur un déficit des réseaux inhibiteurs ou excitateurs moteurs (Radhu et al., 2013).

Période de silence cortical

La mesure de période de silence corticale (CSP) est une autre méthode permettant d'évaluer les circuits inhibiteurs moteurs. Elle consiste en l'observation du signal EMG suite à une stimulation supraliminaire lorsque le muscle ciblé est en contraction volontaire (Calancie et al., 1987). Quelques ms après l'induction du PEM, on constate une annulation du tonus musculaire durant une centaine de ms, avant la reprise de l'activité motrice volontaire. Cette chute du tonus musculaire témoigne de l'activation des circuits inhibiteurs suite à la stimulation, durant la période d'expression des neurotransmetteurs gabaergiques lents (Siebner et al., 1998). La durée de la CSP et ses éventuelles modulations renseigne alors sur l'état de ces circuits.

Autres méthodologies

Enfin, il est possible d'étudier l'influence des structures et signaux afférents au cortex moteur sur celui-ci, par l'utilisation de méthodologies plus complexes. Celles-ci mettent en œuvre des stimulations appariées avec la stimulation de M1. La Figure 4.3c montre deux exemples de ces dispositifs expérimentaux. Le premier permet d'évaluer l'influence d'un signal nerveux sensoriel afférent provenant du muscle ciblé par la TMS sur l'activation de la chaîne cortico-spinale motrice. On observe alors une inhibition de la réponse motrice lorsque celle-ci est précédée d'un signal sensoriel afférent dans un intervalle de 20 à 30 ms environ (*short afferent ihnibition*, (Tokimura et al., 2000)), intervalle correspondant au temps nécessaire au signal nerveux pour remonter au niveau cortical. De même que pour la rTMS, il est également possible avec ce type de montage expérimental d'induire des phénomènes de plasti-

cité au niveau du cortex moteur, en délivrant une centaine de stimulations appariées (Stefan et al., 2000). Le deuxième montage expérimental décrit ici a pour but de mesurer l'influence de la stimulation d'une deuxième aire corticale afférente à M1. Il est nécessaire pour cela d'employer un deuxième ensemble stimulateur-bobine TMS délivrant l'impulsion conditionnante sur l'aire afférente, à une certaine latence précédant la stimulation test du cortex moteur. Cette méthodologie permet alors de tester la connectivité entre les deux aires corticales, et ce encore une fois par l'observation de la modulation des caractéristiques des PEMs induits.

4.2 Potentiel évoqué moteur

Quelle que soit son application finale — simple paramétrage du protocole à venir ou mesure principale d'intérêt — l'évaluation de l'EC motrice se base toujours sur l'analyse des PEMs induits par la stimulation. Il est toutefois à noter ici que l'estimation du seuil moteur en vue du paramétrage des séances de stimulation reste possible sans équipement EMG, en se basant sur l'observation visuelle des mouvements au niveau du muscle ciblé. Si cette méthodologie semble montrer une bonne reproductibilité (Varnava et al., 2011), sa fiabilité reste encore aujourd'hui débattue (Balslev et al., 2007 ; Conforto et al., 2004), son manque de sensibilité pouvant la conduire à surestimer les seuils de stimulation (Conforto et al., 2004 ; Hanajima et al., 2007).

4.2.1 Origine biophysique

Lors d'une contraction volontaire, l'EMG de surface apparaît typiquement comme un signal stochastique dans la bande de fréquence 5-600 Hz (De Luca et al., 2010 ; Komi and Tesch, 1979), les MUAPs n'étant pas générés de manière synchrone pour maintenir celle-ci (Luca et al., 2006, 2014) (Figure 4.4a). Les PEMs induits par la TMS, ou par d'autres techniques de stimulation corticale appliquée sur M1, sont au contraire révélateur de la haute synchronie des MUAPs. La stimulation active en effet un grand nombre de motoneurones de manière synchrone (cf. 3.2.2), conduisant

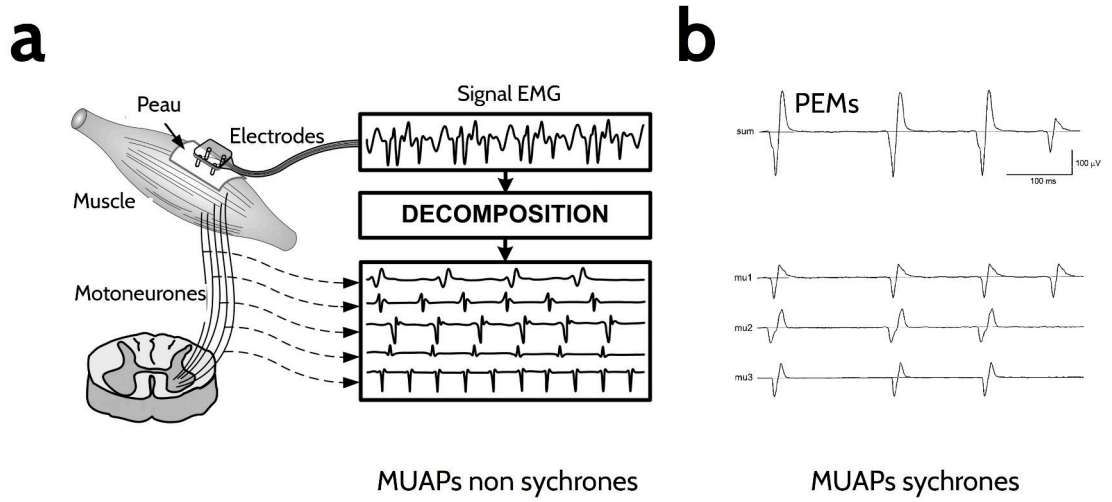


FIGURE 4.4 – **Origine biophysique des PEMs**. **a** : signal EMG durant une contraction volontaire, résultant de la somme de MUAPs non synchrones, d'après Luca et al. (2006). **b** : PEMs induits par stimulation corticale, résultant de la somme de MUAPs synchrones, d'après Yao et al. (2000).

ainsi à ce type de contraction très particulier. La forme des PEMs induits corrèle alors grandement avec celle des MUAPs dont elle est issue (Figure 4.4b).

4.2.2 Traitement des PEMs

Les PEMs présentent de manière générale un bon rapport signal-sur-bruit (SNR pour signal-to-noise ratio). Le SNR, exprimé en décibels, est calculé par la formule suivante :

$$\mathrm{SNR}_{\mathrm{dB}} = 10 \log_{10} \left[\left(\frac{A_{\mathrm{signal}}}{A_{\mathrm{noise}}} \right)^2 \right] = 20 \log_{10} \left(\frac{A_{\mathrm{signal}}}{A_{\mathrm{noise}}} \right). \tag{4.2}$$

Le SNR observé se situe entre 5 et 60 dB, l'amplitude du signal utile A_{signal} étant de quelques dizaines de μV à plusieurs mV, pour une amplitude de bruit physiologique A_{noise} aux alentours de quelques μV. Ce type de signal ne demande donc pas de prétraitements très poussés, et un filtrage suffit à éliminer la plupart des bruits parasites. Un filtre passe-bande (de quelques Hz à 400-600 Hz) ne conservant que la bande fréquentielle d'intérêt peut être complété par un filtrage coupe-bande (50/60 Hz, et harmoniques si besoin) pour éliminer les bruits dus aux interférences avec le secteur

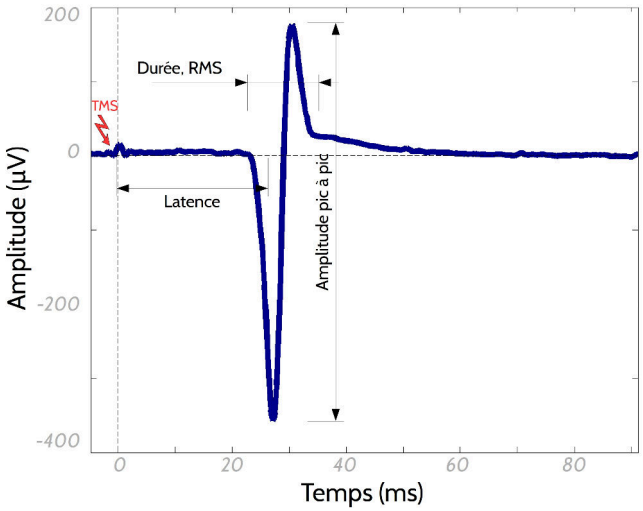


FIGURE 4.5 – **Principales caractéristiques des PEMs** (cf. texte).

électrique. Les convertisseurs analogique-numériques doivent en revanche assurer un échantillonnage à haute fréquence (> 1 kHz) afin de ne pas couper la partie haute du spectre des PEMs. Le signal est enfin extrait dans une fenêtre temporelle allant de -100 ms à 100 voire 200 ms par rapport à l'impulsion TMS.

Plusieurs caractéristiques des PEMs peuvent être extraites, dont l'intérêt dépend des mesures d'EC utilisées. Les plus fréquentes sont (Figure 4.5) :

- l'amplitude pic à pic (en μV),
- l'amplitude RMS (puissance du PEM, en μV), calculée de la façon suivante, pour un signal s discrétisé sur N échantillons :

$$A_{\text{rms}} = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{t=1}^{t=N} s(t)^2} = \bar{s}^2 + \sigma_s^2, \tag{4.3}$$

  avec σ correspondant à la déviation standard de s,
- la latence (en ms), correspondant à l'intervalle temporel entre l'impulsion TMS et le premier extremum (pic) du PEM,
- la durée (en ms).

Lors de l'évaluation de l'EC motrice, ces valeurs sont généralement comparées à travers plusieurs conditions expérimentales. Il est alors intéressant de les norma-

liser par rapport à un niveau de base (*baseline*), afin d'observer par exemple des phénomènes inhibiteurs ou facilitateurs, induisant respectivement une baisse ou une augmentation de l'amplitude des PEMs. Cette normalisation se traduit généralement par le calcul du ratio entre les valeurs obtenues dans la condition d'intérêt et la moyenne de celles obtenues durant la baseline. On trouve plus rarement une normalisation par note z, prenant en compte également la variance des valeurs de baseline.

4.3 Limitations

4.3.1 Paramétrage

La principale limite du paramétrage des protocoles de stimulation sur le plan expérimental est que cette étape est encore aujourd'hui réalisée manuellement. L'autre limite scientifique d'un tel paramétrage, qui réside dans la validité de l'extrapolation des caractéristiques de l'EC motrice au reste du néocortex, est abordée plus bas au cours de la troisième partie de cette thèse.

En effet, si la phase de calcul du seuil moteur a été automatisée d'après les travaux de Awiszus (2003), il n'existe en revanche aucune méthode proposant une telle automatisation pour la phase de recherche du point chaud moteur. Celle-ci est donc réalisée manuellement et requiert un praticien expérimenté. La robotisation offre la possibilité d'automatiser cette étape, afin de réduire la variabilité inter-expérimentateur tout en s'affranchissant du besoin en personnel expérimenté. Développé pour répondre à cet objectif, l'algorithme décisionnel AutoHS permettant la recherche automatisée du HS est présenté dans le chapitre 6.

4.3.2 Traitement des PEMs

Le traitement et l'analyse des PEMs enregistrés durant un protocole d'EC motrice peut s'avérer délicat pour les personnes ne possédant pas un certain bagage en

traitement du signal. Certains logiciels, dont entre autres Signal/Spike 2 (Cambridge, UK) ou Labview (National Instrument, Austin, USA), proposent l'automatisation de ces traitements. Toutefois, ceux-ci sont en général propriétaires ou compatibles avec un unique équipement EMG, requièrent un certain degré de connaissances en programmation informatique, et aucun ne propose de module spécifiquement dédié aux mesures d'EC motrice par TMS. De plus, ces dernières sont variées et demandent des méthodes propres d'analyses. Ainsi, aucune solution adaptée au traitement des signaux EMG issus d'un protocole d'EC motrice regroupant l'ensemble des méthodes d'analyse nécessaires n'est disponible actuellement. La boîte à outils CortExTool présentée dans le chapitre suivant a été développée dans cette optique.

5 CortExTool

Sommaire

5.1 Résumé 89

5.2 Article 1 90

5.1 Résumé

L'évaluation de l'EC motrice est une étape nécessaire avant tout protocole de TMS. Celle-ci permet d'évaluer le seuil moteur et ainsi de définir la puissance de stimulation à utiliser durant le protocole. Les intensités de stimulation sont en effet toujours exprimées par rapport à ce seuil, afin de respecter certaines limites de sécurité quant à la dose délivrée, et de normaliser celle-ci entre les sujets. L'estimation du seuil moteur peut également être complété par d'autres mesures permettant, entre autres, l'évaluation des circuits inhibiteurs ou excitateurs, mesures se révélant être des biomarqueurs pertinents de certains états cognitifs ou de certaines pathologies. Ces évaluations sont basées sur l'analyse des caractéristiques des PEMs induits par la stimulation et enregistrés par l'EMG de surface du muscle ciblé. Il n'existe toutefois pas d'outils automatisés et aisés d'utilisation pour le traitement de tels signaux. Nous présentons ici CortExTool, une boîte à outils d'accès libre développée pour répondre à ce besoin. Elle regroupe la majorité des méthodes d'analyses employées par le

domaine, et permet le traitement aisé et automatisé des signaux EMG issus des évaluations d'EC motrice au niveau individuel et de groupe. Son utilisation permettrait de standardiser et de faciliter le traitement de ce type de signaux.

Ces travaux ont fait l'objet d'une communication écrite à l'occasion du 11ème colloque de la Société des Neuroosciences à Lyon en 2013 [1] (Annexe A), ainsi que d'un article déposé sur la plateforme française de publication d'accès libre HAL [2]. La toolbox CortExTool ainsi que son manuel d'utilisation sont disponibles librement à la communauté sur ma page web personnelle. À ce jour, six équipes utilisent CortExTool (LPNC et GIN à Grenoble, France ; CHU Le Vinatier à Lyon, France ; LAMHESS à Nice, France ; Neurology Department à Hospital das Clínicas São Paulo University, Brésil ; Centre of Clinical Research Excellence in Spinal Pain, Injury and Health, Queensland, Australie), ayant donné lieu à 2 publications scientifiques (Beynel et al., 2014 ; Radel et al., 2016).

[1] Harquel S., Bécu M., Beynel L., Chauvin A., Guyader N., Marendaz C., *CortExTool : a signal processing toolbox for cortical excitability by Transcranial Magnetic Stimulation*, 11eme colloque de la Société des Neurosciences, Lyon 2013.

[2] Harquel, S., Beynel, L., Guyader, N., Marendaz, C., David, O., Chauvin, A., 2016. *CortExTool : a toolbox for processing motor cortical excitability measurements by transcranial magnetic stimulation*, hal-01390016, version 1.

5.2 Article 1

CortExTool: a toolbox for processing motor cortical excitability measurements by transcranial magnetic stimulation

S. Harquel[a,b,d,*], L. Beynel[a,b], N. Guyader[a,e], C. Marendaz[a,b], O. David[a,c], A. Chauvin[a,b]

[a] *Univ. Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France*
[b] *CNRS, UMR 5105, Laboratoire de Psychologie et de Neurocognition, LPNC, F-38000 Grenoble, France*
[c] *INSERM, U1216, Grenoble Institut des Neurosciences, GIN, F-38000 Grenoble, France*
[d] *CNRS, INSERM, UMS 3552, IRMaGe, F-38000 Grenoble, France*
[e] *CNRS, UMR 5216, GIPSA-Lab, F-38000 Grenoble, France*

Abstract

Assessing motor cortical excitability (CE) is essential in transcranial magnetic stimulation (TMS) in order to ensure both safe and normalised stimulation power across subjects or patients. However, there is still a lack of automatic and easy-to-use tools for analysing the electromyographic (EMG) signal features that are relevant for CE assessment, such as the amplitude of motor evoked potentials (MEPs) or the duration of cortical silent periods (CSPs). Here, we describe CortExTool, a signal processing toolbox we developed to fulfil these needs. The toolbox, developed in the Matlab programming language, is open-source and freely accessible to the TMS community. CortExTool provides all the standard functionalities required to automatically process EMG signals recorded during a CE experiment, on both individual and group levels. Its use should allow to standardize and to facilitate the processing of CE measurements by TMS.

Keywords: EMG processing toolbox, TMS, Cortical excitability, MEP, CSP

*Corresponding author. Laboratoire de Psychologie et de Neurocognition, CNRS UMR 5105. Université Grenoble Alpes, BSHM. BP47, 38040 Grenoble Cedex 9, France. Tel: +334 76 82 58 91. Mail: sylvain.harquel@univ-grenoble-alpes.fr. Webpage: http://lpnc.univ-grenoble-alpes.fr/Sylvain-Harquel?lang=fr

1. Background

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a noninvasive cortical stimulation technique, which is now widely used in both fundamental and clinical research (Rossi et al., 2009; Sandrini et al., 2011; Lefaucheur et al., 2014). Assessing cortical excitability (CE) on the motor cortex, by estimating the motor threshold (MT), is a mandatory step prior to any TMS experiment. Stimulation intensities are always expressed as a percentage of this threshold, in order to conform to safety guidelines and to normalise the stimulation power between subjects (Rossi et al., 2009; Herbsman et al., 2009; Lefaucheur et al., 2011). Motor CE measurement is based on the feature analysis of motor evoked potentials (MEPs), such as amplitude and latency, recorded on the electromyogram (EMG) of the targeted muscle (Wassermann, 2002; Säisänen et al., 2008; Littmann et al., 2013). CE can also be used as a biomarker of various cognitive states (Beynel et al., 2014) and psychiatric disorders (Malsert et al., 2012; Radhu et al., 2013), when completed with the evaluation of cortical inhibitory and excitatory circuits through paired pulse stimulations (Roshan et al., 2003; Stagg et al., 2011) and/or with the measurement of the cortical silent period (CSP) (Fuhr et al., 1991).

Major technical progress has been made in the practice of TMS over the last decade (Gugino et al., 2001; Kantelhardt et al., 2009; Finke et al., 2008; Grau et al., 2014). However, there is still a lack of practical and easy-to-use software solution regarding off-line processing of EMG signals resulting from CE measurements. We therefore developed a new signal processing toolbox CortExTool, dedicated to CE measurement. This toolbox allows automatic processing of MEP data in order to quantify standard CE features in a fast and user-friendly way.

2. Toolbox description and functionalities

2.1. Overview

CortExTool is a free toolbox (under the GNU General Public License v3) implemented in Matlab (*The MathWorks Inc., United States*). It is based on a simple graphical user interface showing all the toolbox functionalities in a single window (Figure 1A). Every signal processing function (see 2.3, 2.4) is easily accessible via push buttons, lists, check boxes, and menu entries. Functions can be applied either on experimental conditions or on individual trials. Whenever necessary, appropriate data or results are automatically displayed. Results can be obtained both at individual and group level.

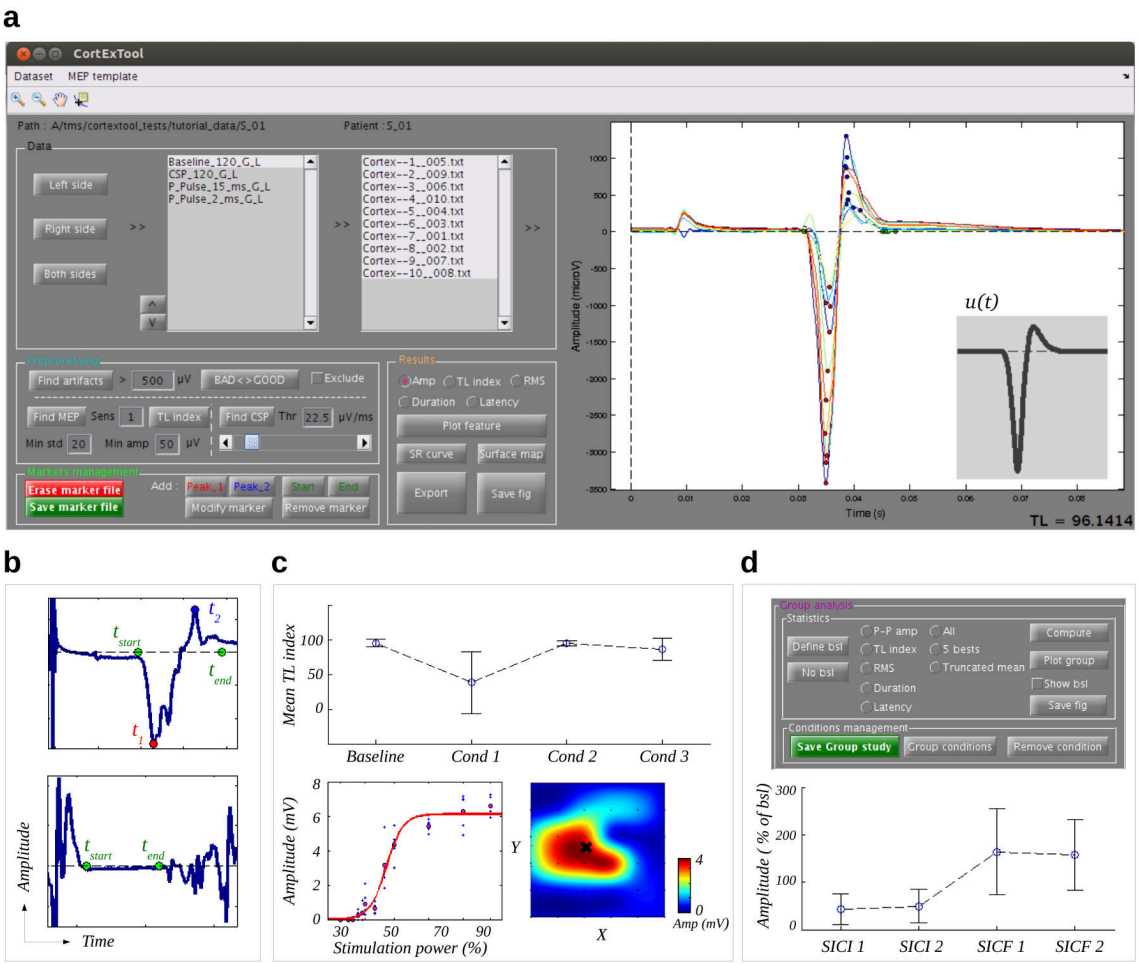


Figure 1: **CortExTool General User Interface (GUI) and its main functionalities**. **a**: CortexTool GUI. Bottom right grey insert: default FDI template $u(t)$. **b**: preprocessing panel. Results of automatic MEP (top) and CSP (bottom) detection. Markers t_{start} and t_{end} are displayed in green, while t_1 and t_2 are coloured in red and blue respectively (see 2.3). **c**: results panel. From top left to bottom right: means of the selected feature (here, TL index) across conditions, S-R curve, and surface map. **d**: group level panel. From top to bottom: GUI, plot of peak-to-peak amplitude means in percentage of the defined baseline across conditions.

Data are processed as follows. The EMG signals are first loaded into the toolbox, then preprocessed using band-pass filters, artefact removal, and MEP/CSP automatic detection. The signal features can finally be viewed and processed in several ways, and/or be exported for further statistical analysis.

2.2. Input data

For now, CortExTool is compatible with data coming from Keypoint (*Natus Medical Inc., United States*), Spike2 (*Cambridge Electronic Design Limited, England*) EMG recording systems, and any data exported in European Data Format (EDF and EDF+). Data has to be arranged within one folder per unique subject, containing one subfolder per condition or experimental block (see details in the user-guide documentation).

2.3. Preprocessing

Filtering

Data are automatically filtered when loaded in the toolbox using a 5-600 Hz Butterworth band-pass filter, encompassing the frequency range of the EMG activity (Komi and Tesch, 1979; De Luca et al., 2010).

Automatic artefacts detection

Since the muscular contraction level of the pre stimulation period is highly correlated with some MEP features such as amplitude (Darling et al., 2006), it has to be controlled in protocol involving resting condition. Any trial showing a pre-stimulus contraction should then be considered as artefacts. Automatic artefact detection is based on the analysis of the pre-stimulation period, if available in the data. The root mean square power (RMS) of the EMG signal RMS_b is computed in the time window preceding the stimulation onset. Any trial whose corresponding RMS_b exceeds a certain threshold is then considered as an artefact. This threshold is tunable ($500\mu V$ by default) and its optimal value depends on the recorded muscle and the EMG system recording parameters used (gain, filters, etc.). Trials can also be manually marked as artefact. Users can finally choose to discard any trial marked as artefact from further analysis.

MEP detection

MEPs are automatically detected and labelled using four markers: beginning (t_{start}), end (t_{end}), and local extrema t_1 and t_2 of the MEP (Figure 1B). A cross-correlation function $s_f * u$ between the filtered signal $s_f(t)$ and an EMG template $u(t)$ representing a typical MEP (see below) is computed. Local maxima $m_{1:N}$ and their corresponding time indices $t_{m_{1:N}}$ are then extracted from the cross-correlation function $s_f * u$. Each maximum represents a possible location of the MEP in the EMG signal. Maxima are then sorted in descending order and sequentially processed according to the following algorithm.

For the ith maximum:

1. List first local minima and maxima indexes t_1 and t_2 of $s(t)$ surrounding m_i
2. Test whether
   - $|s(t_1)\check{}s(t_2)| > A_{min}$,
   - $std(s(t_{m_i} \pm w)) > \theta_{std}$,
   - $|t_1 - t_2| \in [w \pm kw]$,

   with w being the time interval between the corresponding maxima and minima of u, std being the standard deviation operator, and A_{min} corresponding to the minimum amplitude of the MEP (tunable, $50\mu V$ by default). θ_{std} and k are the minimum standard deviation and sensibility parameters respectively. These parameters prevent false alarm by checking the width and the surrounding EMG activity level of the detected MEP. Their default values are $20\mu V$ and $1(AU)$ respectively.
3. If one of those tests is false, iterate $i = i+1$ and return to step 1, otherwise stop and set MEP peaks at t_1 and t_2 respectively.

Temporal boundaries of MEP are then found using the calculation of the surrounding standard deviation. Rise and fall of this value (found by thresholding of the first derivative) correspond to the beginning and the end of the muscle contraction.

By default, the toolbox uses a template of the first dorsal interosseous muscle (FDI). This EMG template was generated by averaging 1959 baseline MEPs of the FDI muscle coming from 49 different subjects of our own TMS experiments database (grey insert in Figure 1A - see 3). The algorithm can also handle other templates coming from any other muscles. A simple tool is provided within the toolbox to build other templates from recorded data. As a consequence, the toolbox can be turned into a detector of any particular signal, as long as it can be defined by a stereotypical shape.

CSP detection

CSPs are automatically delimited using two markers: beginning (t_{start}) and end (t_{end}) of the induced muscular atonia (Figure 1B). The automated CSP detection algorithm is based on the thresholding of the first derivative of the epoched signal. The CSP is then defined as the duration between t_{start} and t_{end}, for which the first derivative is

under this threshold (see Julkunen et al. (2013) for the detailed routine). The threshold value is $22.5\mu V/ms$ by default, as proposed by Julkunen et al. (2013), but remains adjustable by users.

2.4. Analysis function

EMG features

Five features can be extracted from analysed EMGs. The means and standard deviations of the selected features can then be plotted across conditions in the visualisation window (Figure 1C). The features are:

- latency (in ms), expressing the delay between the stimulation onset and t_1 for MEP or t_{start} for CSP,
- duration (in ms) being the time between t_{start} and t_{end},
- amplitude (in μV) representing the peak to peak amplitude of the signal at t_1 and t_2,
- mean RMS (in μV) calculated as the RMS averaged between markers t_{start} and t_{end},
- template likeness (TL) index (in %), defined as:

$$TL = \max(s(t_{min} \pm \frac{w}{2})' * u) \times 100 \quad (1)$$

with u being the MEP template, s' the re-sampled MEP signal so that the time interval between t_1 and t_2 (see 2.3) equals the one of u, and $*$ the normalized cross-correlation product.

TL indicates the shape similarity between the analysed MEP and the template. Since the toolbox allows users to generate their own EMG template (see 2.3), this indicator can be turned into a likeness index of any other MEP or signal shapes. For example, this could be useful while trying to detect signal irregularities in a patients *vs* controls paradigm. Since the surface EMG results from the summation of motor unit action potentials (MUAPs), their synchronization generates high amplitude EMGs shaped like MUAPs (Yao et al., 2000). If the template's waveform stays closed to underlying MUAP shapes, as for our default template (Kleine et al., 2000; Zhou et al., 2001; Luca et al., 2014), see 2.3 and Figure 2d), TL will be a direct indicator of the MUAPs synchronisation level.

Stimulus-Response curve

Stimulus-Response (S-R) curves (Ridding and Rothwell, 1997) can be visualized (Figure 1C) once having defined the stimulation powers used to obtain the selected MEPs. A non-linear fitting function (*nlinfit* matlab function) then estimates the sigmoid curve linking all the MEP amplitudes, using the following parametric function:

$$f_{SR}(t) = |P_1| + \frac{P_4}{1 + e^{(-P_2 * (t - P_3))}} \quad (2)$$

where P_1, P_2, P_3 and P_4 are the four estimated parameters.

Mapping

The toolbox offers the possibility to plot data coming from motor mapping protocols. The spatial pattern of a particular feature can thus be studied, its mean being plotted as a function of the stimulation site coordinates. After having entered the size of the stimulation grid, a 2D image showing the mean selected features according to each spatial node is displayed (Figure 1C, bottom right). Motor maps can be smoothed using a tunable bi-cubic 2D interpolation. The center of gravity (COG) of the map is calculated and displayed through a black cross.

2.5. Group level

Analysis can be conducted on the data of a group of subjects already processed by CortExTool (Figure 1D). Each of the five EMG features (see 2.4) can be analysed across conditions and subjects. Users can define a baseline condition in order to normalize values.

2.6. Output data

All the EMG markers are recorded in Matlab file format in the corresponding analysis folder. Extracted features of each trial can also be exported in spreadsheets for complementary statistical analysis using external softwares. At any time, figures displayed in the toolbox can easily be exported.

3. TMS methods

All the EMGs used for toolbox tests or illustration purposes in this manuscript come from our local database, recorded from healthy volunteers. None had histories of psychiatric illness or neurological disorders, and all were free of any medical treatment

likely to modulate cortical excitability. All of them gave a written informed consent. The ethical committee of Grenoble University Hospital (ID RCB: 2012-A00316-37/1 and 2013-A01734-41) approved the studies covering these data.

The data were all recorded at IRMaGE Neurophysiology facility (Grenoble, France) following the same methodology. Electrodes were placed over the subject's first dorsal interosseous muscle in a belly-tendon montage. The EMG signal was amplified (1–10 K), low-pass filtered (6 kHz), and sampled at 12 kHz using a Dantec Keypoint portable system (*Natus Medical Inc., United States*). TMS was delivered using the MC-B65 or the cool B65-RO butterfly coils plugged in a dual-pulse stimulator (MagProX100 MagOption, *MagVenture, Danemark*). The TMS coils were respectively handled by hand or by a TMS-robot (*Axilum Robotics, France*). The TMS coil position was continually tracked using a neuronavigation device (TMS Navigator, *Localite, Germany*). The "hotspot" was defined as the optimal coil position to elicit the greatest motor evoked potential (MEP) in the contralateral muscle. Resting motor threshold (rMT) was then defined using the "threshold hunting" method (Awiszus, 2003) as the minimal stimulation intensity to evoke a $50\mu V$ MEP in fifty percent of trials. MEPs were finally recorded while subjects were at rest following various experimental conditions (depending on the study) including baseline, paired-pulse protocols, CSP measurements, and motor mapping procedures.

4. Evaluation of MEP detection and Template likeliness calculation

We evaluated the performance of our automated MEP detection algorithm and the TL index calculation on simulated data. First, 3000 EMG signals were randomly generated using six different SNR ratios between the MEP template u and a white noise colored in the frequency range of typical EMG signals ($50-400Hz$). Time onset and amplitude of the MEPs were identical for all the generated EMGs. Secondly, 5000 random MEP shapes were computed using a 4-Gaussian mixture model. Several parameters of the model were constrained in order to simulate realistic MEPs.

Figure 2a shows the results of MEP detection on noisy EMG data. The number of correct amplitude and latency estimations increases quickly with the SNR ratio, exceeding 50% between 10 and 15 dB, and 90 % between 20 and 25 dB. Our algorithm has a good performance, since typical recorded MEPs present SNR ratios high above 20-25 dB. The results of TL estimation on simulated MEPs are shown in Figure 2b. As expected, MEPs get a higher TL score when their shape is closest to the template's one.

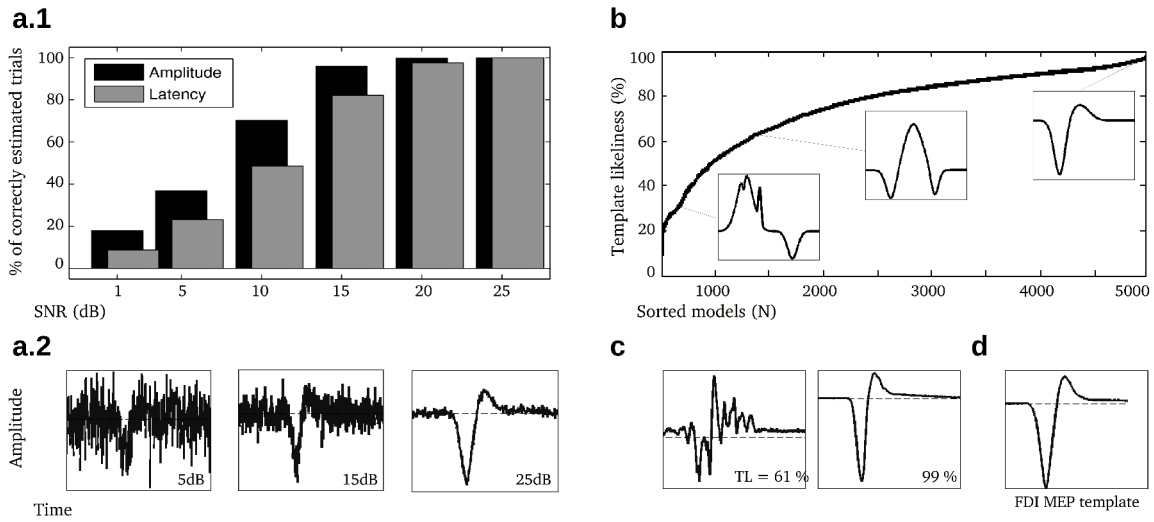


Figure 2: **Results of automated MEP detection and evaluation of Template likeliness**. **a.1**: percentage of trials correctly estimated in terms of amplitude and latency across SNR values. **a.2**: examples of simulated MEPs for SNRs of 5, 15, and 25 dB. **b**: Gaussian mixture models sorted by TL. Individual boxes show examples of simulated data for TL indexes of 30, 60, and 95%. **c**: examples of real MEPs showing TL indexes of 61 and 99%. **d**: FDI MEP template $u(t)$ used by default.

Having more than 2 Gaussians with a non-zero amplitude is penalizing ($TL < 80\%$), whereas MEPs showing the typical asymmetry between the first and second peaks get high values ($TL > 90\%$). Figure 2c shows two examples of real MEPs presenting TL indexes of 61 and 99%.

5. Conclusion

CortExTool is an efficient and easy-to-use tool to process and visualize EMG data coming from CE measurements by TMS. It offers users both fully automated and tunable processing pipelines, allowing the detection of MEPs and CSPs, the extraction of their features, and the display of results on both individual and group levels.

The toolbox is freely available on the corresponding author webpage. User-guides and regular updates are available on the corresponding author webpage. Ongoing developments of the toolbox include the handling of more input formats, the integration of statistical tests, and the software migration to a fully open-source programming language.

6. Conflict of interest

All authors declare no conflict of interest. All authors have approved the final article.

7. Authors contribution

S.H. designed the study, wrote the ethical protocol, recorded TMS data, developed and tested the toolbox, wrote the article. L.B. wrote the ethical protocol, recorded TMS data, tested the toolbox. N.G. recorded TMS data, tested the toolbox. C.M. designed the study, wrote the article. O.D. designed the study, wrote the article. A.C. designed the study, recorded TMS data, tested the toolbox, wrote the article.

8. Acknowledgements

This work was partly funded by the French program “Investissement d’Avenir” run by the ‘Agence Nationale pour la Recherche’ ; grant ’Infrastructure d’avenir en Biologie Santé - ANR-11-INBS-0006.

9. Bibliography

Awiszus, F., 2003. TMS and threshold hunting. Supplements to Clinical Neurophysiology 56, 13–23.

Beynel, L., Chauvin, A., Guyader, N., Harquel, S., Marendaz, C., Sep. 2014. Age-related changes in intracortical inhibition are mental-cognitive state-dependent. Biological Psychology 101, 9–12.

Darling, W. G., Wolf, S. L., Butler, A. J., Sep. 2006. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation depends on muscle activation. Experimental Brain Research 174 (2), 376–385.

De Luca, C. J., Donald Gilmore, L., Kuznetsov, M., Roy, S. H., May 2010. Filtering the surface EMG signal: Movement artifact and baseline noise contamination. Journal of Biomechanics 43 (8), 1573–1579.

Finke, M., Fadini, T., Kantelhardt, S., Giese, A., Matthaus, L., Schweikard, A., 2008. Brain-mapping using robotized TMS. In: Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE. pp. 3929–3932.

Fuhr, P., Agostino, R., Hallett, M., Aug. 1991. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 81 (4), 257–262.

Grau, C., Ginhoux, R., Riera, A., Nguyen, T. L., Chauvat, H., Berg, M., Amengual, J. L., Pascual-Leone, A., Ruffini, G., Aug. 2014. Conscious brain-to-brain communication in humans using non-invasive technologies. PLoS ONE 9 (8), e105225.

Gugino, L. D., Rafael Romero, J., Aglio, L., Titone, D., Ramirez, M., Pascual-Leone, A., Grimson, E., Weisenfeld, N., Kikinis, R., Shenton, M.-E., Oct. 2001. Transcranial magnetic stimulation coregistered with MRI: a comparison of a guided versus blind stimulation technique and its effect on evoked compound muscle action potentials. Clinical Neurophysiology 112 (10), 1781–1792.

Herbsman, T., Forster, L., Molnar, C., Dougherty, R., Christie, D., Koola, J., Ramsey, D., Morgan, P. S., Bohning, D. E., George, M. S., Nahas, Z., Jul. 2009. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: The impact of white matter fiber orientation and skull-to-cortex distance. Human brain mapping 30 (7), 2044–2055.

Julkunen, P., Kallioniemi, E., Könönen, M., Säisänen, L., Jul. 2013. Feasibility of automated analysis and inter-examiner variability of cortical silent period induced by transcranial magnetic stimulation. Journal of Neuroscience Methods 217 (1-2), 75–81.

Kantelhardt, S. R., Fadini, T., Finke, M., Kallenberg, K., Siemerkus, J., Bockermann, V., Matthaeus, L., Paulus, W., Schweikard, A., Rohde, V., Giese, A., Nov. 2009. Robot-assisted image-guided transcranial magnetic stimulation for somatotopic mapping of the motor cortex: a clinical pilot study. Acta Neurochirurgica 152 (2), 333–343.

Kleine, B. U., Blok, J. H., Oostenveld, R., Praamstra, P., Stegeman, D. F., 2000. Magnetic stimulation-induced modulations of motor unit firings extracted from multi-channel surface EMG. Muscle & Nerve 23 (7), 1005–1015.

Komi, P. V., Tesch, P., Sep. 1979. EMG frequency spectrum, muscle structure, and fatigue during dynamic contractions in man. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology 42 (1), 41–50.

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., Oliviero, A., Padberg, F., Poulet, E., Rossi, S., Rossini, P. M., Rothwell, J. C., Schönfeldt-Lecuona, C., Siebner, H. R., Slotema, C. W., Stagg, C. J., Valls-Sole, J., Ziemann, U., Paulus, W., Garcia-Larrea, L., Nov. 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clinical Neurophysiology 125 (11), 2150–2206.

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Poulet, E., Devanne, H., Haffen, E., Londero, A., Cretin, B., Leroi, A.-M., Radtchenko, A., Saba, G., Thai-Van, H., Litré, C.-F., Vercueil, L., Bouhassira, D., Ayache, S.-S., Farhat, W.-H., Zouari, H.-G., Mylius, V., Nicolier, M., Garcia-Larrea, L., Dec. 2011. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 41 (5-6), 221–295.

Littmann, A. E., McHenry, C. L., Shields, R. K., Apr. 2013. Variability of motor cortical excitability using a novel mapping procedure. Journal of Neuroscience Methods 214 (2), 137–143.

Luca, C. J. D., Chang, S.-S., Roy, S. H., Kline, J. C., Nawab, S. H., Dec. 2014. Decomposition of surface EMG signals from cyclic dynamic contractions. Journal of Neurophysiology, jn.00555.2014.

Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Szekely, D., Bougerol, T., Marendaz, C., 2012. Saccadic performance and cortical excitability as trait-markers and state-markers in rapid cycling bipolar disorder: a two-case follow-up study. Frontiers in Psychiatry 3, 112.

Radhu, N., de Jesus, D. R., Ravindran, L. N., Zanjani, A., Fitzgerald, P. B., Daskalakis, Z. J., 2013. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. Clinical Neurophysiology.

Ridding, M. C., Rothwell, J. C., Oct. 1997. Stimulus/response curves as a method of measuring motor

cortical excitability in man. Electroencephalography and clinical neurophysiology 105 (5), 340–344.

Roshan, L., Paradiso, G. O., Chen, R., Aug. 2003. Two phases of short-interval intracortical inhibition. Experimental Brain Research 151 (3), 330–337.

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., Dec. 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clinical Neurophysiology 120 (12), 2008–2039.

Sandrini, M., Umiltà, C., Rusconi, E., Jan. 2011. The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: A new synthesis of methodological issues. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 35 (3), 516–536.

Stagg, C. J., Bestmann, S., Constantinescu, A. O., Moreno Moreno, L., Allman, C., Mekle, R., Woolrich, M., Near, J., Johansen-Berg, H., Rothwell, J. C., Oct. 2011. Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. The Journal of Physiology 589 (23), 5845–5855.

Säisänen, L., Lohioja, T., Nurkkala, J., Mervaala, E., Karhu, J., Könönen, M., Julkunen, P., Niskanen, E., Danner, N., Hukkanen, T., 2008. Motor potentials evoked by navigated transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. Journal of Clinical Neurophysiology 25 (6), 367–372.

Wassermann, E. M., Jul. 2002. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. Clinical Neurophysiology 113 (7), 1165–1171.

Yao, W., Fuglevand, R. J., Enoka, R. M., Jan. 2000. Motor-unit synchronization increases EMG amplitude and decreases force steadiness of simulated contractions. Journal of Neurophysiology 83 (1), 441–452.

Zhou, P., Rymer, W., Suresh, N., Zhang, L., 2001. A study of surface motor unit action potentials in first dorsal interosseus (FDI) muscle. In: Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2001. Vol. 2. pp. 1074–1077 vol.2.

6 Paramétrage automatisé

Ce chapitre présente, à notre connaissance, la première méthode permettant le paramétrage automatisé des protocoles de TMS, associant la TMS robotisée avec des méthodes automatiques de calcul du seuil moteur et de recherche du HS. Ce dernier repose sur l'élaboration d'un modèle bayésien, AutoHS. Les notions fondamentales relatives à la modélisation bayésienne et nécessaires à la compréhension de ce travail seront tout d'abord explicitées, en amont d'une présentation générale d'AutoHS. Enfin, la description détaillée du modèle ainsi que les résultats concernant les performances du paramétrage automatisé et leurs comparaisons face au paramétrage manuel seront présentés et discutés au sein du deuxième article rédigé dans le cadre de cette thèse.

Sommaire

6.1 Introduction aux modèles bayésien 104
6.1.1 Théorème de Bayes 104
6.1.2 Inférence bayésienne 105
6.1.3 Programmes bayésiens 106
6.1.4 AutoHS 107
6.2 Résumé 111
6.3 Article 2 112

6.1 Introduction aux modèles bayésien

6.1.1 Théorème de Bayes

Au milieu du XVIIIème siècle, le Révérend Thomas Bayes donna son nom à l'un des théorèmes les plus connus du domaine des probabilités : le *théorème de Bayes* (la première partie de Kruschke (2014) est une très bonne introduction à ce sujet). Celui-ci exprime la probabilité d'un événement A sachant l'occurrence d'un événement B, comme étant liée à la probabilité de ce même événement B sachant l'occurrence du premier événement A :

$$P(A \mid B) = \frac{P(B \mid A)\, P(A)}{P(B)}. \tag{6.1}$$

Si ce théorème fut proposé il y a plus de deux siècles, il a fallu attendre la fin du XXème siècle pour voir son utilisation sortir de la résolution de problèmes simples ou possédant une solution analytique. En effet, la résolution de problèmes de grande taille dans le domaine des statistiques ou de la modélisation ne fut rendue possible que depuis l'élaboration d'algorithmes spécifiques à la résolution numérique de ce genre d'équations, associée à l'émergence de systèmes informatisés possédant la puissance de calcul nécessaire pour cela. Ainsi, les modèles dits *logiques* ont

laissé petit à petit leur place aux modèles dits *probabilistes*, ou plus récemment les statistiques dites *fréquentistes* aux statistiques dites *bayésiennes*.

6.1.2 Inférence bayésienne

Afin de mieux comprendre son application dans le domaine de la modélisation bayésienne, il est préférable de reprendre l'équation (6.1) en substituant les variables génériques A et B par x, représentant un ensemble de données recueillies, et θ, représentant un ensemble de paramètres à estimer. Prenons en exemple le problème suivant redouté par un grand nombre de nos concitoyens : quelle est la vitesse réelle θ d'un véhicule roulant sur l'autoroute, sachant une série de mesures x effectuées par un radar routier ? On reformule alors l'équation (6.1) pour établir le principe de base de l'inférence bayésienne :

$$P(\theta \mid x) \propto P(x \mid \theta)\, P(\theta). \tag{6.2}$$

On peut décomposer cette équation en plusieurs termes :

$P(\theta \mid x)$ représente la question posée par le problème. Ce terme constitue la distribution postérieure (*a posteriori*), qui va être inférée durant la résolution du problème. Comment inférer la vitesse réelle du véhicule contrôlé, sachant les mesures prises par le radar ? Cette question peut sembler ici triviale, mais elle cache en réalité certains principes fondamentaux du domaine de la modélisation, dont celui de l'incertitude. En effet, le radar possède une incertitude de mesure liée à sa technologie, qui peut de plus être modulée par des facteurs extérieurs comme les conditions météorologiques. La force de l'inférence bayésienne réside en la prise en compte de cette incertitude, dérivée du problème plus large de l'incomplétude.

$P(x \mid \theta)$ contient l'information issue de l'expérience, fréquemment appelée *vraisemblance* par abus de langage, ce terme se référant normalement à la *fonction* de vraisemblance des paramètres θ (MacKay, 2003). Elle permet de modéliser ce que seraient les données enregistrées si l'on avait connaissance des para-

mètres les générant. Pour notre exemple, il s'agirait de la courbe de réponse du capteur "radar", fournie par le fabriquant de celui-ci. Si un véhicule roule réellement à 120 km/h, alors notre radar estimera sa vitesse entre 115 et 125 km/h. La forme de cette distribution peut être simple ou complexe, si par exemple la précision du radar est modulée par la vitesse mesurée (c'est-à-dire meilleure pour les petites vitesses que pour les grandes, etc.).

$P(\theta)$ représente l'opinion *a priori* que l'on a sur la valeur des paramètres à estimer. Cette distribution renseigne sur les valeurs plus ou moins plausibles du paramètre, et ce avant même de débuter toute mesure. Pour notre exemple, cette distribution nous informerait que les valeurs les plus probables pour la vitesse des véhicules sur autoroute se situerait entre 100 et 140 km/h. À l'inverse, les valeurs extrêmes comme 40 ou 320 km/h sont *a priori* peu probables, et représentent sûrement des "bugs" de mesure.

Le modèle de recherche automatique de HS, AutoHS, est basé sur ce principe d'inférence bayésienne. Son objectif est en effet de trouver la position du HS (θ), sachant l'amplitude des réponses musculaires (x) obtenues sur les sites stimulés ($P(\theta \mid x)$). Il se base pour cela sur une fonction de vraisemblance, modélisant l'amplitude des réponses sachant la position du HS ($P(x \mid \theta)$), et sur une connaissance *a priori* de la position du HS ($P(\theta)$), se situant dans la grande majorité des cas sur la partie en oméga (*hand knob*) de M1 pour les muscles de la main.

6.1.3 Programmes bayésiens

AutoHS a été développé en suivant la méthodologie de programmation bayésienne, telle que décrite dans Bessière et al. (2013). Celle-ci définit un *programme bayésien* comme étant la combinaison de deux parties : la *description*, contenant le modèle probabiliste du phénomène étudié, et la *question*, décrivant l'inférence bayésienne à résoudre par l'utilisation du modèle décrit. La *description* est également constituée de deux parties : la *spécification*, qui formalise la connaissance du phénomène, et l'*identification*, qui permet l'évaluation de certains paramètres du modèle en se basant sur des données expérimentales. Enfin, la partie *spécification* est formée de

trois sous-ensembles : la description des *variables* pertinentes pour le domaine, la *décomposition* de la distribution conjointe de ces variables, et enfin les *formes paramétriques* (fonctions mathématiques décrivant une distribution probabiliste) relatives aux termes apparaissant dans la distribution conjointe.

6.1.4 AutoHS

La suite de cette partie décrit le principe général du modèle AutoHS selon la méthodologie des programmes bayésiens, en insistant sur la justification de la décomposition de la distribution conjointe. Le modèle, ainsi que les hypothèses le soutenant, sont expliqués en détail dans l'article 2 (cf. 6.3).

Le modèle utilise 5 variables :

- HS, la position du hotspot (x_{HS}, y_{HS}) sur le scalp du sujet,
- S_i, la position du i^{eme} site stimulé (x_i, y_i) durant la recherche,
- μ_i, l'amplitude moyenne des contractions musculaires, mesurée à partir de N PEMs induits par la stimulation de S_i,
- μ_{HS}, l'amplitude de contraction musculaire maximale induite par la stimulation du hotspot,
- σ_{sp}, la taille de la représentation corticale du muscle ciblé, telle qu'évaluée par cartographie motrice (cf. 3.5.1).

Après T itérations, c'est-à-dire après T sites stimulés, la distribution conjointe sur l'ensemble de ces variables s'écrit :

$$P(HS\,\mu_{HS}\,\sigma_{sp}\,S_{1:T}\,\mu_{1:T}). \tag{6.3}$$

Il est alors nécessaire de bien définir les liens de dépendances et d'indépendances entre ces variables, afin de pouvoir simplifier la décomposition de la distribution conjointe, et ainsi de réduire la complexité du calcul de l'inférence par la suite.

Tout d'abord, nous considérerons les stimulations et leurs effets comme étant indépendants d'un site (d'une itération) à l'autre. Ainsi, S_i et μ_i seront indépendants de

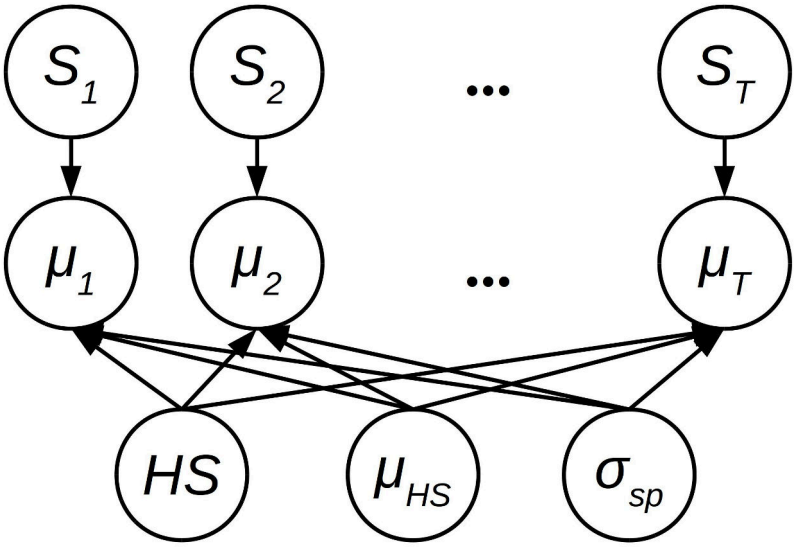


FIGURE 6.1 – **Représentation graphique des relations de dépendances d'AutoHS**. Les cercles représentent les variables, les flèches représentent les liens de dépendance entre les variables.

S_{i-1}, μ_{i-1}, S_{i-2}, μ_{i-2}, etc. Le modèle écarte ainsi toute hypothèse de plasticité *online* durant la recherche de hotspot, chaque site n'étant stimulé qu'un faible nombre de fois (N se situant typiquement entre 3 et 10) en utilisant une fréquence de stimulation faible et aléatoire dans le temps. Ensuite, le modèle considère que la position du hotspot *HS*, l'amplitude des PEMs induits par sa stimulation μ_{HS}, ainsi que la taille de la représentation musculaire du muscle ciblé σ_{sp} sont indépendantes. En effet, aucun lien n'a jamais été établi entre ces variables, celles-ci étant influencées par des phénomènes indépendants (facteurs bio-physiologiques pour μ_{HS}, plasticité cérébrale lors du développement pour σ_{sp}, etc.). Ainsi, les seuls liens de dépendances conservés dans le modèle concernent l'amplitude moyenne des PEMs μ_i observée sur un site donné, qui dépendra conjointement de *HS*, S_i, μ_{HS} et σ_{sp}. Les liens de dépendance décrits ci-dessus sont représentés graphiquement sur la Figure 6.1.

La distribution conjointe peut alors être décomposée de la manière suivante :

$$P(HS\,\mu_{HS}\,\sigma_{sp}\,S_{1:T}\,\mu_{1:T}) = P(HS)\,P(\mu_{HS})\,P(\sigma_{sp})\prod_{i=1}^{T}P(S_i)\prod_{i=1}^{T}P(\mu_i \mid HS\,\mu_{HS}\,\sigma_{sp}\,S_i). \tag{6.4}$$

La distribution $P(HS)$, représentant l'*a priori* concernant *HS*, est une distribution gaussienne 2D centrée sur le hand knob de M1, si l'on prend comme muscle ciblé l'un des muscles de la main. N'ayant aucune connaissance particulière *a priori* des valeurs de l'amplitude maximum des PEMs et de la taille de la représentation musculaire chez le sujet étudié, les distributions $P(\mu_{HS})$ et $P(\sigma_{sp})$ sont des distributions uniformes sur le domaine d'expression des variables. Les distributions $P(S_i)$ sont des distributions de Dirac centrés sur le site de stimulation choisi. Celui-ci maximise le gain d'entropie du modèle à chaque stimulation afin de pouvoir trouver le HS le plus rapidement possible (cf. section Smart planning of S_{i+1} de 6.3). Enfin, la distribution conditionnelle $P(\mu_i \mid HS\, \mu_{HS}\, \sigma_{sp}\, S_i)$ est une distribution gaussienne. Elle repose sur le lien entre l'amplitude observée μ_i et le maximum μ_{HS}, que le modèle considère comme suivant une décroissance gaussienne en fonction de la distance entre *HS* et S_i.

Finalement, la question posée par la recherche du hotspot se formalise par la distribution postérieure $P(HS\, \mu_{HS}\, \sigma_{sp} |\, \mu_{1:T}\, S_{1:T})$. L'inférence bayésienne nous permet de la calculer de la manière suivante :

$$
\begin{aligned}
& P(HS\, \mu_{HS}\, \sigma_{sp} |\, \mu_{1:T}\, S_{1:T}) \\
&= \frac{P(HS\, \mu_{HS}\, \sigma_{sp}\, \mu_{1:T}\, S_{1:T})}{P(\mu_{1:T}\, S_{1:T})} && \text{[Théorème de Bayes]} \\
&= \frac{1}{Z_1} P(HS\, \mu_{HS}\, \sigma_{sp}\, \mu_{1:T}\, S_{1:T}) && [P(\mu_{1:T}\, S_{1:T}) = Z_1 \text{ (constante)}] \\
&= \frac{1}{Z_1} P(HS)\, P(\mu_{HS})\, P(\sigma_{sp}) \prod_{i=1}^{T} P(S_i) \prod_{i=1}^{T} P(\mu_i \mid HS\, \mu_{HS}\, \sigma_{sp}\, S_i) && \text{[voir (6.4)]} \\
&= \frac{1}{Z_1 Z_2} P(HS) \prod_{i=1}^{T} P(S_i) \prod_{i=1}^{T} P(\mu_i \mid HS\, \mu_{HS}\, \sigma_{sp}\, S_i) && [P(\mu_{HS}) P(\sigma_{sp}) = Z_2 \text{ (uniformes)}] \\
&= \frac{1}{Z_1 Z_2} P(HS) \prod_{i=1}^{T} P(\mu_i \mid HS\, \mu_{HS}\, \sigma_{sp}\, S_i) && [P(S_i) = 1 \text{ (Dirac)}] \\
&\propto P(HS) \prod_{i=1}^{T} P(\mu_i \mid HS\, S_i\, \mu_{HS}\, \sigma_{sp}) && \square
\end{aligned}
\tag{6.5}
$$

Le programme bayésien définissant AutoHS est alors le suivant :

Programme

Description

Spécification

Variables

$HS, \mu_{HS}, \sigma_{sp}, S_i, \mu_i$

Décomposition

$$P(HS\,\mu_{HS}\,\sigma_{sp}\,S_{1:T}\,\mu_{1:T}) =$$
$$P(HS)\,P(\mu_{HS})\,P(\sigma_{sp})$$
$$\prod_{i=1}^{T} P(S_i)$$
$$\prod_{i=1}^{T} P(\mu_i \mid HS\,\mu_{HS}\,\sigma_{sp}\,S_i)$$

Formes paramétriques

$$P(HS) \propto \mathrm{e}^{-\left(\frac{(x-x_{HK})^2}{2\sigma^2_{prior}} + \frac{(y-y_{HK})^2}{2\sigma^2_{prior}}\right)}$$

$$P(\mu_{HS}),\ P(\sigma_{sp}) \rightarrow \mathrm{U}$$

$$P(S_i) \rightarrow \delta$$

$$P(\mu_i \mid HS\,S_i\,\mu_{HS}\,\sigma_{sp}) \propto \frac{1}{\sigma_i\sqrt{2\pi}}\,\mathrm{e}^{-\frac{\left(\mu-\mu_{HS}\;e^{-\left(\frac{(x_i-x_{HS})^2}{2\sigma^2_{sp}} + \frac{(y_i-y_{HS})^2}{2\sigma^2_{sp}}\right)}\right)^2}{\sigma_i^2}}$$

Identification :

σ_{prior} : valeur *a priori* large (1,4 cm)

(x_{HK}, y_{HK}) : coordonées dertminées *a priori* sur l'IRM anatomique

Question :

$$P(HS\,\mu_{HS}\,\sigma_{sp} \mid \mu_{1:T}\,S_{1:T}) \propto P(HS)\prod_{i=1}^{T} P(\mu_i \mid HS\,S_i\,\mu_{HS}\,\sigma_{sp})$$

6.2 Résumé

La TMS s'est peu à peu imposée comme un outil puissant permettant l'investigation du fonctionnement cérébral ainsi que la modulation et le traitement de celui-ci. Cette technique a connu des évolutions technologiques majeures, comme l'apparition des neuronavigations et des systèmes robotisés, qui ont permis l'amélioration de sa précision spatiale ainsi que de sa reproductibilité, en limitant l'influence des facteurs humains et expérimentaux. Toutefois, il n'existe toujours pas de méthode de paramétrage efficace permettant la pleine automatisation des protocoles de TMS. Cette étape de paramétrage, dont l'objectif est de définir la puissance de stimulation adaptée à chaque sujet, est en effet réalisée manuellement par un praticien expérimenté. Elle est basée sur l'évaluation de l'excitabilité corticale motrice au niveau du point chaud moteur d'un muscle cible. Ce paramétrage est source de variabilité expérimentale, et demande la mobilisation de personnels formés. Pour répondre à cette problématique, nous avons développé un modèle bayésien (AutoHS) permettant d'identifier la position du point chaud moteur de façon automatisée. Associé à la TMS robotisée et aux méthodes automatiques d'estimation du seuil moteur, il constitue ainsi la première méthode de paramétrage automatisé des protocoles de TMS. Afin de tester le modèle et d'évaluer ses performances et sa reproductibilité, 19 volontaires sains ont participé à un protocole expérimental étalé sur deux sessions séparées d'une semaine, comprenant systématiquement un paramétrage automatisé et un paramétrage manuel, ainsi qu'une cartographie motrice extensive sur l'une des deux sessions. Le paramétrage manuel fut réalisé par 4 expérimentateurs différents, distribués de façon aléatoire et contre-balancée entre les sujets et sessions. La fiabilité théorique du modèle fut tout d'abord comparée à celle des méthodologies classiques sur des données virtuelles générées à partir des cartographies motrices réelles. Dans un deuxième temps, les performances et la reproductibilité expérimentales des paramétrages automatisé et manuel furent évaluées à partir des deux sessions. Les résultats montrent que le paramétrage automatisé s'avère plus reproductible, plus rapide, et au moins aussi fiable que les méthodes manuelles. L'utilisation de cette procédure permettrait de diminuer la variabilité expérimentale, tout

en facilitant la mise en œuvre des protocoles de TMS. Le modèle développé pourrait également s'adapter à d'autres types de problématiques en TMS, en devenant une procédure générique de recherche d'aires fonctionnelles spécifiques.

L'article présenté dans la suite de ce chapitre a été soumis dans sa version actuelle pour publication au journal NeuroImage, et est actuellement en cours de relecture (*under review*). Le code Matlab relatif au modèle bayésien AutoHS développé dans le cadre de ces travaux a fait l'objet d'un dépôt officiel à l'Agence de Protection des Programmes.

6.3 Article 2

Automatized set-up procedure for transcranial magnetic stimulation protocols

S. Harquel[a,b,c,d,*], J. Diard[a,b], E. Raffin[a,c], B. Passera[a,b], G. Dall'Igna[e,c], C. Marendaz[a,b], O. David[a,c], A. Chauvin[a,b]

[a] *Univ. Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France*
[b] *CNRS, UMR 5105, Laboratoire de Psychologie et de Neurocognition, LPNC, F-38000 Grenoble, France*
[c] *INSERM, U1216, Grenoble Institut des Neurosciences, GIN, F-38000 Grenoble, France*
[d] *CNRS, INSERM, UMS 3552, IRMaGe, F-38000 Grenoble, France*
[e] *Pôle de Psychiatrie et Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France*

Abstract

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) established itself as a powerful technique for probing and treating the human brain. Major technological evolutions, such as neuronavigation and robotized systems, have continuously increased the spatial reliability and reproducibility of TMS, by minimizing the influence of human and experimental factors. However, there is still a lack of efficient set-up procedure, which prevents the automation of TMS protocols. For example, the set-up procedure for defining the stimulation intensity specific to each subject is classically done manually by experienced practitioners, by assessing the motor cortical excitability level over the motor hotspot (HS) of a targeted muscle. This is time-consuming and introduces experimental variability. Therefore, we developed a probabilistic Bayesian model (AutoHS) that automatically identifies the HS position. Using virtual and real experiments, we compared the efficacy of the manual and automated procedures. AutoHS appeared to be more reproducible, faster, and at least as reliable as classical manual procedures. By combining AutoHS with robotized TMS and automated motor threshold estimation methods, our approach constitutes the first fully automated set-up procedure for TMS protocols. The use of this procedure decreases inter-experimenter variability while facilitating the handling of TMS protocols used for research and clinical routine.

Keywords: robotized TMS, hotspot hunting, cortical excitability, MEP, motor mapping

*Corresponding author. Laboratoire de Psychologie et de Neurocognition, CNRS UMR 5105. Uni-

1. Introduction

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is a non-invasive brain stimulation technique (Barker et al., 1985 ; Hallett, 2000). Applied alone or coupled with other neuroimaging techniques (Bestmann and Feredoes, 2013), its application are now numerous in both fundamental (Rogasch and Fitzgerald, 2013 ; Bortoletto et al., 2015) and clinical research (Ragazzoni et al., 2013 ; Lefaucheur et al., 2014 ; Lefaucheur and Picht, 2016).

In order to standardize procedures and consequently reduce inter-subject variability in response to TMS, the field has recently embraced major technological evolutions. Neuronavigation systems dedicated to TMS (Herwig et al., 2001) significantly improved its spatial precision and reproducibility (Julkunen et al., 2009 ; Weiss et al., 2013) and TMS-robotized systems enabled the automation of coil positioning (Finke et al., 2008 ; Kantelhardt et al., 2009 ; Ginhoux et al., 2013). In addition to improving spatial precision and reproducibility compared to manual positioning (Ginhoux et al., 2013), robotized TMS paves the way for new acquisition protocols, such as automated cortical mapping procedures (Harquel et al., 2016a). It is thus likely that the future of TMS resides in the full automation of protocols, partly enabled by robotics.

Every TMS protocol begins by a mandatory set-up procedure, which aims at defining the stimulation intensity to be employed on the cortical target (Rossi et al., 2009 ; Herbsman et al., 2009 ; Wassermann and Epstein, 2012). This intensity has to be defined specifically for each subject because it depends on individual neuroanatomy. The procedure consists in assessing the resting (or active) motor threshold (rMT, or aMT) by measuring the muscular activity evoked by the stimulation of the motor hotspot (HS) over the primary motor cortex (M1). Stimulation intensities are then most often expressed as a percentage of this threshold, in order to conform to safety guidances and to standardize stimulation power between subjects (Herbsman et al., 2009).

Depending on its definitions (Meincke et al., 2016), the HS corresponds to the cortical target over M1 where TMS evokes the lowest MT (Rossini et al., 1994), or the largest motor evoked potentials (MEPs) on the targeted muscle (van de Ruit et al., 2015). While efficient automated MT estimation methods have already been developed and are used since then (Awiszus, 2003 ; Awiszus and Borckardt, 2011), it is not the case for HS hunt-

versité Grenoble Alpes, BSHM. BP47, 38040 Grenoble Cedex 9, France. Tel: +334 76 82 58 91. Mail: sylvain.harquel@univ-grenoble-alpes.fr. Webpage: http://lpnc.univ-grenoble-alpes.fr/Sylvain-Harquel?lang=fr

ing. In practice, the HS position is manually set by experienced practitioners, even though Meincke et al. (2016) recently developed the first automated HS hunting procedure using the mapping of MTs. This method appeared to be effective in automatically assessing the HS position, and producing insightful data for motor mapping protocols. However, its substantial duration (over one hour) prevents its practical use in clinical settings and in most TMS experiments. Although quicker (about ten minutes), manual set-up procedures also have limitations: i. they represent an additional source of inter-experimenter variability (Gugino et al., 2001 ; Cincotta et al., 2010 ; Sollmann et al., 2013), ii. they require well-trained TMS practitioners, and iii. they rely on the observation of MEP mean amplitudes which are highly variable (Wassermann, 2002 ; Jung et al., 2010).

In order to overcome these limitations, we propose here an automated HS hunting procedure (AutoHS) based on a Bayesian model. AutoHS aims at localizing the HS in a faster, more reliable and more reproducible way compared to a manual HS hunting performed by TMS experimenters. The present paper describes how we implemented HS hunting in a Bayesian model, and how we tested our method on virtual data and validated it against manual HS hunting performed by four TMS experts on 19 healthy volunteers. We finally discuss our method and its relevance for progressing towards fully automated set-up procedures for TMS protocols.

2. Materials & Methods

We describe first the Bayesian model of AutoHS in detail and second the experimental procedure used to test and compare AutoHS to manual methodology. Throughout this work, the targeted muscle for the HS hunting procedure is the first interosseous muscle (FDI).

2.1. Bayesian model of AutoHS

2.1.1. Overview

AutoHS is a probabilistic procedure, as is classical in the domain of multisensor data fusion in robotics (Bessière and Lebeltel, 2008). Its objective is to estimate the HS position, using the history of stimulated sites and recorded MEP amplitudes.

AutoHS is built in two steps, applying the Bayesian programming methodology (Bessière et al., 2013). The first step consists in defining the joint probability distribution over five variables, including the HS position. From this joint probability distribution, the second step consists in applying Bayesian inference, so as to compute the

probability distribution over HS positions, conditioned on previous observations. This procedure is complemented by a "smart" prospective method, that considers the most promising next cortical position to be stimulated, in terms of information gain (Baek et al., 2016), in order to find the HS as fast as possible. AutoHS automatically stops and settles on the HS position once enough information has been gathered.

The method was implemented using Matlab (The Mathworks Inc., USA) and was run concurrently with the neuronavigation and the EMG recording systems. The default values of the model variables used in this work are reported throughout this section. These values have been estimated during pre-tests conducted on real motor mapping datasets not shown in this report. Their robustness are discussed later (see Discussion).

2.1.2. Model description

The structure of the Bayesian model is defined by specifying the joint probability distribution over the five following variables.

HS represents the spatial position of the HS. The model makes the assumption that the 3D stimulation space can be projected to a 2D stimulation grid placed on the scalp surface over the motor cortex (Figure 1a). *HS* is thus a two dimensional variable expressed in a Cartesian coordinate system. Its x and y values are continuous over the stimulation grid area, so that $(x_{HS}, y_{HS}) \in ([1; N_x], [1; N_y])$, with N_x and N_y being the number of discrete points in the stimulation grid. This work uses a square grid, so that $N_x = N_y = 7$. The spacing between points is set to 7 mm, leading to a 4.2 cm sided square. This spacing affords a good spatial resolution regarding cortical mapping, while still making sure to be twice above navigation precision (around 3 mm, including camera measurement uncertainty and MRI registration error).

AutoHS makes the initial assumption that the FDI HS is located on the hand knob of the precentral gyrus (primary motor cortex, M1). The prior probability distribution of *HS* over the stimulation space is thus a 2D-Gaussian distribution centered on this location:

$$P(HS) \propto \exp\left(-\left(\frac{(x - x_{HK})^2}{2\sigma^2_{prior}} + \frac{(y - y_{HK})^2}{2\sigma^2_{prior}}\right)\right), \quad (1)$$

where x_{HK} and y_{HK} are the coordinates of the hand knob, and σ_{prior} is the spatial spread of the distribution that quantifies the prior precision (Figure 1b). We use

here $\sigma_{prior} = 2$ (in grid units), leading to a spatial spread of 1.4 cm.

S_i is the position of the coil at the ith stimulation, i going from 1 to the total number of stimulated positions T. S_i is also a two dimensional variable expressed in a Cartesian coordinate system. However, its x and y values are discrete and correspond to the nodes of the stimulation grid, so that $(x_i, y_i) \in (\{1,2,\ldots,N_x\},\{1,2,\ldots,N_y\})$.

μ_i is the mean amplitude observed from N MEPs on S_i. μ_i is a discrete variable over the domain of possible MEP amplitudes D_{MEP} (in μV). Here, we set $D_{MEP} = \{10,20,\ldots,4000\}$ μV.

μ_i is meant to follow a Gaussian distribution such that

$$P(\mu_i) \propto \frac{1}{\sigma_i\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\mu-\mu_i)^2}{\sigma_i^2}\right), \tag{2}$$

where σ_i is the standard deviation measured over the N recorded MEP amplitudes (Figure 1c). This work uses 5 MEP recordings per stimulation point, so that $N = 5$. If no MEP was induced after 3 consecutive stimulations, μ_i was set to 0 and the model moved to the next iteration.

μ_{HS} represents the expected mean amplitude measured on the HS. Here, in accordance with the HS definition (see 1), AutoHS makes the assumption that μ_{HS} represents the maximal mean MEP amplitude that can be measured over the whole simulation space. μ_{HS} is a discrete variable over the domain of possible MEP max amplitudes D_{max} (in μV). Here, we set $D_{max} = \{250,500,\ldots,4000\}$ μV.

Moreover, the model assumes that MEP amplitudes μ_i decrease as a function of the distance between the stimulated position S_i and the HS position HS (Figure 1d):

$$\mu_i = \mu_{HS} \exp\left(-\left(\frac{(x_i - x_{HS})^2}{2\sigma_{sp}^2} + \frac{(y_i - y_{HS})^2}{2\sigma_{sp}^2}\right)\right). \tag{3}$$

σ_{sp} is the standard deviation parameter of the 2D Gaussian pattern for MEP amplitude modulation (Eq. (3)). It represents the spatial spread of the muscle representation on the stimulation grid (Figure 1d). σ_{sp} is a discrete variable over the domain of possible muscle representation sizes D_{sp} (in grid units). Here, we set $D_{sp} = \{0.2,0.4,\ldots,2\}$.

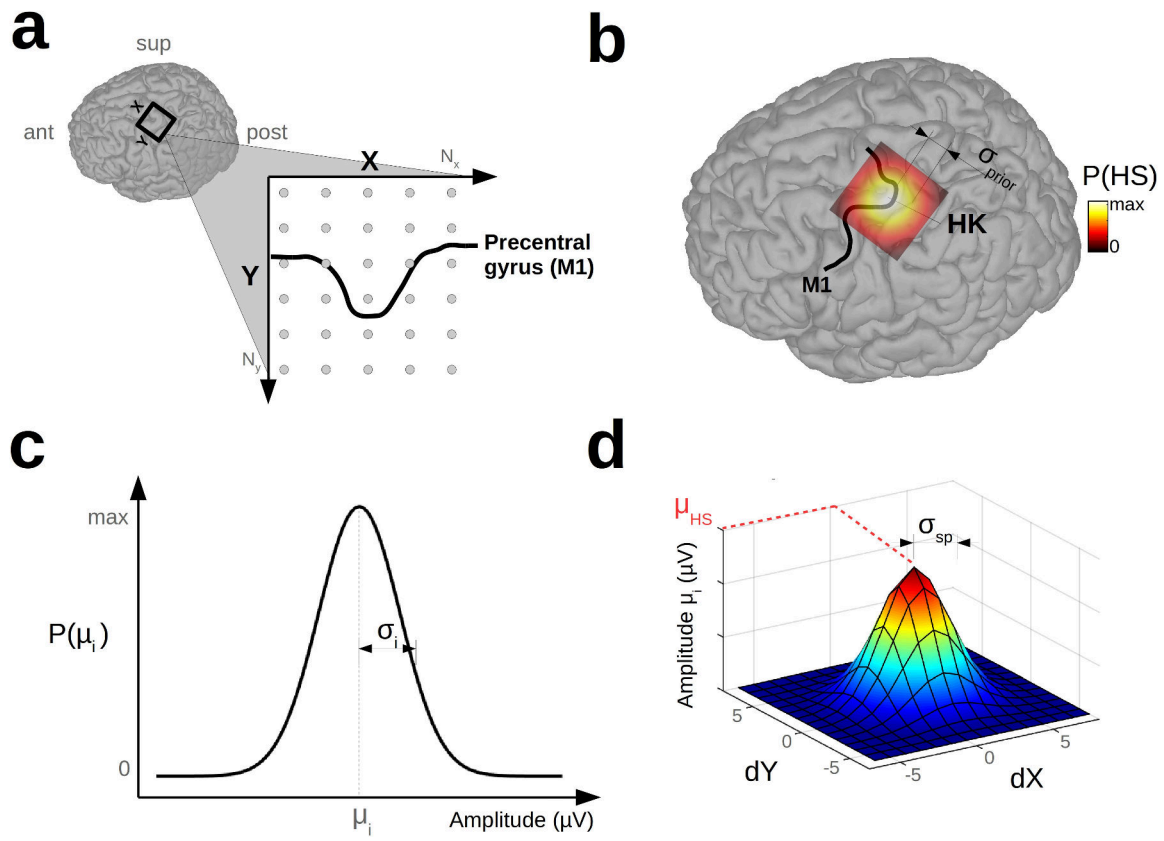


Figure 1: **Main components and hypotheses of the AutoHS model**. **a**: stimulation grid used for hunting and for expressing point coordinates. **b**: probabilistic prior concerning *HS* position, centered on the hand knob of the primary motor cortex M1 (precentral gyrus). **c**: probability distribution of MEP amplitudes, estimated on N EMG recordings. **d**: MEP mean amplitude (μ_i) modulation as a function of the distances dX and dY between S_i and *HS* along the X and Y-axis respectively.

The joint probability distribution over the five above variables is then defined as follows:

$$P(HS\, S_{1:T}\, \mu_{1:T}\, \mu_{HS}\, \sigma_{sp}), \tag{4}$$

where $S_{1:T}$ and $\mu_{1:T}$ denotes the series of variables S_i and μ_i from the first to the last stimulated position. The joint probability distribution is simplified, by the appropriate conditional hypotheses assumptions, in order to obtain a product of simpler probabil-

ity distributions:

$$P(HS\ S_{1:T}\ \mu_{1:T}\ \mu_{HS}\ \sigma_{sp}) = P(HS)\ P(S_{1:T})\ P(\mu_{HS})\ P(\sigma_{sp}) \prod_{i=1}^{T} P(\mu_i \mid A), \tag{5}$$

where A, for notational simplicity, is the conjunction of variables HS, S_i, μ_{HS} and σ_{sp}. The priors on μ_{HS} and σ_{sp} are kept uninformative because of high inter-subject variability regarding these values. $P(\mu_{HS})$ and $P(\sigma_{sp})$ thus are uniform distributions over their respective domains. The prior on the stimulation position S_i is a Dirac distribution centered on the position selected during the previous iteration (see 2.1.5). S_1 is initialized on the center of the stimulation grid. Finally, $P(\mu_i \mid A)$ corresponds to the probability of measuring the MEP mean amplitude μ_i given the coordinates of the stimulated site S_i and HS, the estimated maximal amplitude μ_{HS} and spatial spread σ_{sp} of the muscle representation. We can write our knowledge μ_i given A in $P(\mu_i \mid A)$, by merging Eq. (2) and (3), so that:

$$\begin{aligned} P(\mu_i \mid A) &\propto \frac{1}{\sigma_i\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{\left(\mu-\mu_i\right)^2}{\sigma_i^2}\right) \\ &\propto \frac{1}{\sigma_i\sqrt{2\,\pi}} \exp\left(-\frac{\left(\mu-\mu_{HS}\exp\left(-\left(\frac{(x_i-x_{HS})^2}{2\sigma_{sp}^2}+\frac{(y_i-y_{HS})^2}{2\sigma_{sp}^2}\right)\right)\right)}{\sigma_i^2}\right). \end{aligned} \tag{6}$$

2.1.3. Question and inference

The objective of AutoHS is to estimate the position of the HS, given all the MEP mean amplitudes $\mu_{1:T}$ observed after stimulating cortical positions $S_{1:T}$. However, this is not possible without jointly inferring μ_{HS} and σ_{sp}, since these variables are also conditioning the probability $P(\mu_i \mid A)$. Therefore, the joint probability $P(HS\ \mu_{HS}\ \sigma_{sp} \mid \mu_{1:T}\ S_{1:T})$ is computed, which is a four-dimensional probability distribution. Bayesian inference yields (derivation omitted):

$$P(HS\ \mu_{HS}\ \sigma_{sp} \mid \mu_{1:T}\ S_{1:T}) \propto P(HS) \prod_{i=1}^{T} P(\mu_i \mid A). \tag{7}$$

Once this distribution is evaluated, we compute its center of gravity, and the estimates for the HS x and y dimensions are its first two coordinates.

Because $P(HS\ \mu_{HS}\ \sigma_{sp} \mid \mu_{1:T}\ S_{1:T})$ is four dimensional, it is not easily displayed. For

visualization, we thus compute and show the marginal distributions over each variable, that can be derived from Eq. (7):

$$\begin{aligned} P(HS \mid \mu_{HS}\, \sigma_{sp}\, \mu_{1:T}\, S_{1:T}) &\propto P(HS) \sum_{\mu_{HS}} \sum_{\sigma_{sp}} \prod_{i=1}^{T} P(\mu_i \mid A) \\ P(\mu_{HS} \mid HS\, \sigma_{sp}\, \mu_{1:T}\, S_{1:T}) &\propto P(HS) \sum_{HS} \sum_{\sigma_{sp}} \prod_{i=1}^{T} P(\mu_i \mid A) \\ P(\sigma_{sp} \mid \mu_{HS}\, HS\, \mu_{1:T}\, S_{1:T}) &\propto P(HS) \sum_{\mu_{HS}} \sum_{HS} \prod_{i=1}^{T} P(\mu_i \mid A) \end{aligned} \tag{8}$$

2.1.4. Stop criteria

If the inference on *HS* can be done after each stimulation i, the total number of stimulations T is *a priori* unknown, and depends on the information gained during the whole process. The level of information at the ith iteration is assessed through the entropy h_i of the joint distribution inferred in Eq. (7):

$$h_i = -\sum_{HS} \sum_{\mu_{HS}} \sum_{\sigma_{sp}} P(HS\, \mu_{HS}\, \sigma_{sp} \mid \mu_{1:i}\, S_{1:i}) ln(P(HS\, \mu_{HS}\, \sigma_{sp} \mid \mu_{1:i}\, S_{1:i})). \tag{9}$$

By definition, the entropy h_i starts at its theoretical maximum h_{max} and decreases throughout the HS hunting process as the model gains information. An increase of entropy during the process would incidentally reveal the violation of at least one of the model hypothesis.

A first stop criterion can then be set up by defining a threshold level to be reached by h_i. This threshold is expressed as a proportion of h_{max}. The process thus stops after the ith iteration whenever:

$$h_i < \alpha\, h_{max}, \tag{10}$$

with $\alpha \in (0;1)$.

However, the situation where h_i never reaches this threshold also has to be considered. The occurrence of this bad-case scenario depends on the match between the recorded data and the model hypothesis, as well as on the variability of the data (σ_i). The second stop criterion is thus based on the first derivative dh_i/di. The process stops

whenever the model does not get any further information from the data, i.e.:

$$\frac{d\,h_i}{d\,i} < \beta, \tag{11}$$

where β is a real number close to 0. To prevent false-alarms, i.e. temporary decreases of information gain, the criterion has to be satisfied on two consecutive iterations. The default values used in this work are $\alpha = 0.3$ and $\beta = 0.2$.

2.1.5. Smart planning of S_{i+1}

AutoHS integrates a smart selection of the next stimulation position S_{i+1}. Although any procedure of position selection within the stimulation grid would be possible, a prospective choice of S_{i+1} allows the model to converge more rapidly to the HS.

To do so, the model estimates future entropy resulting from the virtual stimulation of each position:

$$\forall S_{i+1} \mid (x_{i+1}, y_{i+1}) \in (\{1,\ldots,N_x\},\{1,\ldots,N_y\}),$$

$$h_{i+1} = -\sum_{HS}\sum_{\mu_{HS}}\sum_{\sigma_{sp}} P(HS\,\mu_{HS}\,\sigma_{sp} \mid \mu_{1:i+1}\,S_{1:i+1}) ln(P(HS\,\mu_{HS}\,\sigma_{sp} \mid \mu_{1:i+1}\,S_{1:i+1})), \tag{12}$$

where μ_{i+1} is directly estimated using Eq. (3) and the current knowledge at iteration i about HS, μ_{HS} and σ_{sp}, and σ_{i+1} is equal to σ_i. AutoHS finally chooses the cortical position S_{i+1} inducing the maximal entropy decrease between iterations i and $i+1$:

$$S_{i+1} \mid \max_{S_{i+1}}(h_i - h_{i+1}). \tag{13}$$

In order to avoid intensive stimulation over the same cortical positions, each point of the grid was limited to two non-consecutive iterations during the whole hunting procedure.

2.2. Experimental procedure

2.2.1. Subjects

Nineteen right-handed healthy volunteers (14 males, aged 29.6 ± 10.1 years old) participated in the protocol. They all gave their informed and written consent prior to the experiment and received payment for their participation. None of them had either history of psychiatric or neurological disorders, or history of alcohol or substance abuse.

They were free of any medicinal treatment likely to modulate their motor cortical excitability levels. MRI and TMS acquisitions were performed at IRMaGe MRI and Neurophysiology facilities (Grenoble, France). The ethical committee of Grenoble University Hospital (ID RCB: 2013-A01734-41) approved this study, which has been registered on ClinicalTrials.gov (number NCT02168413).

2.2.2. Protocol design

Subjects went through two stimulation sessions, separated by a delay of one week. Each session consisted of the two tested TMS set-up procedures: manual and automatized. The order of the procedures was counterbalanced between subjects and sessions. Each procedure consisted in one hotspot-hunting step followed by a resting motor threshold (rMT) assessment. Ten baseline MEPs were also recorded using an intensity of 120% rMT, in order to asses the influence of the procedures on its variability. In one of the two sessions, an extensive motor mapping was done either before, between or after the two procedures.

2.2.3. Anatomical MRI processing

Prior to the stimulation sessions, a cerebral anatomical T1-weighted MRI was acquired at 3T (Achieva 3.0T TX, Philips, Netherlands) for each subject. The MRI data were entered in the TMS neuronavigation system (Localite GmbH, Germany) for post-processing. First, the anatomical hotspot (HS_{anat}) for the right FDI muscle was defined according to its classical location in the hand knob of the left precentral gyrus (primary motor cortex) (Yousry et al., 1997). Second, a grid of stimulation positions was defined as a square of seven by seven points centered on HS_{anat} and oriented with respect to the central sulcus (Figure 1a). The distance between points was set to 7 mm, resulting in a 17.64 cm^2 stimulation area. The X-axis was in the lateral-median direction, its origin being at the most lateral point, while the Y-axis ranged from the most anterior point to the most posterior one. All spatial coordinates reported throughout this manuscript were expressed in this Cartesian coordinate system.

2.2.4. Manual set-up procedure

The manual set-up procedure (mSUP) was performed by an experienced TMS practitioner. Four local experimenters (three neurophysiologists and one psychiatrist) participated in this study. They were randomly distributed and counterbalanced between subjects and sessions, so that they never processed the same subject twice. The experimenters were blind to the other set-up procedures.

In order to reduce inter-experimenter variability, normalized guidelines were followed throughout the experiment. First, the HS hunting session had to start on HS_{anat} using an *a priori* stimulation intensity of 55 % of the maximal stimulator output. A minimum of three MEPs had to be recorded on each tested stimulation point. The experimenters were free to increase or decrease the stimulation power during HS hunting. Finally, they were asked to continuously control the coil angles so that the coil was tangential to the scalp surface and the stimulation angle was perpendicular to the central sulcus. Once experimenters considered they found the HS position, they were asked to maintain the coil in its position during rMT and baseline measurements using the neuronavigation marker.

2.2.5. Automatized set-up procedure

The automatized set-up procedure (aSUP) was completed by the robotized TMS system together with AutoHS (Figure 2). The procedure began with an initial threshold rMT_{anat} estimated on HS_{anat}. HS hunting then started on HS_{anat}, using an exploration intensity I of 110% of rMT_{anat}. Since the measured rMT increases while moving away from the HS, this intensity always ensured a supraliminal stimulation level while preventing from stimulating too much, in the case where HS_{anat} was too far from the actual HS position. On each stimulated position, five MEP amplitudes (see 2.1) were recorded and entered into AutoHS. Upon computation completion, AutoHS provided the next cortical position to be stimulated. This position was then manually selected in the neuronavigation system (see 2.2.7), in order to put the robotized coil on it. Once over the HS position defined by AutoHS, the robot maintained the coil on it during rMT and baseline measurements.

2.2.6. Motor mapping

An extensive motor mapping procedure was done on each subject during one of the two stimulation sessions. Motor mapping was randomly done before, between or after the two procedures. It consisted in the recording of ten MEPs on each point of the 7*7 stimulation grid using the robotized system. If the stimulation failed to evoke a consistent MEP ($> 50\ \mu V$) in three consecutive trials, the coil was moved on to the next site. The stimulation intensity was set to 120 % of the lowest rMT found (by either mSUP or aSUP) for the corresponding subject.

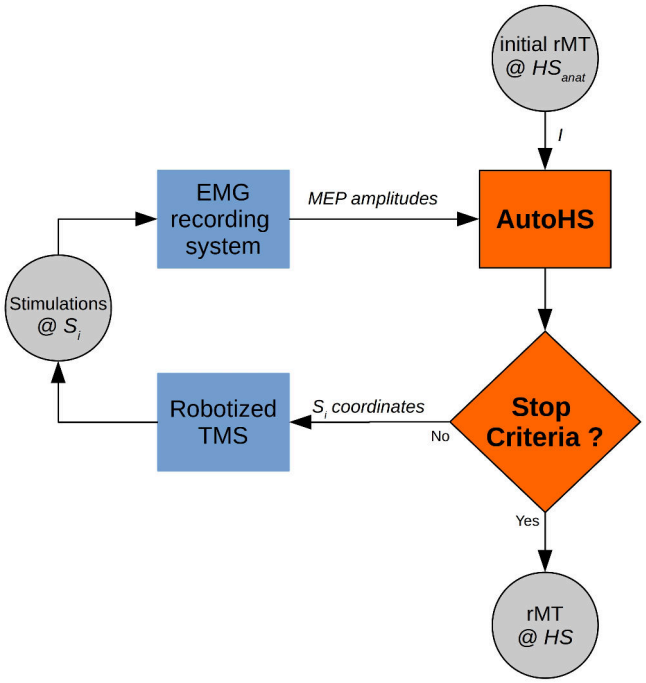


Figure 2: **Automatized set-up procedure**. The supraliminal stimulation intensity I used for HS hunting is first derived from an initial rMT estimated on HS_{anat}. HS hunting is then iteratively performed by AutoHS, in closed loop with the robotized TMS and the EMG recording systems. Once one of the stop criteria has been satisfied, the model settles the TMS coil over the estimated HS where the actual rMT is assessed.

2.2.7. TMS parameters

TMS was delivered by a butterfly coil (2*75 mm) MagPro Cool B65-RO (MagVenture A/S, Denmark) plugged into a MagPro X100 stimulator system (MagVenture A/S, Denmark). Biphasic pulses were delivered using a randomized inter-stimuli interval (ISI) between three and five seconds during mSUP, aSUP and motor mapping. A ten-second ISI was used during the baseline assessment of mSUP and aSUP. The coil position and orientation with respect to the individual cortical anatomy were controlled using a neuronavigation system (Localite GmbH, Germany). Every target and entry points were defined to be normal to the scalp surface. A robotized system (Axilum Robotics, France) was used during aSUP and motor mapping. All rMTs were assessed automatically using the PEST procedure (Awiszus and Borckardt, 2011) on 30 trials.

2.2.8. EMG parameters

The electromyographic activity of the first dorsal interosseous muscle of the dominant hand (right) was recorded using EMG electrodes placed in a belly-tendon montage. EMG data were amplified, band-pass filtered (50-6000 Hz), and finally sampled at 12 KHz using a Dantec Keypoint portable EMG recording system (Natus Medical Inc., USA). The EMG activity was recorded in a -200ms to +600ms window surrounding stimulation onset.

2.3. Data processing

2.3.1. Data of interest

The following data were investigated for each procedure:

- the 2D-coordinates of the HS (in x and y) for each session, reported using a doubled spatial resolution grid (3.5 mm between points instead of 7 mm),
- the HS shift between the first and second session (in mm), defined as the Euclidean distance between the two HS: $\sqrt{\sum_{x,y}(HS_1 - HS_2)^2}$,
- the rMT (in % of maximal stimulator output),
- the procedure duration,
- the mean and standard deviation of the measured baseline.

2.3.2. EMG data

EMG data were processed using CortExTool, a Matlab toolbox developed in our lab and freely available to the community (Harquel et al., 2016b). Data were first band-pass filtered (50-600 Hz), and trials containing any muscular activity in the pre-stimulus period were rejected. MEPs were then semi-automatically detected, and their peak to peak amplitudes were extracted. Motor maps showing the MEP mean amplitudes on each stimulation point were generated using a spline 2D interpolation between points (seven iterations).

2.3.3. Virtual data

Virtual data were generated using the real MEP distributions recorded during motor mapping. For each stimulation position S_i, N MEPs were drawn from a Gaussian distribution $N(\mu_{S_i}, \sigma^2_{S_i})$, where μ_{S_i} and σ_{S_i} corresponded respectively to the mean and standard deviation of the 10 MEPs recorded on S_i during motor mapping. In order to

assess the influence of the parametrical form of the real MEP distribution on the HS hunting performance, amplitudes were multiplied by random values drawn from an uniform distribution $U(1-\epsilon, 1+\epsilon)$ where ϵ represented a noise factor. Three noise factors were tested: 0 (no noise), 0.5, and 0.9 (strong noise). High values modified the mean and standard deviation, while significantly increasing the skewness and kurtosis of the distribution. Each MEP amplitude y_i was thus calculated as follows:

$$\begin{aligned} y_i' &\sim N(\mu_{S_i}, \sigma^2_{S_i}) \\ n_i &\sim U(1-\epsilon, 1+\epsilon) \\ y_i &= y_i' \times n_i. \end{aligned}$$

2.3.4. Statistics

The results were analyzed through Bayesian statistics. Data were processed using JASP software (JASP Team (2016)), as well as modified scripts from Kruschke (2014) using R language (R Core Team, 2016) together with the rjags library. Three basic and standard tests were used: the Bayesian tests equivalent to paired t-tests, repeated measures ANOVAs, and linear regressions. Prior and likelihood functions were modeled using Gaussian or Cauchy distributions (the normality of processed data was systematically checked using Shapiro-Wilk tests). Prior distributions for paired comparison between mSUP and aSUP were kept wide (i.e. uninformative) and centered on 0, as no previous comparison between aSUP and mSUP was ever done before. Posterior distributions were computed using a Markov Chain Monte Carlo procedure (10,000 iterations). The convergence and length of the chains were systematically inspected (following the method detailed in Kruschke (2014)). The posteriors were reported in the text using 95% highest density intervals (HDI_{95}). HDI_{95} indicates the most probable values for a tested parameter. Evidence of observed effects was provided using Bayesian factors (see Mulder and Wagenmakers (2016) for an extensive review on this topic): BF_{01}, BF_{10} (which is the multiplicative inverse of BF_{01}), and BF_{incl} denoted the level of evidence of the null hypothesis, the alternate hypothesis (non-signed difference), and the inclusion of a specific parameter in a model (ANOVA) respectively. Bayes factors were interpreted following the cut-offs proposed by Jeffreys (1998) (values between 1 and 3 denoted absence of evidence to anecdotal evidence, values between 3 and 10 denoted moderate evidence, etc.).

3. Results

All subjects went through the entire experiment without any major problem. The average MRI co-registration error was 1.97 ± 0.30 mm. Two subjects were excluded from the experimental comparison, as experimenters did not follow the stimulation angle constraint. Results regarding the reliability and reproducibility of AutoHS on virtual data are first described, followed by the experimental comparison between automatized and manual procedures.

3.1. Model validation

AutoHS was tested on virtual data using either 3, 5, 7 or 10 recorded MEPs per stimulation position, and 3 noise factors ($\epsilon = 0, 0.2, 0.9$). 100 virtual motor maps were generated for each subject and parameter set, leading to a total of 20,400 maps. Overall, it appeared that the model found the HS position in a fast and reliable way, while being more reproducible and less prone to noise than global maximum detection procedures.

Model reliability

The model converged to the HS position for all virtual maps and parameter sets after 13.5 ± 3.3 iterations, i.e. stimulation positions (10.7 ± 1.4 for $N = 5$ and $\epsilon = 0$, using the model's default value on noiseless data). Figure 3a and 3b show in detail the proceedings of the model on one representative virtual motor map. As expected, the entropy h rapidly decreased during HS hunting, while the marginal distributions peaked toward their final estimations of HS position, μ_{HS} and σ_{sp} values. The motor mapping data used in this example is plotted in Figure 3c. The estimated MEP maximum ($\mu_{HS} = 1,750\,\mu V$) was close to the recorded maximum ($1,689\,\mu V$), and the spatial spread of the muscle representation was correctly estimated ($\sigma_{sp} = 8.4$ mm) by the model.

Spatial reproducibility

A comparison between the spatial reproducibility obtained with AutoHS and with the classical HS hunting procedure was performed by computing the spatial spread of HS positioning on 100 virtual motor maps for each subject (Figure 4). The classical HS hunting procedure is usually based on the observed MEP amplitude, and defines the HS as the cortical position where maximal muscle contraction is induced. Virtual data were then analyzed again using a global maximum detection procedure run on the complete maps (49 points). The spatial spread was defined as the mean standard deviation of HS positions in both axes. The center of gravity (COG) of the motor maps

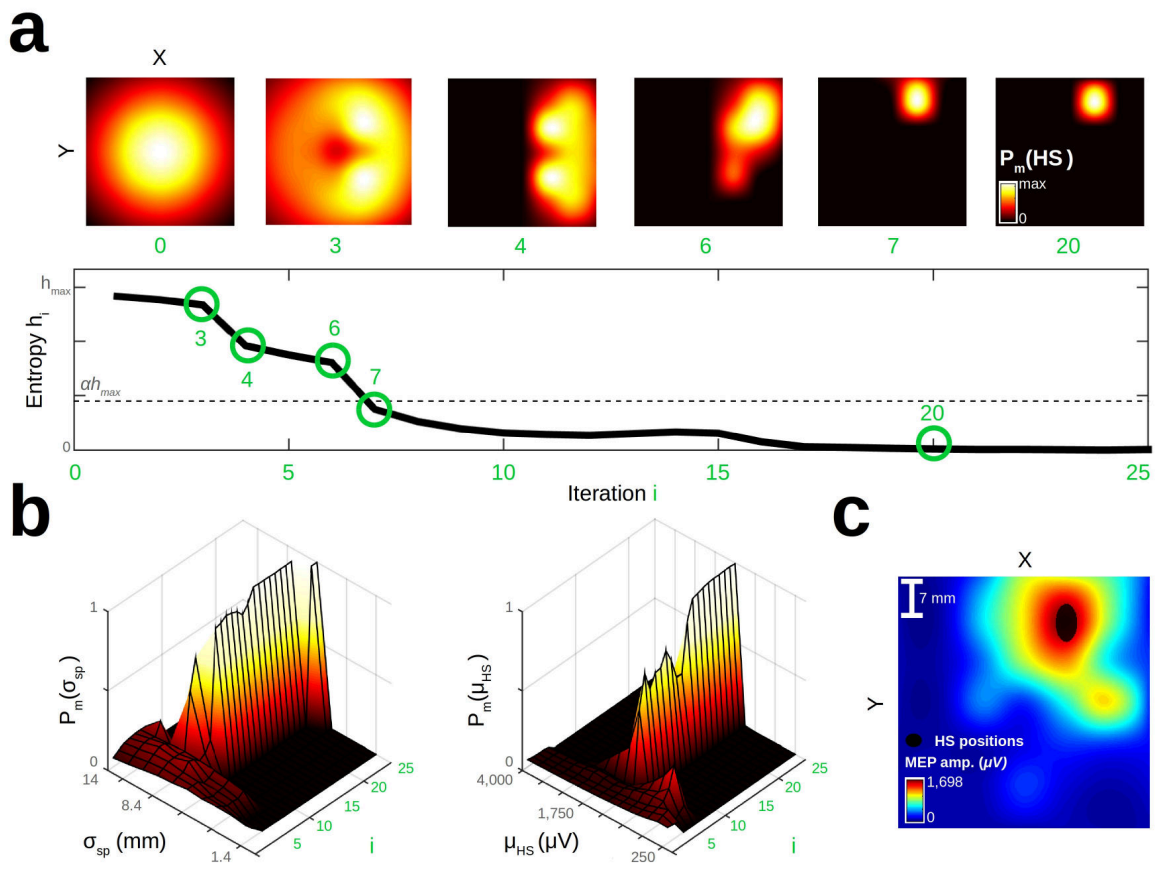


Figure 3: **Inferred probability distributions throughout AutoHS**, for one virtual motor map of a representative subject (S16). **a**: (top) evolution of the marginal distribution $P_m(HS)$ (as defined by Eq.(8)) over time. Iteration 0 represents the prior distribution $P(HS)$. (bottom) Entropy as a function of iterations i. AutoHS settled on the HS position after the 7th stimulation position, inducing an entropy under the defined threshold αh_{max} (see text). **b**: from left to right, evolution over time of the marginal distributions $P_m(\sigma_{sp})$ and $P_m(\mu_{HS})$ respectively. For this example, AutoHS estimated $\mu_{HS} = 1,750\ \mu V$ and $\sigma_{sp} = 8.4$ mm. **c**: final motor mapping. The black area corresponds to the spatial distribution (1 σ ellipse) of the HS positions found during the 100 simulations ($N = 5$, $\epsilon = 0$).

was also computed using $x = \sum(x\mu)/\sum\mu$, and $y = \sum(y\mu)/\sum\mu$ as coordinates, with μ being the mean MEP amplitude for each point of the grid.

Overall, the HS spatial spread was smaller using AutoHS (2.8 ± 0.8 mm) than the global maximum detection procedure (3.9 ± 1.6 mm), as stated by the main effect of the method ($BF_{incl} = +\text{inf}$, $HDI_{95} = [1.0; 1.4]$ mm). As expected, the number of recorded MEPs by stimulation points as well as the noise factor modulated the reproducibility of both methods. HS hunting procedures performed logically better using more

data (main effect of N, $BF_{incl} = +\text{inf}$) and noise-free data (main effect of ϵ, $BF_{incl} = 4e^{+11}$). It appeared that the global maximum search procedure was more sensitive to the noise parameter than AutoHS (interaction effect, $BF_{incl} = 1e^{+7}$), whereas both methods seemed to be equally influenced by the number of MEPs ($BF_{01} = 5.56$). Figure 4a shows two representative examples of this finding. On the top row, the size of the dispersion ellipses was modulated by the number of recorded MEPs for both procedures. On the bottom row, the HSs defined as global MEP maxima tended to spread away from their original position (i.e. without noise) as the noise factor increased, whereas those inferred by AutoHS remained the same. Figure 4c shows the dispersion of HS positions found by global maximum detection procedure and AutoHS, together with the COG, for all subjects using 10 noiseless MEPs per point ($N = 10$ and $\epsilon = 0$).

3.2. Experimental comparison between automatized and manual procedures

HS shift

Figure 5a shows all the HS positions inferred by both methods on all subjects and sessions, superimposed on corresponding motor maps. The mean HS shifts were 10.1 ± 6.7 mm for mSUP and 8.2 ± 5.4 mm for aSUP (Figure 5b). The paired comparison of these two distributions failed to draw any conclusion regarding their difference ($BF_{10} = 0.4$, $BF_{01} = 2.4$).

The average distributions of MEP amplitude surrounding HS were computed for each procedure by averaging the normalized motor maps (i.e. by dividing each point of the maps by their maximum) centered on the HS inferred within the same session. The average maps were consequently scaled between 0, no MEP activity found in any subject, and 1, maximum MEP activity found in all subjects (Figure 5a). aSUP tended to define HS in the center of a 2D Gaussian shape peaking at 0.71, whereas the HS map inferred by mSUP was more blurry and spread out towards the anterior direction, leading to a smaller peak value of 0.55.

rMT

Figure 6a presents the results regarding rMTs assessed from mSUP and aSUP, for all subjects and sessions. The Bayesian repeated measure ANOVA indicated that rMTs were moderately similar between procedures ($BF_{01} = 3.45$). The mean observed rMT was $46.4 \pm 7.5\%$ for mSUP and $45.7 \pm 7.1\%$ for aSUP. rMTs were strongly correlated between the two sessions for both methods (Figure 6c). However, the most probable values of the correlation and its evidence were higher for aSUP ($HDI_{95}(\rho) = [0.73; 0.97]$, $BF_{10} =$

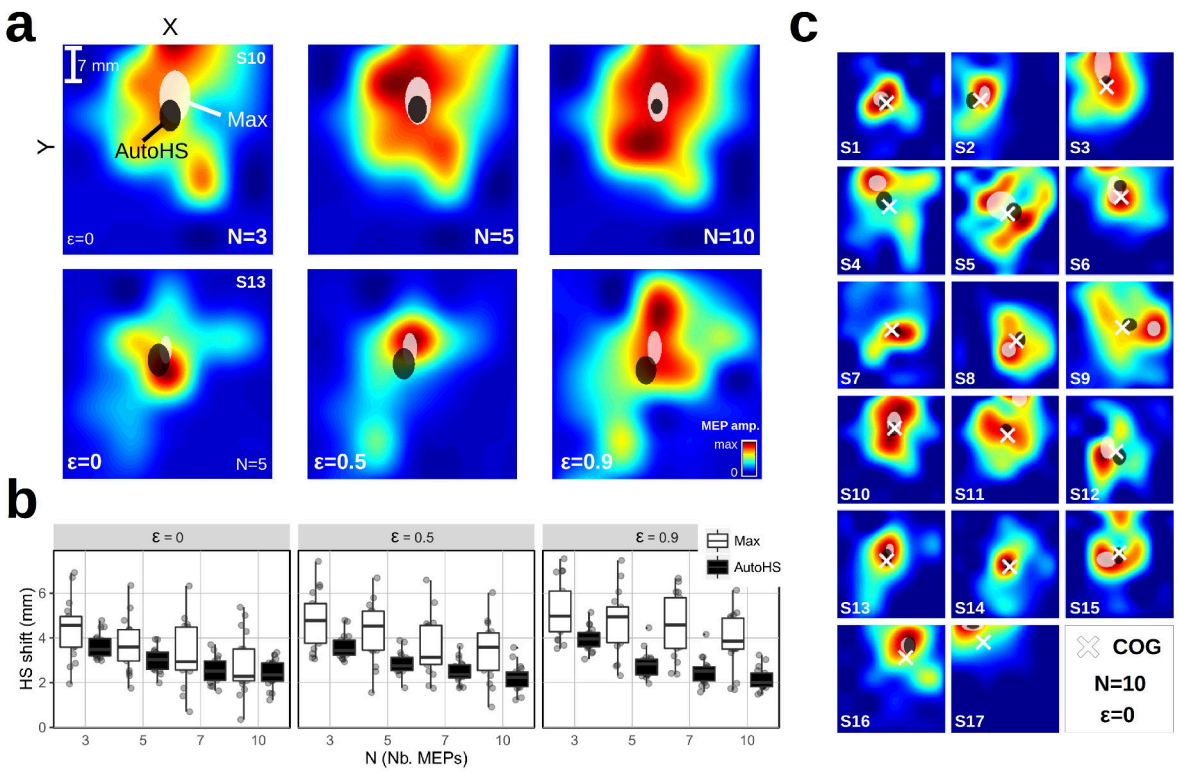


Figure 4: **Reproducibility of HS positioning on virtual motor maps**, using AutoHS or maximal mean MEP amplitude (Max). **a**: results obtained on two representative subjects (S10 and S13). The black and white areas represent the spatial distribution (1 σ ellipse) of the HS found by AutoHS and Max procedures for 100 simulations respectively. The distributions are superimposed on motor maps showing the mean MEP amplitude on each point. The top and bottom rows show the influence of N (number of recorded MEPs per stimulation site) and ϵ (noise factor) parameters on the generated motor maps respectively. **b**: group result showing the mean HS spatial spread (size of the spatial distribution, see text) observed using AutoHS (black bars) and Max (white bars) procedures for 100 simulations. Data are grouped in X-axis by N and ϵ parameters. **c**: spatial distribution of the HS found by AutoHS (black) and Max (white) for all subjects, using 10 noise-free MEPs per point. The center of gravity (COG) is represented by a white cross.

$6e^4$) than for mSUP ($HDI_{95}(\rho) = [0.43;0.91]$, $BF_{10} = 185$). A Bayesian ANOVA on rMTs assessed during mSUP using experimenters as fixed factor, and subjects and sessions as noise factors, provided moderate evidence that the experimenters did not influence rMT ($BF_{01} = 3.45$).

Estimated duration

Figure 6a shows the comparison between the duration of mSUP and aSUP, for all subjects and sessions. The theoretical duration of aSUP was simulated by considering

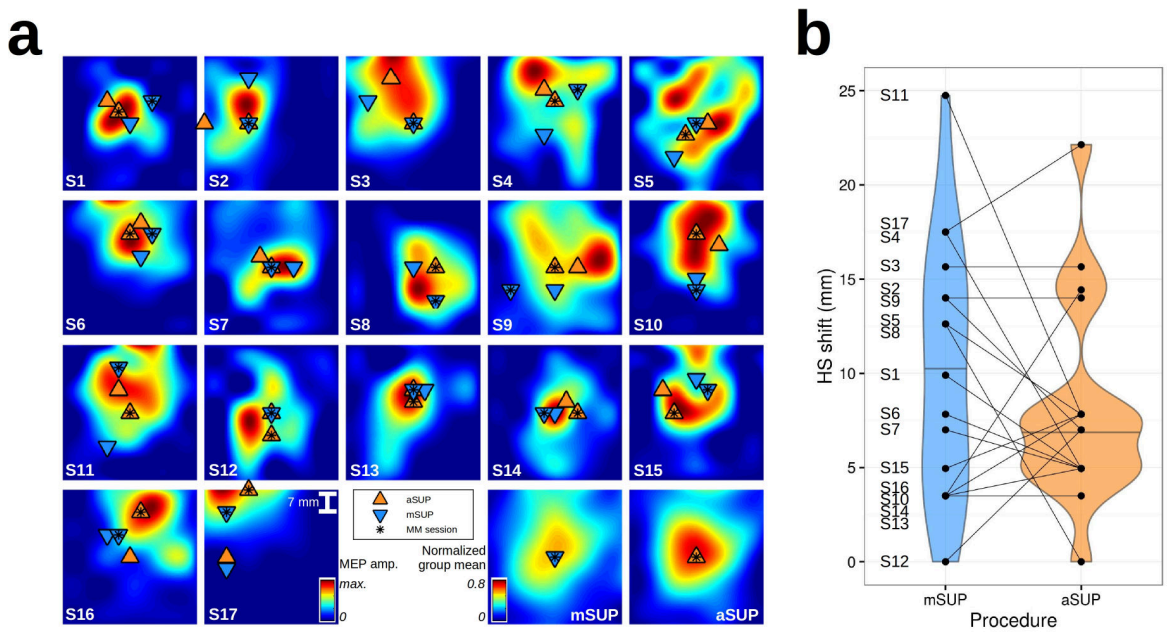


Figure 5: **Experimental comparison of mSUP and aSUP regarding the reproducibility of HS positioning**. **a**: HS positions assessed by mSUP (blue) and aSUP (orange) for all subjects and sessions. The positions are superimposed on motor maps showing the mean MEP amplitude on each point. The black stars indicate positions inferred within the same session as motor mapping (MM session). The two supplementary maps (bottom right) represent the average distributions of MEP amplitude surrounding HS inferred by aSUP (left) and mSUP (right). **b**: HS shift (Euclidean distance between HS found in the two sessions) as a function of procedure. mSUP and aSUP distributions are colored in blue and orange respectively. Pair-wise comparisons are highlighted using segments.

AutoHS as fully implemented in the TMS acquisition loop (Figure 3), using an ISI of 5 seconds and an interval of 3 seconds between stimulation positions, compensating for the robotized arm movement. Both durations included the rMT assessment time and thus represented the time of the whole set-up procedures, from the first TMS pulse to the final rMT outcome. It appeared that aSUP lasted shorter than mSUP ($HDI_{95} = [1.6; 4.6]$ min, $BF_{10} = 273$). On average, mSUP lasted 11.5 ± 3.7 min while aSUP lasted 8.3 ± 1.7 min. A Bayesian ANOVA was run on the mSUP duration using experimenters as fixed factor, and subjects and sessions as random factors. No conclusion could be drawn regarding the influence of the experimenters on the procedure time ($BF_{incl} = 0.54, BF_{01} = 1.85$).

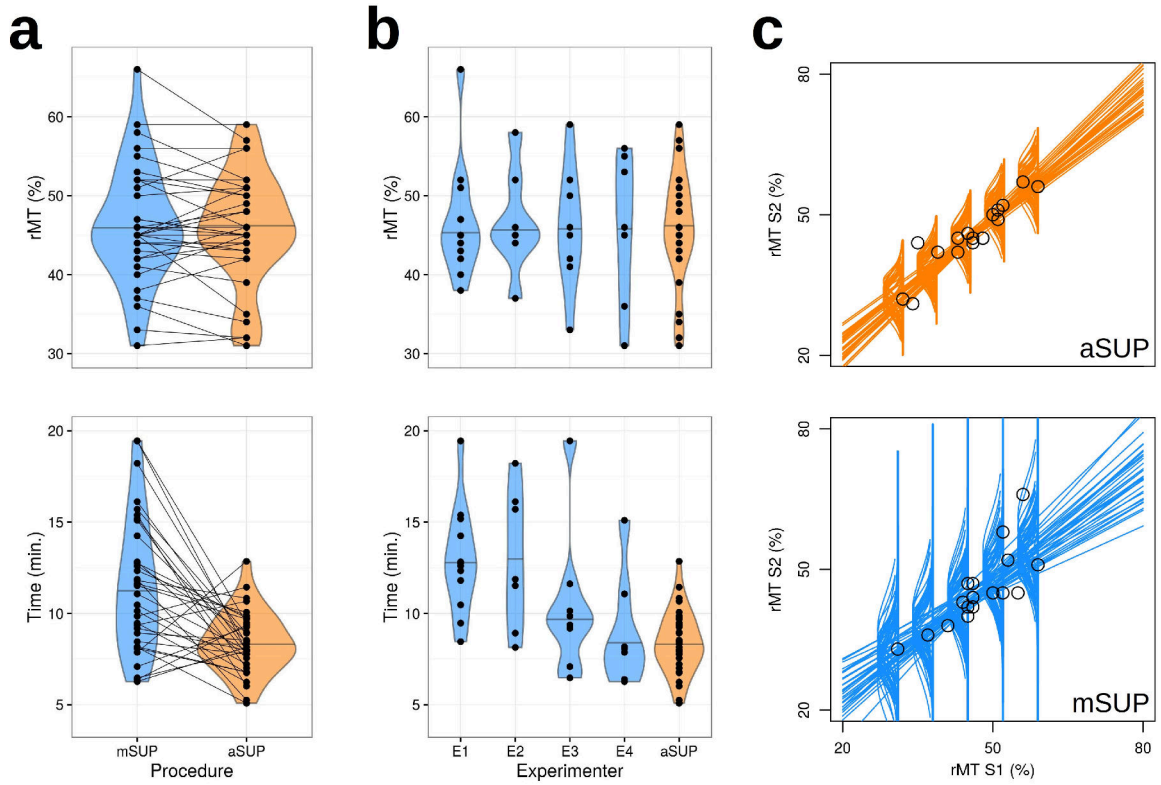


Figure 6: **Experimental comparison of mSUP and aSUP performances based on rMTs and procedure durations**. mSUP and aSUP distributions are colored in blue and orange respectively. Paired-wise comparisons are highlighted using segments. **a**: distributions of inferred rMT (top) and procedure durations (bottom) using mSUP and aSUP, for all subjects and sessions. **b**: distributions of mSUP values for each of the four experimenters compared to the aSUP values (top: rMT, bottom: procedure duration). **c**: inter session correlation between rMTs for aSUP (top) and mSUP (bottom), where a sample of credible regression lines are plotted.

Baseline measurements

The baseline means were $999 \pm 848\ \mu V$ for mSUP and $852 \pm 609\ \mu V$ for aSUP. There was a moderate evidence that they did not differ between methods ($BF_{01} = 3.6$ for the method effect). The average baseline standard deviations were $526 \pm 363\ \mu V$ for mSUP and $462 \pm 369 \mu V$ for aSUP, and did not differ between methods ($BF_{01} = 4.6$).

4. Discussion

This work provides the first proof of concept for a practical and fully automatized set-up procedure dedicated to TMS protocols. The core element of this procedure is a Bayesian model, AutoHS, which guides the HS hunting. Results of both simulations

and experimental comparison against classical methodologies are promising. The automatized procedure appears to be at least as reliable as the manual one, while being more reproducible and significantly shorter than the necessary processing time of this step. Moreover, this work challenges the classical hotspot definition, and supports the need for future developments and optimizations of the model.

4.1. Robustness of the model

The hypothesis regarding the relationship between recorded MEP amplitudes and distance to the HS may be one of the most influential factor on model performance. It is based on the assumption that muscle representations are centered symmetrically around the HS. Even though this hypothesis appeared to be violated with varying degrees in most of the subjects, it did not prevent the model to systematically converge towards reliable and reproducible solutions. However, assuming that targeted muscles are restricted to uni-modal representations may be erroneous for any kind of HS hunting procedure. The functional organization of the primary motor cortex is more complex than a successive arrangement of muscle representations along the central sulcus (Schieber, 2001). While S1 somatotopy has a discrete and segregated layout of body part representations, M1 in contrast displays a more integrated and overlapping functional organization. Recent invasive stimulation studies on both animals and humans clearly identified representations of several synergies and multijoint movements over the motor cortex (Graziano and Aflalo, 2007 ; Desmurget et al., 2014 ; Giszter, 2015). The conception of M1 as a simple body plan is shifting to a more complex picture that includes action representations (Graziano, 2016). Our motor mapping data (see S1, S4, S5, S9 and S10), as well as many examples in the literature, suggest that the FDI representation is far from being uni-modal in some subjects (see the motor or MT maps shown in Gugino et al. (2001) ; Neggers et al. (2004) ; Sparing et al. (2008) ; Meesen et al. (2011) ; van de Ruit et al. (2015) ; Meincke et al. (2016)). Additionally, significant muscular contractions can also be induced when stimulating pre-motor areas (Ahdab et al., 2016), which are sometimes included in the most anterior part of the stimulation space, depending on the gyri configuration (see S3, S6, S11 and S15). Despite the fact that the spatial spread of the electrical field induced by TMS might be limiting for revealing such complex multiple representations in most of subjects, choosing multi-modal distributions for muscle representations may optimize the method for the rest of them.

The assumption of Gaussianity regarding MEP distributions has been extensively tested on virtual data. The model appeared to be very robust to its violation, i.e. when

MEP distributions were not Gaussian. As shown in Figure 4a and b, the reproducibility of the method stayed unaffected by increasing noise factors, contrary to the global maximum search procedure. As a trade-off, the convergence speed was however reduced from 11 (perfect Gaussian distributions) to 17 iterations (noisy distributions) on average. The prior regarding the HS position had little influence on model performance. By choosing a large value for σ_{prior} (14 mm), the prior was kept uninformative so that its influence was minimized compared to the iterative exploration process. Recorded data supported this choice, as only one subject (S14) showed maximal contractions exactly on the anatomical prior for HS position. For these particular cases, choosing a lower value for σ_{prior} could then increase the convergence speed (about 3 iterations for $\sigma_{prior} = 4$ mm).

Variable domains should always cover the most probable physiological values regarding MEP amplitudes, or spatial spreads of muscle representations. Choosing domains larger than the proposed defaults would enable the model to cover more particular cases. However, recording maximum MEP amplitudes higher than 4 μV, or spatial muscle representations larger than 14 mm, are highly improbable using the proposed stimulation intensity. Choosing more precise domains, i.e. using smaller steps between values, would theoretically make the probabilistic inference more precise, while consequently increasing computing time significantly. Finally, the values defining the stop criteria are always representative of the trade-off between procedure precision and duration. Higher values for the entropy thresholds (α and β) would allow decreasing procedure time, as they would be reached faster, while lowering the reproducibility of the calculation (see the example depicted in Figure 3a).

4.2. Redefining the HS

By developing AutoHS, we sightly revisited the interpretation of the most commonly used HS definition. Theoretically, the HS is the site where TMS induces maximal contractions over a targeted muscle. Most TMS experimenters generally assess HS by finding the position of the global maximum within the stimulation space, by computing the mean of several trials for each site. In contrast, AutoHS looks for the *probabilistic* position of this maximum. By fully taking inter-trial variability into account, probabilistic methods are more reliable than global maximum search procedures and are less prone to outliers. This is especially important given the high trial-to-trial variability of MEP amplitude and our results on virtual data strongly support the beneficial contribution of the probabilistic approach to HS determination. We found that the average HS shift

was significantly reduced between virtual sessions with AutoHS, especially when data were noisy. Interestingly, our procedure led to a good solution between the global maximum of the motor maps and its center of gravity. Like the COG, it tended to position the HS in the center of large muscle representations (see for example Figure 4c, subjects S3, S4, S9, S11), while it rather converged to global maximum position for narrower motor maps (see S16 and S17).

The optimization in HS positioning had a direct effect regarding the reproducibility of outcomes during the experimental comparison with manual methods. The automatized set-up procedure showed improved inter-session reproducibility regarding the measured rMT. Experimental results also confirmed that it was more reliable than the manual procedure in finding a position inducing maximal contractions. The average motor maps presented in the bottom right part of Figure 5a are especially meaningful. Overall, the automatized method sets the HS over the maximum contraction point at a higher rate than the manual one. However, our work failed to bring strong evidence for an improvement of the measured outcomes reliability, i.e. smaller rMT and baseline variability. Two non-exclusive hypotheses can be posited to explain the lack of result regarding reliability. First, as suggested by the small BF values, further data have to be acquired in the future in order to accumulate more evidence in favor of one or another hypothesis. Second, the current neuronavigation system precision, about 3 mm when adding the registration error and the camera precision (1 mm), and TMS spatial resolution might not have the ability to detect fine differences in HS shift induced by AutoHS compared to classical approaches. Using smaller coils and more precise camera might be two solutions for solving these issues respectively.

4.3. Future developments

This initial study paves the way for future optimizations and developments of AutoHS, by reconsidering some of the hypotheses of the model, including angle estimation in its process, and extending its principle to other experimental fields.

First, the subject anatomy and gyral geometry should be better taken into account in the stimulation space. The model should first include the scalp-to-cortex distance and adapt the stimulation intensity to it (Stokes et al., 2005), as it may vary within the stimulation space. Second, even if the square grid used in this work covered most of the precentral gyrus, the exploration space would be optimized using a non-cartesian stimulation grid exactly following the gyrus shape towards the X-axis. A recent study showed that TMS could better discriminate between muscles when following the gyral geome-

try compared to following its main direction (Raffin et al., 2015). Second, the parametrical form of the distribution of MEP amplitudes knowing the positions of HS and the stimulation point ($P(\mu_i \mid A)$) is simplistic and non-optimal for several subjects, especially for those presenting a bi-modal distribution (see above). Less constrained parametrical forms could be tested. For instance, introducing covariance terms in the 2D Gaussian would allow capturing decrease of MEP amplitudes not geometrically aligned with the grid; using Gaussian mixtures would allow capturing multi-modality; etc.

Second, the model should estimate the optimized stimulation angle within its process. As shown in previous studies, the stimulation angle may have a strong influence over the inferred rMT on some subjects (Richter et al., 2013). Using a single stimulation angle (perpendicular to the precentral gyrus) might be limiting here, even if it is theoretically supposed to be the most adapted. Two factors might at least influence the optimal stimulation angle within an actual experiment: errors in the MRI registration and complex modulations of the induced electrical field geometry by neuro-anatomical properties (Thielscher et al., 2011 ; Janssen et al., 2015). In this study, two subjects were excluded of the experimental comparison as experimenters did not follow the angle constraint (disparities of 30 and 50°), inducing a rMT difference of ±10 % between the two procedures (opposite in direction). It appeared then that the pre-defined stimulation angle was not optimal in at least one case. In future developments of the method, the stimulation angle should become a variable of the model and be estimated during HS hunting.

Finally, the core principle of the model could be applied beyond the unique HS hunting problem. The model is in fact practical for any experimental procedure aiming at finding the probabilstic origin of an *a priori* known distribution of TMS-induced outcomes over a stimulation space. The model could for example be applied for the phosphene tresholding procedure over the occipital cortex (Dugué et al., 2011 ; Herring et al., 2015). It could also be turned into a functional area hunting procedure, by estimating the stimulated cortical target best able to modulate the performance of a specific cognitive task.

5. Authors contribution

S.H., J.D., E.R., and A.C. designed research. S.H., E.R., B.P., G.I., C.M. and A.C. performed research. S.H. and B.P. analysed data. S.H., J.D., E.R., O.D. and A.C. wrote the paper.

6. Acknowledgments

This work was funded by the Pôle Grenoble Cognition grant “PGC-2014" and the Agence Nationale pour la Recherche grant “ANR-15-CE37-0015-02”. Data were acquired on a platform of France Life Imaging network partly funded by the grant “ANR-11-INBS-0006”. The authors declare no conflict of interest.

7. References

Ahdab, R., Ayache, S. S., Brugières, P., Farhat, W. H., Lefaucheur, J.-P., Mar. 2016. The Hand Motor Hotspot is not Always Located in the Hand Knob: A Neuronavigated Transcranial Magnetic Stimulation Study. Brain Topography, 1–8.

Awiszus, F., 2003. TMS and threshold hunting. Supplements to Clinical Neurophysiology 56, 13–23.

Awiszus, F., Borckardt, J., 2011. TMS motor threshold assessment tool (MTAT 2.0).

Baek, J., Lesmes, L. A., Lu, Z.-L., Aug. 2016. qPR: An adaptive partial-report procedure based on Bayesian inference. Journal of Vision 16 (10), 25.

Barker, A. T., Jalinous, R., Freeston, I. L., May 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. The Lancet 325 (8437), 1106–1107.

Bessière, P., Mazer, E., Ahuactzin, J. M., Mekhnacha, K., 2013. Bayesian Programming. CRC Press, Boca Raton, Florida.

Bessière, P., Lebeltel, O., 2008. Basic Concepts of Bayesian Programming. In: Bessière, P., Laugier, C., Siegwart, R. (Eds.), Probabilistic Reasoning and Decision Making in Sensory-Motor Systems. No. 46 in Springer Tracts in Advanced Robotics. Springer Berlin Heidelberg, pp. 19–48, dOI: 10.1007/978-3-540-79007-5_2.

Bestmann, S., Feredoes, E., Aug. 2013. Combined neurostimulation and neuroimaging in cognitive neuroscience: past, present, and future: Combined neurostimulation and neuroimaging. Annals of the New York Academy of Sciences 1296 (1), 11–30.

Bortoletto, M., Veniero, D., Thut, G., Miniussi, C., Feb. 2015. The contribution of TMS–EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 49, 114–124.

Cincotta, M., Giovannelli, F., Borgheresi, A., Balestrieri, F., Toscani, L., Zaccara, G., Carducci, F., Viggiano, M. P., Rossi, S., Apr. 2010. Optically tracked neuronavigation increases the stability of hand-held focal coil positioning: Evidence from “transcranial” magnetic stimulation-induced electrical field measurements. Brain Stimulation 3 (2), 119–123.

Desmurget, M., Richard, N., Harquel, S., Baraduc, P., Szathmari, A., Mottolese, C., Sirigu, A., Apr. 2014. Neural representations of ethologically relevant hand/mouth synergies in the human precentral gyrus. Proceedings of the National Academy of Sciences 111 (15), 5718–5722.

Dugué, L., Marque, P., VanRullen, R., Aug. 2011. The Phase of Ongoing Oscillations Mediates the Causal Relation between Brain Excitation and Visual Perception. The Journal of Neuroscience 31 (33), 11889–11893.

Finke, M., Fadini, T., Kantelhardt, S., Giese, A., Matthaus, L., Schweikard, A., 2008. Brain-mapping using robotized TMS. In: Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE. pp. 3929–3932.

Ginhoux, R., Renaud, P., Zorn, L., Goffin, L., Bayle, B., Foucher, J., Lamy, J., Armspach, J. P., de Mathelin, M., 2013. A custom robot for transcranial magnetic stimulation: first assessment on healthy subjects. In: 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, pp. 5352–5355.

Giszter, S. F., Aug. 2015. Motor primitives — new data and future questions. Current Opinion in Neurobiology 33, 156–165.

Graziano, M. S. A., Feb. 2016. Ethological Action Maps: A Paradigm Shift for the Motor Cortex. Trends in Cognitive Sciences 20 (2), 121–132.

Graziano, M. S. A., Aflalo, T. N., Oct. 2007. Mapping Behavioral Repertoire onto the Cortex. Neuron 56 (2), 239–251.

Gugino, L. D., Rafael Romero, J., Aglio, L., Titone, D., Ramirez, M., Pascual-Leone, A., Grimson, E., Weisenfeld, N., Kikinis, R., Shenton, M.-E., Oct. 2001. Transcranial magnetic stimulation coregistered with MRI: a comparison of a guided versus blind stimulation technique and its effect on evoked compound muscle action potentials. Clinical Neurophysiology 112 (10), 1781–1792.

Hallett, M., 2000. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. Nature 406 (6792), 147–150.

Harquel, S., Bacle, T., Beynel, L., Marendaz, C., Chauvin, A., David, O., May 2016a. Mapping dynamical properties of cortical microcircuits using robotized TMS and EEG: Towards functional cytoarchitectonics. NeuroImage 135, 115–124.

Harquel, S., Beynel, L., Guyader, N., Marendaz, C., David, O., Chauvin, A., Oct. 2016b. CortExTool: a toolbox for processing motor cortical excitability measurements by transcranial magnetic stimulation. URL `https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01390016/document`

Herbsman, T., Forster, L., Molnar, C., Dougherty, R., Christie, D., Koola, J., Ramsey, D., Morgan, P. S., Bohning, D. E., George, M. S., Nahas, Z., Jul. 2009. Motor Threshold in Transcranial Magnetic Stimulation: The Impact of White Matter Fiber Orientation and Skull-to-Cortex Distance. Human brain mapping 30 (7), 2044–2055.

Herring, J. D., Thut, G., Jensen, O., Bergmann, T. O., Oct. 2015. Attention Modulates TMS-Locked Alpha Oscillations in the Visual Cortex. The Journal of Neuroscience 35 (43), 14435–14447.

Herwig, U., Schönfeldt-Lecuona, C., Wunderlich, A. P., von Tiesenhausen, C., Thielscher, A., Walter, H., Spitzer, M., Nov. 2001. The navigation of transcranial magnetic stimulation. Psychiatry Research: Neuroimaging 108 (2), 123–131.

Janssen, A. M., Oostendorp, T. F., Stegeman, D. F., May 2015. The coil orientation dependency of the electric field induced by TMS for M1 and other brain areas. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation 12.

Jeffreys, H., Aug. 1998. The Theory of Probability. OUP Oxford.

Julkunen, P., Säisänen, L., Danner, N., Niskanen, E., Hukkanen, T., Mervaala, E., Könönen, M., Feb. 2009. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. NeuroImage 44 (3), 790–795.

Jung, N. H., Delvendahl, I., Kuhnke, N. G., Hauschke, D., Stolle, S., Mall, V., Apr. 2010. Navigated transcra-

nial magnetic stimulation does not decrease the variability of motor-evoked potentials. Brain Stimulation 3 (2), 87–94.

Kantelhardt, S. R., Fadini, T., Finke, M., Kallenberg, K., Siemerkus, J., Bockermann, V., Matthaeus, L., Paulus, W., Schweikard, A., Rohde, V., Giese, A., Nov. 2009. Robot-assisted image-guided transcranial magnetic stimulation for somatotopic mapping of the motor cortex: a clinical pilot study. Acta Neurochirurgica 152 (2), 333–343.

Kruschke, J., Nov. 2014. Doing Bayesian Data Analysis: A Tutorial with R, JAGS, and Stan. Academic Press.

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., Oliviero, A., Padberg, F., Poulet, E., Rossi, S., Rossini, P. M., Rothwell, J. C., Schönfeldt-Lecuona, C., Siebner, H. R., Slotema, C. W., Stagg, C. J., Valls-Sole, J., Ziemann, U., Paulus, W., Garcia-Larrea, L., Nov. 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clinical Neurophysiology 125 (11), 2150–2206.

Lefaucheur, J.-P., Picht, T., Apr. 2016. The value of preoperative functional cortical mapping using navigated TMS. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 46 (2), 125–133.

Meesen, R. L., Cuypers, K., Rothwell, J. C., Swinnen, S. P., Levin, O., Jun. 2011. The effect of long-term TENS on persistent neuroplastic changes in the human cerebral cortex. Human Brain Mapping 32 (6), 872–882.

Meincke, J., Hewitt, M., Batsikadze, G., Liebetanz, D., Jan. 2016. Automated TMS hotspot-hunting using a closed loop threshold-based algorithm. NeuroImage 124, Part A, 509–517.

Mulder, J., Wagenmakers, E.-J., Jun. 2016. Editors' introduction to the special issue "Bayes factors for testing hypotheses in psychological research: Practical relevance and new developments". Journal of Mathematical Psychology 72, 1–5.

Neggers, S. F. W., Langerak, T. R., Schutter, D. J. L. G., Mandl, R. C. W., Ramsey, N. F., Lemmens, P. J. J., Postma, A., Apr. 2004. A stereotactic method for image-guided transcranial magnetic stimulation validated with fMRI and motor-evoked potentials. NeuroImage 21 (4), 1805–1817.

R Core Team, 2016. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
URL `https://www.R-project.org`

Raffin, E., Pellegrino, G., Di Lazzaro, V., Thielscher, A., Siebner, H. R., Oct. 2015. Bringing transcranial mapping into shape: Sulcus-aligned mapping captures motor somatotopy in human primary motor hand area. NeuroImage 120, 164–175.

Ragazzoni, A., Pirulli, C., Veniero, D., Feurra, M., Cincotta, M., Giovannelli, F., Chiaramonti, R., Lino, M., Rossi, S., Miniussi, C., 2013. Vegetative versus minimally conscious states: a study using TMS-EEG, sensory and event-related potentials. PLOS ONE 8 (2), e57069.

Richter, L., Neumann, G., Oung, S., Schweikard, A., Trillenberg, P., Apr. 2013. Optimal Coil Orientation for Transcranial Magnetic Stimulation. PLOS ONE 8 (4), e60358.

Rogasch, N. C., Fitzgerald, P. B., Jul. 2013. Assessing cortical network properties using TMS-EEG. Human Brain Mapping 34 (7), 1652–1669.

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., Dec. 2009. Safety, ethical considerations, and ap-

plication guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clinical Neurophysiology 120 (12), 2008–2039.

Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., Dimitrijević, M. R., Hallett, M., Katayama, Y., Lücking, C. H., Aug. 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 91 (2), 79–92.

Schieber, M. H., Nov. 2001. Constraints on Somatotopic Organization in the Primary Motor Cortex. Journal of Neurophysiology 86 (5), 2125–2143.

Sollmann, N., Hauck, T., Obermüller, T., Hapfelmeier, A., Meyer, B., Ringel, F., Krieg, S. M., 2013. Inter- and intraobserver variability in motor mapping of the hotspot for the abductor policis brevis muscle. BMC Neuroscience 14 (1), 94.

Sparing, R., Buelte, D., Meister, I. G., Pauš, T., Fink, G. R., Jan. 2008. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: A comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. Human Brain Mapping 29 (1), 82–96.

Stokes, M. G., Chambers, C. D., Gould, I. C., Henderson, T. R., Janko, N. E., Allen, N. B., Mattingley, J. B., Dec. 2005. Simple Metric For Scaling Motor Threshold Based on Scalp-Cortex Distance: Application to Studies Using Transcranial Magnetic Stimulation. Journal of Neurophysiology 94 (6), 4520–4527.

Thielscher, A., Opitz, A., Windhoff, M., Jan. 2011. Impact of the gyral geometry on the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. NeuroImage 54 (1), 234–243.

van de Ruit, M., Perenboom, M. J. L., Grey, M. J., 2015. TMS Brain Mapping in Less Than Two Minutes. Brain Stimulation 8, 231–239.

Wassermann, E., Epstein, C. (Eds.), Nov. 2012. The Oxford handbook of transcranial stimulation. Oxford University Press, Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP.

Wassermann, E. M., Jul. 2002. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. Clinical Neurophysiology 113 (7), 1165–1171.

Weiss, C., Nettekoven, C., Rehme, A. K., Neuschmelting, V., Eisenbeis, A., Goldbrunner, R., Grefkes, C., Feb. 2013. Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex — Retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. NeuroImage 66, 531–542.

Yousry, T. A., Schmid, U. D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., Winkler, P., 1997. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. Brain 120 (1), 141–157.

Partie III Apports fondamentaux

Autre développement technologique majeur de la discipline, le couplage entre la TMS et l'EEG a permis de considérables avancées pour comprendre les effets de la stimulation corticale en particulier, et pour approfondir les connaissances fondamentales relatives au fonctionnement cérébral de façon plus générale. Cette technique d'imagerie bi-modale permet en effet d'observer les modulations de l'activité électrique neuronale induites par la stimulation d'une aire corticale, et ce, de façon précise dans le temps. Ses applications sont multiples, de l'exploration fonctionnelle du cortex à l'étude de nouveaux biomarqueurs pertinents relatifs à certaines pathologies neurologiques.

Associé à la TMS robotisée, le couplage TMS-EEG ouvre la voie à de nouvelles méthodologies d'exploration fonctionnelle. S'appuyant sur la **cartographie des caractéristiques dynamiques des réponses neuronales locales induites par la stimulation**, la troisième étude de cette thèse constitue une preuve de concept pour la **cytoarchitectonie fonctionnelle**, qui permettrait d'aboutir à une nouvelle méthode non-invasive de parcellisation fonctionnelle *in vivo* du cortex chez l'Homme.

Un premier chapitre introductif rappelle le principe et les applications du couplage TMS-EEG, ainsi que les méthodes de traitement du signal particulières qui s'y rattachent (chapitre 7). La troisième et dernière étude de cette thèse concernant la cytoarchitectonie fonctionnelle est présentée dans un deuxième chapitre, après l'introduction de certaines notions relatives aux méthodes de parcellisation anatomique et fonctionnelle du cortex chez l'Homme (chapitre 8).

7 Couplage TMS-EEG

Sommaire

7.1 Principe général 147

7.2 Acquisition et traitement des signaux 149

7.2.1 Instrumentation 149

7.2.2 Type d'artefacts 150

7.2.3 Pré-traitement spécifique 154

7.3 Applications 157

7.3.1 Neurosciences cognitives 157

7.3.2 Applications cliniques 161

7.1 Principe général

Le principe général du couplage TMS-EEG repose sur l'enregistrement du signal EEG durant un protocole de TMS. L'enregistrement EEG peut se faire simultanément aux impulsions magnétiques, on parlera alors d'approches *online*, ou en amont et en aval d'une séance de neuromodulation par rTMS, on parlera alors d'approches *offline* (Bergmann et al., 2016). Si les deux types d'approches nécessitent l'utilisation d'un même matériel EEG adapté, elles diffèrent premièrement au niveau des traitements des signaux à appliquer. Contrairement aux approches offline, les approches online

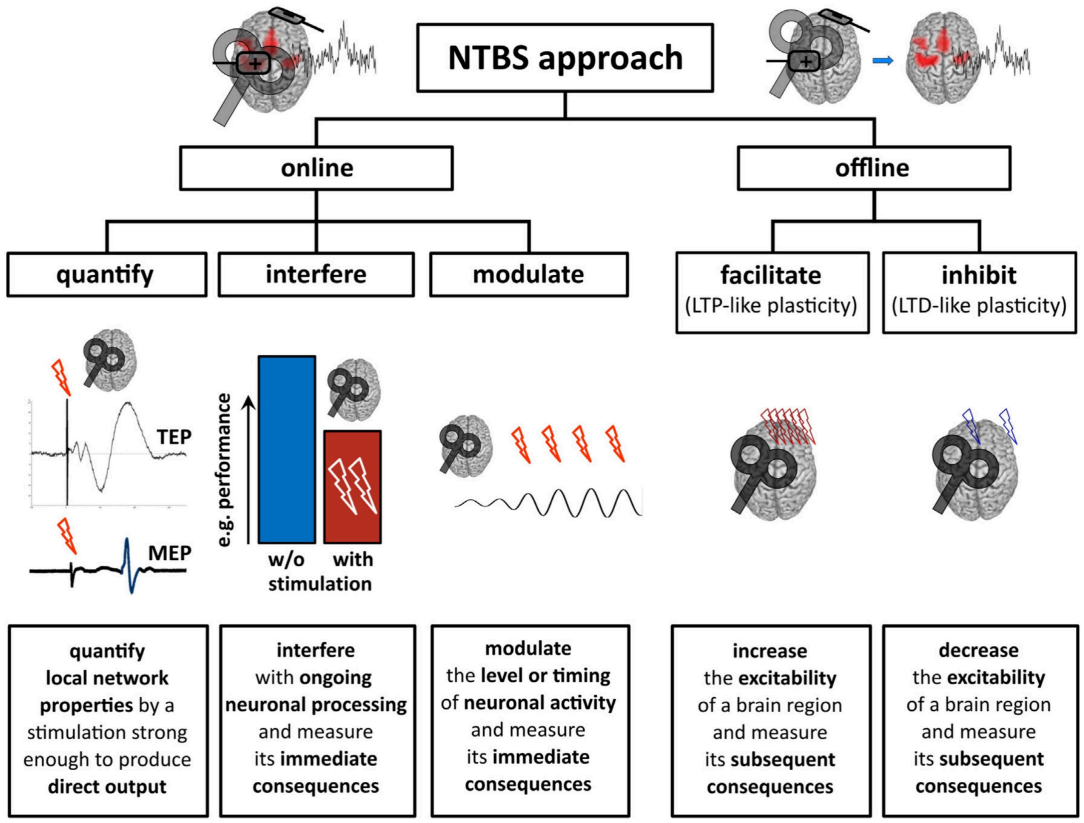


FIGURE 7.1 – **Design expérimental et applications associées en TMS-EEG**. Les approches en NTBS (pour *Non-invasive transcranial brain stimulation*) associées aux techniques de neuroimagerie comme l'EEG ou l'IRMf peuvent se classer en deux familles principales : approches *online*, où le cortex est imagé à court-terme durant la stimulation, et approches *offline*, où le cortex est imagé en amont et en aval d'une séance de neuromodulation, d'après Bergmann et al. (2016).

requièrent en effet des pré-traitements plus importants au niveau du signal EEG, afin de pouvoir éliminer les différents bruits induits directement ou indirectement par les impulsions magnétiques. Les deux approches diffèrent deuxièmement quant à l'échelle temporelle des mécanismes neuronaux, fonctionnels ou cognitifs qu'elles étudient. Les approches online permettent d'inférer sur les mécanismes à court terme des perturbations induites par la stimulation, tandis que les mécanismes à plus long terme sont évalués par les approches offline (Figure 7.1).

7.2 Acquisition et traitement des signaux

Lorsque l'on s'intéresse aux approches online du couplage TMS-EEG, il est nécessaire de suivre certaines précautions lors de l'acquisition des données, et de procéder à des étapes de traitement spécifiques à ce type de signaux. En effet, les impulsions magnétiques vont générer de façon directe et indirecte plusieurs types d'artefacts durant la fenêtre temporelle d'intérêt, de quelques ms à plusieurs centaines de ms après l'impulsion, perturbant ainsi l'évaluation des activités neuronales évoquées ou induites par la stimulation (Rogasch and Fitzgerald, 2013). Plusieurs solutions existent alors pour prévenir leur apparition durant l'acquisition ou pour éliminer ceux-ci durant le traitement des données.

7.2.1 Instrumentation

Cette technique d'imagerie bi-modale requiert l'utilisation d'un matériel EEG adapté. En effet, la variation du champ magnétique crée des courants électriques au niveau des électrodes EEG, celles-ci constituant par définition un milieu électriquement conducteur (cf. 3.1.1). Ces courants (dits "de Foucaux") vont alors chauffer les électrodes par effet Joules. Cet effet, recherché dans certaines applications industrielles comme les plaques de cuisson à induction électromagnétique, est ici problématique car il risque d'entraîner des brûlures superficielles au niveau du scalp (Farzan et al., 2016). Ainsi, il a été nécessaire de concevoir des électrodes spécifiquement adaptées pour minimiser ce risque. Les électrodes compatibles TMS présentent un diamètre beaucoup plus petit que les électrodes classiques, et sont surélevées afin de ne pas être en contact direct avec la peau, le gel conducteur assurant la liaison entre le scalp et l'électrode. De plus, ces courants induits provoquent l'émergence de potentiels électriques très élevés qui risquent de saturer et d'endommager les amplificateurs différentiels. Il a donc été également nécessaire de développer des systèmes d'amplification capables de supporter de telles différences de tensions (Miniussi and Thut, 2009). Plusieurs solutions existent et varient selon les fabricants,

avec par exemple l'utilisation de circuits à couplage direct (*DC coupling*), ou encore de circuits suspendant brièvement l'acquisition durant les impulsions magnétiques.

7.2.2 Type d'artefacts

On distingue en TMS-EEG trois grands types d'artefacts, variant par leur origine, leur amplitude ou encore leur latence : les artefacts de stimulation, les artefacts musculaires, et l'artefact auditif (Figure 7.2).

Artefacts de stimulation

Les artefacts de stimulation regroupent toutes les perturbations induites directement par le passage du champ magnétique émis par la bobine au niveau des électrodes d'enregistrement. Ils proviennent de l'apparition et de la dissipation des courants induits au sein des électrodes par la variation du champ magnétique (Rogasch et al., 2013b). Ces phénomènes produisent premièrement une onde biphasique stéréotypée de très forte amplitude (*stimulation artifact*, on parlera ici d'artefact d'impulsion), suivie par une période de déclin (*decay artifact*, on parlera ici d'artefact de décharge) avant le retour à un niveau de potentiel nul.

Si l'amplitude de l'artefact d'impulsion est très grande, de l'ordre de la dizaine de mV, sa durée reste courte, allant de 5 à 12 ms selon les études (Figure 7.2a) (Rogasch et al., 2013b ; Veniero et al., 2009). De façon intéressante, le motif de cet artefact est très stable et ne varie que peu en fonction des paramètres de stimulation. Son amplitude est par exemple légèrement modulée par la puissance de stimulation utilisée, le type d'impulsion (une impulsion monophasique induisant une amplitude plus forte qu'une impulsion biphasique), mais reste insensible à la fréquence de stimulation utilisée (Veniero et al., 2009). Le seul paramètre pouvant influencer sa durée est l'impédance mesurée au niveau de l'électrode (Veniero et al., 2009). Celle-ci corrèle positivement avec la durée de l'artefact, renforçant ainsi la nécessité d'obtenir des impédances aussi basses que possibles avant l'acquisition des données (cf. 2.3.1).

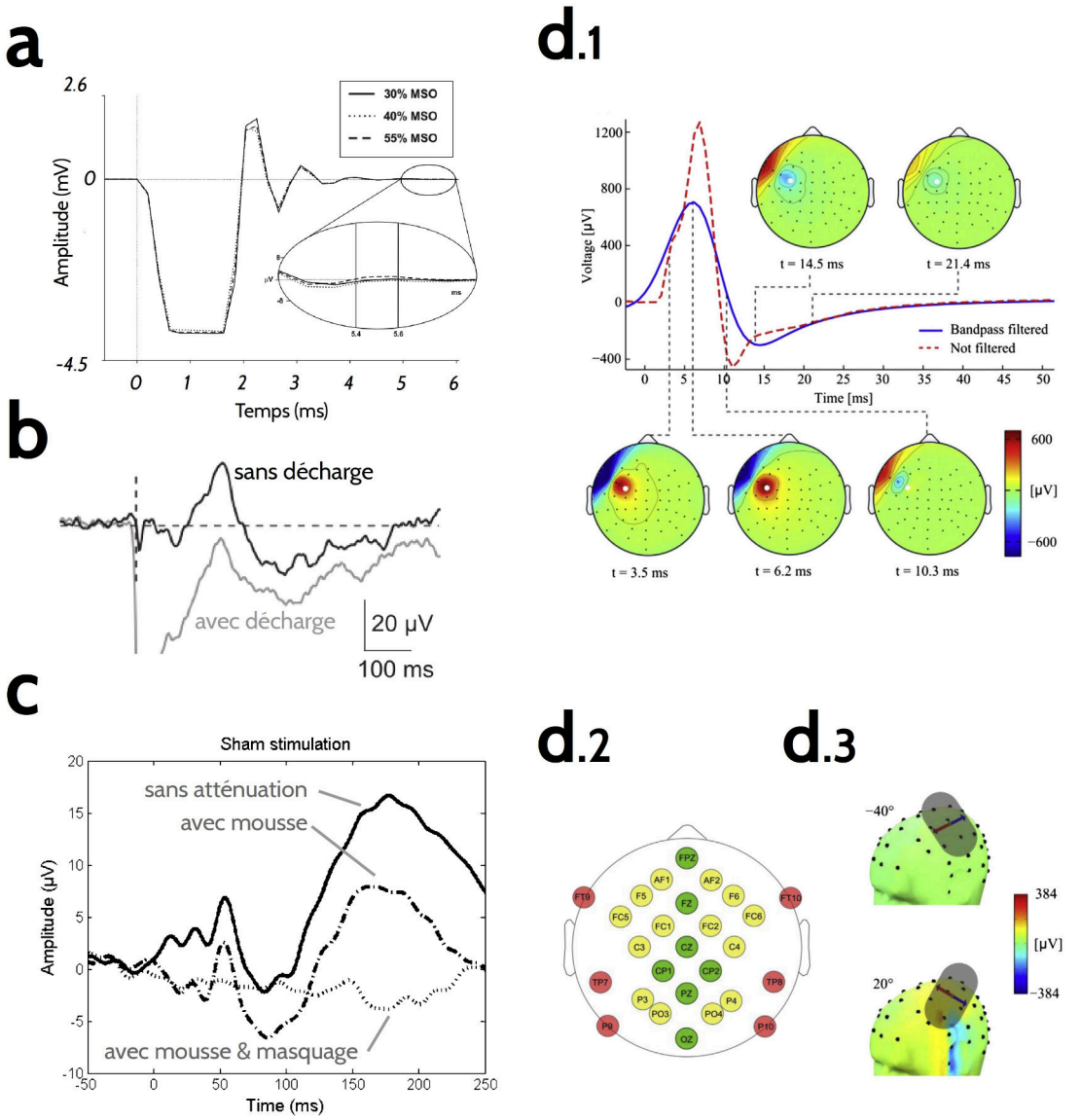


FIGURE 7.2 – **Principaux artefacts en TMS-EEG**. **a** : artefact d'impulsion. Potentiel très élevé et très bref, peu modulé par la puissance utilisée : 30, 40 ou 55% MSO (pour *maxiumum stimulator output*), d'après Veniero et al. (2009). **b** : artefact de décharge. Cet artefact génère une dérive lente du signal (courbe grise) durant quelques centaines de ms, d'après Sekiguchi et al. (2011). **c** : artefact auditif. Le "clic" TMS engendre un potentiel évoqué auditif, éliminé par l'ajout d'une couche de mousse entre la bobine et le casque en combinaison avec un masquage audio (bruit blanc), d'après ter Braack et al. (2013b). **d** : artefact musculaire, d'après Mutanen et al. (2013). (d.1) L'impulsion magnétique va induire une contraction musculaire des muscles du scalp générant un potentiel localisé de forte amplitude durant 30 à 50 ms. (d.2) La puissance de cet artefact dépend de la localisation du site. Selon l'anatomie des sujets, certains sites n'induisent aucun artefact (sites verts), d'autres un artefact possible (sites jaunes), ou systématique (sites rouges). (d.3) Le positionnement précis de la bobine (angles) module également la puissance de l'artefact. Ici, des angles de -40˚et 20˚induisent respectivement une contraction minime ou maximale.

Concernant l'artefact de décharge, celui-ci provient de la dissipation des courants induits. Cette dernière induit une dérive lente plus ou moins forte du potentiel électrique, pouvant durer jusqu'à une centaine de ms après la stimulation (Figure 7.2b). Cette décharge s'explique par les niveaux de résistance et de capacitance des fils d'électrodes d'une part, et des interfaces scalp-électrodes d'autre part. En effet, les fils d'électrodes ou les ensembles scalp-électrodes peuvent se modéliser comme de petits condensateurs se chargeant et se déchargeant au rythme des impulsions TMS. L'influence des fils d'électrode sur ce phénomène peut être minimisée par l'adaptation de leur orientation par rapport à la direction du champ électrique induit (Sekiguchi et al., 2011). Concernant les ensembles scalp-électrodes, Julkunen et al. (2008) ont montré que des micro-percements de la couche épithéliale de la peau permettent de diminuer significativement l'amplitude de l'artefact.

Enfin, il est à noter que certains stimulateurs induisent un dernier artefact suite à l'émission de l'impulsion, dû à la recharge du condensateur. Cet artefact est de faible amplitude et de courte durée, mais sa latence varie en fonction de la puissance de stimulation utilisé (Veniero et al., 2009). Pour palier ce problème, les stimulateurs TMS proposent désormais de régler ce délai de recharge pour le fixer hors des fenêtres temporelles d'analyse d'intérêt.

Artefacts musculaires

Autre milieu électriquement conducteur rencontré par le champ magnétique, les muscles du scalp vont également être soumis à l'apparition de courants induits, provoquant ainsi leur contraction. Ces contractions musculaires vont alors générer de puissants artefacts au niveau du signal EEG de l'ordre de quelques dizaines de ms (Figure 7.2d.1) (Korhonen et al., 2011 ; Mäki and Ilmoniemi, 2011). Contrairement aux artefacts de stimulation, le motif, l'amplitude et la durée de ce type d'artefact varient significativement en fonction de divers paramètres. Ils dépendent premièrement de la localisation du site stimulé (Mutanen et al., 2013). Les muscles du scalp sont en effet principalement implantés au niveau des zones latérales du crâne, les principaux étant le frontalis, le temporalis et l'occipitalis. Ainsi, il s'avère que les

sites médians n'induisent aucun artefact musculaire tandis que les sites latéraux y sont très sensibles (Figure 7.2d.2). De plus, certains sites frontaux et temporaux induisent la contraction réflexe de muscles distants, comme les muscles relatifs aux mouvements de la paupière (clignement) ou de la mâchoire. Le deuxième paramètre de forte influence est le positionnement de la bobine (Mutanen et al., 2013). En effet, les angles utilisés en regard du vecteur entrée-cible influent directement sur la puissance de la contraction, en faisant varier la direction des lignes de champ par rapport à l'orientation des fibres musculaires (Figure 7.2d.3). Enfin, la puissance de stimulation utilisée va logiquement influencer l'amplitude de cet artefact : plus l'impulsion est puissante, plus la contraction musculaire est forte (Mutanen et al., 2013).

Artefact auditif

La génération des impulsions magnétiques nécessite la décharge rapide d'une très grande quantité de courant de la part des condensateurs des stimulateurs TMS. Cette décharge se manifeste par un son percussif au timbre caractéristique (on parlera de *clic* TMS) de forte intensité (Nikouline et al., 1999). La génération systématique d'un son de manière synchrone avec la stimulation corticale est problématique en EEG, car celle-ci va provoquer l'activation des circuits neuronaux impliqués dans le système auditif. Les stimulations auditives évoquent en effet de puissants potentiels au niveau central à 100 et 180 ms de latence (Figure 7.2c), dont l'amplitude dépend directement de la puissance acoustique des stimuli (Hegerl and Juckel, 1993). Ces potentiels évoqués auditifs (PEA) étant concomitant aux potentiels liés à la stimulation corticale, il est alors nécessaire de limiter leur influence au moment de l'acquisition des signaux. Ces artefacts peuvent être diminués voire supprimés grâce à diverses solutions, comme par exemple le port de protections auditives. La solution apportant les meilleurs résultats combine le port d'un casque audio délivrant de façon continue un bruit de masquage (bruit blanc) à l'adjonction d'une couche fine de mousse entre la bobine et le casque EEG, réduisant ainsi la conduction sonore par voie osseuse (ter Braack et al., 2013b).

7.2.3 Pré-traitement spécifique

Les données EEG issues d'un protocole TMS-EEG s'analysent de la même manière que des données EEG "classiques". L'ajout d'une étape de pré-traitement spécifique à celles-ci est cependant indispensable afin d'éliminer les artefacts décrits ci-dessus, même si leur influence a été diminuée durant l'acquisition par les moyens précédemment décrits. Seul l'artefact d'impulsion, à cause de sa trop forte amplitude, reste difficile à traiter. Les signaux contenus dans la fenêtre temporelle correspondante (de quelques ms avant, à une dizaine de ms après l'impulsion TMS) sont généralement supprimés, puis interpolés (Farzan et al., 2016 ; Rogasch et al., 2014). Concernant les autres artefacts, les filtrages par PCA (Hernandez-Pavon et al., 2012 ; Mäki and Ilmoniemi, 2011 ; ter Braack et al., 2013a), et ICA (Hernandez-Pavon et al., 2012 ; Korhonen et al., 2011 ; Rogasch et al., 2014) ont été les deux méthodes les plus étudiées dans la littérature. Mutanen et al. (2016) ont récemment proposé une amélioration des méthodes par PCA en ajoutant une étape supplémentaire d'estimation des sources, puis de projection depuis cet espace à celui des capteurs. Nous nous concentrerons ici sur le filtrage par ICA car celui-ci permet d'éliminer l'ensemble des artefacts, contrairement aux méthodes par PCA qui s'appliquent uniquement à l'élimination de l'artefact musculaire.

Analyse par composantes indépendantes

L'ICA permet de projeter chaque artefact sur une ou plusieurs composantes qui les représentent (Rogasch et al., 2014). Cette analyse suppose que les sources des artefacts et du signal neuronal utile sont statistiquement indépendantes. La topographie et le décours temporel reliés aux artefacts sont stéréotypés et aisément repérables (Figure 7.3a). Concernant l'artefact musculaire, la topographie de la composante le représentant montre une activité très focale au niveau du site de stimulation. De plus, son décours temporel révèle un potentiel de forte amplitude systématiquement consécutifs aux stimulations. La topographie de l'artefact de décharge présente de même une activité focalisée sur les électrodes voisines du site de stimulation, ainsi

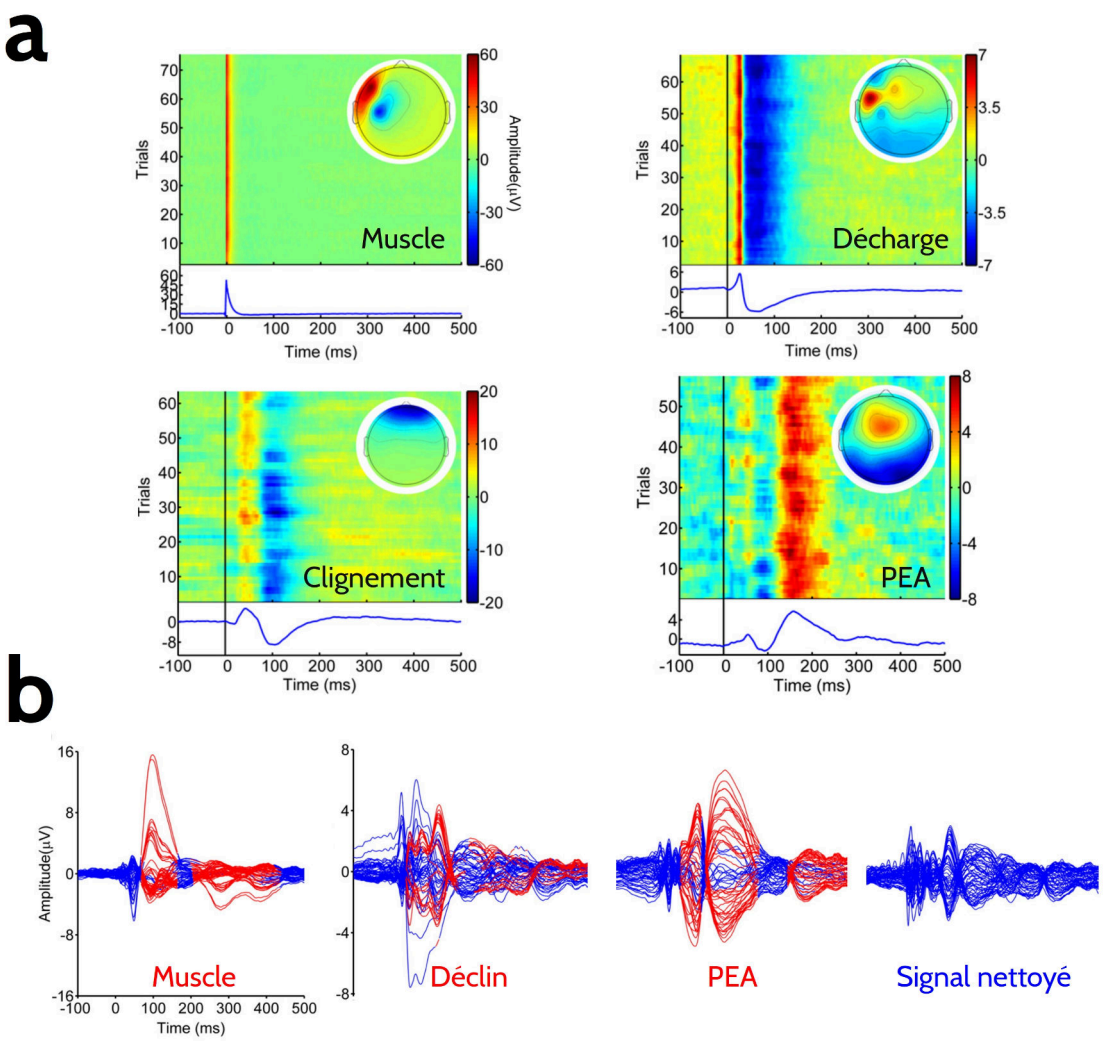


FIGURE 7.3 – **Nettoyage des signaux TMS-EEG par ICA**, d'après (Rogasch et al., 2014). **a** : composantes relatives aux artefacts. De haut en bas et de gauche à droite : topographies, décours temporel relatif à chaque stimulation (*Trials*), et potentiels évoqués des composantes relatives aux artefacts musculaire, de décharge, de mouvements oculaires, et aux PEAs. **b** : influence des artefacts sur les potentiels évoqués calculés. De gauche à droite : potentiels évoqués calculés sans le nettoyage des artefacts musculaires, de décharge, de stimulation auditive, et calculés avec des signaux nettoyés de tout artefact. Les segments rouges indiquent les périodes statistiquement différentes des potentiels évoqués calculés sur les signaux nettoyés. Les échelles des axes sont identiques d'une figure à l'autre dans le sens de lecture, sauf indication contraire.

que de fortes perturbations systématiques du potentiel. Les artefacts oculaires se caractérisent par des activités purement frontales. Leurs décours temporels présentent des variations de potentiels de grande amplitude, pouvant être ou non synchronisées avec l'impulsion TMS, selon que les mouvements oculaires observés sont

spontanés, ou provoqués par la diffusion des courants induits par la stimulation. Enfin, la topographie des artefacts auditifs fait apparaître une activation au niveau central, son décours temporel étant composé du complexe N100 - P180 typique des PEAs. Une fois ces composantes repérées, leur suppression permet d'obtenir des signaux reconstruits correctement nettoyés (Figure 7.3b).

Limitations

Cette méthodologie de correction d'artefacts n'est toutefois pas exempte de défauts. Le premier d'entre eux réside dans la déformation des topographies des composantes calculées, due à l'artefact musculaire. La dynamique d'amplitude de celui-ci est en effet bien trop importante comparée à l'amplitude du signal neuronal. Ceci invalide l'une des hypothèses de l'ICA et induit des perturbations dans les topographies calculées, les décours temporels restant, eux, préservés (Hernandez-Pavon et al., 2012). Il est donc essentiel de supprimer cet artefact du signal en amont du calcul de l'ICA. Plusieurs solutions ont été proposées pour cela : suppression par PCA préliminaire, par ondelettes, par blanchissement de la matrice de données, ou encore par une ICA préliminaire (Hernandez-Pavon et al., 2012 ; Rogasch et al., 2014). Deuxièmement, il apparaît que l'hypothèse d'indépendance statistique entre les sources neuronales et les sources des artefacts n'est pas parfaitement vérifiée, étant donné que celles-ci sont parfois évoquées de manière synchrone à la stimulation, ou présentent des topographies fortement corrélées entre elles (Mutanen et al., 2016). De fait, il est difficile de conclure sur la qualité finale d'un filtrage par ICA, celui-ci pouvant avoir éliminé une partie du signal neuronal utile ou laissé une partie des artefacts (Rogasch et al., 2014). La dernière limitation réside dans la variabilité inter-expérimentateurs induite par cette méthode. En effet, certains artefacts vont parfois se retrouver projetés sur plusieurs composantes différentes, rendant parfois difficile le choix de leur suppression. Cette variabilité doit être supprimée par l'élaboration de méthodes de choix automatisées (cf. paragraphe *EEG preprocessing* de 8.4) et guidées uniquement par les données.

7.3 Applications

Les applications du couplage TMS-EEG sont aujourd'hui nombreuses, tant au niveau de la recherche en neurosciences cognitives qu'au niveau de la recherche clinique. Parmi celles-ci, nous nous concentrerons principalement sur les études utilisant les méthodologies d'analyse utilisées dans la troisième étude de cette thèse (voir 8.4).

7.3.1 Neurosciences cognitives

Potentiels évoqués

L'analyse des potentiels évoqués par la TMS (TEPs) fut l'un des premiers champs d'études du couplage TMS-EEG, afin d'une part de mieux comprendre les mécanismes d'action de la TMS, et d'autre part d'évaluer l'excitabilité et la connectivité des populations neuronales ciblées (pour une revue détaillée sur ce sujet, voir Rogasch and Fitzgerald (2013)). De nombreux travaux ont évalué les TEPs, et ce, sur de nombreux sites de stimulations : M1, pré-moteur, DLPFC, pariétal, occipital. Il apparaît que les TEPs sont des mesures à la fois très reproductibles (Casarotto et al., 2010 ; Lioumis et al., 2009), et également sensibles à divers paramètres comme par exemple la puissance ou l'angle de stimulation (Bonato et al., 2006 ; Casarotto et al., 2010). Aire corticale la plus étudiée, la stimulation du cortex moteur primaire évoque plusieurs potentiels consistants : N15, P30, N45, P50-60, N100, P180, N280 (Du et al., 2016).

L'excitabilité corticale motrice a été l'une des propriétés les plus étudiées par l'analyse des TEPs. Plusieurs études ont tout d'abord montré que les ondes précoces comme la N15 et la P30 pouvaient être des indicateurs directs de l'excitabilité, leur amplitude étant corrélée avec celle des PEMs induits (Ferreri et al., 2011 ; Mäki and Ilmoniemi, 2010). D'autres travaux attribuent cette propriété aux ondes très précoces (<10 ms), qui révéleraient directement la génération des volées descendantes (voir 3.2.2) sans être contaminées par des processus plus tardifs (Veniero et al., 2013, 2014). L'analyse de composantes si précoces pose néanmoins des problèmes

méthodologiques conséquents, celles-ci étant fortement perturbées par l'artefact d'impulsion et l'artefact musculaire (voir 7.2.2). La dyamique des signaux observés par Veniero et al. (2013) à 5 et 8 ms est bien plus conséquente (600 μV environ) que celle émanant de signaux purement neurophysiologiques (voir 2.3.4). Ainsi, un indicateur EEG clair de l'excitabilité corticale motrice reste encore à trouver.

Il a également été montré que les réseaux inhibiteurs locaux pouvaient être évalués au travers des TEPs. Des études pharmacologiques ont ainsi démontré que l'amplitude de la N45 et de la N100 était reliée aux processus inhibiteurs et révélatrice des neurotransmissions GABA-Aergique et GABA-Bergique respectivement (Ferrarelli et al., 2010 ; Premoli et al., 2014a). Le lien entre la N100 et les processus inhibiteurs a également été démontré par l'utilisation de tâches cognitives (Bonnard et al., 2009 ; Nikulin et al., 2003 ; Spieser et al., 2010), ou de protocoles classiquement utilisés lors de l'évaluation de l'EC motrice comme la LICI (voir 4.1.2) (Premoli et al., 2014b ; Rogasch et al., 2013a).

Enfin, l'étude des topographies et de la localisation des sources corticales des TEPs fait apparaître que la perturbation induite ne reste pas purement locale. Celle-ci s'étend rapidement à d'autres aires corticales connectées à l'aire stimulée via ses connexions cortico-corticales ou cortico-sous-corticales (Rogasch and Fitzgerald, 2013 ; Strafella et al., 2004). Fait intéressant, ces activités locales et distribuées dépendent grandement de la localisation des aires stimulées (Figure 7.4a). Cependant, il est difficile d'extraire de la littérature leurs spécificités régionales à des fins comparatives : la localisation des aires stimulées hors M1 n'est jamais exactement similaire ; les méthodes d'acquisition ou de traitement utilisées diffèrent grandement et évoluent rapidement avec le temps.

Dynamiques cérébrales

Le couplage TMS-EEG a également permis l'étude extensive des dynamiques cérébrales. En effet, il apparaît que les impulsions TMS induisent des rythmes corticaux, que celles-ci soient délivrées de façon simple ou répétée selon une certaine fréquence.

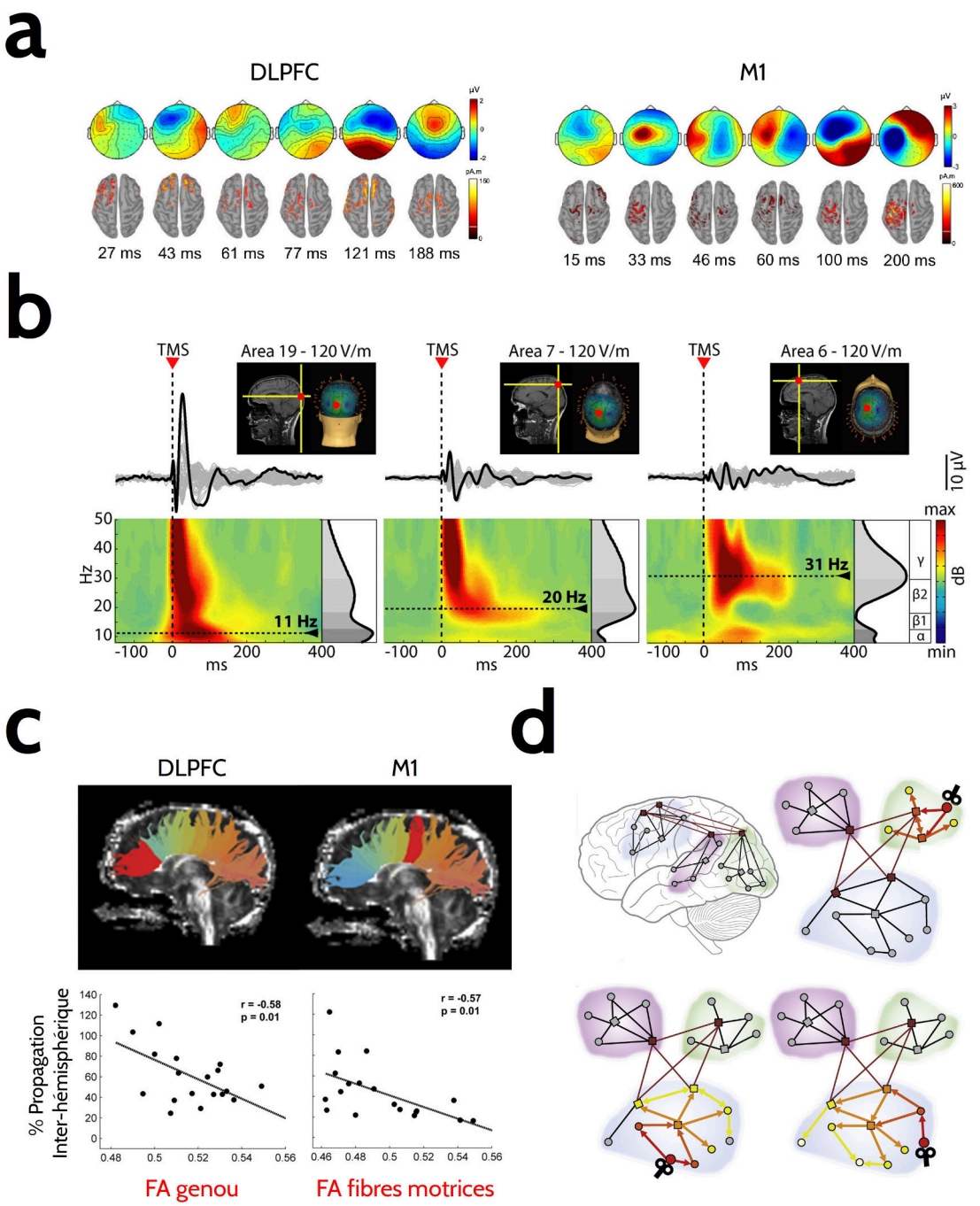


FIGURE 7.4 – **Exemples de traitements et d'applications en TMS-EEG**. **a** : potentiels évoqués par la TMS (TEPs), révélant à la fois l'excitabilité corticale et la connectivité propres à chaque aire, d'après Rogasch et al. (2014). **b** : dynamiques cérébrales. Les impulsions TMS entraînent des fréquences naturelles de résonance propres à chaque aire, d'après Rosanova et al. (2009). **c** : connectivité fonctionnelle et anatomique. Le pourcentage de propagation inter-hémisphérique du signal EEG suite à la stimulation du DLPFC et de M1 corrèle respectivement avec la fraction d'anisotropie du genou et des fibres motrices du corps calleux (en rouge), d'après Voineskos et al. (2010). **d** : étude des réseaux corticaux par TMS-EEG. L'influence de l'impulsion TMS ne reste pas purement locale, mais se propage le long des réseaux corticaux dont l'aire ciblée fait partie, d'après Bortoletto et al. (2015).

Il a notamment été observé que les populations neuronales stimulées généraient des oscillations différentes selon leur localisation au sein du cortex, révélant ainsi des fréquences naturelles de résonance propre à chaque aire (Figure 7.4b) (Rosanova et al., 2009). En accord avec certaines connaissances relatives à l'origine de chaque rythme (voir 2.3.3), la stimulation induit des oscillations dont la fréquence croît selon l'axe postero-antérieur, d'ondes α pour les aires pariéto-occipitales aux ondes β et γ pour les aires frontales. La stimulation du cortex moteur induit quant à elle les deux composantes du rythme μ, à 10 et 20 Hz environ (Brignani et al., 2008 ; Fuggetta et al., 2005 ; Paus et al., 2001). Etant donné que les oscillations observées sont en phase avec les impulsions délivrées (Ferrarelli et al., 2008 ; Paus et al., 2001), et que de plus elles ne sont modulées ni par la puissance (Fuggetta et al., 2005 ; Rosanova et al., 2009), ni par la fréquence de stimulation (Brignani et al., 2008 ; Veniero et al., 2011), il a été proposé que la TMS ne ferait que ré-initier des oscillations spontanées plutôt que de les induire de façon directe (Rogasch and Fitzgerald, 2013). Thut et al. (2011) ont confirmé ce phénomène d'entraînement en montrant que des trains successifs de rTMS à 10 Hz au niveau du pariétal induisent une augmentation progressive de l'amplitude des oscillations α, et que cet entraînement dépend de la phase des oscillations en cours. Enfin, de nombreux autres champs d'investigation en neurosciences cognitives peuvent être couverts grâce à l'analyse de ces oscillations, comme l'étude de la perception et de l'attention visuelle, où il apparaît que la phase et la puissance des rythmes α au niveau du cortex visuel jouent un rôle primordial pour le bon déroulement de ces processus (Dugué et al., 2011 ; Herring et al., 2015).

Connectivité

Outre les propriétés locales des populations neuronales stimulées, l'analyse des activités induites par la TMS permet également l'étude des réseaux corticaux. En effet, les ondes observées seraient en partie représentatives de l'activation des réseaux corticaux auxquels est connectée l'aire ciblée (Bortoletto et al., 2015 ; Miniussi and Thut, 2009 ; Siebner et al., 2009). Ce phénomène est déductible de l'observation de la localisation des sources impliquées dans la génération des ondes tardives des TEPs

(Casali et al., 2010 ; Zanon et al., 2013). De plus, Voineskos et al. (2010) ont montré un lien entre cette connectivité fonctionnelle et la connectivité anatomique. En effet, la propagation inter-hémisphérique de l'activité évoquée est directement corrélée avec la qualité des connexions inter-hémisphériques de l'aire ciblée, mesurée par tractographie IRM (Figure 7.4c). Il a été proposé que le couplage TMS-EEG pourrait ainsi permettre l'étude des réseaux corticaux au repos ou lors d'une tâche cognitive, par l'analyse de la distribution des activités selon que les sites stimulés sont des modules ou des centres de différents réseaux ou sous-réseaux (Figure 7.4d) (Bortoletto et al., 2015 ; Garcia et al., 2011). Une récente étude concernant les réseaux corticaux au repos illustre bien cette propriété (Bonnard et al., 2016). Son objectif était de tester l'hypothèse selon laquelle l'activation du réseau par défaut (DMN, pour *default mode network*) serait corrélée avec une augmentation du rythme α. Les résultats font effectivement apparaître que le niveau d'entraînement des ondes α spontanées est plus important lorsque l'aire stimulée s'avère être un nœud appartenant au DMN, plutôt qu'à d'autres réseaux comme le réseau attentionnel dorsal.

7.3.2 Applications cliniques

Les applications cliniques du couplage TMS-EEG résident principalement dans le diagnostic de diverses pathologies et dans la recherche de marqueurs prédictifs des effets des neuromodulations induites par la rTMS ou par d'autres techniques de stimulation corticale (Farzan et al., 2016). Nous nous focaliserons principalement sur les travaux liés aux possibles applications des résultats de notre troisième étude (voir 8.4).

La caractérisation de la réponse EEG évoquée par la TMS à des fins de diagnostic a été étudiée pour de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques. Il a par exemple été montré une baisse de la puissance (Ferrarelli et al., 2008) et de la fréquence (Canali et al., 2015) des oscillations γ induites au niveau du lobe frontal chez les patients atteints de troubles de l'humeur (dépression sévère et bipolaire) ou de schizophrénie (Figure 7.5a). Selon les auteurs, cette baisse suggérerait un

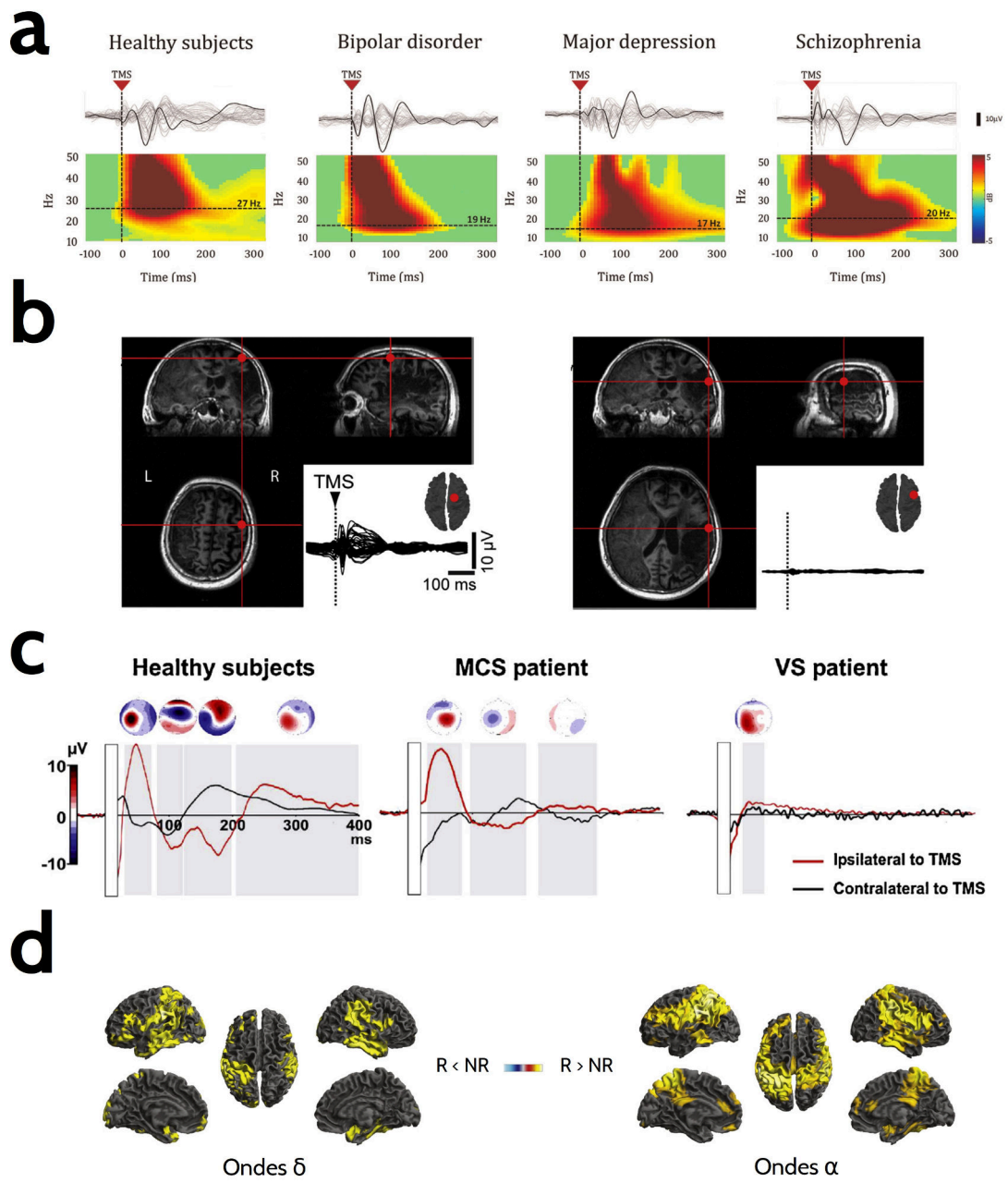


FIGURE 7.5 – **Exemples d'applications cliniques en TMS-EEG**. **a** : biomarqueur des troubles psychiatriques. Les patients souffrants de dépression bipolaire, sévère, ou de schizophrénie présentent une baisse de la fréquence principale d'oscillations γ induites par la stimulation du lobe frontal, d'après Canali et al. (2015). **b** : étude de l'intégrité du tissu cortical par cartographie fonctionnelle pré-chirurgicale. Une aire lésionnelle (à droite) n'induit aucune activité évoquée contrairement à la stimulation d'une aire saine (à gauche), d'après Gosseries et al. (2015). **c** : diagnostic différentiel entre l'état de conscience minimale (MCS) et l'état végétatif (VS), n'induisant aucune réponse latente et distribuée, d'après Ragazzoni et al. (2013). **d** : prédicteur de réponse aux cures rTMS. Les patients dépressifs répondeurs (R) aux cures rTMS présentent d'avantage de rythmes cérébraux spontanés à basse fréquence que les non répondeurs (NR), d'après Woźniak-Kwaśniewska et al. (2015).

déficit au niveau des réseaux inhibiteurs GABA-ergique. Frantseva et al. (2012) ont également souligné une plus grande distribution des activités évoquées chez les patients schizophrènes, évoquant un trouble de la connectivité corticale. L'étude de la connectivité et de l'excitabilité corticale apportent également des informations pertinentes dans le cadre de maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer (Ferreri et al., 2016 ; Julkunen et al., 2011a), de la douleur chronique (Barr et al., 2012), ou encore de la plasticité corticale lors du vieillissement normal et pathologique (Pascual-Leone et al., 2011). Enfin, ces indicateurs pourraient se révéler pertinents dans le cadre d'investigations fonctionnelles pré-chirurgicales, afin d'évaluer l'intégrité du tissu cortical (Figure 7.5b) (Gosseries et al., 2015).

Sur un autre sujet, il a été montré que les caractéristiques des TEPs étaient sensibles aux différentes phases du sommeil, dont notamment la phase de sommeil profond (Massimini et al., 2005, 2010). En effet, on observe durant cette phase une augmentation de l'excitabilité corticale au détriment d'une chute de la connectivité du pré-moteur : l'activité évoquée locale et précoce est plus puissante qu'en phase d'éveil, alors que l'activité distribuée et tardive devient quasiment nulle. Les implications de ces résultats sont potentiellement importantes, car la phase de sommeil profond est en lien étroit avec les processus de conscience, impactés à la suite de certaines lésions cérébrales ou AVC. Ainsi, Ferrarelli et al. (2010) se sont premièrement attachés à répliquer ces résultats lors de pertes de conscience provoquées pharmaceutiquement. Il a ensuite été montré que l'étude de l'excitabilité et de la connectivité corticale pouvait aider dans le diagnostic différentiel entre les états végétatifs et les états de conscience minimale (Ragazzoni et al., 2013). Ces derniers semblent en effet conserver des caractéristiques proches des contrôles sains, contrairement aux états végétatifs qui engendrent de fortes perturbations similaires à celles observées lors de pertes de conscience (Figure 7.5c).

Enfin, le couplage TMS-EEG a permis l'évaluation des effets à long terme des neuromodulations induites par rTMS et, par extension, des cures de rTMS. De nombreux travaux se sont intéressés à ce sujet dès l'apparition du couplage TMS-EEG (Thut and Pascual-Leone, 2009). De façon générale, ils confirment les effets inhibiteurs et

excitateurs des neuromodulations induites (taille d'effet moyenne de 30%), en particulier pour les protocoles conventionnels à basse (1 Hz) et haute fréquence (5-20 Hz) respectivement, et révèlent que leur durée varie de quelques dizaines de minutes à plus d'une heure pour les protocoles de TBS. Ces effets ont été mesurés par le biais de divers indicateurs, comme la modulation des caractéristiques des potentiels évoqués — somesthésique, auditif ou visuel — ou encore par l'étude des rythmes cérébraux de repos. Concernant ce dernier point, Woźniak-Kwaśniewska et al. (2014) ont récemment observé une diminution des oscillations basses fréquences suite à la neuromodulation du DLPFC, et ce, quel que soit le protocole utilisé (rTMS 1 et 10 Hz, iTBS et cTBS). De façon intéressante, ce résultat a récemment été reproduit en étudiant l'effet d'une cure rTMS haute fréquence chez le patient atteint de dépression bipolaire et sévère (Woźniak-Kwaśniewska et al., 2015). Les résultats montrent de plus que le niveau des rythmes basse fréquence mesurés en amont de la cure pourrait être un bon prédicteur de la réponse aux cures (Figure 7.5d). Les patients répondeurs présentent en effet à l'inclusion un niveau basal plus haut que les non-répondeurs, et donc peut-être plus à même d'être modulé par une cure de rTMS.

8 Cytoarchitectonie fonctionnelle par couplage TMS robotisée - EEG

Ce chapitre présente le concept de cytoarchitectonie fonctionnelle, comme nouvelle technique d'imagerie fonctionnelle permettant la parcellisation *in vivo* du cortex chez l'Homme. Elle associe la TMS robotisée à l'enregistrement de l'activité EEG afin de cartographier les propriétés dynamiques des microcircuits corticaux locaux. Le concept de cytoarchitectonie fonctionnelle repose sur l'analyse régionale de ces propriétés, ainsi que sur la synthèse des connaissances actuelles concernant le couplage TMS-EEG et le lien entre cytoarchitectonie et activité électrophysiologique. Après un rappel concernant le domaine de la parcellisation anatomique et fonctionnelle du cortex, le principe de la cytoarchitectonie fonctionnelle est explicité en détail. Enfin, la troisième étude apportant la preuve de concept de cette nouvelle méthodologie est présentée.

Sommaire

8.1 Parcellisation du cortex 166
8.1.1 Architecture locale 166
8.1.2 Connectivité 167
8.1.3 Liens entre architecture locale et connectivité 169
8.1.4 Limitations 170
8.2 Cytoarchitectonie fonctionnelle 170
8.2.1 Cytoarchitectonie et électrophysiologie 170
8.2.2 Principe général 174
8.2.3 Acquisition et traitement des signaux 175
8.3 Résumé 178
8.4 Article 3 179

8.1 Parcellisation du cortex

La parcellisation de tout ou partie du cortex est l'un des champs les plus étudiés en neurosciences depuis ses débuts. Son objectif est d'établir une cartographie corticale permettant de délimiter spatialement différentes aires fonctionnelles selon certaines caractéristiques anatomiques locales ou de connectivité (Cloutman and Lambon Ralph, 2012). Les connaissances fondamentales apportées par ces cartographies relatives à l'organisation et au fonctionnement du cortex apparaissent précieuses pour la mise en place de modèles computationnels complexes (Ritter et al., 2013), ou l'évaluation de certaines pathologies neurologiques et psychiatriques (Kates et al., 2002 ; McCormick et al., 2006 ; Serra et al., 2013).

8.1.1 Architecture locale

La recherche de frontières anatomiques précises se fonde originalement sur l'hypothèse que la structure locale déterminerait la fonction (Zilles and Amunts, 2010).

Ainsi, Brodmann (1909) proposait dès 1908 son célèbre atlas définissant la parcellisation du cortex chez l'Homme en 52 aires, d'après des analyses histologiques *post mortem* du tissu cortical. Cet atlas, encore majoritairement utilisé de nos jours, se base sur la cytoarchitecture locale, c'est-à-dire sur l'arrangement et la disposition des différentes couches corticales (Figure 8.1a). Une même aire regroupe alors les régions corticales géographiquement voisines présentant une cytoarchitecture identique. Depuis, d'autres mesures basées sur des caractéristiques locales comme la myéloarchitecture (motifs de myélinisation des fibres nerveuses) (Glasser et al., 2014), ou encore la réceptoarchitecture (arrangement et nature des récepteurs synaptiques) (Gallay et al., 2012), ont été utilisées pour proposer des cartographies corticales alternatives. Enfin, depuis l'apparition de l'IRM haute résolution, certaines de ces caractéristiques structurelles locales peuvent désormais être évaluée *in vivo* chez l'Homme (Amunts et al., 2007 ; Rowley et al., 2015).

8.1.2 Connectivité

Si l'hypothèse du lien entre structure et fonction peut se vérifier pour certaines aires sensorielles primaires organisées en unités distinctes de traitement (colonnes corticales), il est admis qu'il n'en va pas de même pour les processus cognitifs plus complexes nécessitant l'implication de réseaux distribués (Cloutman and Lambon Ralph, 2012). L'architecture des connexions d'une aire cérébrale serait l'une des caractéristiques fondamentales permettant la détermination de sa fonction (voir 2.2.4), et l'étude des motifs de connectivité permettrait également la délimitation d'aires fonctionnelles distinctes (Cloutman and Lambon Ralph, 2012 ; Knösche and Tittgemeyer, 2011). De nombreux travaux se sont intéressés à ce type de parcellisation, par l'évaluation de la connectivité dite anatomique ou fonctionnelle par IRM. La connectivité anatomique a pour objectif d'évaluer la présence ou l'absence d'une connexion physique directe entre deux aires cérébrales. La connectivité fonctionnelle s'intéresse quant à elle à mesurer le niveau de collaboration existant entre celles-ci en se basant sur l'analyse de leur activité neuronale.

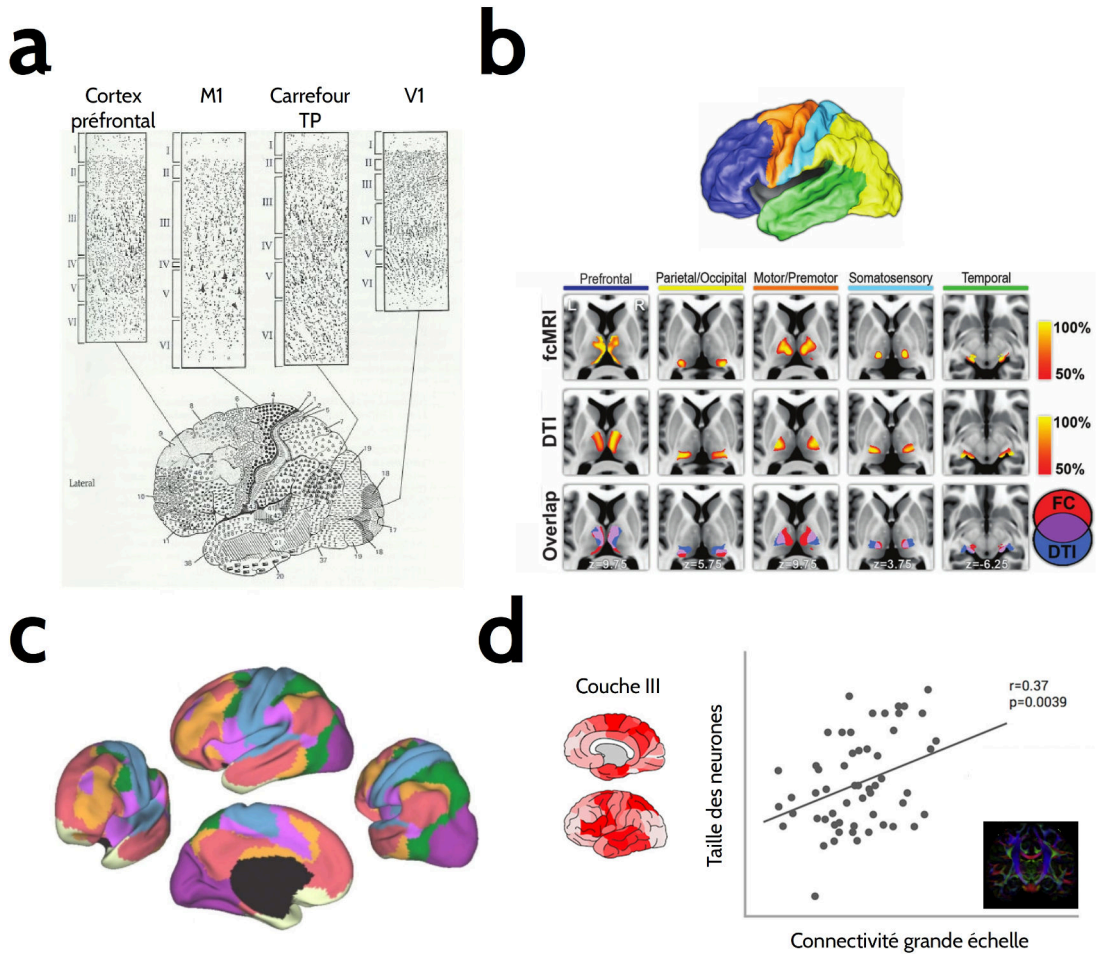


FIGURE 8.1 – **Exemples de parcellisations anatomiques et fonctionnelles**. **a** : parcellisation du cortex basée sur les caractéristiques cytoarchitectoniques locales, d'après Brodmann (1909). **b** : parcellisation du thalamus basée sur la connectivité thalamo-corticale anatomique (*DTI*, milieu) et fonctionnelle (*fcMRI*, haut). Les deux types de connectivité amènent à des résultats concordants bien que parfois divergents (*Overlap*, bas), d'après Zhang et al. (2010). **c** : parcellisation du cortex basée sur la connectivité fonctionnelle évaluée par IRMf. L'analyse des motifs de fluctuations spontanées du signal BOLD permet la parcellisation du cortex en 7 réseaux différents, représentés ici par des couleurs différentes, d'après Yao et al. (2000). **d** : lien entre cytoarchitecture locale et connectivité. La taille des neurones de la couche III d'une aire corticale corrèle positivement avec son niveau de connectivité global au reste du cortex, d'après Heuvel et al. (2015).

La connectivité anatomique a principalement été étudiée grâce à l'analyse de la tractographie par IRM de diffusion. Cette technique permet, entre autres, de reconstruire les fibres nerveuses présentes dans la matière blanche et donc de reconstituer l'architecture des connexions de chaque aire (Figure 8.1b) (Zhang et al., 2010). La

connectivité fonctionnelle peut quant à elle être évaluée grâce à diverses techniques d'analyse de données d'IRMf. Par exemple, il est possible de mesurer cette connectivité par l'étude de la corrélation inter-régionale des activités BOLD (ou de leurs caractéristiques dynamiques), durant l'exécution d'une tâche cognitive ou au repos (Figure 8.1c) (Craddock et al., 2012 ; Song et al., 2014 ; Yeo et al., 2011). La comparaison entre les résultats obtenus par les connectivités anatomique et fonctionnelle ne permet pas à l'heure actuelle de conclure définitivement sur la relation qu'elles entretiennent (Cloutman and Lambon Ralph, 2012). Certains travaux semblent montrer une corrélation forte entre les niveaux de connectivité anatomique et fonctionnelle entre deux aires corticales (Figure 8.1b) (Honey et al., 2010 ; Van Essen et al., 2013), alors que d'autres montrent au contraire qu'une connectivité fonctionnelle peut parfois être observée entre deux aires ne possédant pas de connexion anatomique directe (Tyszka et al., 2011 ; Zhang et al., 2008, 2010).

8.1.3 Liens entre architecture locale et connectivité

Il est à noter que la distinction faite ci-dessus entre les notions de structure locale et de connectivité est artificielle et ne sert uniquement qu'à classer les différentes méthodologies et techniques d'imagerie de parcellisation. En effet, ces deux notions sont fortement corrélées d'un point de vue neurobiologique. Il apparaît d'une part que l'architecture locale d'une aire corticale influence la manière dont vont être connectées les structures afférentes et efférentes à celle-ci (Felleman and Essen, 1991). À l'inverse, les motifs de connections établis ou perturbés au cours du développement normal ou pathologique peuvent profondément modifier la cytoarchitecture locale et la spécificité fonctionnelle de l'aire concernée (Majewska and Sur, 2006 ; Pallas, 2001). Une récente étude a démontré un lien corrélationnel direct entre ces deux échelles micro et macroscopique (Heuvel et al., 2015). Il apparaît que certaines propriétés cytoarchitecturales locales observées par Economo and Koskinas (1909), comme la taille des neurones de la couche III d'où partent les connexions vers les aires corticales efférentes (cf. 2.2.2), corrèlent significativement avec le niveau de connectivité anatomique globale (c'est-à-dire entre l'aire analysée

et le reste du cortex) inféré d'après les données du Human Connectome Project (Figure 8.1d) (Van Essen et al., 2013).

8.1.4 Limitations

Si les techniques de parcellisation décrites ci-dessus sont effectives et produisent des atlas largement utilisés dans le domaine des neurosciences, elles possèdent néanmoins certaines limitations. Premièrement, les plus précises de ces cartographies cytoarchitecturales sont basées sur des analyses histologiques *post mortem*, limitant ainsi évidemment leur champ d'application. Deuxièmement, les indices de connectivité anatomique mesurés *in vivo* par IRM de diffusion ne sont pas exempts de sources d'erreur. Celles-ci sont variées, du bruit de mesure durant l'acquisition des séquences, aux erreurs de modélisation durant la reconstruction des trajectoires des fibres nerveuses (Cloutman and Lambon Ralph, 2012). Enfin, plusieurs travaux remettent en question les résultats liés à la connectivité fonctionnelle inférée par IRMf (Cloutman and Lambon Ralph, 2012). Les origines des fluctuations spontanées du signal BOLD restent en effet méconnues et pourraient être en partie expliquées par des phénomènes non reliés à l'activité neuronale, comme les activités cardiaques ou respiratoires (Chang et al., 2009 ; van Buuren et al., 2009). La cytoarchitectonie fonctionnelle proposée ci-après pourrait permettre de s'affranchir de certaines de ces limites, par une technique de parcellisation *in vivo* et non invasive basée directement sur l'activité neuronale électrique.

8.2 Cytoarchitectonie fonctionnelle

8.2.1 Cytoarchitectonie et électrophysiologie

De très nombreux travaux montrent un lien étroit entre la cytoarchitectonie d'une aire corticale et l'activité électrophysiologique mesurée dans son voisinage, et ce, quelles que soient l'échelle étudiée et la technique utilisée, des populations neuronales (LFP, pour *local field potential*) au cortex cérébral (EEG, MEG) (voir 8.2). Ici, et

durant la suite de cette partie, la notion de cytoarchitectonie est à prendre au sens large, de la cytoarchitecture locale aux motifs de connectivité de l'aire étudiée.

L'activité électrophysiologique dépend tout d'abord de certaines propriétés biophysiques intrinsèques aux cellules neuronales (voir 2). Des valeurs spécifiques de constantes de temps membranaire, ou encore la présence de canaux ioniques non-synaptiques capables de générer des cycles réguliers de polarisation et dépolarisation membranaire, seraient nécessaires à la production des rythmes corticaux (Aumann and Prut, 2015 ; Gray and McCormick, 1996 ; Wang, 2010). Sur une échelle légèrement plus grande, il apparaît de plus que les propriétés dynamiques des signaux électrophysiologiques enregistrés dépendent de la couche corticale d'origine des populations activées (Kajikawa and Schroeder, 2011 ; Keller et al., 2014).

La nature même des neurones activés influe également directement sur le champ électrique induit. Par exemple, l'activité EEG et MEG mesurée en surface dépendrait principalement de la densité des neurones pyramidaux de la couche V, les autres types de neurones n'ayant qu'une influence limitée sur celle-ci (Figure 8.2a) (Murakami and Okada, 2006). D'autre part, certains rythmes cérébraux semblent ne pouvoir être générés seulement que par un type de neurone, ou par une configuration précise des microcircuits neuronaux. Bouyer et al. (1987) ont par exemple été parmi les premiers à montrer que le rythme β moteur ne pouvait être généré qu'au niveau d'aires corticales présentant des cellules pyramidales géantes (Figure 8.2b). Les rythmes γ surviendraient quant à eux par l'activation de boucles formées par des neurones pyramidaux et des interneurones inhibiteurs à décharge rapide (Buzsáki and Wang, 2012 ; Wang, 2010). Cette configuration architecturale particulière amènerait à la synchronisation haute fréquence des décharges neuronales, par l'interaction précise entre les potentiels post-synaptiques excitateurs, émis par les neurones pyramidaux, et inhibiteurs, induits par les interneurones (Figure 8.2c) (Salkoff et al., 2015). Enfin, l'activité électrophysiologique est également influencée par certaines caractéristiques topologiques, comme la forme du tissu cortical définissant la localisation et l'orientation des dipôles équivalents aux populations neuronales activées (voir 2.3.2). Fernández-Ruiz et al. (2013) ont par exemple montré l'influence de la

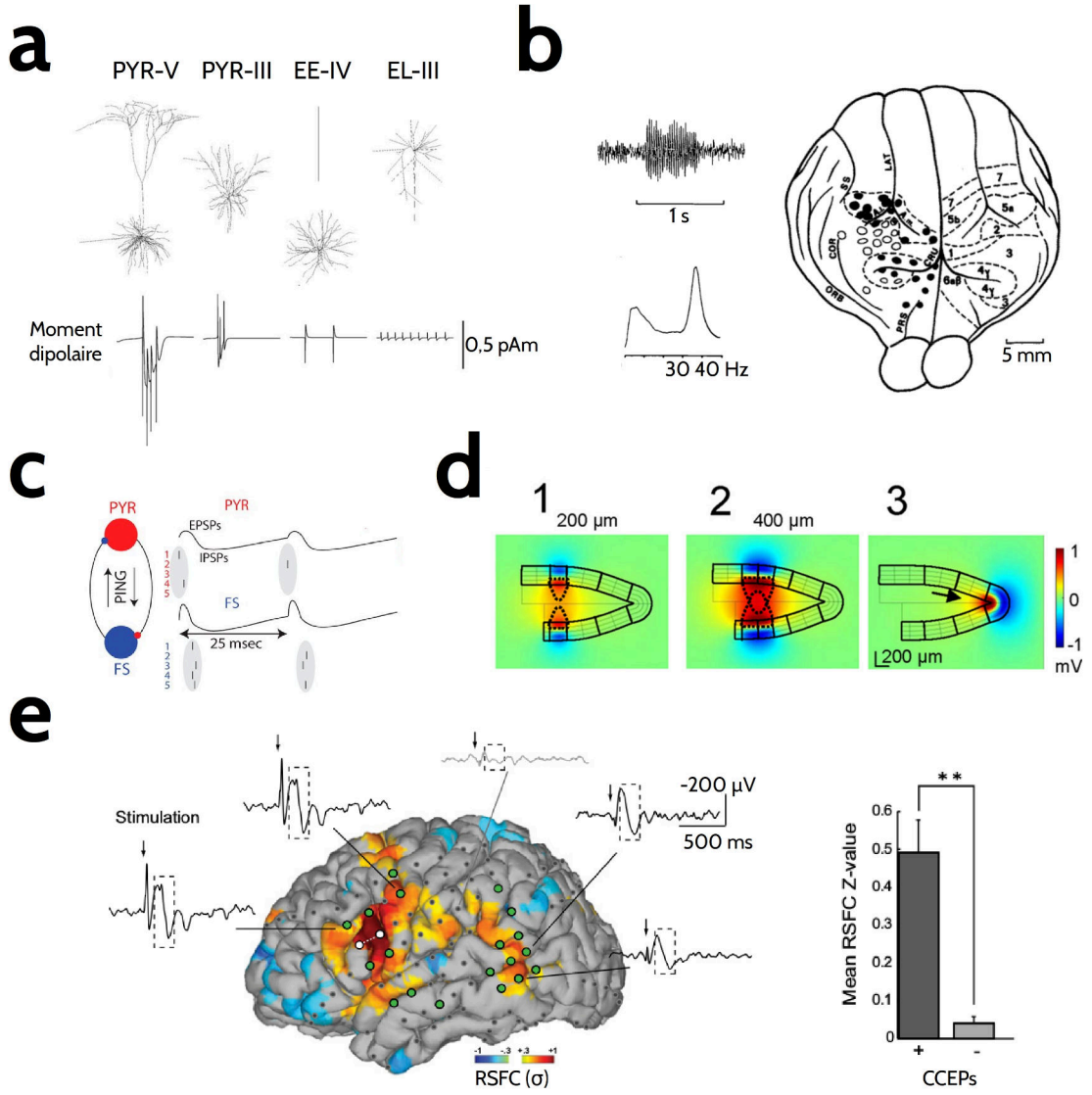


FIGURE 8.2 – **Liens entre cytoarchitectonie et électrophysiologie**. **a** : simulation mathématique de l'amplitude du courant induit par le dipôle (moment dipolaire) équivalent aux cellules pyramidales (PYR) de la couche V et III, aux cellules étoilées à épines (EE) et lisses (EL) des couches IV et III. Le moment dipolaire le plus puissant est généré par PYR-V, d'après Murakami and Okada (2006). **b** : origine du rythme β. Ces oscillations sont générées au niveau des cellules pyramidales géantes présentes dans les structures motrices, représentées ici chez le chat par des cercles noirs pleins, d'après Bouyer et al. (1987). **c** : origine du rythme γ. Ces oscillations sont produites par la synchronisation précise de boucles neuronales comprenant des cellules pyramidales et des circuits d'interneurones inhibiteurs à décharge rapide (FS, pour *fast spiking*), d'après Salkoff et al. (2015). **d** : influence de la topologie du tissu cortical sur la distribution spatiale des LFPs. La position et l'orientation spatiale des populations neuronales activées au niveau du gyrus dentelé chez le rat influent sur les courants volumiques induits, d'après Fernández-Ruiz et al. (2013). **e** : lien entre tractographie fonctionnelle et connectivité fonctionnelle. La stimulation corticale de l'aire de Broca (points blancs) induit des CCEPs au niveau d'aires distantes (points verts) connectées à celle-ci. Il apparaît que cette connectivité corrèle fortement avec la connectivité fonctionnelle inférée par IRMf de repos (RSFC), d'après Keller et al. (2011).

forme incurvée du gyrus dentelé quant à la conduction volumique des courants induits par l'activation des populations neuronales (Figure 8.2d).

À plus grande échelle, les motifs de connectivité de l'aire corticale étudiée vont également moduler les réponses électrophysioloqiques mesurées. Outre les nombreuses études menées en TMS-EEG à ce sujet (voir 7.3.1), cette propriété peut être révélée de façon élégante grâce à la tractographie fonctionnelle, notion introduite par Matsumoto et al. (2007). La tractographie fonctionnelle permet d'évaluer directement la connectivité entre deux sites corticaux de façon causale, en observant la propagation d'une perturbation induite par stimulation électrique. Elle se base pour cela sur l'observation des potentiels évoqués cortico-corticaux (CCEP), représentant l'activité neuronale évoquée par la stimulation, enregistrés de façon invasive en peropératoire par ECOG (Keller et al., 2014 ; Kunieda et al., 2015 ; Yamao et al., 2014), ou par EEG intracrânien (David et al., 2010, 2013). L'analyse des CCEPs permet alors d'inférer sur la connectivité cortico-corticale et ses caractéristiques (latence, directionalité) (David et al., 2013). Keller et al. (2011) ont de plus démontré que ce type de connectivité corrélait avec la connectivité fonctionnelle au repos telle qu'évaluée par IRMf (Figure 8.2e). Certains modèles computationnels comme les modèles causaux dynamiques (DCM) permettent également de simuler et d'évaluer les variations de la dynamique des signaux électrophysiologiques en fonction des motifs de connectivités entre aires corticales (David and Friston, 2003 ; David et al., 2006). Il apparaît notamment que les réponses EEG évoquées au sein de réseaux corticaux hiérarchiques distribués dépendent directement des motifs laminaires de connectivité (David et al., 2005). Enfin, il semblerait que l'activité électrophysiologique mesurée au niveau du scalp soit dans certains cas représentative de phénomènes macroscopiques à l'échelle du système nerveux dans sa globalité. En effet, une récente étude fait l'hypothèse que les oscillations β observées sur le cortex moteur seraient le résultat de l'activation des boucles sensorimotrices comprenant M1, S1 et les muscles, permettant ainsi le maintien des représentations motrices au niveau cortical (Aumann and Prut, 2015).

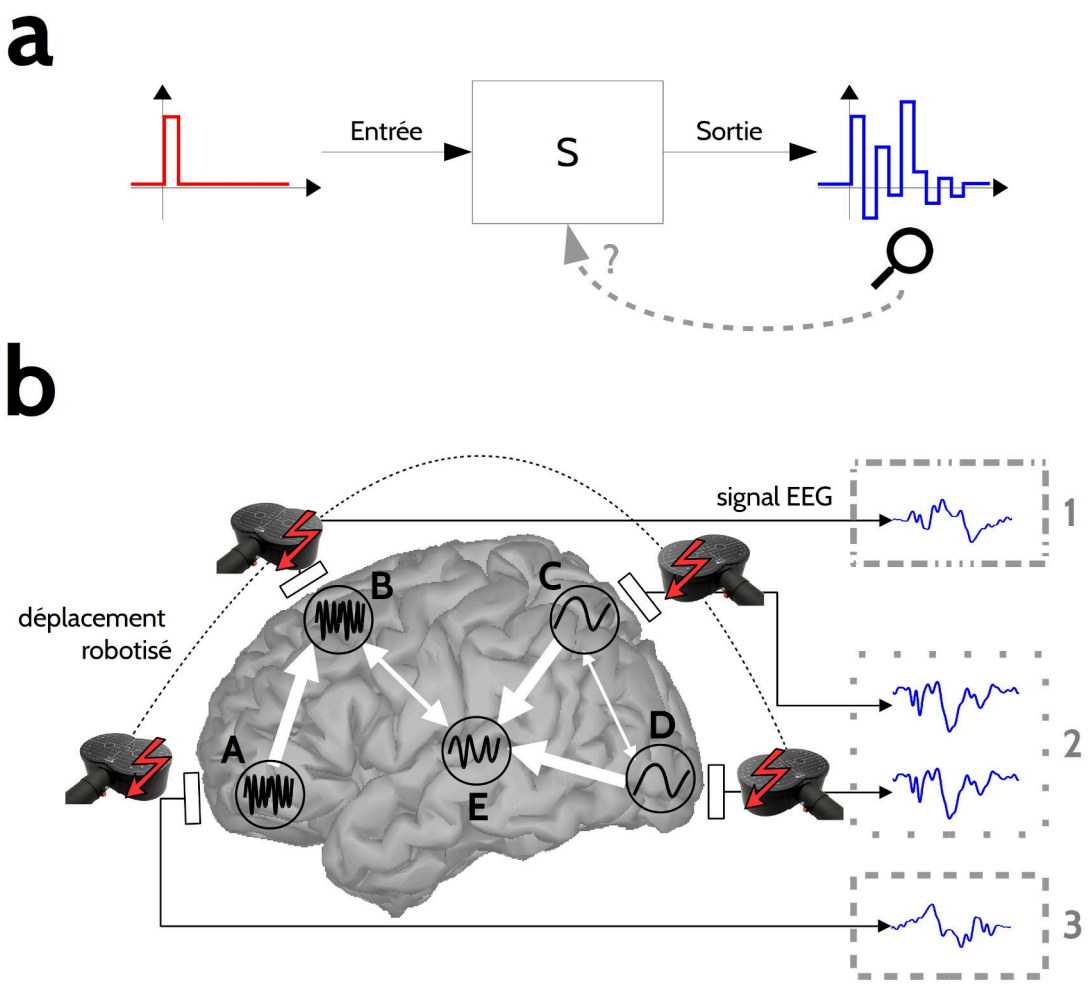


FIGURE 8.3 – **Principe général sous-tendant le concept de cytoarchitectonie fonctionnelle**. **a** : réponse impulsionnelle. Tout système linéaire S peut être caractérisé par l'étude de sa réponse impulsionnelle (signal bleu en sortie) à une brève perturbation (signal rouge en entrée). **b** : cytoarchitectonie fonctionnelle. L'analyse des propriétés dynamiques des réponses impulsionnelles des aires corticales permet de classer celles-ci. Deux aires possédant des propriétés cytoarchitecturale et de connectivité similaires (C et D) généreront des réponses impulsionnelles aux caractéristiques dynamiques proches, et seront regroupées au sein du même mode (2). La TMS joue le rôle de perturbation en entrée tandis que le signal EEG mesure la réponse en sortie.

8.2.2 Principe général

Le concept de cytoarchitectonie fonctionnelle repose sur le lien étroit décrit ci-dessus entre la cytoarchitecture d'une aire corticale et l'activité électrophysiologique générée par celle-ci. Un des meilleurs moyens d'observer ses propriétés dynamiques

est alors de mesurer la réponse impulsionnelle de l'aire étudiée. En théorie du signal, la réponse impulsionnelle se définit comme la réponse en sortie d'un système suite à une perturbation brève et soudaine (pic de Dirac) en entrée (Figure 8.3a). Dans le cas des systèmes linéaires, cette réponse permet alors de déduire de nombreuses propriétés de celui-ci (fréquence de résonance, amortissement, etc.) ainsi que de prédire sa réponse à tout autre type d'entrée (Kunt, 1980). De façon analogue, la réponse d'une aire corticale à l'impulsion TMS contient des informations pertinentes sur son excitabilité, sa connectivité et ses motifs oscillatoires intrinsèques, et donc indirectement sur la cytoarchitecture des microcircuits neuronaux la composant. Enfin, la parcellisation est rendue possible par la décomposition spatio-temporelle de ces réponses. Les principaux modes émergeant de cette décomposition regroupent alors les aires corticales partageant les mêmes propriétés dynamiques de réponse (Figure 8.3b).

8.2.3 Acquisition et traitement des signaux

L'étude présentée ici propose de valider la preuve de concept d'une telle méthodologie. Pour cela, elle propose la cartographie de régions corticales distantes et réparties de façon uniforme sur l'ensemble du cortex de façon bilatérale. L'utilisation de la TMS robotisée est critique pour la réalisation d'un tel protocole, étant donné le nombre important de cibles corticales retenues (18). Le déplacement automatique de la bobine de stimulation permet en effet la stimulation séquentielle de l'ensemble de ces cibles dans un temps raisonnable d'une demi-heure par hémisphère (Figure 8.3b). Le pipeline des traitements utilisés pour parvenir à la cartographie des dynamiques locales est détaillé de façon graphique sur les Figures 8.4 et 8.5, en complément de sa description dans la partie *Materials and methods* de l'article ci-après.

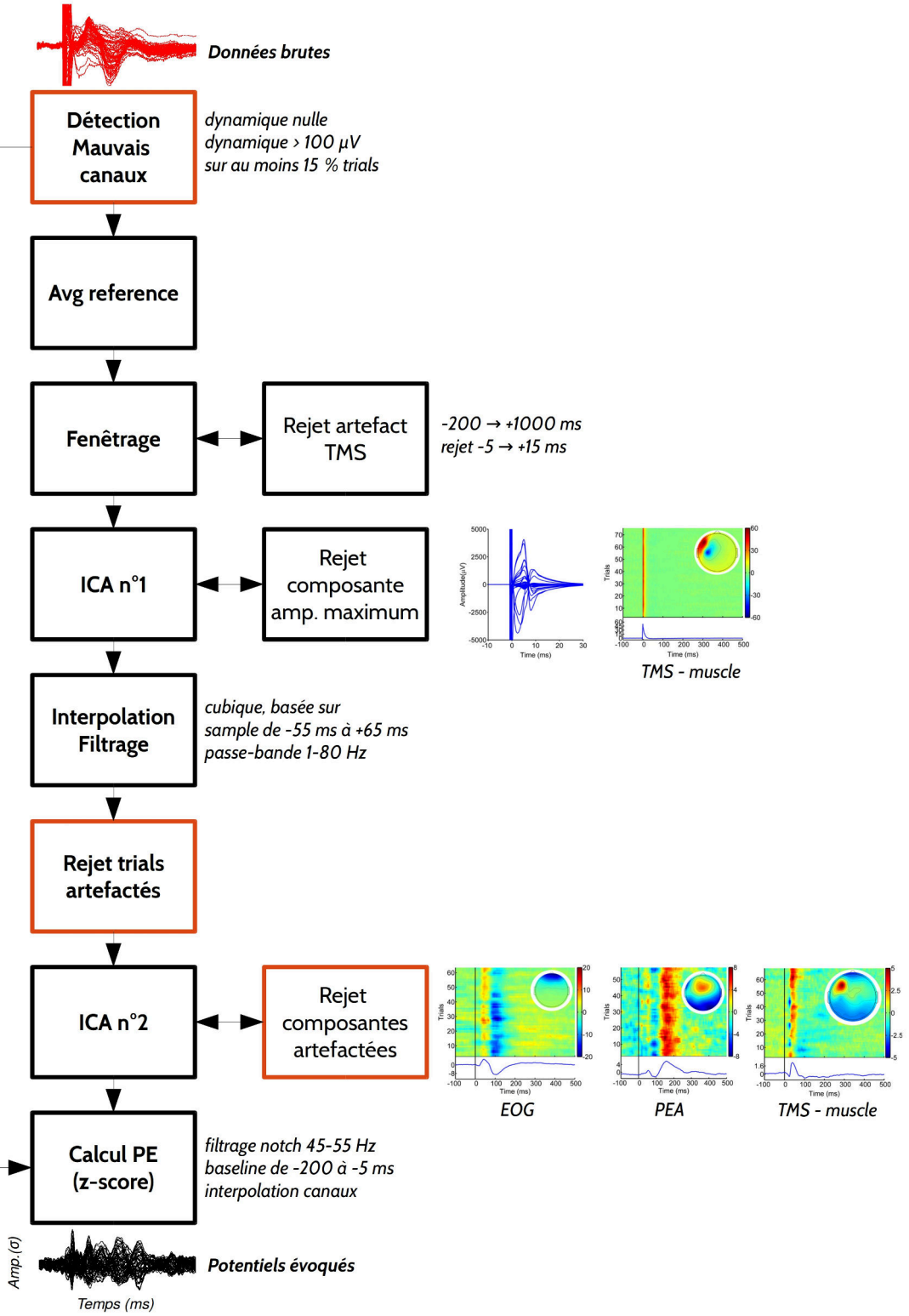


FIGURE 8.4 – **Pipeline des traitements utilisés pour l'étude de la cytoarchitectonie fonctionnelle (1)**

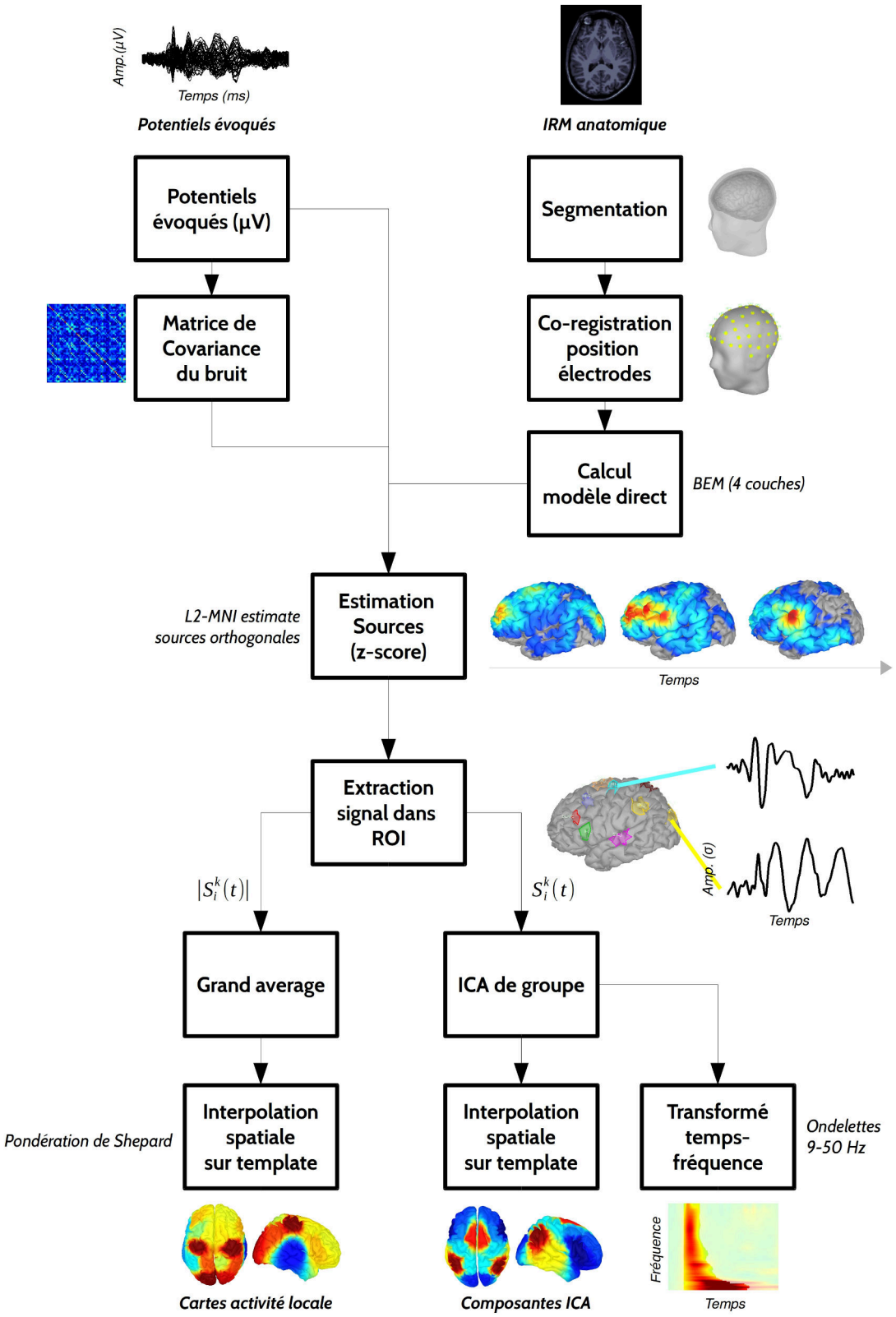


FIGURE 8.5 – **Pipeline des traitements utilisés pour l'étude de la cytoarchitectonie fonctionnelle (2)**

8.3 Résumé

Les dynamiques cérébrales observées au repos dépendent de l'interaction à grande échelle entre des populations neuronales oscillantes arrangées au sein de colonnes corticales. Si les études de cytoarchitectonie ont montré que l'organisation structurelle de ces populations diffère selon les régions corticales, les spécificités régionales de leur dynamique intrinsèque restent encore peu connues chez l'Homme. Ainsi, nous avons développé une nouvelle méthodologie ayant pour but de cartographier les propriétés dynamiques de ces microcircuits corticaux de façon non invasive, en associant la stimulation magnétique transcrânienne robotisée et l'électroencéphalographie. Nous avons enregistré les réponses évoquées par la stimulation de 18 cibles corticales couvrant l'étendue du néocortex chez 22 volontaires sains. Un pipeline de traitement des signaux a été spécialement développé afin de cartographier l'activité des source locales pour chaque cible corticale, activité montrant des différences interrégionales, mais reproductibles entre hémisphères. De plus, les signatures fonctionnelles des microcircuits corticaux ont été évaluées par la décomposition spatio-temporelle des activités des sources locales, permettant ainsi d'en faire émerger ses principaux modes. Les aires corticales partageant les mêmes propriétés dynamiques intrinsèques se regroupent alors de façon distribuée ou isolée au sein de ces différents modes, certains présentant une signature spatiale rappelant celle des réseaux de repos. Nos résultats apportent ainsi la preuve de concept de la "cytoarchitectonie fonctionnelle", qui pourrait guider la parcellisation du cortex chez l'Homme en se basant sur l'analyse de ses réponses intrinsèques aux perturbations locales. Cette méthodologie ouvre de nouvelles perspectives pour la modélisation du cerveau et la recherche de biomarqueurs physiopathologiques.

Ces travaux ont fait l'objet d'une communication écrite présentée lors de la *1st International Brain Stimulation Conference* à Singapour en mars 2015 [1] (Annexe B), ainsi que d'un article publié dans la revue *NeuroImage* en mai 2016 [2]. La version de l'article présentée dans la suite de cette partie est en tout point identique à la version publiée, à l'exception de son formatage.

[1] Harquel S., Chauvin A., Beynel L., Guyader N., Marendaz C., David O., *Mapping human cortical excitability through coupling between robotized TMS and EEG*, 1st International Brain Stimulation Conference, Brain stimulation volume 8, Issue 2, March–April 2015, pp 418–419, Singapour

[2] Harquel, S., Bacle, T., Beynel, L., Marendaz, C., Chauvin, A., David, O., 2016. *Mapping dynamical properties of cortical microcircuits using robotized TMS and EEG : Towards functional cytoarchitectonics.*
Neuroimage 135, 115–124. doi :10.1016/j.neuroimage.2016.05.009

8.4 Article 3

Mapping dynamical properties of cortical microcircuits using robotized TMS and EEG: Towards functional cytoarchitectonics

S. Harquel[a,d,*], L. Beynel[a], T. Bacle[a], C. Marendaz[a], A. Chauvin[a], O. David[b]

[a] *CNRS, Univ. Grenoble Alpes, LPNC, F-38000 Grenoble, France*
[b] *INSERM, Univ. Grenoble Alpes, CHU de Grenoble, GIN, F-38000 Grenoble, France*
[c] *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, GIPSA-Lab, F-38000 Grenoble, France*
[d] *CNRS, INSERM, Univ. Grenoble Alpes, CHU de Grenoble, IRMaGe, F-38000 Grenoble, France*

Abstract

Brain dynamics at rest depend on the large-scale interactions between oscillating cortical microcircuits arranged into macrocolumns. Cytoarchitectonic studies have shown that the structure of those microcircuits differs between cortical regions, but very little is known about interregional differences of their intrinsic dynamics at a macroscale in human. We developed here a new method aiming at mapping the dynamical properties of cortical microcircuits non-invasively using the coupling between robotized transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. We recorded the responses evoked by the stimulation of 18 cortical targets largely covering the accessible neocortex in 22 healthy volunteers. Specific data processing methods were developed to map the local source activity of each cortical target, which showed inter-regional differences with very good interhemispheric reproducibility. Functional signatures of cortical microcircuits were further studied using spatio-temporal decomposition of local source activities in order to highlight principal brain modes. The identified brain modes revealed that cortical areas with similar intrinsic dynamical properties could be distributed either locally or not, with a spatial signature that was somewhat reminiscent of resting state networks. Our results provide the proof of concept of "functional cytoarchitectonics", that would guide the parcellation of the human cortex using not only its cytoarchitecture but also its intrinsic responses to local perturbations. This opens new avenues for brain modelling and physiopathology readouts.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation, electroencephalography, cytoarchitectonics, functional neuroanatomy, cortical mapping

1. Introduction

Brain dynamics at rest depend on the large scale interactions between local oscillators that correspond to cortical microcircuits arranged into macrocolumns (Jones, 2000). Cytoarchitectonic studies have shown that the structure of those microcircuits differs between cortical regions (Brodmann, 1909 ; Economo and Koskinas, 1909), but very little is known experimentally about interregional differences of their intrinsic dynamics at a macro-scale. In animal studies, there are some data relating specific cell types or processes to specific brain oscillations, e.g. giant pyramidal cells to beta oscillations in the motor cortex of the cat (Bouyer et al., 1987) or synaptic synchrony between excitatory pyramidal neurons and inhibitory interneurons to gamma oscillations in mouse entorhinal cortical slices (Salkoff et al., 2015). In humans, indirect evidence between brain dynamics and cytoarchitectonics from post-hoc correlation analysis of cortical maps has been suggested from analysis of resting state functional MRI spectral properties (Song et al., 2014). A significant association between cytoarchitectonic features of human cortical organization, in particular the size of layer 3 neurons, and whole-brain cortico-cortical connectivity has been recently identified, and suggests existing relationships between microscale cytoarchitectonics and macroscale connectomics (Heuvel et al., 2015). Because knowing how cytoarchitectonics influence brain dynamics is of outmost importance to increase our understanding of brain functioning, for example by developing more biologically grounded neuronal models in silico (Roy et al., 2014), we develop here a new experimental method using transcranial magnetic stimulation (TMS) to map the dynamical properties of human local cortical microcircuits non invasively. We mainly assume that the dynamical properties of neuronal responses to direct local perturbations depend on the way neurons are interconnected within cortical macrocolumns, i.e. local cytoarchitecture, and beyond, i.e. interregional laminar pattern of connections (Crick and Koch, 1998). Operationally, we propose that spatio-temporal decoding of local responses to distributed focal brain stimulations may give rise to the possibility of studying functional cytoarchitectonics, that is the study of intrinsic dynamics of cortical microcircuits in vivo.

TMS consists of the generation of a transient magnetic field by a coil placed over the scalp, which induces electrical currents on the cortical surface (Wassermann and

*Corresponding author. Laboratoire de Psychologie et de Neurocognition, CNRS UMR 5105. Université Pierre Mendes France, BSHM. BP47, 38040 Grenoble Cedex 9, France. Tel: +334 76 82 58 91. Mail: sylvain.harquel@upmf-grenoble.fr. Webpage: http://webcom.upmf-grenoble.fr/LPNC/Sylvain-Harquel

Epstein, 2012) that activate responsive neurons (Mueller et al., 2014). Originally designed in order to better understand the actual effect of TMS and repetitive TMS on the ongoing neural activity, the coupling between TMS and electroencephalography (EEG) has recently given new insights regarding the nature and the properties of both the local neuronal microcircuits as well as their long-range connectivity (Miniussi and Thut, 2009 ; Gosseries et al., 2015 ; Bortoletto et al., 2015). These features can be assessed by the study of TMS evoked potentials (TEPs) (Ilmoniemi et al., 1997 ; Lioumis et al., 2009 ; Casarotto et al., 2010). TMS-EEG coupling also allows to study local and distributed brain oscillations at rest (Rosanova et al., 2009) or during sensorimotor (Fuggetta et al., 2005 ; Löfberg et al., 2013 ; Picazio et al., 2014) or cognitive tasks (Mattavelli et al., 2013 ; Rogasch and Fitzgerald, 2013 ; Vernet et al., 2015). TEPs were recorded over a large diversity of cortical areas including M1, frontal, parietal, and occipital lobes. As expected from the heterogeneity of cortical microcircuits and long range connectivity, TEPs showed distributed spatio-temporal patterns specific to each stimulated area, in terms of both spectral and spatial signatures (Rosanova et al., 2009 ; Cona et al., 2011 ; Thut et al., 2011). However, existing literature suffers from the diversity of the TMS parameters and of the EEG signal processing methods employed, which prevents any accurate understanding of the spatial organization of local cortical microcircuits' properties amongst cortical regions.

In this study, we fully revisited the methods required to obtain an accurate mapping of dynamical properties of local microcircuits. Our methodology was based on the coupling of EEG recordings with neuronavigated and robotized TMS. Robotized TMS was critical because it allowed the automatic and precise positioning of the coil over a series of cortical targets (Ginhoux et al., 2013), thereby making possible the stimulation of a large number of cortical targets within a unique recording session. EEG processing methods were developed to estimate the early components of cortical current densities generating TEPs, locally for each cortical target, leading to a local source activity (LSA) map. Further spatial clustering on time-frequency properties of such local source activity was finally used to estimate the main cortical modes supposedly generated by the regional differences in cytoarchitecture and local microcircuitry.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

This study was approved by the ethical committee of Grenoble University Hospital (ID RCB: 2013-A01734-41), and registered on ClinicalTrials.gov (number NCT02168413). Twenty-two French native-speaker healthy volunteers (14 males, aged 29.6 ± 10.1 years old) gave their written consent prior to the experiment and received payment for their participation. None of them had either history of psychiatric or neurological disorders, or history of alcohol or substance abuse. They were free of any medicinal treatment likely to modulate their cortical excitability levels.

2.2. Acquisition parameters

Protocol design

MRI and TMS acquisitions were performed at IRMaGe MRI and Neurophysiology facilities (Grenoble, France). First, cerebral anatomical T1-weighted MRIs were acquired at 3T (Achieva 3.0T TX, Philips, Netherlands). The subjects were then prepared for the TMS-EEG experiment (EEG cap mounting), while their MRI were being processed in order to define the cortical targets. A co-registration step, necessary for the neuronavigation system, was performed. The resting motor threshold (rMT) was assessed during a classical motor CE session (see below). Finally, one TMS-EEG mapping session per hemisphere was performed (30 min each), separated by a 15 min break. The order of the stimulated hemispheres was counterbalanced between subjects.

TMS parameters

Biphasic TMS pulses were delivered on a posterior to anterior direction using a Magpro Cool B65-RO butterfly coil (MagVenture A/S, Denmark) plugged in a MagPro x100 TMS stimulator (MagVenture A/S, Denmark), and guided by a Localite neuronavigation system (Localite GmbH, Germany). The coil was handled automatically using a TMS-robot (Axilum Robotics, France). The rMT was assessed on the position eliciting the greatest motor evoked potential (MEP) on the contralateral first dorsal inter-osseous muscle. The MEPs were recorded using a Dantec Keypoint portable EMG recording system (Natus Medical Inc., USA). Using the threshold hunting method (Awiszus, 2003), the rMT was defined as the stimulation intensity that evoked a 50 μV MEP with a 50% probability.

Both hemispheres were symmetrically stimulated. TMS-EEG mapping of a single hemisphere was performed in one session by recording the EEG activity evoked by the

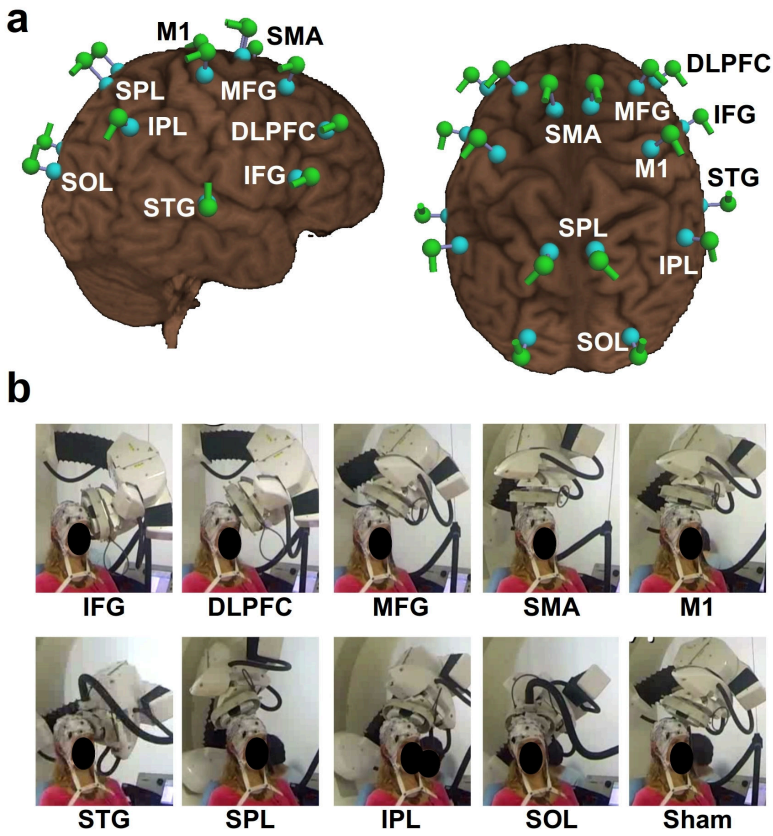


Figure 1: **Cortical mapping procedure**. **a**: cortical targets used for the mapping procedure. Entry points and coil orientations are shown in green; cortical targets are in blue. Targets are symmetrically distributed on both hemispheres. **b**: robotized sequence of stimulations. The snapshots show the position of the robotized arm throughout the mapping procedure of the left hemisphere, from the anterior to the posterior sites. Snapshots are sorted into time order from top left to bottom right, except for Sham condition performed above M1 in this example (see main text).

successive stimulation of 9 cortical targets defined in the standard Montreal Neurological Institute referential ([± x y z] in mm). The coil followed a predefined robotized sequence of stimulation, going from the anterior to the posterior parts of the brain (Figure 1): inferior frontal gyrus (IFG, [60 24 13]), dorso lateral prefrontal cortex (DLPFC, [42 42 30]), middle frontal gyrus (MFG, [±34 14 62]), anterior part of the supplementary motor area (SMA, [±6 8 72]), primary motor cortex (M1, [±36 -33 64]), superior temporal gyrus (STG, [±67 -23 10]), superior parietal lobule (SPL, [±8 -62 70]), inferior parietal lobule (IPL, [±53 -52 51]), and superior occipital lobe (SOL, [±25 -87 33]). The

target coordinates were projected back on each subject's individual anatomy using the inverse spatial transform given by the MRI normalization procedure of SPM8 software (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm8). The coil was placed on a posterior to anterior direction, with an angle of 45 ° to the nasion-inion axis, except for M1 (perpendicular to the primary motor gyrus), SMA (5°), STG and SOL (perpendicular to the axial plane). These angles were used according to the mechanical constrains introduced by robot's motion, while keeping standard coil orientations used in the literature if possible (Janssen et al., 2015). The sham condition consisted of stimulating 3 to 5 cm above one of the cortical targets (randomly distributed between subjects) at the highest intensity used within each subject (see below), in order to produce a click sound of maximum intensity. Each cortical target was stimulated during 2 min 30 s at instantaneous frequency around 0.5-0.7 Hz in a random manner, so that no phase effect could build up as demonstrated by others on corticospinal excitability (van de Ruit et al., 2014). This led to an average number of 90 trials per stimulation point. The intensity was fixed at 120% of rMT, and adjusted according to the scalp-cortex distance measured from subject's anatomical MRI using the Stokes formula (Stokes et al., 2005, 2007). During each stimulation sequence, the subject was told to relax (resting state) and to stare at a black cross located on the opposite wall. Subjects were also listening to white noise through active noise cancellation intra-auricular earphones (Bose QC 20, USA) in order to limit the influence of the auditory processing of the TMS click on the ongoing EEG activity. The sound level was adjusted individually to each subject, until the TMS click delivered at 95% of the stimulator output became barely audible. A thin layer of soft plastic was placed on the coil surface in order to limit both sensory and auditory feedbacks to the subject.

EEG acquisition

EEG was recorded using a 64 channels TMS compatible system (BrainAmp DC amplifiers and BrainCap EEG cap, Brain Products GmbH, Germany). The EEG cap was placed at the beginning of the experiment following the 10-20 standard system. Electrooculogram of the right eye was recorded using one of the 64 electrodes. The electrode impedances were adjusted and kept under 5 kOhms using conduction gel. The impedance levels were checked and corrected if needed before the two TMS-EEG sessions. The signal was recorded using the amplifier in DC mode, filtered using a 500 Hz anti-aliasing low-pass filter, and finally digitized at 1 kHz sampling frequency. Electrode Fz was used as reference during the recording. The channel coordinates relative to the

subject's scalp were measured at the end of the experiment using the neuronavigation system.

2.3. EEG processing

EEG signals were processed using Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011) and Brainstorm 3 (Tadel et al., 2011) softwares, and other custom scripts written in Matlab (The MathWorks Inc., USA).

Preprocessing

EEG signals were pre-processed semi-automatically based on the methodology described in Rogasch et al. (2014), for each condition (18 targets and 1 sham) and each subject. First, the channels showing electrical noise (flat signal or peak-to-peak amplitude superior to 100 μV) spanning more than 15% of the trials were discarded from the analysis (on average, 1.53±2.08 channels per condition). EEG signals were then epoched around the TMS pulse, using a -200 to +1000 ms time window of interest. TMS artifacts were discarded by cutting out the -5 to +15 ms period surrounding the TMS pulses. Two rounds of independent component analysis (ICA) were then applied in order to remove noise remaining in the signal. The first ICA suppressed the muscle artifacts, while the second aimed at removing the decay artifact, ocular activity, auditory-evoked potentials and other noise-related artifacts (Rogasch et al., 2014). Before the second ICA, the signal was spline interpolated over the -5 to +15ms period, band-pass filtered (1-80 Hz), re-referenced using the average reference, and cleaned from bad trials (leading to a mean of 77.7±7.2 trials left per condition). The ocular components were automatically identified using a threshold of 0.7 on the correlation product ρ between the spatial topographies of the components and a template of typical horizontal eye movements and blinks build from our own database by averaging over subjects. Other artifact components (decay, auditory-evoked potentials and other noises) were detected by thresholding the z-score (above 4) of their mean activity against the prestimulus period, and by visual inspection. On average, 19.2 (±7.7) components were removed from the signal. Cleaned EEG time series were reconstructed using the remaining components and any isolated channel still showing remaining noise was discarded from further analysis. Time series of rejected channels were finally inferred using the activity averaged over their neighboring channels.

TMS evoked potentials (TEPs)

TEPs were computed for each condition and subject by averaging over trials, using a baseline normalization (z-scoring) over the -200 to -5 ms period. The grand average TEP was obtained for each TMS target by averaging across subjects.

TEP source reconstruction

TEP source reconstruction was performed following the default procedure proposed in Brainstorm 3 software (Tadel et al., 2011). First, the cortex and head meshes (15000 and 10000 vertices respectively) of each individual were generated using the automated MRI segmentation routine of FreeSurfer (Reuter et al., 2012). The locations of EEG electrodes were co-registered on each subject's anatomical MRI. The forward model was then computed using the symmetric Boundary Element Method developed in the openMEEG freeware, using default values for conductivity and layer thickness (Gramfort et al., 2010). The full noise covariance matrix was then computed for each subject using the temporal concatenation of the baseline periods of all conditions. Sources were distributed orthogonally to the cortical surface and their amplitudes were estimated using the default values of the Brainstorm implementation of the whitened and depth-weighted linear L2-minimum norm solution. The source amplitudes were finally normalized (z-score against pre-stimulation baseline).

Local source activity maps

The LSA map was constructed in order to represent the cortical response to TMS within the region of interest (ROI) centred on each target, for all the 18 stimulated sites simultaneously (Figure 2). ROIs were created on each individual anatomy using a mean spatial extent of 10 cm2, covering about 50-60 vertices of cortical mesh. The LSA time series of ROI i and subject k, S_i^k, was obtained by extracting the first mode of the principal component analysis decomposition of the source time series evoked by the stimulation of the corresponding stimulation target over all the vertices within ROI i. This corresponds to a single LSA time series per ROI. For display purposes, the LSA map was created by projecting back the group average (grand average of absolute values) of LSA time series of each ROI on a canonical brain (using Colin27 template). LSA values were interpolated in between ROIs using the Shepard's weighting of 3D nearest-neighbor interpolation in order to assign a LSA value to every node of the cortical mesh.

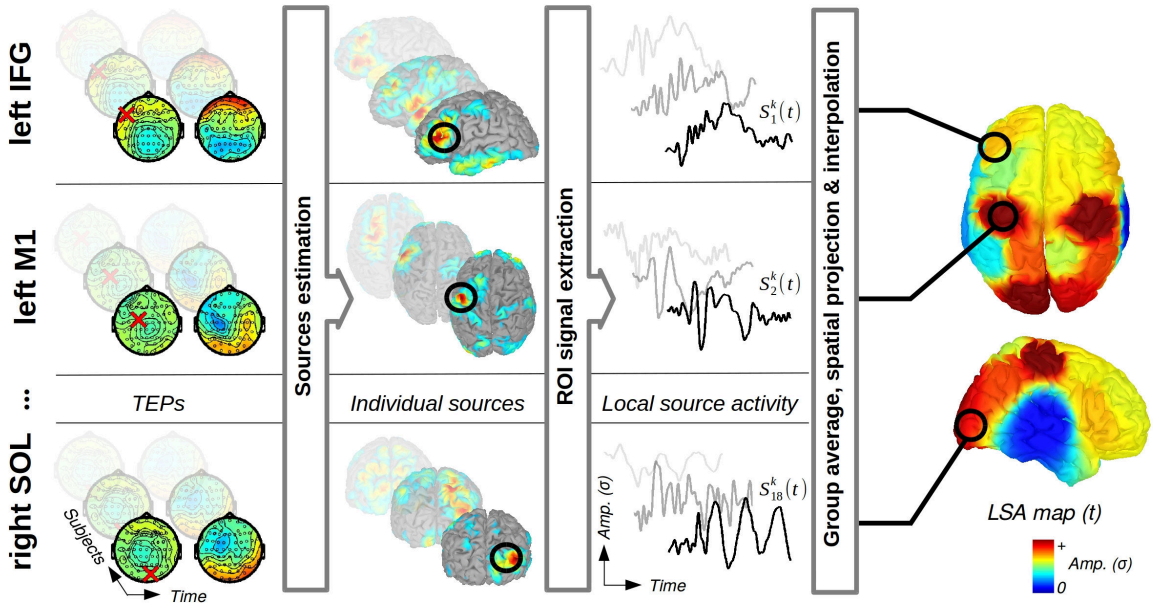


Figure 2: **Generation of the LSA map**. Sources of TEPs to each stimulated region (red cross) are first estimated. Local cortical responses (LSA time series S_i^k) are then inferred from source time series averaged from ROIs centered on each cortical target (black circles). The LSA map is finally generated using spatial interpolation of the group average (grand average of absolute values) of LSA time series.

LSA mode analysis

In order to attempt to connect LSA responses to underlying cytoarchitectonic properties through the identification of brain modes, we proceeded to a group ICA analysis. We assumed here that the neuronal populations participating to the same modes show the same dynamical signatures because of shared cytoarchitectonics. The group ICA was performed on the LSA time series S_i^k of each ROI i and subject k on the TEP period of interest (from -50 to +400 ms). Here, we assumed no interhemispheric differences, and thus considered the left and right LSA responses as a repeated measurement of the same process. The LSA group (over subjects and hemispheres) ICA was performed after the concatenation of LSA matrices along the temporal dimension (Calhoun et al., 2009), leading to a group LSA matrix M, where $M_i = [S_i^1 \dots S_i^k \dots S_i^K]$. M is of size $[L/2\ 2N\ K]$, where L is the number of targets (18), N the number of time bins and K the number of subjects (22). The matrix M was thus decomposed into $L/2$ (9) independent components (data dimension) using the logistic infomax ICA algorithm

(Bell and Sejnowski, 1995) with the natural gradient feature from Amari, Cichocki Yang (Delorme and Makeig, 2004). The dynamical signature of each component in each individual was finally assessed by means of its time/frequency (TF) decomposition obtained using Morlet wavelet transform between 9 and 50 Hz (window width of 7 cycles, 0.5 Hz bandwidth). Individual TF maps were normalized (z-score against baseline) and averaged across subjects. The output of the LSA mode analysis results are maps showing ROIs sharing common neuronal signatures, as exemplified by their time frequency decomposition.

Statistics

Significant spatial differences in the LSA map across stimulated areas were assessed over time using the Skillings-Mack test (Chatfield and Mander, 2009). This test is derived from the Friedman test (non-parametric equivalent of the repeated measures ANOVA test) and can handle missing data. Because the same test was run at every time sample, p-values were temporally corrected: Differences were considered as significant at $p<0.05$ for at least 20 consecutive time bins (Blair and Karniski, 1993 ; Carota et al., 2009). The between subjects variability and the reproducibility of the LSA map was estimated over time by computing Spearman correlations between the LSA map obtained with all the 22 subjects, and LSA maps obtained with random subsets of subjects. 100 maps were computed for each time sample and each random subsets containing from 5 to 20 subjects. Statistical dependences between LSA and other experimental values were computed using Spearman correlations. Statistical significance of TF maps of ICA components was obtained using paired comparisons against baseline. A non-parametric Wilcoxon test was performed per time-frequency bin, and the resulting p-values were spatio-temporally corrected. Differences were considered as significant at $p<0.05$ for at least 20 consecutive time bins and 3 adjacent frequencies (tiles of 20 ms x 1.5 Hz).

3. Results

Most of the subjects went through the entire mapping procedure without any major issue at an intensity of 120% of rMT. However, three subjects reported painful sensations during the stimulation of IFG and STG. Stimulation intensity was then lowered down (minimum of 105% of rMT) for those three subjects when targeting IFG and STG. The TMS pulses still remained painful for one subject thus the experiment was stopped.

In addition, one subject experienced drowsiness during the stimulation of some targets, which made the corresponding data not useable. In summary, we did not process the data of these four subjects for left IFG, of two subjects for left and right STG, and of one subject for left and right IPL, left and right SOL, right IFG, right DLPFC, right SMA, and right M1.

3.1. TMS evoked potential

Figure 3 summarizes the different preprocessing steps used to estimate the TEPs. Figure 4 shows grand-average TEPs for the stimulation of the left hemisphere, the TEPs corresponding to the right hemisphere being very similar though mirrored along the interhemispheric axis. The sham condition did not show any significant activity, which suggests that the responses observed for real stimulations were not due to confounding auditory responses to TMS clicks. The earliest components (<60 ms) were rather focal under the target, indicating the activation of local neuronal populations. The largest activity within this period was generated by the stimulation of M1 (P30 component). In opposite, IPL was the least activated area, showing no activity pattern above baseline level. Larger amplitude responses could be observed after 60 ms for each condition, peaking around 100, 200 and 280 ms. Whereas the 100 and 280 ms components were essentially generated after the stimulation of MFG and parieto-occipital areas, and of IFG, DLPFC and STG respectively, the 200 ms central component could be observed in nearly all the conditions. Although being potentially contaminated with auditory or somatosensory confounds (see Discussion below), these late components could reveal the level of efferent connectivity of each stimulated area. In particular, the stimulation of the DLPFC, IFG and STG, which are three cortical areas highly involved in inhibitory circuits and language processing respectively, generated the largest and longest activity (up to 340 ms). In contrast, M1 stimulation led to the smallest late response, possibly due to the lesser proportion of cortico-cortical efferents.

3.2. Local source activity

Figure 5 shows the group average of LSA time series, i.e. the local cortical response to TMS within all stimulated areas. In most ROIs, LSA went back to baseline after 250 ms and reached its maximum amplitude in the earliest components (Figure 5A). Each ROI had its own temporal pattern of response to TMS that differed significantly from sham condition. The local response differed significantly across the 18 sites within all the period of interest [-50, 400 ms], except for 3 periods ranging from 49 to 53 ms, from

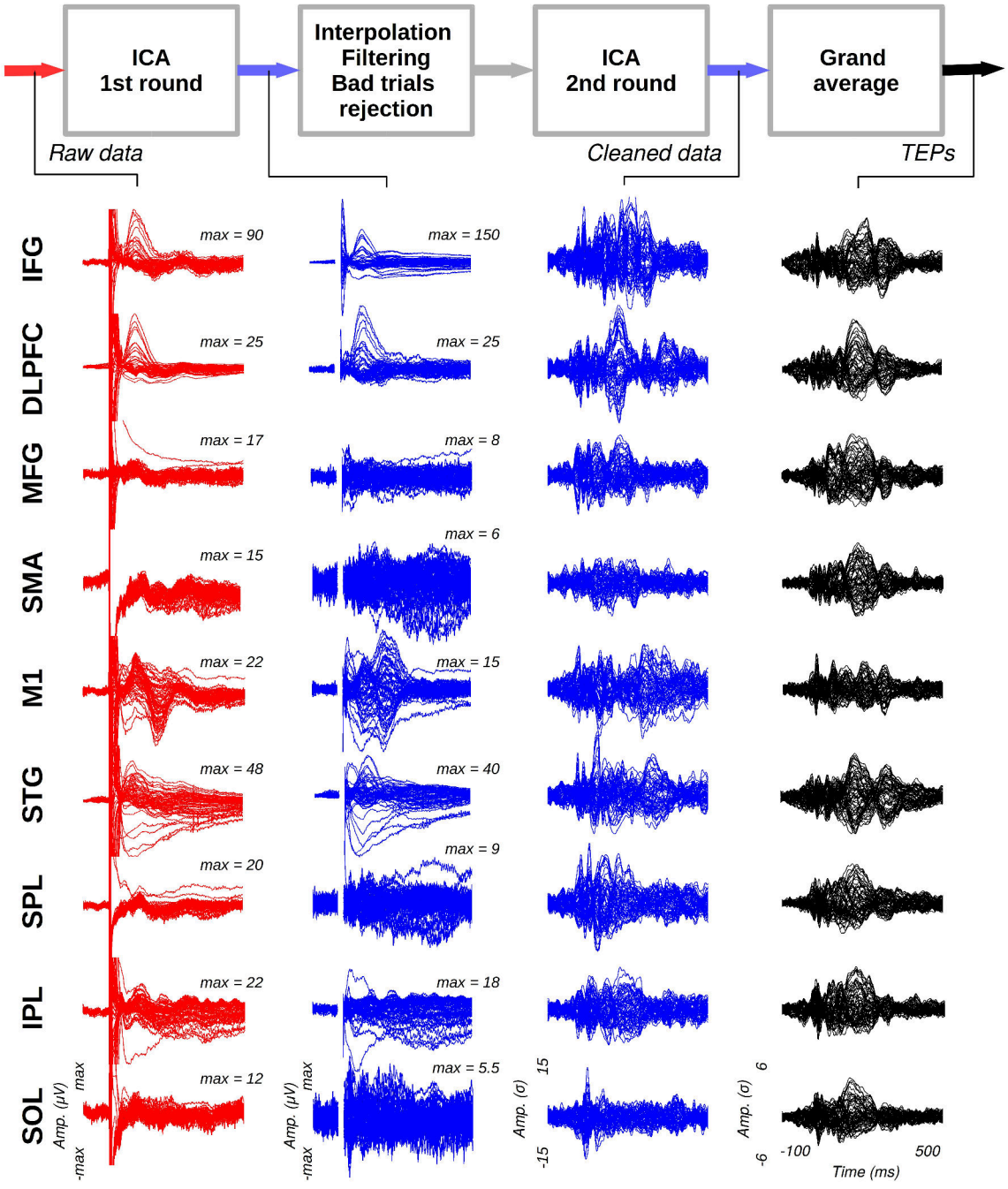


Figure 3: **EEG preprocessing steps of the procedure** proposed in Rogasch et al. (2014). Signals are displayed using a butterfly view for all channels and for all left stimulation sites. Raw (red) and cleaned (blue) data come from a typical subject. Grand average TEPs (black) correspond to the average of TEPs across subjects. Note that the amplitude scale is varying between the two first columns to optimize the display.

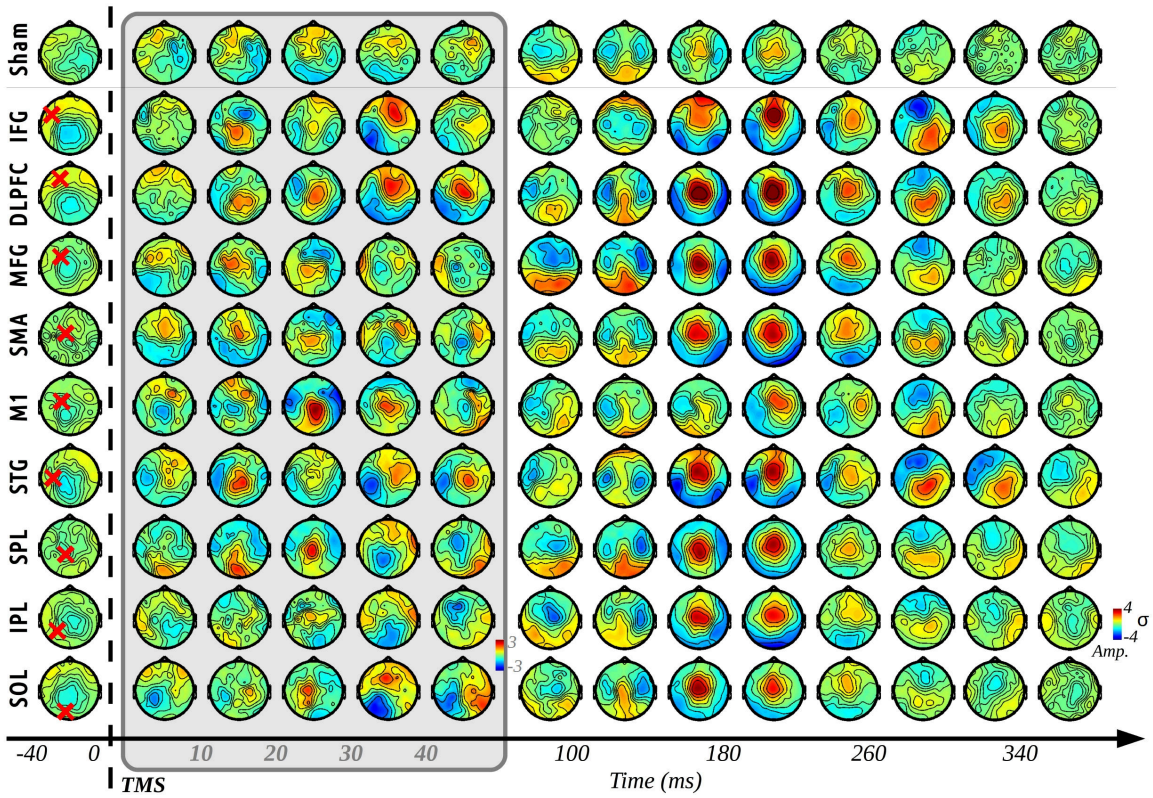


Figure 4: **Grand-average TEPs for the stimulation of the left hemisphere**. The grey insert emphasizes the earliest components. The z-score colorbar limits are -3 to +3 within this period. Topographies were obtained by averaging TEPs within a 40 ms time window (10 ms in grey insert). Red crosses on the left column indicate the stimulation sites.

104 to 121 ms, and from 164 to 174 ms. Besides, the LSA map appeared to be symmetric during all the analysis window (Figure 5B), as no significant difference between right and left hemispheres activation levels could be found. The only significant asymmetry could be observed in SOL around 70 ms. M1 and SOL were the two first areas to respond at 30 ms, followed by SMA and MFG at 45 and 70 ms, the frontal and temporal areas (IFG, DLPFC, and STG) being activated later. The IPL was the least activated area throughout all the period of interest. Finally, the LSA map appeared to be highly reproducible within all the period of interest for groups of at least 18 subjects ($\rho = 0.90 \pm 0.04$), while a good correlation score ($\rho = 0.75 \pm 0.08$) can still be achieved for groups of at least 12 subjects. The reproducibility however varied across time bins, two of the three non-significant periods (from 104 to 121ms, and from 164 to 174ms) being also the most variable and least reproducible periods ($\rho = 0.77 \pm 0.12$ and $\rho = 0.55 \pm 0.18$ for group of

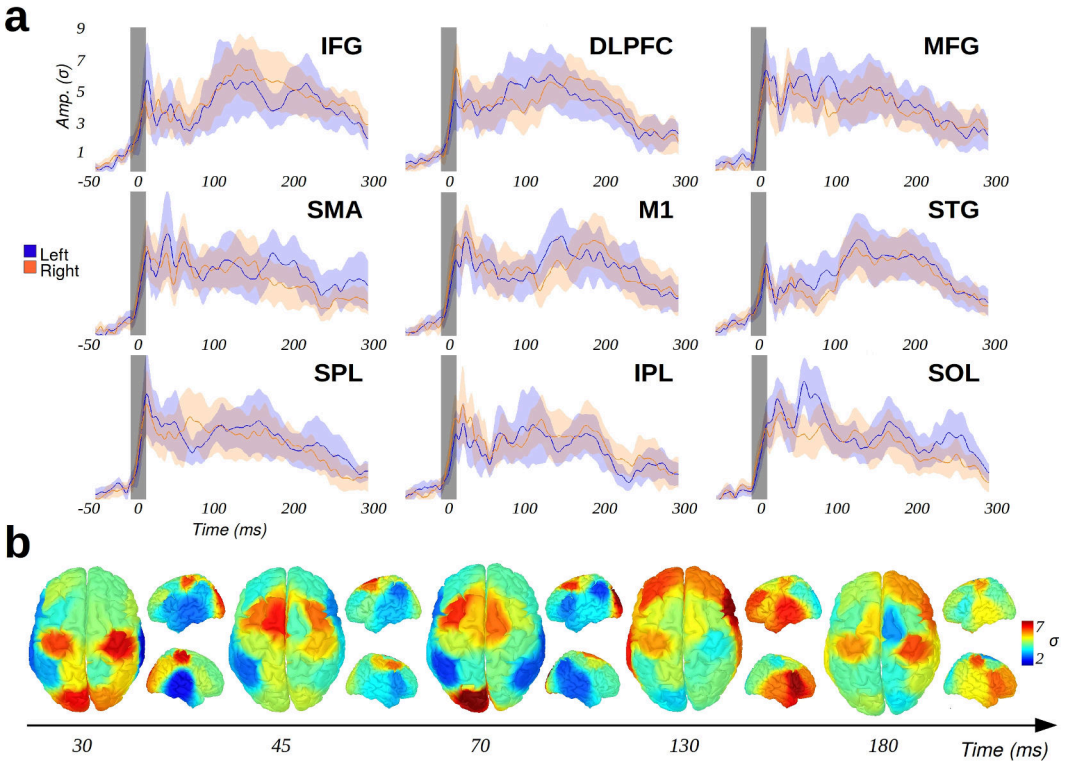


Figure 5: **Group average of LSA time series**. **a**: group average (grand average of absolute values) of LSA time series for each region of interest. Colored areas represent the 95% confidence intervals. The grey bar indicates the -5 to +15 ms interpolation period due to the TMS artefact. **b**: LSA map generated for the 5 time periods presenting the highest overall activity.

18 and 12 subjects respectively).

A group ICA on LSA time series was performed in order to detect cortical regions sharing common neuronal signatures, i.e. cortical modes (Figure 6). The temporal signature of each component was decomposed in the time-frequency domain using a wavelet transform in order to indicate their main frequencies. Interestingly, we could identify networks composed of several cortical areas for the majority of the components. Different fronto-parietal networks composed the components #3, 8 and 9, while a temporo-parietal cluster was found in component #1. The other components showed other networks mainly weighted by one area (component #2: DLPFC; component #4: IFG; component #5: M1; component #6: SOL), and component #7 was only composed of the SPL. Each component had a specific dynamical signature, showing a mixture of

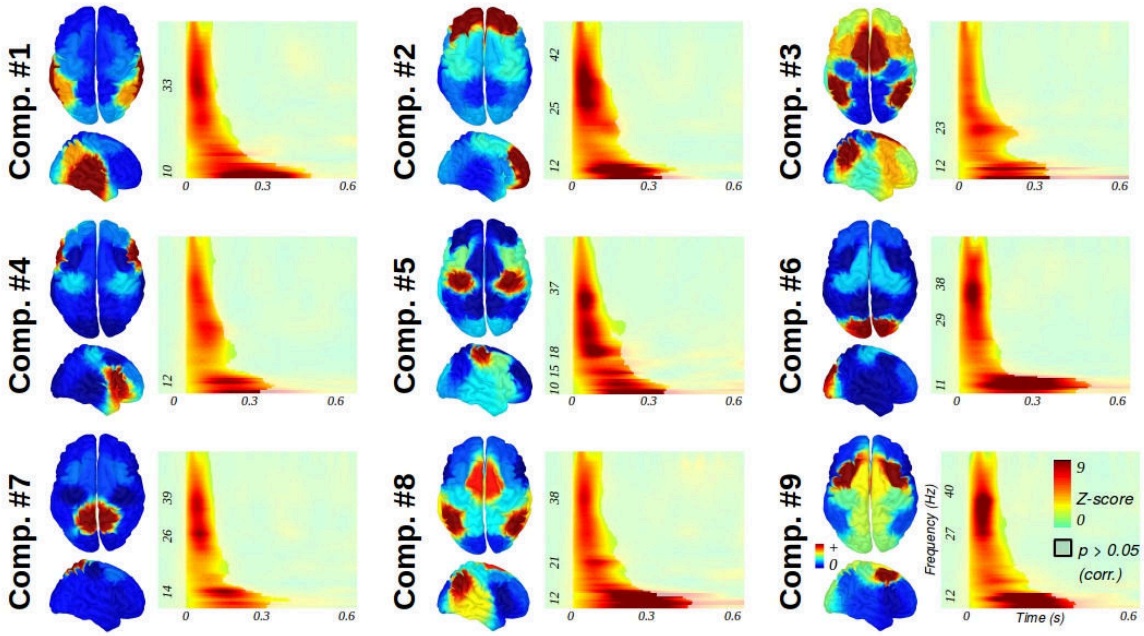


Figure 6: **LSA modes identified from the components of a group ICA**. Components were sorted by the amount of explained variance in descending order. Their topography is shown on the left, and their time-frequency profile on the right. Frequency bands corresponding to local maxima of power are indicated on the y axis.

responses in the low and high frequency bands. The most powerful and sustained alpha rhythm activation was found in component #6 involving the occipital lobe (9-12 Hz, from 50 to 500 ms after stimulation onset). Alpha oscillations were also prominent in components #1, 2, 8 and 9, all involving occipital or parietal areas in various proportions. Networks composed of motor areas (M1 and SMA) presented beta oscillations between 15 and 30 Hz at the 100-250 ms latency (components #3, 5 and 8). Finally, low gamma oscillations (30-50 Hz) could be found around 100 ms after stimulation onset on several components (#1, 2, 6-9). The highest frequencies were found in components #2 and 9, mainly representing frontal areas (DLPFC and MFG respectively).

4. Discussion

We developed here the first attempt to broadly map the intrinsic dynamical properties of human cortical microcircuits. Our results are promising because homologous regions shared common properties and distinct neurodynamical responses were obtained in different regions, in particular along the anterior-posterior axis regarding high

EEG frequencies. Under the assumption that impulse responses of local microcircuits are a proxy of their underlying cytoarchitecture, we suggest that our study paves the way to functional cytoarchitectonics, where one could envisage to proceed to the functional parcellation of the human brain using active probing of intrinsic cortical dynamics. Though our approach still suffers from technical limitations discussed below, and will remain limited in healthy subjects to the superficial cerebral cortex, it complements current approaches based on structural and resting state functional MRI because of its different neurodynamical content.

4.1. Limitations of the study

Nowadays, there is still a lack of fully data-driven and automatic pipelines for processing EEG data recorded during TMS. In this study, we used one of the latest methodology described in the literature. Rogasch et al. (2014) recommended the use of two rounds of ICA in order to filter out artifactual signals. Even if we developed some functions for automatically choosing the components to be rejected, there is still a need for a visual inspection of each of the remaining components. This step has to be eliminated in the future because it is time-consuming and introduces expert-dependent variability.

Auditory and somatosensory evoked potentials due to the sensory feedback of the scalp muscle contractions might also have partly influenced the recorded EEG activity. In principle, the TEP component at 200 ms could reflect the presence of such unwanted responses, regarding its overall latency and topography (Rogasch et al., 2014). However, several strong arguments are in favor of their minimized influence. First, from results not shown in this report, we did not find any correlation between the intensity of stimulation, which is directly linked to the power of both the click sound and the induced muscle twitch, and the amplitude of this component, which should be large in case of purely auditory or sensorimotor artifacts (Hegerl and Juckel, 1993). Second, this component has already been found and discussed in numerous studies in TMS-EEG (Braack et al., 2013 ; Chung et al., 2015). It has been shown to reflect a consistent aftereffect of the stimulation rather than a pure auditory or somatosensory artifact. Finally, such components have also been found in intracranial cortico-cortical evoked potentials after direct electrical stimulation of various areas (Keller et al., 2014). They could thus mainly reflect the activation of remote cortical and sub-cortical areas connected to the stimulation site.

A final limitation of our work lies in the way we defined the ROIs, i.e. simply by considering the regions around the targets used by the neuronavigation system. New op-

timized methods for modelling the electrical field induced by TMS (Thielscher et al., 2011) could be used in the future to define ROIs in a more accurate way according to excitation threshold. Furthermore, accurate biophysical modelling could also improve the tuning of stimulation intensity across sites that would then be based not only on scalp-cortex distances (Stokes et al., 2007; 2005) but also on the actual individual anatomy.

4.2. Functional cytoarchitectonics

The mode analysis of LSA time series identified networks sharing intrinsic dynamical signatures in response to TMS single pulses: parietal-temporal, parietal-occipital, frontal, or motor. Parietal-occipital networks showed a resonant frequency in the alpha band, whereas the motor cortex mainly oscillated in the beta band. In healthy conditions, our methodology could be further developed as a functional cytoarchitectonic approach, that is a new non-invasive way to parcel the human superficial cerebral cortex on the basis of the dynamics of its local neuronal circuits' response. Parcellation of the cortex has a long history in neuroscience (Zilles and Amunts, 2010). The search for precise anatomical boundaries from local cytoarchitectural, myeloarchitectural, or receptoarchitectural features, is motivated by the assumption that structure determines function, which is essentially verified for primary areas (Cloutman and Lambon Ralph, 2012). For higher cognitive functions, computational neuroanatomy also relies upon the definition of hierarchies based on interlaminar patterns of long range connections to define distributed cortical hierarchies (Crick and Koch, 1998 ; Hilgetag and Grant, 2010 ; Cloutman and Lambon Ralph, 2012). Using neural mass models, it can be shown that evoked EEG responses within cortical hierarchies directly depend upon the laminar pattern of connectivity (David et al., 2005). Inferences on intrinsic neuronal dynamics can thus be used to go beyond pure structural parcellation towards an anatomo-functional one, the main assumption being that neural communication is facilitated between neuronal populations showing similar resonant frequencies, or modes (Fries, 2005). Nowadays, non-invasive functional parcellation methods essentially rely on MRI techniques, such as resting-state functional MRI (Yeo et al., 2011 ; Song et al., 2014) and diffusion MRI tractography (Cloutman and Lambon Ralph, 2012 ; Tang et al., 2014). These methods are able to parcel a defined brain area in respect to a connectivity score, using both functional and/or anatomical connectivity. However, there is only few similar approaches based on electrophysiological recordings, although it has been proven that some of its characteristics are strongly modulated by topological and cytoarchi-

tectural features, including the density of pyramidal cells (Murakami and Okada, 2006 ; Kajikawa and Schroeder, 2011 ; Fernández-Ruiz et al., 2013). Several studies using direct cortical electrical stimulation also showed that the properties of the neuronal responses depend a lot on the intrinsic cytoarchitecture or connectivity patterns of the stimulated area, in both animals (Luppino et al., 1991) and humans (Keller et al., 2014).

We propose that combining TMS and EEG can be used to develop functional cytoarchitectonics with the ultimate goal to parcel the human brain on the basis of distributed neuronal populations sharing common dynamical properties of their impulse response. TEP may indeed contain sufficient information to make inferences on local anatomical differences, because different interconnections and proportions of pyramidal cells, inhibitory and excitatory interneurons, automatically lead to differences in the macroscopic electrophysiogical responses to local electrical currents. For example, our results support the fact that the primary motor cortex has a very specific anatomical organization, which reacts in a unique manner to the stimulation, potentially due to the absence of cortical layer IV and to the presence of the large cortico-spinal pyramidal neurons. Furthermore, the pyramidal neurons of layer V are particularly large in the motor/premotor areas and in the median part of the occipital lobe (Heuvel et al., 2015), where we also observed the greatest early LSA (from 15 to 45ms, see Fig. 4b). Another interesting example is to note that dynamical properties of LSA were shared between the superior occipital lobe and the parietal lobe, or between the parietal lobe and the frontal lobe. It suggests the presence of distributed and overlapping functional networks resonating in different modes. However, the spatial resolution of our data is rather coarse because of the limited number of cortical targets and of EEG electrodes. Further studies are needed to go beyond our results, and in particular to challenge the spatial precision of the segregation that could achieve such a method based on a noninvasive neurophysiological approach. Moreover, the direct relation between our parcellation results and human cytoarchitectonics features is yet to be established, by correlating our data with extensive cytoarchitectonic databases.

Despite the limited spatial precision, the networks emerging from our study highly correlate with the resting state network (RSN) already described from low frequency signal fluctuations in fMRI (Yeo et al., 2011 ; Song et al., 2014) and more recently from phase-amplitude coupling synchronization between low (theta - alpha) and high (gamma) frequencies in magnetoencephalography (Florin and Baillet, 2015). Both techniques revealed that the spontaneous brain activity can be segregated into different

RSN, ranging from local sensory-motor networks to large scale ones involving associated areas. These findings correlate with our results, regarding the spatial clusterization of LSA. Here using an active probing approach, we further showed that those networks share some common intrinsic frequency signatures, mainly composed of alpha and low gamma bands. Since RSN segregation in magnetoencephalography is based on phase-amplitude coupling between alpha and high gamma bands (Florin and Baillet, 2015), our new approach has the potential to map precisely the spectral properties of cortical areas supporting cross-frequency communication for large-scale neural communication.

4.3. Potential applications

The analysis of LSA modes and their related oscillatory contents can be turned into the identification of biomarkers of the integrity of cortical networks. A recent study supports this idea, by showing that the resonant frequency of the premotor area could be modified in several psychiatric diseases, like major depressive disorders or schizophrenia (Ferrarelli et al., 2012 ; Canali et al., 2015). EEG responses to TMS are also mental state dependent, as recently reported by a study showing that the resonant frequency of the occipital area was modulated by visual attention (Herring et al., 2015). Investigating mental state influence on LSA modes could give new insights regarding the variance of TMS (and repetitive TMS) aftereffects across subjects (Beynel et al., 2014). Other applications are the monitoring of stroke patient rehabilitation, since LSA directly reflects the integrity of cortical networks, or the differential diagnosis between vegetative and minimally conscious states. It has been shown that some of the characteristics of TEPs over the primary motor cortex, the superior frontal and parietal gyrus contain crucial information for the diagnosis of disorders of consciousness (Rosanova et al., 2012 ; Casali et al., 2013 ; Ragazzoni et al., 2013). Extending these findings towards the whole cortex could be valuable. Finally, the potential ability of this methodology in studying resting state networks could give new insights regarding its modulation by neurodegenerative diseases (Baggio et al., 2015 ; Spetsieris et al., 2015).

Overall, identifying intrinsic dynamical properties of cortical microcircuits opens many avenues for modelling both segregation and integration of neural information, with many potential applications in brain physiology and pathophysiology.

5. Authors contribution

S.H., C.M., A.C. and O.D. designed research. S.H., T.B. and L.B. performed research. S.H., T.B. and O.D. analysed data. SH, C.M., A.C. and O.D. wrote the paper.

6. Acknowledgements

This work was funded by the Pôle Grenoble Cognition and the Agence Nationale pour la Recherche grant "ANR-15-CE37-0015-01". Data were acquired on a platform of France Life Imaging network partly funded by the grant "ANR-11-INBS-0006". The authors declare no conflict of interest.

7. References

Awiszus, F., 2003. TMS and threshold hunting. Supplements to Clinical Neurophysiology 56, 13–23.

Baggio, H. C., Segura, B., Junque, C., Oct. 2015. Resting-state functional brain networks in Parkinson's disease. CNS neuroscience & therapeutics 21 (10), 793–801.

Bell, A. J., Sejnowski, T. J., Nov. 1995. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. Neural Computation 7 (6), 1129–1159.

Beynel, L., Chauvin, A., Guyader, N., Harquel, S., Marendaz, C., Sep. 2014. Age-related changes in intracortical inhibition are mental-cognitive state-dependent. Biological Psychology 101, 9–12.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301051114001100

Blair, R. C., Karniski, W., Sep. 1993. An alternative method for significance testing of waveform difference potentials. Psychophysiology 30 (5), 518–524.

Bortoletto, M., Veniero, D., Thut, G., Miniussi, C., Feb. 2015. The contribution of TMS–EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 49, 114–124.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763414003534

Bouyer, J. J., Montaron, M. F., Vahnée, J. M., Albert, M. P., Rougeul, A., Sep. 1987. Anatomical localization of cortical beta rhythms in cat. Neuroscience 22 (3), 863–869.

Braack, E. M., Vos, C. C., Putten, M. J. A. M., Sep. 2013. Masking the Auditory Evoked Potential in TMS–EEG: A Comparison of Various Methods. Brain Topography.
URL http://link.springer.com/10.1007/s10548-013-0312-z

Brodmann, K., 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. Johann Ambrosius Barth, Leipzig.

Calhoun, V. D., Liu, J., Adalı, T., Mar. 2009. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. NeuroImage 45 (1), S163–S172.
URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811908012032

Canali, P., Sarasso, S., Rosanova, M., Casarotto, S., Sferrazza-Papa, G., Gosseries, O., Fecchio, M., Massimini, M., Mariotti, M., Cavallaro, R., Smeraldi, E., Colombo, C., Benedetti, F., Sep. 2015. Shared reduction of oscillatory natural frequencies in bipolar disorder, major depressive disorder and schizophre-

nia. Journal of Affective Disorders 184, 111–115.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032715003493

Carota, F., Posada, A., Harquel, S., Delpuech, C., Bertrand, O., Sirigu, A., Dec. 2009. Neural Dynamics of the Intention to Speak. Cerebral Cortex 20 (8), 1891–1897.
URL http://www.cercor.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/cercor/bhp255

Casali, A. G., Gosseries, O., Rosanova, M., Boly, M., Sarasso, S., Casali, K. R., Casarotto, S., Bruno, M.-A., Laureys, S., Tononi, G., Massimini, M., Aug. 2013. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. Science Translational Medicine 5 (198), 198ra105.

Casarotto, S., Romero Lauro, L. J., Bellina, V., Casali, A. G., Rosanova, M., Pigorini, A., Defendi, S., Mariotti, M., Massimini, M., Apr. 2010. EEG Responses to TMS Are Sensitive to Changes in the Perturbation Parameters and Repeatable over Time. PLoS ONE 5 (4), e10281.
URL http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0010281

Chatfield, M., Mander, A., Apr. 2009. The Skillings–Mack test (Friedman test when there are missing data). The Stata journal 9 (2), 299–305.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2761045/

Chung, S. W., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., Fitzgerald, P. B., 2015. Measuring Brain Stimulation Induced Changes in Cortical Properties Using TMS-EEG. Brain Stimulation.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X15010542

Cloutman, L. L., Lambon Ralph, M. A., Aug. 2012. Connectivity-based structural and functional parcellation of the human cortex using diffusion imaging and tractography. Frontiers in Neuroanatomy 6.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3429885/

Cona, F., Zavaglia, M., Massimini, M., Rosanova, M., Ursino, M., Aug. 2011. A neural mass model of interconnected regions simulates rhythm propagation observed via TMS-EEG. NeuroImage 57 (3), 1045–1058.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911004952

Crick, F., Koch, C., Jan. 1998. Constraints on cortical and thalamic projections: the no-strong-loops hypothesis. Nature 391 (6664), 245–250.
URL http://www.nature.com.gate1.inist.fr/nature/journal/v391/n6664/full/391245a0.html

David, O., Harrison, L., Friston, K. J., Apr. 2005. Modelling event-related responses in the brain. NeuroImage 25 (3), 756–770.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811904007888

Delorme, A., Makeig, S., 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. Journal of neuroscience methods 134 (1), 9–21.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027003003479

Economo, V. C., Koskinas, G., 1909. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Springer, Berlin.

Fernández-Ruiz, A., Muñoz, S., Sancho, M., Makarova, J., Makarov, V. A., Herreras, O., Sep. 2013. Cytoarchitectonic and dynamic origins of giant positive local field potentials in the dentate gyrus. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience 33 (39), 15518–15532.

Ferrarelli, F., Sarasso, S., Guller, Y., Riedner, B. A., Peterson, M. J., Bellesi, M., Massimini, M., Postle,

B. R., Tononi, G., Aug. 2012. Reduced natural oscillatory frequency of frontal thalamocortical circuits in schizophrenia. Archives of General Psychiatry 69 (8), 766–774.

Florin, E., Baillet, S., May 2015. The brain's resting-state activity is shaped by synchronized cross-frequency coupling of neural oscillations. NeuroImage 111, 26–35.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811915000804

Fries, P., Oct. 2005. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. Trends in Cognitive Sciences 9 (10), 474–480.
URL http://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613(05)00242-1

Fuggetta, G., Fiaschi, A., Manganotti, P., Oct. 2005. Modulation of cortical oscillatory activities induced by varying single-pulse transcranial magnetic stimulation intensity over the left primary motor area: A combined EEG and TMS study. NeuroImage 27 (4), 896–908.
URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811905003289

Ginhoux, R., Renaud, P., Zorn, L., Goffin, L., Bayle, B., Foucher, J., Lamy, J., Armspach, J. P., de Mathelin, M., 2013. A custom robot for Transcranial Magnetic Stimulation: first assessment on healthy subjects. Conference proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2013, 5352–5355.

Gosseries, O., Sarasso, S., Casarotto, S., Boly, M., Schnakers, C., Napolitani, M., Bruno, M.-A., Ledoux, D., Tshibanda, J.-F., Massimini, M., Laureys, S., Rosanova, M., Jan. 2015. On the Cerebral Origin of EEG Responses to TMS: Insights From Severe Cortical Lesions. Brain Stimulation 8 (1), 142–149.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X14003374

Gramfort, A., Papadopoulo, T., Olivi, E., Clerc, M., 2010. OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. Biomedical Engineering Online 9, 45.

Hegerl, U., Juckel, G., Feb. 1993. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: A new hypothesis. Biological Psychiatry 33 (3), 173–187.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006322393901373

Herring, J. D., Thut, G., Jensen, O., Bergmann, T. O., Oct. 2015. Attention Modulates TMS-Locked Alpha Oscillations in the Visual Cortex. The Journal of Neuroscience 35 (43), 14435–14447.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4623224/

Heuvel, M. P. v. d., Scholtens, L. H., Barrett, L. F., Hilgetag, C. C., Reus, M. A. d., Oct. 2015. Bridging Cytoarchitectonics and Connectomics in Human Cerebral Cortex. The Journal of Neuroscience 35 (41), 13943–13948.
URL http://www.jneurosci.org.gate1.inist.fr/content/35/41/13943

Hilgetag, C. C., Grant, S., Jul. 2010. Cytoarchitectural differences are a key determinant of laminar projection origins in the visual cortex. NeuroImage 51 (3), 1006–1017.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811910002764

Ilmoniemi, R. J., Virtanen, J., Ruohonen, J., Karhu, J., Aronen, H. J., Näätänen, R., Katila, T., Nov. 1997. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. Neuroreport 8 (16), 3537–3540.

Janssen, A. M., Oostendorp, T. F., Stegeman, D. F., May 2015. The coil orientation dependency of the electric field induced by TMS for M1 and other brain areas. Journal of NeuroEngineering and Rehabil-

itation 12.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435642/

Jones, E. G., May 2000. Microcolumns in the cerebral cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97 (10), 5019–5021.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33979/

Kajikawa, Y., Schroeder, C. E., Dec. 2011. How local is the local field potential? Neuron 72 (5), 847–858.

Keller, C. J., Honey, C. J., Mégevand, P., Entz, L., Ulbert, I., Mehta, A. D., Oct. 2014. Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 369 (1653).
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4150303/

Lioumis, P., Kicic, D., Savolainen, P., Mäkelä, J. P., Kähkönen, S., Apr. 2009. Reproducibility of TMS-Evoked EEG responses. Human Brain Mapping 30 (4), 1387–1396.
URL http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.20608

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. M., Gallese, V., Rizzolatti, G., Sep. 1991. Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. The Journal of Comparative Neurology 311 (4), 463–482.

Löfberg, O., Julkunen, P., Tiihonen, P., Pääkkönen, A., Karhu, J., Jul. 2013. Repetition suppression in the cortical motor and auditory systems resemble each other – A combined TMS and evoked potential study. Neuroscience 243, 40–45.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452213003151

Mattavelli, G., Rosanova, M., Casali, A. G., Papagno, C., Romero Lauro, L. J., Aug. 2013. Top-down interference and cortical responsiveness in face processing: A TMS-EEG study. NeuroImage 76, 24–32.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913002620

Miniussi, C., Thut, G., Feb. 2009. Combining TMS and EEG Offers New Prospects in Cognitive Neuroscience. Brain Topography 22 (4), 249–256.
URL http://link.springer.com.gate1.inist.fr/article/10.1007/s10548-009-0083-8

Mueller, J. K., Grigsby, E. M., Prevosto, V., Petraglia, F. W., Rao, H., Deng, Z.-D., Peterchev, A. V., Sommer, M. A., Egner, T., Platt, M. L., Grill, W. M., Aug. 2014. Simultaneous transcranial magnetic stimulation and single neuron recording in alert non-human primates. Nature neuroscience 17 (8), 1130–1136.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4115015/

Murakami, S., Okada, Y., Sep. 2006. Contributions of principal neocortical neurons to magnetoencephalography and electroencephalography signals. The Journal of Physiology 575 (Pt 3), 925–936.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1995687/

Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., Schoffelen, J.-M., 2011. FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. Computational Intelligence and Neuroscience 2011, 1–9.
URL http://www.hindawi.com/journals/cin/2011/156869/

Picazio, S., Veniero, D., Ponzo, V., Caltagirone, C., Gross, J., Thut, G., Koch, G., Dec. 2014. Prefrontal Control over Motor Cortex Cycles at Beta Frequency during Movement Inhibition. Current Biology 24 (24), 2940–2945.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982214013529

Ragazzoni, A., Pirulli, C., Veniero, D., Feurra, M., Cincotta, M., Giovannelli, F., Chiaramonti, R., Lino, M., Rossi, S., Miniussi, C., 2013. Vegetative versus minimally conscious states: a study using TMS-EEG, sensory and event-related potentials. PloS One 8 (2), e57069.

Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., Fischl, B., Jul. 2012. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. NeuroImage 61 (4), 1402–1418.

Rogasch, N. C., Fitzgerald, P. B., Jul. 2013. Assessing cortical network properties using TMS-EEG. Human Brain Mapping 34 (7), 1652–1669.
URL http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.22016

Rogasch, N. C., Thomson, R. H., Farzan, F., Fitzgibbon, B. M., Bailey, N. W., Hernandez-Pavon, J. C., Daskalakis, Z. J., Fitzgerald, P. B., Nov. 2014. Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: Importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. NeuroImage 101, 425–439.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191400620X

Rosanova, M., Casali, A., Bellina, V., Resta, F., Mariotti, M., Massimini, M., Jun. 2009. Natural Frequencies of Human Corticothalamic Circuits. Journal of Neuroscience 29 (24), 7679–7685.
URL http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0445-09.2009

Rosanova, M., Gosseries, O., Casarotto, S., Boly, M., Casali, A. G., Bruno, M.-A., Mariotti, M., Boveroux, P., Tononi, G., Laureys, S., Massimini, M., Apr. 2012. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. Brain: A Journal of Neurology 135 (Pt 4), 1308–1320.

Roy, D., Sigala, R., Breakspear, M., McIntosh, A. R., Jirsa, V. K., Deco, G., Ritter, P., Dec. 2014. Using the virtual brain to reveal the role of oscillations and plasticity in shaping brain's dynamical landscape. Brain Connectivity 4 (10), 791–811.

Salkoff, D. B., Zagha, E., Yüzgeç, O., McCormick, D. A., Jul. 2015. Synaptic Mechanisms of Tight Spike Synchrony at Gamma Frequency in Cerebral Cortex. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience 35 (28), 10236–10251.

Song, X., Zhang, Y., Liu, Y., Jan. 2014. Frequency Specificity of Regional Homogeneity in the Resting-State Human Brain. PLOS ONE 9 (1), e86818.
URL http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0086818

Spetsieris, P. G., Ko, J. H., Tang, C. C., Nazem, A., Sako, W., Peng, S., Ma, Y., Dhawan, V., Eidelberg, D., Feb. 2015. Metabolic resting-state brain networks in health and disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 112 (8), 2563–2568.

Stokes, M. G., Chambers, C. D., Gould, I. C., English, T., McNaught, E., McDonald, O., Mattingley, J. B., Jul. 2007. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. Clinical Neurophysiology 118 (7), 1617–1625.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245707001575

Stokes, M. G., Chambers, C. D., Gould, I. C., Henderson, T. R., Janko, N. E., Allen, N. B., Mattingley, J. B., Dec. 2005. Simple Metric For Scaling Motor Threshold Based on Scalp-Cortex Distance: Application to Studies Using Transcranial Magnetic Stimulation. Journal of Neurophysiology 94 (6), 4520–4527.
URL http://jn.physiology.org.gate1.inist.fr/content/94/6/4520

Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., Leahy, R. M., 2011. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. Computational Intelligence and Neuroscience 2011, 879716.

Tang, X., Yoshida, S., Hsu, J., Huisman, T. A. G. M., Faria, A. V., Oishi, K., Kutten, K., Poretti, A., Li, Y., Miller, M. I., Mori, S., May 2014. Multi-Contrast Multi-Atlas Parcellation of Diffusion Tensor Imaging of the Human Brain. PLoS ONE 9 (5).
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4014574/

Thielscher, A., Opitz, A., Windhoff, M., Jan. 2011. Impact of the gyral geometry on the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. NeuroImage 54 (1), 234–243.
URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811910010347

Thut, G., Veniero, D., Romei, V., Miniussi, C., Schyns, P., Gross, J., Jul. 2011. Rhythmic TMS Causes Local Entrainment of Natural Oscillatory Signatures. Current Biology 21 (14), 1176–1185.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982211006075

van de Ruit, M., Perenboom, M. J. L., Grey, M. J., 2014. TMS Brain Mapping in Less Than Two Minutes. Brain Stimulation.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X1400357X

Vernet, M., Brem, A.-K., Farzan, F., Pascual-Leone, A., Mar. 2015. Synchronous and opposite roles of the parietal and prefrontal cortices in bistable perception: A double-coil TMS–EEG study. Cortex 64, 78–88.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001094521400313X

Wassermann, E., Epstein, C. (Eds.), Nov. 2012. The Oxford handbook of transcranial stimulation. Oxford University Press.
URL http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780198568926.001.0001/oxfordhb-9780198568926

Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., Buckner, R. L., Sep. 2011. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. Journal of Neurophysiology 106 (3), 1125–1165.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174820/

Zilles, K., Amunts, K., Feb. 2010. Centenary of Brodmann's map — conception and fate. Nature Reviews Neuroscience 11 (2), 139–145.
URL http://www.nature.com.gate1.inist.fr/nrn/journal/v11/n2/full/nrn2776.html

Partie IV Discussion générale

9 Discussion générale

Ce travail avait pour but d'étudier les apports méthodologiques et fondamentaux de la robotisation de la TMS. Pour cela, nous avons suivi deux pistes relatives à chacun de ces plans : l'automatisation du paramétrage des protocoles de TMS, et la cytoarchitectonie fonctionnelle. Même si ces travaux souffrent de certaines limitations, leurs résultats prometteurs confirment que la robotisation peut constituer une nouvelle source d'optimisation et de développement pour cette technique de stimulation.

9.1 Principaux résultats

Apports méthodologiques

Grâce au maintien et au déplacement automatisés de la bobine de stimulation, la TMS robotisée ouvre la voie à la pleine automatisation des séances de TMS. Pour cela, il est toutefois nécessaire de développer des outils permettant de supplanter les décisions du praticien lors de l'étape préliminaire de paramétrage. Ainsi, nous pensons que les première et seconde études apportent les preuves de concept pour deux de ces outils.

CortExTool permet d'une part l'analyse automatisée des signaux EMGs, et plus particulièrement des PEMs, potentiels sur lesquels est fondé le paramétrage. L'algorithme

de détection utilisé, basé sur la corrélation avec un PEM modèle, montre de bonnes performances même en cas de rapport signal sur bruit très faible. CortExTool permet alors l'extraction des caractéristiques des PEMs détectés, dont l'amplitude pic à pic, mesure utilisée lors du paramétrage. Elle permet également d'autres analyses plus fines de l'EC motrice, comme la mesure des CSPs, le calcul des courbes de recrutement ou encore l'affichage des cartographies motrices. Le score de corrélation entre le PEM analysé et le PEM modèle (index TL, en %) introduit dans le cadre de ce travail pourrait également constituer une nouvelle mesure pertinente de la qualité de la contraction induite par la stimulation, qualité révélée par le niveau de synchronisation des MUAPs évoqués. Disponible librement à la communauté, le principal avantage de cette boîte à outils reste son côté simple d'utilisation, destiné aux utilisateurs non experts en traitement du signal.

D'autre part, AutoHS constitue l'algorithme décisionnel nécessaire pour une recherche automatisée du point chaud moteur. Basé sur un formalisme bayésien, ce modèle permet en effet la détection du HS de façon fiable et reproductible, et apparaît assez robuste à la violation des hypothèses qui le soutiennent. En proposant une nouvelle définition du HS comme étant le point générant le PEM maximum d'un point de vue probabiliste, il permet de meilleures performances en termes de reproductibilité spatiale par rapport aux méthodes utilisant la définition classique du HS, basée sur le PEM maximum observé. En combinant AutoHS avec la TMS robotisée et la méthode automatique de calcul du rMT développée par Awiszus (2003), nous avons apporté la première preuve de concept pour un paramétrage entièrement automatisé des protocoles de TMS. Testé sur 19 volontaires sains, le paramétrage automatisé s'avère au moins aussi fiable que le paramétrage manuel effectué par un expert, tout en étant plus rapide et plus reproductible que celui-ci. Son utilisation pourrait améliorer le confort et la mise en œuvre des protocoles de TMS dans les centres cliniques et de recherche, tout en diminuant la variabilité expérimentale.

Apports fondamentaux

Deuxième grand axe de ce doctorat, la recherche de nouvelles applications fondamentales rendues possibles par la TMS robotisée nous a amenés à l'élaboration d'une nouvelle méthodologie d'exploration fonctionnelle. La facilité de déplacement d'une cible corticale à l'autre offerte par cette technologie nous a en effet permis de cartographier les réponses EEG évoquées par la TMS de façon extensive sur 18 cibles recouvrant l'ensemble du néocortex bilatéralement. Ce protocole de cartographie a été testé sur 22 volontaires sains. Un pipeline de traitement des signaux EEG spécifique a été développé afin d'extraire et d'analyser les dynamiques des réponses locales à la TMS. Il apparaît que celles-ci présentent des différences inter-régionales, et ce, de manière symétrique d'un hémisphère à l'autre. L'étude des modes spatio-temporels de ces réponses locales fait également émerger des réseaux corticaux cohérents partageant des signatures fonctionnelles communes. Etant donné que les propriétés dynamiques de ces signatures fonctionnelles sont directement liées aux caractéristiques cytoarchitecturales des aires corticales ciblées, nous avons proposé le concept de cytoachitectonie fonctionnelle pour décrire notre méthodologie. Celle-ci pourrait permettre la parcellisation du cortex *in vivo* de manière non invasive.

9.2 Limitations

Si les résultats de ces trois études sont prometteurs quant aux perspectives offertes par la robotisation de la TMS, certaines limitations doivent amener à nuancer une partie des conclusions apportées. Nous discuterons ici des limites spécifiques à chaque étude, non discutées au sein des articles correspondants, ainsi que celles plus générales s'appliquant à l'ensemble de ce travail. Nous proposerons enfin des pistes pour remédier à celles-ci.

CortExTool

La boîte à outils CortExTool développée dans le cadre de ce travail est libre de droits et disponible à l'ensemble de la communauté gratuitement. Il nécessite cependant la possession du logiciel de programmation et de calcul Matlab, logiciel propriétaire et payant. Une telle dépendance enfreint grandement la philosophie et les principes du logiciel libre en général, et celui de la licence utilisée GNU GPL v3.0 en particulier. Un portage de cet outil dans un langage de programmation non propriétaire comme le *C++*, ou libre comme le *Python*, permettrait de s'affranchir de ce problème et de proposer un logiciel réellement libre.

L'index TL introduit dans le cadre de ce travail permet de mesurer la qualité de synchronisation des MUAPs évoqués par la TMS. Etant donné que l'EMG de surface résulte de la sommation de ceux-ci, l'analyse de la forme des PEMs renseigne en effet indirectement sur leur niveau de synchronisation (Yao et al., 2000). Cet index pourrait alors s'avérer être un nouveau marqueur pertinent dans le cadre de certaines neuropathologies, comme l'étude du rétablissement moteur suite à un AVC. Cependant, cette hypothèse reste encore à confirmer au sein d'une étude qui lui serait pleinement consacrée. De plus, il est nécessaire d'évaluer préalablement la sensibilité de cet index à divers paramètres comme la puissance de stimulation ou le positionnement de la bobine, ainsi que sa variabilité expérimentale.

AutoHS

Nous avons proposé dans le cadre de la deuxième étude une méthode de paramétrage entièrement automatisée, basée sur la combinaison d'AutoHS, de la TMS robotisée et des procédures de calcul automatique du rMT. Si l'intégralité de cette chaîne automatique de stimulation et d'acquisition est en théorie opérationnelle, elle requiert néanmoins une phase manuelle de préparation importante. En effet, il est nécessaire de définir en amont la grille de stimulation utilisée pendant la recherche du HS au niveau de l'imagerie anatomique de chaque sujet. Afin d'aider au positionnement des cibles corticales, les logiciels de neuronavigation proposent

de plus en plus de fonctionnalités automatisées, comme la génération des grilles cartésiennes utilisées durant ce travail. Néanmoins, certaines étapes préalables demandent encore une certaine expertise en imagerie et en neuroanatomie : identification du gyrus post-central, identification de l'oméga de la main (*hand knob*), positionnement précis des couples entrée-cible. L'automatisation de ces étapes est en théorie possible, suite aux récents progrès dans le domaine de la segmentation et de l'identification des sulci et gyri du cortex (Auzias et al., 2013 ; Fischl, 2012). Associée à la détection guidée d'autres structures comme le DLPFC, elle permettrait la mise en place de séances de TMS cliniques entièrement automatisées, du traitement de l'IRM anatomique jusqu'à la stimulation.

Cytoarchitectonie fonctionnelle

La cytoarchitectonie fonctionnelle propose une parcellisation du cortex basée sur l'étude des réponses impulsionnelles des microcircuits locaux. L'extraction de l'activité des sources locales est de fait nécessaire et un pipeline de traitement des signaux EEG a été spécifiquement développé pour répondre à cette problématique. Celui-ci possède premièrement des limitations intrinsèques, propres aux méthodes qu'il contient. Comme tout modèle, les méthodes de reconstruction de sources utilisent par exemple certaines approximations qui limitent leur validité (Baillet et al., 2001 ; Pernier, 2007). L'extraction du signal au niveau des sources ne garantit donc pas son caractère purement local. La principale limitation concernant ce dernier point réside cependant dans le choix de la fenêtre temporelle étudiée. En effet, les activités observées à de telles latences (supérieures à 10-15 ms) reflètent déjà des retours de la part d'autres structures ou aires corticales et sont donc partiellement modulées par les motifs de connectivité des aires ciblées (Veniero et al., 2014). Si cet aspect est limitant par rapport au caractère purement local des cartes d'activation générées, il n'altère toutefois pas le concept de cytoarchitectonie fonctionnelle, les motifs de connectivité étant partie intégrante de la cytoarchitecture d'une aire corticale. Une nouvelle analyse des données par des techniques de modélisation plus poussée

comme la DCM (David et al., 2006) pourrait permettre de décorréler plus précisément les activités neuronales locales des communications inter-régionales.

Notre étude apporte la preuve de ce concept en s'appuyant sur la littérature pour établir le lien entre réponse électrophysiologique et cytoarchitecture. De plus, certaines activations semblent corréler avec certaines caractéristiques cytoarchitecturales, comme la puissance des activités précoces (15-45 ms) des sources locales avec la tailles des neurones pyramidaux de la couche V (Heuvel et al., 2015). Ce lien reste cependant à analyser plus finement dans le cadre du couplage TMS-EEG. Une étude utilisant une IRM anatomique très haute résolution permettrait d'établir des corrélations directes entre les caractéristiques des réponses et certaines propriétés cytoarchitecturales. L'étude conjointe de nos données et d'atlas anatomiques déjà établis (Auzias et al., 2016 ; Mohlberg et al., 2012 ; Wakana et al., 2004) devrait également permettre de faire émerger ces liens.

Apports de la robotisation

La première limitation de ce travail de doctorat réside paradoxalement dans sa problématique même. Une partie des apports méthodologiques et fondamentaux décrits et discutés dans cette thèse s'avère en effet être indépendante de la TMS robotisée. Il apparaît que l'ensemble des études présentées peut techniquement être réalisé manuellement, sans que certaines conclusions apportées ne soient impactées. Premièrement, CortExTool est un outil permettant l'analyse des signaux EMGs issus des séances d'évaluation de l'EC motrice, que celles-ci aient été effectuées de façon manuelle ou automatisée. En tant qu'algorithme décisionnel, l'utilisation d'AutoHS est également possible sans système robotisé. Il permettrait alors une recherche guidée éliminant la variabilité inter-expérimentateur quant au choix de la position du HS. Enfin, l'étude de la cytoarchitectonie fonctionnelle reste tout à fait envisageable sans TMS robotisée. La seule contrainte majeure réside dans la durée de la cartographie réalisée manuellement, qui peut alors être diminuée par un nombre plus restreint de cibles corticales stimulées. Néanmoins, les résultats combinés de nos études ne prennent véritablement leur sens que dans la perspective

de la TMS robotisée, qui permet l'automatisation complète des protocoles et la mise en œuvre de cartographies corticales extensives et complexes.

Finalement, le réel gain apporté par les différentes évolutions technologiques qu'a connues le domaine de la TMS doit également être discuté. Premièrement, de nombreux travaux cités dans cette thèse s'intéressant à l'amélioration de la précision spatiale de la TMS neuronaviguée ou robotisée présentent des conflits d'intérêt directs avec les constructeurs de ces systèmes (cf. par exemple Ruohonen and Karhu (2010), Danner et al. (2008), Bashir et al. (2011), Sollmann et al. (2013), ou Ginhoux et al. (2013)). D'autres études menées de façon indépendantes doivent être conduites afin de confirmer ou d'infirmer ces résultats. Deuxièmement, peu d'études existent sur l'amélioration apportée par ces systèmes quant à la taille et à la reproductibilité des effets à court et long terme de la TMS. La résolution spatiale millimétrique atteinte grâce à ces systèmes en terme de placement et de guidage de la bobine ne peut en aucun cas se substituer à la résolution inhérente à cette technique. La surface du champ électrique induit reste en effet conséquente et constitue peut être un bruit de mesure trop grand pour que l'on puisse réellement observer l'effet d'une amélioration si fine de la précision spatiale. Les résultats de notre étude comparative entre les paramétrages automatique et manuel vont d'ailleurs dans ce sens : malgré un gain théorique en termes de reproductibilité et de précision du placement du HS, la mesure expérimentale du rMT reste équivalente en termes de fiabilité entre les deux méthodes. Un des moyens possibles pour contourner, au moins partiellement, cette limitation serait d'employer des bobines plus focales, comme les bobines en 8 de 35 mm de diamètre. L'utilisation de telles bobines lors du paramétrage automatisé des protocoles pourrait alors révéler les améliorations attendues quant à la fiabilité des mesures effectuées. La résolution spatiale de la cytoarchitectonie fonctionnelle pourrait également être testée par l'emploi de ces bobines focales, afin d'évaluer la capacité de cette méthode à parcelliser finement de plus petites structures.

9.3 Perspectives

Ce travail de thèse ouvre de nouvelles perspectives d'études afin, d'une part, de valider et de développer ces premières preuves de concept et, d'autre part, d'en proposer des applications cliniques.

Nos résultats apportent la preuve de concept pour un paramétrage pleinement automatisé des protocoles de TMS. Cependant, le code Matlab d'AutoHS est à un stade très précoce de développement d'un point de vue informatique. Les voix de communication entre les différents systèmes ne sont pas encore établies et le passage de données a été réalisé manuellement par un opérateur durant la seconde étude. La prochaine étape de développement serait donc de passer de ce dispositif expérimental à une solution professionnelle intégrant l'interaction automatique entre les différents systèmes (Figure 9.1). Celle-ci nécessiterait d'une part le développement de sockets de communications entre le logiciel de paramétrage et les logiciels de la neuronavigation et du système robotisé, et d'autre part la mise en place d'une interface graphique dédiée. Sa diffusion pourrait ainsi permettre la validation plus large du paramétrage automatisé de façon multi-centriques, ainsi que sa possible adoption par la communauté. Cette implémentation serait également l'occasion de développer et d'optimiser notre méthode, selon les différents axes précédemment décrits (cf. 6.3).

Plusieurs applications possibles peuvent découler de nos premiers travaux concernant la cytoarchitectonie fonctionnelle par TMS robotisée. L'analyse des modes spatio-temporels des activités des sources locales pourrait premièrement être utilisée comme biomarqueur de l'intégrité des tissus et des réseaux corticaux, et ce, dans de nombreuses pathologies psychiatriques et neurologiques. Les réseaux émergeants de cette analyse, ainsi que leurs propriétés dynamiques intrinsèques, devraient alors présenter d'importantes modulations en cas de perturbation de l'excitabilité ou de la connectivité au niveau d'une ou de plusieurs aires corticales testées. Cette hypothèse est fondée sur les récents travaux menés sur diverses pathologies, comme la dépression sévère et bipolaire, la schizophrènie, les états végétatifs et de conscience

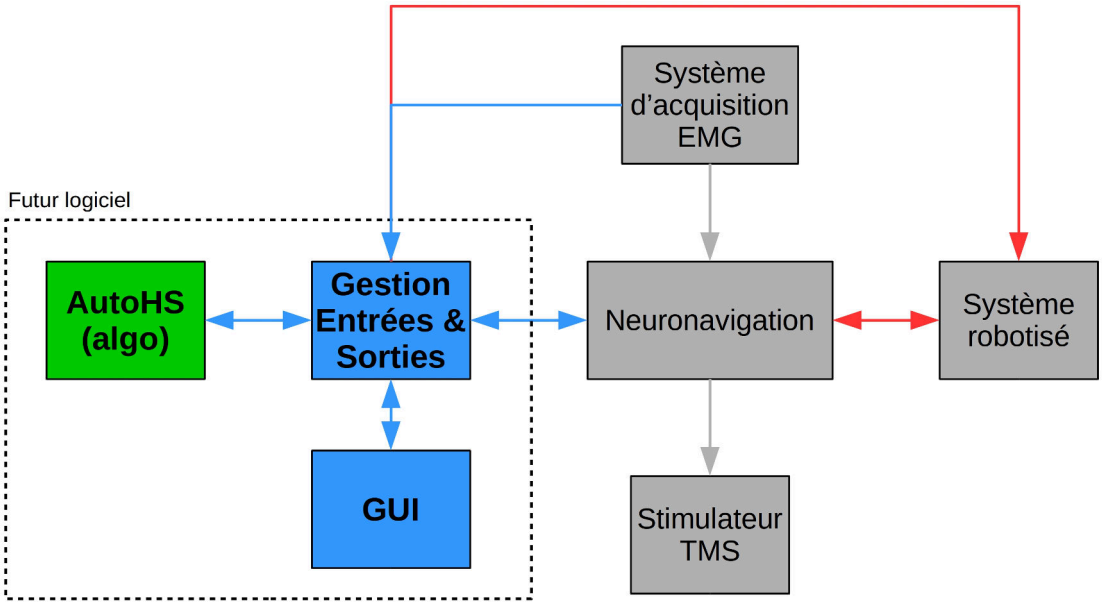


FIGURE 9.1 – **Cahier des charges de l'implémentation professionnelle d'AutoHS**. Les boîtes représentent les différents éléments mis en œuvre. Elles représentent l'algorithme AutoHS porté en langage C♯ (en vert), le code à développer (en bleu), GUI (pour *General User Interface*) étant l'interface graphique, et les systèmes hardware impliqués (en gris). Les flèches représentent les pipelines de communication à développer dans le cadre du futur logiciel (en bleu), et ceux déjà en place actuellement (en gris).

minimale, qui présentent toutes des anomalies au niveau de l'excitabilité et/ou de la connectivité corticale (Canali et al., 2015 ; Casali et al., 2010 ; Ragazzoni et al., 2013). De plus, étant donnée la capacité de la cytoarchitectonie fonctionnelle à étudier certains réseaux de repos, nous pensons qu'elle pourrait fournir de nouveaux indices quant à leurs modulations par certaines maladies neurodégénératives (Baggio et al., 2015 ; Spetsieris et al., 2015).

9.4 Conclusion

La technique de la TMS semble arriver à un point crucial de son développement. Les récentes avancées technologiques qu'elle a connues ces dernières années ont considérablement amélioré la compréhension de ses effets neuronaux, ainsi que ses performances en termes de précision spatiale et de reproductibilité. Nous avons montré tout au long de cette thèse les possibles apports, tant méthodologiques que fondamentaux, de la robotisation de cette technique, dernière avancée technolo-

gique en date. Si la TMS utilisée en tant qu'outil d'exploration fonctionnelle et de diagnostic clinique profite directement de ces progrès, l'un des challenges majeurs reste de savoir si ceux-ci peuvent améliorer la pertinence de son utilisation en tant qu'outil thérapeutique, sur laquelle est basée une grande partie de son intérêt tant économique que scientifique.

A Poster 1

Harquel S., Bécu M., Beynel L., Chauvin A., Guyader N., Marendaz C., *CortExTool : a signal processing toolbox for cortical excitability by Transcranial Magnetic Stimulation*, 11eme colloque de la Société des Neurosciences, Lyon 2013.

CortExTool: a signal processing toolbox for cortical excitability by Transcranial Magnetic Stimulation

Harquel S.[1,2], Bécu M.[2], Beynel L.[2], Chauvin A.[2], Guyader N.[3], Marendaz C.[2]

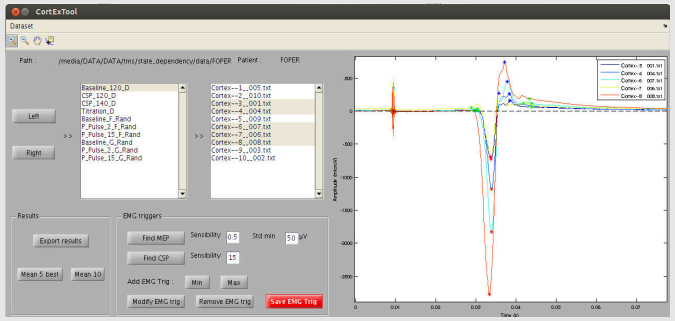
1. IRMaGe / UMS CNRS 017 / Grenoble
2. Laboratoire de Psychologie et de NeuroCognition / UMR CNRS 5105 / Grenoble
3. Gipsa-Lab / UMR CNRS 5216 / Grenoble

Context

Cortical excitability (**CE**) is a significant tool in both fundamental and clinical research (*[1,2]*). Usually, measures are done through the **electromyographic** (**EMG**) recordings of the first dorsal interosseous (FDI) muscle activity following a **transcranial magnetic stimulation** (**TMS**). Cortical inhibitory and excitatory processes are assessed by varying several TMS parameters such as stimulation power or inter-pulse interval (*[1,2,4,5]*). The two main indicators used in such studies are the amplitude (in V) of the **motor evoked potentials** (**MEP**) and the duration (in s) of the **cortical silent periods** (**CSP**) (*[1,4,5]*).
CortExTool aims to **facilitate** management and reading of EMG data recorded in CE protocols, and to **automatize** the extraction of these indicators.

General overview

CortExTool is a toolbox developed in **Matlab©** programming langage. Its **user-friendly interface** allows user to efficiently manipulate EMG data. The toolbox fulfills four main functions : **database management, signal display, MEP/CSP analysis and data export.**

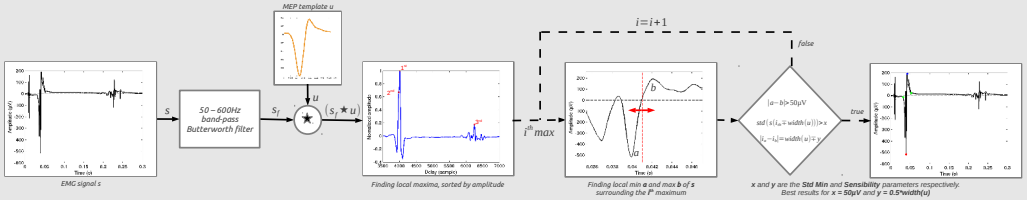


CortExTool's graphical user interface, showing MEP features detection

Data are automatically arranged by conditions and hemisphere side during opening. User can plot one or several superimposed EMG signals while keeping access to practical display tools provided by matlab (such as zooming functions). Detection of MEP and CSP can be done trough automatic processes, and displayed as triggers on the plot. The toolbox allows user to easily add or modify these triggers. MEP and CSP's features (such as amplitude, latency, duration, root mean square (RMS) amplitude) can finally be exported in a fully commented spreadsheet file.

MEP detection and feature extraction

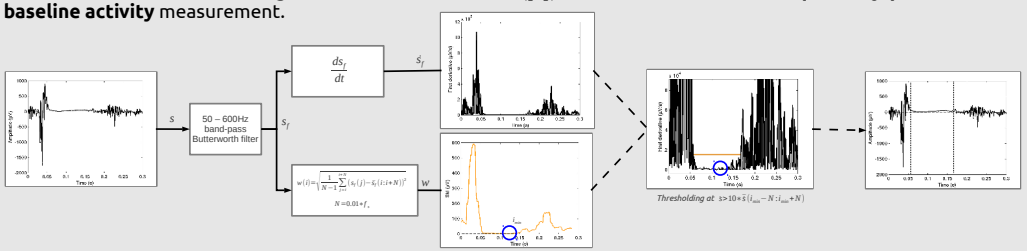
The core of the following algorithm is the **cross-correlation** between the filtered EMG signal s_f and a **MEP template** u. This template was generated by averaging 65 MEPs of FDI muscle presenting high Signal-to-Noise Ratio (SNR), coming from 13 healthy subjects.



Temporal boundaries of MEP are then found using an instantaneous standard deviation (STD) curve (see below). Rise and fall of this curve (found with first derivative) thus correspond to the beginning and end of muscle contraction.
This method allows good MEP detection and feature extraction in many difficult cases, including low SNR, strong TMS artifacts, and low MEP amplitudes. Data such as peak to peak amplitude, latency, duration and RMS power can be exported.

CSP measurement

The following method is based on the calculation of an **instantaneous standard deviation** (STD) **curve** *w*, obtained by calculating STD on a 10ms moving window. Time index i_{min} of the global minimum of this curve thus corresponds to the latency of the strongest muscular tonus cancellation, and is located inside the CSP. Precise time boundaries of the CSP are then fixed using the **first derivative of *s*** (*[3]*). This method **does not require any pre-stimulus baseline activity** measurement.



Technical specifications

- Input : - Dantec Keypoint© data
  - ASCII text format
- Output : Openoffice and microsoft excel© spreadsheet file
- Requirement : Matlab software

Main advantages

- ***Fully automatic MEP and CSP's detection***
- ***User-friendly interface***
- ***Flexibility: - manual mode***
  - visual inspection
  - interchangeable MEP template

Future improvements

- Quantify MEP quality, based on topological distance from the template
- Provide statistical analysis on group study
- Read other input formats
- Move CortExTool's code to C/C++

© MATLAB and Simulink are registered trademarks of The MathWorks, Inc.
© Dantec Keypoint is registered trademarks of Natus Medical Incorporated

Linked Posters

References
[1] Natasha Radhu, Danilo R. de Jesus, Lakshmi N. Ravindran, Anosha Zanjani, Paul B. Fitzgerald, Zafiris J. Daskalakis (2013). A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology, In press.*
[2] Malsert J., Guyader N., Chauvin A., Polosan M., Szekely D., Bougerol T., and Marendaz C. (2012). Saccadic Performance and Cortical Excitability as Trait-Markers and State-Markers in Rapid Cycling Bipolar Disorder: A Two-Case Follow-Up Study. Front Psychiatry. 2012; 3: 112.
[3] Petro Julkunen, Elisa Kallioniemi, Mervi Könönen, Laura Säisänen (2013). Feasibility of automated analysis and inter-examiner variability of cortical silent period induced by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods, in press.*
[4] Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology 1992;42:1951–9.*
[5] Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol 1997;498(Pt 3):817–23.*

B Poster 2

Harquel S., Chauvin A., Beynel L., Guyader N., Marendaz C., David O., *Mapping human cortical excitability through coupling between robotized TMS and EEG*, 1st International Brain Stimulation Conference, Brain stimulation volume 8, Issue 2, March–April 2015, pp 418–419, Singapour

Mapping human cortical excitability through coupling between robotized TMS and EEG

S. Harquel[1,2], A. Chauvin[2], L. Beynel[2], N. Guyader[3], C. Marendaz[2], O. David[4]

1. IRMaGe / CNRS - UGA / Grenoble, France
2. Lab. of Psy. and NeuroCognition / CNRS - UGA / Grenoble, France
3. Gipsa-Lab / CNRS - UGA / Grenoble, France
4. Grenoble Neuosciences Institute / INSERM - UGA / Grenoble, France

1ST INTERNATIONAL BRAIN STIMULATION CONFERENCE — SINGAPORE 14 March 2015

Introduction

Measuring cortical excitability (CE) of the motor cortex is a mandatory step prior to any experiment involving transcranial magnetic stimulations (TMS), because it determines both stimulation dose and safety limits [1]. However, generalization of the motor CE level to other cortical areas is not straightforward because of the very specific cytoarchitecture of the primary motor cortex.

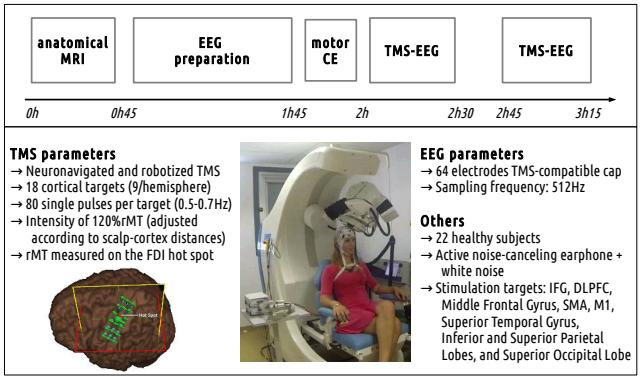
Combining TMS with concurrent electroencephalographic (EEG) recordings is a way to assess CE on any cortical areas, by studying the early components of the TMS evoked potentials (TEP) [2].

Aims

→ Developing a method **to map the TMS evoked EEG activity of the cortex**
→ Studying **the spatial homogeneity of the human CE**

Materials & Methods

Protocol design



TMS parameters
→ Neuronavigated and robotized TMS
→ 18 cortical targets (9/hemisphere)
→ 80 single pulses per target (0.5-0.7Hz)
→ Intensity of 120%rMT (adjusted according to scalp-cortex distances)
→ rMT measured on the FDI hot spot

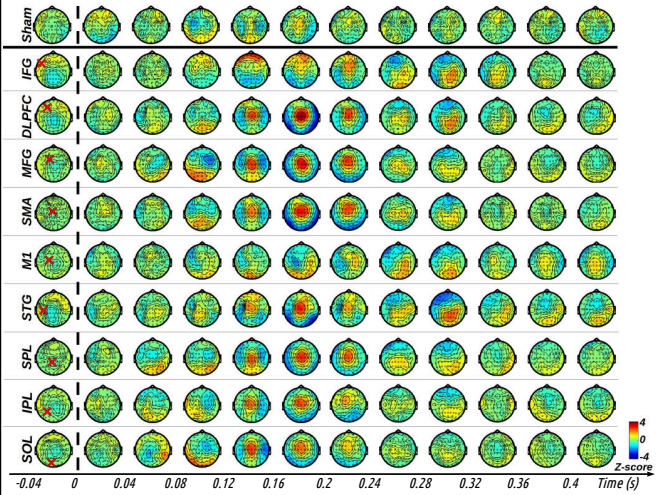
EEG parameters
→ 64 electrodes TMS-compatible cap
→ Sampling frequency: 512Hz

Others
→ 22 healthy subjects
→ Active noise-canceling earphone + white noise
→ Stimulation targets: IFG, DLPFC, Middle Frontal Gyrus, SMA, M1, Superior Temporal Gyrus, Inferior and Superior Parietal Lobes, and Superior Occipital Lobe

EEG signal processing

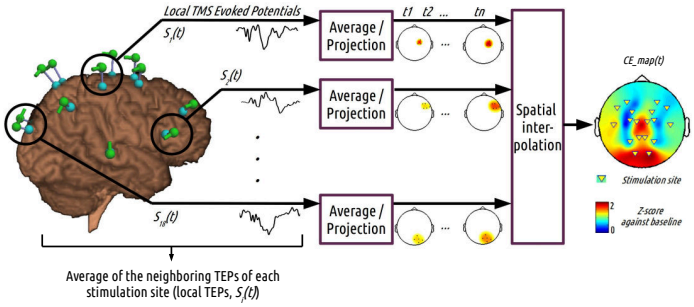
The EEG preprocessing was performed using the Fieldtrip toolbox for Matlab, and following the methodology described in [3], using two rounds of ICA.

Computed TEPs showed spatio-temporal patterns specific to each cortical target:



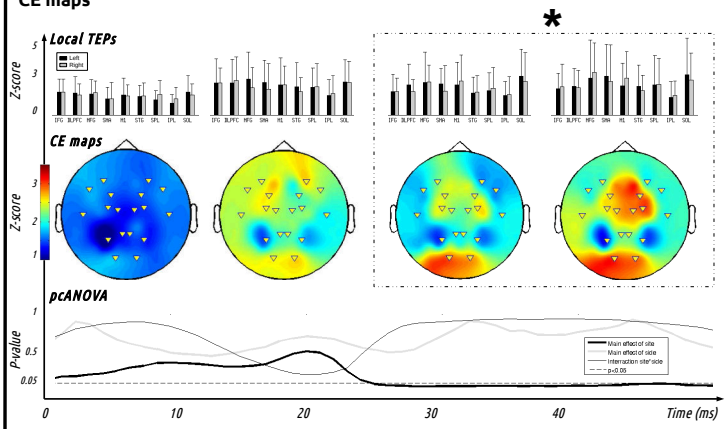
CE maps computation

Maps were computed using the following processing pipeline:



Results

CE maps

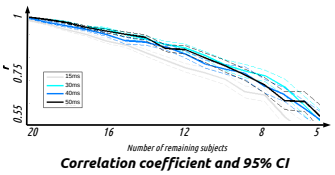


From top to bottom: absolute amplitude of local TEPs for each stimulation site, CE maps and continuous ANOVA results, against time

Local TEPs start to differ after 25 ms, where there is a significant effect of the stimulation site, regardless of the stimulation side.

Maps variability and reproducibility

Tested through the correlation product between the original local TEPs, and TEPs obtained with random subsets of subjects.
Good reproducibility (r>0.9) achieved for groups of at least 13 subjects (r=0.75 for groups of 9).



Correlation coefficient and 95% CI

Conclusion

Mapping feasibility

→ Cons: - expensive in terms of time and budget, regarding the whole procedure
- preprocessing not fully data driven (choice of ICs to be rejected)
→ Pros: - the mapping in itself can be done in a fast and convenient way
- low inter-subject variability

Human CE maps

The earliest components (0-25ms) are spatially homogeneous, but caution must be taken for the 0-15ms period (TMS artifacts), whereas the latter components (25-50ms) are spatially inhomogeneous, although activity from other intra-hemispheric connections might already be present [4].

→ This mapping could bring useful information about regional differences in cortical excitability. It could be turned into a biomarker of cortical reactivity integrity.

REFERENCES

[1] Herbsman, T., Forster, L., Molnar, C., Dougherty, R., Christie, D., Koola, J., Ramsey, D., Morgan, P.S., Bohning, D.E., George, M.S., Nahas, Z., 2009. Motor Threshold in Transcranial Magnetic Stimulation: The Impact of White Matter Fiber Orientation and Skull-to-Cortex Distance. Hum Brain Mapp 30, 2044–2055. doi:10.1002/hbm.20649
[2] Rogasch, N.C., Fitzgerald, P.B., 2013. Assessing cortical network properties using TMS-EEG. Human Brain Mapping 34, 1652–1669. doi:10.1002/hbm.22016
[3] Rogasch, N.C., Thomson, R.H., Farzan, F., Fitzgibbon, B.M., Bailey, N.W., Hernandez-Pavon, J.C., Daskalakis, Z.J., Fitzgerald, P.B., 2014. Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: Importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. NeuroImage 101, 425–439. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.07.037
[4] Veniero, D., Bortoletto, M., Miniussi, C., n.d. On the challenge of measuring direct cortical reactivity by TMS-EEG. Brain Stimulation. doi:10.1016/j.brs.2014.05.009

ACKNOWLEDGMENTS

This work was partly funded by
- the French program "Investissement d'Avenir" run by the 'Agence Nationale pour la Recherche' ; grant 'Infrastructure d'avenir en Biologie Santé' – ANR-11-INBS-0006.
- Grenoble Pôle Cognition

Bibliographie

Ahdab, R., Ayache, S. S., Brugières, P., Farhat, W. H., Lefaucheur, J.-P., Mar. 2016. The Hand Motor Hotspot is not Always Located in the Hand Knob : A Neuronavigated Transcranial Magnetic Stimulation Study. Brain Topography, 1–8.

Ahdab, R., Ayache, S. S., Brugières, P., Goujon, C., Lefaucheur, J. P., Mar. 2010. Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 40 (1), 27–36.

Al-Fahoum, A. S., Al-Fraihat, A. A., Feb. 2014. Methods of EEG Signal Features Extraction Using Linear Analysis in Frequency and Time-Frequency Domains. ISRN Neuroscience 2014.

Albright, T. D., Desimone, R., Gross, C. G., 1984. Columnar organization of directionally selective cells in visual area MT of the macaque. Journal of neurophysiology 51 (1), 16–31.

Amunts, K., Schleicher, A., Zilles, K., Oct. 2007. Cytoarchitecture of the cerebral cortex—More than localization. NeuroImage 37 (4), 1061–1065.

Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W., Lamantia, A.-S., Purves, D., White, L., 2015. Neurosciences. De Boeck.

Auld, D. S., Robitaille, R., Oct. 2003. Glial Cells and Neurotransmission : An Inclusive View of Synaptic Function. Neuron 40 (2), 389–400.

Aumann, T. D., Prut, Y., Feb. 2015. Do sensorimotor β-oscillations maintain muscle synergy representations in primary motor cortex? Trends in Neurosciences 38 (2), 77–85.

Auzias, G., Coulon, O., Brovelli, A., Apr. 2016. MarsAtlas : A cortical parcellation atlas for functional mapping. Human Brain Mapping 37 (4), 1573–1592.

Auzias, G., Lefèvre, J., Le Troter, A., Fischer, C., Perrot, M., Régis, J., Coulon, O., May 2013. Model-driven harmonic parameterization of the cortical surface : HIP-HOP. IEEE transac-

tions on medical imaging 32 (5), 873–887.

Awiszus, F., 2003. TMS and threshold hunting. Supplements to Clinical Neurophysiology 56, 13–23.

Awiszus, F., Borckardt, J., 2011. TMS motor threshold assessment tool (MTAT 2.0).

Baek, J., Lesmes, L. A., Lu, Z.-L., Aug. 2016. qPR : An adaptive partial-report procedure based on Bayesian inference. Journal of Vision 16 (10), 25.

Baggio, H. C., Segura, B., Junque, C., Oct. 2015. Resting-state functional brain networks in Parkinson's disease. CNS neuroscience & therapeutics 21 (10), 793–801.

Bailey, C. J., Karhu, J., Ilmoniemi, R. J., Jul. 2001. Transcranial magnetic stimulation as a tool for cognitive studies. Scandinavian Journal of Psychology 42 (3), 297–306.

Baillet, S., Mosher, J. C., Leahy, R. M., Nov. 2001. Electromagnetic brain mapping. IEEE Signal Processing Magazine 18 (6), 14–30.

Baker, S. N., Dec. 2007. Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. Current Opinion in Neurobiology 17 (6), 649–655.

Balslev, D., Braet, W., McAllister, C., Miall, R. C., May 2007. Inter-individual variability in optimal current direction for transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. Journal of Neuroscience Methods 162 (1-2), 309–313.

Barker, A. T., Jalinous, R., Freeston, I. L., May 1985. NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. The Lancet 325 (8437), 1106–1107.

Barr, M. S., Farzan, F., Davis, K. D., Fitzgerald, P. B., Daskalakis, Z. J., Jun. 2012. Measuring GABAergic Inhibitory Activity with TMS-EEG and Its Potential Clinical Application for Chronic Pain. Journal of Neuroimmune Pharmacology 8 (3), 535–546.

Bashir, S., Edwards, D., Pascual-Leone, A., Mar. 2011. Neuronavigation Increases the Physiologic and Behavioral Effects of Low-Frequency rTMS of Primary Motor Cortex in Healthy Subjects. Brain Topography 24 (1), 54–64.

Baudewig, J., Siebner, H. R., Bestmann, S., Tergau, F., Tings, T., Paulus, W., Frahm, J., 2001. Functional MRI of cortical activations induced by transcranial magnetic stimulation (TMS). Neuroreport 12 (16), 3543–3548.

Berger, H., 1929. Über das elektrenkephalogramm des menschen. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 87 (1), 527–570.

Bergmann, T. O., Karabanov, A., Hartwigsen, G., Thielscher, A., Siebner, H. R., 2016. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology : Current approaches and future perspectives. NeuroImage.

Berlim, M. T., Neufeld, N. H., Van den Eynde, F., Aug. 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD) : an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. Journal of Psychiatric Research 47 (8), 999–1006.

Bessière, P., Mazer, E., Ahuactzin, J. M., Mekhnacha, K., 2013. Bayesian Programming. CRC Press, Boca Raton, Florida.

Bessière, P., Lebeltel, O., 2008. Basic Concepts of Bayesian Programming. In : Bessière, P., Laugier, C., Siegwart, R. (Eds.), Probabilistic Reasoning and Decision Making in Sensory-Motor Systems. No. 46 in Springer Tracts in Advanced Robotics. Springer Berlin Heidelberg, pp. 19–48, dOI : 10.1007/978-3-540-79007-5_2.

Bestmann, S., Baudewig, J., Siebner, H. R., Rothwell, J. C., Frahm, J., Apr. 2004. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. European Journal of Neuroscience 19 (7), 1950–1962.

Bestmann, S., Feredoes, E., Aug. 2013. Combined neurostimulation and neuroimaging in cognitive neuroscience : past, present, and future : Combined neurostimulation and neuroimaging. Annals of the New York Academy of Sciences 1296 (1), 11–30.

Beynel, L., Chauvin, A., Guyader, N., Harquel, S., Marendaz, C., Sep. 2014. Age-related changes in intracortical inhibition are mental-cognitive state-dependent. Biological Psychology 101, 9–12.

Bijsterbosch, J. D., Barker, A. T., Lee, K.-H., Woodruff, P. W. R., Jul. 2012. Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate ? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. Medical & Biological Engineering & Computing 50 (7), 671–681.

Bliss, T. V., Lømo, T., 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. The Journal of physiology 232 (2), 331–356.

Bonato, C., Miniussi, C., Rossini, P., Aug. 2006. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials : A TMS/EEG co-registration study. Clinical Neurophysiology 117 (8), 1699–1707.

Bonnard, M., Chen, S., Gaychet, J., Carrere, M., Woodman, M., Giusiano, B., Jirsa, V., Aug. 2016. Resting state brain dynamics and its transients : a combined TMS-EEG study. Scientific Reports 6.

Bonnard, M., Spieser, L., Meziane, H. B., de Graaf, J. B., Pailhous, J., Sep. 2009. Prior intention can locally tune inhibitory processes in the primary motor cortex : direct evidence from combined TMS-EEG. European Journal of Neuroscience 30 (5), 913–923.

Boroojerdi, B., Foltys, H., Krings, T., Spetzger, U., Thron, A., Töpper, R., Apr. 1999. Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. Clinical Neurophysiology 110 (4), 699–704.

Bortoletto, M., Veniero, D., Thut, G., Miniussi, C., Feb. 2015. The contribution of TMS–EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 49, 114–124.

Bouisset, S., Maton, B., 1972. Quantitative relationship between surface EMG and intramuscular electromyographic activity in voluntary movement. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 51 (6), 285–295.

Bouyer, J. J., Montaron, M. F., Vahnée, J. M., Albert, M. P., Rougeul, A., Sep. 1987. Anatomical localization of cortical beta rhythms in cat. Neuroscience 22 (3), 863–869.

Bramham, C. R., Srebro, B., 1987. Induction of long-term depression and potentiation by low- and high-frequency stimulation in the dentate area of the anesthetized rat : magnitude, time course and EEG. Brain research 405 (1), 100–107.

Brignani, D., Manganotti, P., Rossini, P. M., Miniussi, C., Neuroscienze, D. D., 2008. Modulation of cortical oscillatory activity during transcranial magnetic stimulation. Hum Brain Mapp.

Brodmann, K., 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Barth.

Buch, E. R., Mars, R. B., Boorman, E. D., Rushworth, M. F. S., Jan. 2010. A Network Centered on Ventral Premotor Cortex Exerts Both Facilitatory and Inhibitory Control over Primary Motor Cortex during Action Reprogramming. The Journal of Neuroscience 30 (4), 1395–1401.

Bullmore, E., Sporns, O., Apr. 2012. The economy of brain network organization. Nature Reviews. Neuroscience 13 (5), 336–349.

Bungert, A., Antunes, A., Espenhahn, S., Thielscher, A., Sep. 2016. Where does TMS Stimulate the Motor Cortex ? Combining Electrophysiological Measurements and Realistic Field Estimates to Reveal the Affected Cortex Position. Cerebral Cortex.

Buxhoeveden, D. P., Casanova, M. F., May 2002. The minicolumn hypothesis in neuroscience. Brain 125 (5), 935–951.

Buzsaki, G., Jun. 2004. Neuronal Oscillations in Cortical Networks. Science 304 (5679), 1926–1929.

Buzsáki, G., Moser, E. I., Feb. 2013. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. Nature Neuroscience 16 (2), 130–138.

Buzsáki, G., Wang, X.-J., Jun. 2012. Mechanisms of Gamma Oscillations. Annual Review of Neuroscience 35 (1), 203–225.

Calancie, B., Nordin, M., Wallin, U., Hagbarth, K. E., Nov. 1987. Motor-unit responses in human wrist flexor and extensor muscles to transcranial cortical stimuli. Journal of Neurophysiology 58 (5), 1168–1185.

Canali, P., Sarasso, S., Rosanova, M., Casarotto, S., Sferrazza-Papa, G., Gosseries, O., Fecchio, M., Massimini, M., Mariotti, M., Cavallaro, R., Smeraldi, E., Colombo, C., Benedetti, F., Sep. 2015. Shared reduction of oscillatory natural frequencies in bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia. Journal of Affective Disorders 184, 111–115.

Capilla, A., Schoffelen, J.-M., Paterson, G., Thut, G., Gross, J., Feb. 2014. Dissociated α-Band Modulations in the Dorsal and Ventral Visual Pathways in Visuospatial Attention and Perception. Cerebral Cortex 24 (2), 550–561.

Carlson, N. A., Nov. 1992. Foundations of Physiological Psychology. Simon & Schuster.

Carroll, T. J., Riek, S., Carson, R. G., 2001. Reliability of the input–output properties of the cortico-spinal pathway obtained from transcranial magnetic and electrical stimulation. Journal of neuroscience methods 112 (2), 193–202.

Casali, A. G., Casarotto, S., Rosanova, M., Mariotti, M., Massimini, M., Jan. 2010. General indices to characterize the electrical response of the cerebral cortex to TMS. NeuroImage 49 (2), 1459–1468.

Casarotto, S., Romero Lauro, L. J., Bellina, V., Casali, A. G., Rosanova, M., Pigorini, A., Defendi, S., Mariotti, M., Massimini, M., Apr. 2010. EEG Responses to TMS Are Sensitive to Changes in the Perturbation Parameters and Repeatable over Time. PLoS ONE 5 (4), e10281.

Chang, C., Cunningham, J. P., Glover, G. H., 2009. Influence of heart rate on the BOLD signal : the cardiac response function. Neuroimage 44 (3), 857–869.

Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Y., Sinitsyn, D. O., Piradov, M. A., 2015. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. Frontiers in Human Neuroscience 9.

Christensen, H., Søgaard, K., Jensen, B. R., Finsen, L., Sjøgaard, G., 1995. Intramuscular and surface EMG power spectrum from dynamic and static contractions. Journal of Electromyography and Kinesiology 5 (1), 27–36.

Chung, C. L., Mak, M. K. Y., Aug. 2016. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis. Brain Stimulation 9 (4), 475–487.

Chung, S. W., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., Fitzgerald, P. B., 2015. Measuring Brain Stimulation Induced Changes in Cortical Properties Using TMS-EEG. Brain Stimulation.

Cincotta, M., Giovannelli, F., Borgheresi, A., Balestrieri, F., Toscani, L., Zaccara, G., Carducci, F., Viggiano, M. P., Rossi, S., Apr. 2010. Optically tracked neuronavigation increases the stability of hand-held focal coil positioning : Evidence from "transcranial" magnetic stimulation-induced electrical field measurements. Brain Stimulation 3 (2), 119–123.

Claus, D., Weis, M., Jahnke, U., Plewe, A., Brunhölzl, C., Sep. 1992. Corticospinal conduction studied with magnetic double stimulation in the intact human. Journal of the Neurological Sciences 111 (2), 180–188.

Cloutman, L. L., Lambon Ralph, M. A., Aug. 2012. Connectivity-based structural and functional parcellation of the human cortex using diffusion imaging and tractography. Frontiers in Neuroanatomy 6.

Coburger, J., Musahl, C., Henkes, H., Horvath-Rizea, D., Bittl, M., Weissbach, C., Hopf, N., Aug. 2012. Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. Neurosurgical Review 36 (1), 65–76.

Conforto, A. B., Z'Graggen, W. J., Kohl, A. S., Rösler, K. M., Kaelin-Lang, A., Apr. 2004. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 115 (4), 812–819.

Craddock, R. C., James, G., Holtzheimer, P. E., Hu, X. P., Mayberg, H. S., Aug. 2012. A whole brain fMRI atlas generated via spatially constrained spectral clustering. Human Brain Mapping 33 (8), 1914–1928.

Crick, F., Koch, C., Jan. 1998. Constraints on cortical and thalamic projections : the no-strong-loops hypothesis. Nature 391 (6664), 245–250.

Cristofori, I., Moretti, L., Harquel, S., Posada, A., Deiana, G., Isnard, J., Mauguiere, F., Sirigu, A., Aug. 2012. Theta Signal as the Neural Signature of Social Exclusion. Cerebral Cortex 23 (10), 2437–2447.

Cullen, C. L., Young, K. M., 2016. How Does Transcranial Magnetic Stimulation Influence Glial Cells in the Central Nervous System ? Frontiers in Neural Circuits 10.

Damjanov, I., Nov. 2000. Review of pathology. Lippincott Williams & Wilkins.

Danner, N., Julkunen, P., Könönen, M., Säisänen, L., Nurkkala, J., Karhu, J., Sep. 2008. Navigated transcranial magnetic stimulation and computed electric field strength reduce stimulator-dependent differences in the motor threshold. Journal of Neuroscience Methods 174 (1), 116–122.

Darling, W. G., Wolf, S. L., Butler, A. J., Sep. 2006. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation depends on muscle activation. Experimental Brain Research 174 (2), 376–385.

Daskalakis, Z. J., Levinson, A. J., Fitzgerald, P. B., 2008. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder : a review. Can J Psychiatry 53 (9), 555–566.

David, O., Bastin, J., Chabardès, S., Minotti, L., Kahane, P., Oct. 2010. Studying Network Mechanisms Using Intracranial Stimulation in Epileptic Patients. Frontiers in Systems Neuroscience 4.

David, O., Friston, K. J., Nov. 2003. A neural mass model for MEG/EEG : : coupling and neuronal dynamics. NeuroImage 20 (3), 1743–1755.

David, O., Harrison, L., Friston, K. J., 2005. Modelling event-related responses in the brain. NeuroImage 25 (3), 756–770.

David, O., Job, A.-S., De Palma, L., Hoffmann, D., Minotti, L., Kahane, P., Oct. 2013. Probabilistic functional tractography of the human cortex. NeuroImage 80, 307–317.

David, O., Kiebel, S. J., Harrison, L. M., Mattout, J., Kilner, J. M., Friston, K. J., 2006. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. NeuroImage 30 (4), 1255–1272.

Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M., Cohen, L. G., Jun. 2013. Noninvasive brain stimulation : from physiology to network dynamics and back. Nature Neuroscience 16 (7), 838–844.

De Luca, C. J., Donald Gilmore, L., Kuznetsov, M., Roy, S. H., May 2010. Filtering the surface EMG signal : Movement artifact and baseline noise contamination. Journal of Biomechanics 43 (8), 1573–1579.

Deng, Z.-D., Lisanby, S. H., Peterchev, A. V., Jan. 2013. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation : simulation comparison of 50 coil designs. Brain Stimulation 6 (1), 1–13.

Desmurget, M., Richard, N., Harquel, S., Baraduc, P., Szathmari, A., Mottolese, C., Sirigu, A., Apr. 2014. Neural representations of ethologically relevant hand/mouth synergies in the human precentral gyrus. Proceedings of the National Academy of Sciences 111 (15), 5718–5722.

Desmurget, M., Song, Z., Mottolese, C., Sirigu, A., Sep. 2013. Re-establishing the merits of electrical brain stimulation. Trends in Cognitive Sciences 17 (9), 442–449.

Di Lazzaro, V., 2013. Chapter 30 - Biological effects of non-invasive brain stimulation. In : Hallett, A. M. L. a. M. (Ed.), Handbook of Clinical Neurology. Vol. 116 of Brain Stimulation. Elsevier, pp. 367–374.

Di Lazzaro, V., Rothwell, J. C., Oct. 2014. Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex : Corticospinal activity and the human motor cortex. The Journal of Physiology 592 (19), 4115–4128.

Di Lazzaro, V., Ziemann, U., 2013. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. Frontiers in Neural Circuits 7, 18.

Du, X., Choa, F.-S., Summerfelt, A., Rowland, L. M., Chiappelli, J., Kochunov, P., Hong, L. E., Sep. 2016. N100 as a generic cortical electrophysiological marker based on decomposition of TMS-evoked potentials across five anatomic locations. Experimental Brain Research, 1–13.

Dugué, L., Marque, P., VanRullen, R., Aug. 2011. The Phase of Ongoing Oscillations Mediates the Causal Relation between Brain Excitation and Visual Perception. The Journal of Neuroscience 31 (33), 11889–11893.

Dunwiddie, T., Lynch, G., Mar. 1978. Long-term potentiation and depression of synaptic responses in the rat hippocampus : localization and frequency dependency. The Journal of Physiology 276 (1), 353–367.

Economo, V. C., Koskinas, G., 1909. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Springer, Berlin.

Ekstrom, A. D., Caplan, J. B., Ho, E., Shattuck, K., Fried, I., Kahana, M. J., Jan. 2005. Human hippocampal theta activity during virtual navigation. Hippocampus 15 (7), 881–889.

Esser, S. K., Feb. 2005. Modeling the Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Cortical Circuits. Journal of Neurophysiology 94 (1), 622–639.

Ettinger, G. J., Leventon, M. E., Grimson, W. E. L., Kikinis, R., Gugino, L., Cote, W., Sprung, L., Aglio, L., Shenton, M. E., Potts, G., Hernandez, V. L., Alexander, E., Jun. 1998. Experimentation with a transcranial magnetic stimulation system for functional brain mapping. Medical Image Analysis 2 (2), 133–142.

Fallani, F. D. V., Richiardi, J., Chavez, M., Achard, S., Sep. 2014. Graph analysis of functional brain networks : practical issues in translational neuroscience. Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences 369 (1653), 20130521–20130521, arXiv : 1406.7391.

Farzan, F., Vernet, M., Shafi, M. M. D., Rotenberg, A., Daskalakis, Z. J., Pascual-Leone, A., Sep. 2016. Characterizing and Modulating Brain Circuitry through Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Electroencephalography. Frontiers in Neural Circuits 10.

Felleman, D. J., Essen, D. C. V., 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex, 1–47.

Fernández-Ruiz, A., Muñoz, S., Sancho, M., Makarova, J., Makarov, V. A., Herreras, O., Sep. 2013. Cytoarchitectonic and Dynamic Origins of Giant Positive Local Field Potentials in the Dentate Gyrus. Journal of Neuroscience 33 (39), 15518–15532.

Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M., Riedner, B., Lazar, M., Murphy, M., Huber, R., Rosanova, M., Alexander, A., Kalin, N., 2008. Reduced evoked gamma oscillations in the frontal cortex in schizophrenia patients : a TMS/EEG study. American Journal of Psychiatry 165 (8), 996–1005.

Ferrarelli, F., Massimini, M., Sarasso, S., Casali, A., Riedner, B. A., Angelini, G., Tononi, G., Pearce, R. A., Jan. 2010. Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. Proceedings of the National Academy of Sciences 107 (6), 2681–2686.

Ferreri, F., Pasqualetti, P., Määttä, S., Ponzo, D., Ferrarelli, F., Tononi, G., Mervaala, E., Miniussi, C., Rossini, P. M., Jan. 2011. Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. NeuroImage 54 (1), 90–102.

Ferreri, F., Vecchio, F., Vollero, L., Guerra, A., Petrichella, S., Ponzo, D., Määtta, S., Mervaala, E., Könönen, M., Ursini, F., others, 2016. Sensorimotor cortex excitability and connectivity in Alzheimer's disease : A TMS-EEG Co-registration study. Human brain mapping.

Finke, M., Fadini, T., Kantelhardt, S., Giese, A., Matthaus, L., Schweikard, A., 2008. Brain-mapping using robotized TMS. In : Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE. pp. 3929–3932.

Fischl, B., 2012. FreeSurfer. Neuroimage 62 (2), 774–781.

Florin, E., Baillet, S., May 2015. The brain's resting-state activity is shaped by synchronized cross-frequency coupling of neural oscillations. NeuroImage 111, 26–35.

Frantseva, M., Cui, J., Farzan, F., Chinta, L. V., Perez Velazquez, J. L., Daskalakis, Z. J., Oct. 2012. Disrupted Cortical Conductivity in Schizophrenia : TMS-EEG Study. Cerebral Cortex 24 (1), 211–221.

Fries, P., 2005. A mechanism for cognitive dynamics : neuronal communication through neuronal coherence. Trends in cognitive sciences 9 (10), 474–480.

Fuggetta, G., Fiaschi, A., Manganotti, P., Oct. 2005. Modulation of cortical oscillatory activities induced by varying single-pulse transcranial magnetic stimulation intensity over the left primary motor area : A combined EEG and TMS study. NeuroImage 27 (4), 896–908.

Fuhr, P., Agostino, R., Hallett, M., Aug. 1991. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 81 (4), 257–262.

Gallay, D. S., Gallay, M. N., Jeanmonod, D., Rouiller, E. M., Morel, A., Jan. 2012. The Insula of Reil Revisited : Multiarchitectonic Organization in Macaque Monkeys. Cerebral Cortex 22 (1), 175–190.

Garcia, J. O., Grossman, E. D., Srinivasan, R., Oct. 2011. Evoked potentials in large-scale cortical networks elicited by TMS of the visual cortex. Journal of Neurophysiology 106 (4), 1734–1746.

Ginhoux, R., Renaud, P., Zorn, L., Goffin, L., Bayle, B., Foucher, J., Lamy, J., Armspach, J. P., de Mathelin, M., 2013. A custom robot for transcranial magnetic stimulation : first assessment on healthy subjects. In : 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, pp. 5352–5355.

Giszter, S. F., Aug. 2015. Motor primitives — new data and future questions. Current Opinion in Neurobiology 33, 156–165.

Glasser, M. F., Goyal, M. S., Preuss, T. M., Raichle, M. E., Van Essen, D. C., Jun. 2014. Trends and properties of human cerebral cortex : Correlations with cortical myelin content. NeuroImage 93, Part 2, 165–175.

GNU, G., ???? Gnu general public license.
URL http://www.gnu.org/licenses/gpl.html

Gosseries, O., Sarasso, S., Casarotto, S., Boly, M., Schnakers, C., Napolitani, M., Bruno, M.-A., Ledoux, D., Tshibanda, J.-F., Massimini, M., Laureys, S., Rosanova, M., Jan. 2015. On the Cerebral Origin of EEG Responses to TMS : Insights From Severe Cortical Lesions. Brain Stimulation 8 (1), 142–149.

Gramfort, A., Papadopoulo, T., Olivi, E., Clerc, M., 2010. OpenMEEG : opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. Biomedical Engineering Online 9, 45.

Grau, C., Ginhoux, R., Riera, A., Nguyen, T. L., Chauvat, H., Berg, M., Amengual, J. L., Pascual-Leone, A., Ruffini, G., Aug. 2014. Conscious Brain-to-Brain Communication in Humans Using Non-Invasive Technologies. PLoS ONE 9 (8), e105225.

Gray, C. M., McCormick, D. A., Oct. 1996. Chattering Cells : Superficial Pyramidal Neurons Contributing to the Generation of Synchronous Oscillations in the Visual Cortex. Science 274 (5284), 109–113.

Graziano, M. S. A., Feb. 2016. Ethological Action Maps : A Paradigm Shift for the Motor Cortex. Trends in Cognitive Sciences 20 (2), 121–132.

Graziano, M. S. A., Aflalo, T. N., Oct. 2007. Mapping Behavioral Repertoire onto the Cortex. Neuron 56 (2), 239–251.

Gugino, L. D., Rafael Romero, J., Aglio, L., Titone, D., Ramirez, M., Pascual-Leone, A., Grimson, E., Weisenfeld, N., Kikinis, R., Shenton, M.-E., Oct. 2001. Transcranial magnetic stimulation coregistered with MRI : a comparison of a guided versus blind stimulation technique and its effect on evoked compound muscle action potentials. Clinical Neurophysiology 112 (10), 1781–1792.

Hallett, M., 2000. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. Nature 406 (6792), 147–150.

Hanajima, R., Wang, R., Nakatani-Enomoto, S., Hamada, M., Terao, Y., Furubayashi, T., Okabe, S., Inomata-Terada, S., Yugeta, A., Rothwell, J. C., Ugawa, Y., Sep. 2007. Comparison of different methods for estimating motor threshold with transcranial magnetic stimulation. Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 118 (9), 2120–2122.

Hanakawa, T., Mima, T., Matsumoto, R., Abe, M., Inouchi, M., Urayama, S.-i., Anami, K., Honda, M., Fukuyama, H., Feb. 2009. Stimulus-Response Profile during Single-Pulse

Transcranial Magnetic Stimulation to the Primary Motor Cortex. Cerebral Cortex 19 (11), 2605–2615.

Harquel, S., Bacle, T., Beynel, L., Marendaz, C., Chauvin, A., David, O., May 2016a. Mapping dynamical properties of cortical microcircuits using robotized TMS and EEG : Towards functional cytoarchitectonics. NeuroImage 135, 115–124.

Harquel, S., Becu, M., Beynel, L., Chauvin, A., Guyader, N., Marendaz, C., 2013. Cortextool : a signal processing toolbox for cortical excitability by transcranial magnetic stimulation. 11eme colloque de la Société des Neurosciences, Lyon.

Harquel, S., Beynel, L., Guyader, N., Marendaz, C., David, O., Chauvin, A., Oct. 2016b. CortExTool : a toolbox for processing motor cortical excitability measurements by transcranial magnetic stimulation, working paper or preprint.

Hegerl, U., Juckel, G., Feb. 1993. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission : A new hypothesis. Biological Psychiatry 33 (3), 173–187.

Herbsman, T., Forster, L., Molnar, C., Dougherty, R., Christie, D., Koola, J., Ramsey, D., Morgan, P. S., Bohning, D. E., George, M. S., Nahas, Z., Jul. 2009. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation : The impact of white matter fiber orientation and skull-to-cortex distance. Human brain mapping 30 (7), 2044–2055.

Hernandez-Pavon, J. C., Metsomaa, J., Mutanen, T., Stenroos, M., Mäki, H., Ilmoniemi, R. J., Sarvas, J., Jul. 2012. Uncovering neural independent components from highly artifactual TMS-evoked EEG data. Journal of Neuroscience Methods 209 (1), 144–157.

Herring, J. D., Thut, G., Jensen, O., Bergmann, T. O., Oct. 2015. Attention Modulates TMS-Locked Alpha Oscillations in the Visual Cortex. The Journal of Neuroscience 35 (43), 14435–14447.

Herwig, U., Schönfeldt-Lecuona, C., Wunderlich, A. P., von Tiesenhausen, C., Thielscher, A., Walter, H., Spitzer, M., Nov. 2001. The navigation of transcranial magnetic stimulation. Psychiatry Research : Neuroimaging 108 (2), 123–131.

Hesse, W., Möller, E., Arnold, M., Schack, B., 2003. The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies. Journal of neuroscience methods 124 (1), 27–44.

Heuvel, M. P. v. d., Scholtens, L. H., Barrett, L. F., Hilgetag, C. C., Reus, M. A. d., Oct. 2015. Bridging Cytoarchitectonics and Connectomics in Human Cerebral Cortex. The Journal of Neuroscience 35 (41), 13943–13948.

Hobson, J. A., Pace-Schott, E. F., 2002. The cognitive neuroscience of sleep : neuronal systems, consciousness and learning. Nature Reviews Neuroscience 3 (9), 679–693.

Honey, C. J., Thivierge, J.-P., Sporns, O., Sep. 2010. Can structure predict function in the human brain ? NeuroImage 52 (3), 766–776.

Horton, J. C., Adams, D. L., Apr. 2005. The cortical column : a structure without a function. Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences 360 (1456), 837–862.

Hsieh, L.-T., Ranganath, C., Jan. 2014. Frontal midline theta oscillations during working memory maintenance and episodic encoding and retrieval. NeuroImage 85, Part 2, 721–729.

Hubel, D. H., Wiesel, T. N., Stryker, M. P., Sep. 1977. Orientation columns in macaque monkey visual cortex demonstrated by the 2-deoxyglucose autoradiographic technique. Nature 269 (5626), 328–330.

Hérault, J., Ans, B., 1984. Réseau de neurones à synapses modifiables : Décodage de messages sensoriels composites par apprentissage non supervisé et permanent. Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences. Série 3, Sciences de la vie 299 (13), 525–528.

Ille, S., Sollmann, N., Hauck, T., Maurer, S., Tanigawa, N., Obermueller, T., Negwer, C., Droese, D., Boeckh-Behrens, T., Meyer, B., Ringel, F., Krieg, S. M., Apr. 2015. Impairment of preoperative language mapping by lesion location : a functional magnetic resonance imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation study. Journal of Neurosurgery 123 (2), 314–324.

Ilmoniemi, R. J., Ruohonen, J., Karhu, J., 1999. Transcranial magnetic stimulation–a new tool for functional imaging of the brain. Critical Reviews in Biomedical Engineering 27 (3-5), 241–284.

Ito, M., 1989. Long-Term Depression. Annual Review of Neuroscience 12 (1), 85–102.

Janssen, A. M., Oostendorp, T. F., Stegeman, D. F., May 2015. The coil orientation dependency of the electric field induced by TMS for M1 and other brain areas. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation 12.

JASP team, 2016. JASP (Version 0.7.5.5).
URL https://jasp-stats.org/

Jeffreys, H., Aug. 1998. The Theory of Probability. OUP Oxford.

Jones, E. G., May 2000. Microcolumns in the cerebral cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97 (10), 5019–5021.

Julkunen, P., Jauhiainen, A. M., Könönen, M., Pääkkönen, A., Karhu, J., Soininen, H., May 2011a. Combining Transcranial Magnetic Stimulation and Electroencephalography May Contribute to Assess the Severity of Alzheimer's Disease. International Journal of Alzheimer's Disease 2011.

Julkunen, P., Kallioniemi, E., Könönen, M., Säisänen, L., Jul. 2013. Feasibility of automated analysis and inter-examiner variability of cortical silent period induced by transcranial magnetic stimulation. Journal of Neuroscience Methods 217 (1-2), 75–81.

Julkunen, P., Pääkkönen, A., Hukkanen, T., Könönen, M., Tiihonen, P., Vanhatalo, S., Karhu, J., 2008. Efficient reduction of stimulus artefact in TMS–EEG by epithelial short-circuiting by mini-punctures. Clinical Neurophysiology 119 (2), 475–481.

Julkunen, P., Ruohonen, J., Sääskilahti, S., Säisänen, L., Karhu, J., May 2011b. Threshold curves for transcranial magnetic stimulation to improve reliability of motor pathway status assessment. Clinical Neurophysiology 122 (5), 975–983.

Julkunen, P., Säisänen, L., Danner, N., Niskanen, E., Hukkanen, T., Mervaala, E., Könönen, M., Feb. 2009. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. NeuroImage 44 (3), 790–795.

Jung, N. H., Delvendahl, I., Kuhnke, N. G., Hauschke, D., Stolle, S., Mall, V., Apr. 2010. Navigated transcranial magnetic stimulation does not decrease the variability of motor-evoked potentials. Brain Stimulation 3 (2), 87–94.

Kaas, J. H., Nelson, R. J., Sur, M., Merzenich, M. M., 1981. Organization of somatosensory cortex in primates. In : The organization of the cerebral cortex. MIT Press Cambridge, MA, pp. 237–261.

Kajikawa, Y., Schroeder, C. E., Dec. 2011. How local is the local field potential ? Neuron 72 (5), 847–858.

Kallioniemi, E., Pitkänen, M., Könönen, M., Vanninen, R., Julkunen, P., Nov. 2016. Localization of cortical primary motor area of the hand using navigated transcranial magnetic stimulation, BOLD and arterial spin labeling fMRI. Journal of Neuroscience Methods 273, 138–148.

Kantelhardt, S. R., Fadini, T., Finke, M., Kallenberg, K., Siemerkus, J., Bockermann, V., Matthaeus, L., Paulus, W., Schweikard, A., Rohde, V., Giese, A., Nov. 2009. Robot-assisted image-guided transcranial magnetic stimulation for somatotopic mapping of the motor cortex : a clinical pilot study. Acta Neurochirurgica 152 (2), 333–343.

Kates, W. R., Frederikse, M., Mostofsky, S. H., Folley, B. S., Cooper, K., Mazur-Hopkins, P., Kofman, O., Singer, H. S., Denckla, M. B., Pearlson, G. D., Kaufmann, W. E., Nov. 2002. MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. Psychiatry Research : Neuroimaging 116 (1–2), 63–81.

Keller, C. J., Bickel, S., Entz, L., Ulbert, I., Milham, M. P., Kelly, C., Mehta, A. D., Jun. 2011. Intrinsic functional architecture predicts electrically evoked responses in the human brain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 108 (25), 10308–10313.

Keller, C. J., Honey, C. J., Mégevand, P., Entz, L., Ulbert, I., Mehta, A. D., Oct. 2014. Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences 369 (1653).

Kibleur, A., Polosan, M., Favre, P., Rudrauf, D., Bougerol, T., Chabardès, S., David, O., 2016. Stimulation of subgenual cingulate area decreases limbic top-down effect on ventral visual stream : A DBS-EEG pilot study. NeuroImage.

Kim, W. J., Min, Y. S., Yang, E. J., Paik, N.-J., Jan. 2014. Neuronavigated vs. Conventional Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Method for Virtual Lesioning on the Broca's Area. Neuromodulation : Technology at the Neural Interface 17 (1), 16–21.

Kleine, B. U., Blok, J. H., Oostenveld, R., Praamstra, P., Stegeman, D. F., 2000. Magnetic stimulation-induced modulations of motor unit firings extracted from multi-channel surface EMG. Muscle & Nerve 23 (7), 1005–1015.

Knösche, T. R., Tittgemeyer, M., Jul. 2011. The Role of Long-Range Connectivity for the Characterization of the Functional–Anatomical Organization of the Cortex. Frontiers in Systems Neuroscience 5.

Koch, G., Franca, M., Del Olmo, M. F., Cheeran, B., Milton, R., Alvarez Sauco, M., Rothwell, J. C., Jul. 2006. Time course of functional connectivity between dorsal premotor and contralateral motor cortex during movement selection. The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience 26 (28), 7452–7459.

Komi, P. V., Tesch, P., Sep. 1979. EMG frequency spectrum, muscle structure, and fatigue during dynamic contractions in man. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology 42 (1), 41–50.

Koponen, L. M., Nieminen, J. O., Ilmoniemi, R. J., Jan. 2015. Minimum-energy Coils for Transcranial Magnetic Stimulation : Application to Focal Stimulation. Brain Stimulation 8 (1), 124–134.

Korhonen, R. J., Hernandez-Pavon, J. C., Metsomaa, J., Mäki, H., Ilmoniemi, R. J., Sarvas, J., Apr. 2011. Removal of large muscle artifacts from transcranial magnetic stimulation-evoked EEG by independent component analysis. Medical & Biological Engineering & Computing 49 (4), 397–407.

Kronland-Martinet, R., Morlet, J., Grossmann, A., 1987. Analysis of sound patterns through wavelet transforms. International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence 1 (02), 273–302.

Kruschke, J., Nov. 2014. Doing Bayesian Data Analysis : A Tutorial with R, JAGS, and Stan. Academic Press, google-Books-ID : FzvLAwAAQBAJ.

Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., Marsden, C. D., Nov. 1993. Corticocortical inhibition in human motor cortex. The Journal of Physiology 471 (1), 501–519.

Kunieda, T., Yamao, Y., Kikuchi, T., Matsumoto, R., 2015. New approach for exploring cerebral functional connectivity : review of cortico-cortical evoked potential. Neurologia medico-chirurgica 55 (5), 374.

Kunt, M., 1980. Traitement numérique des signaux. Georgi.
URL http://infoscience.epfl.ch/record/24187

Könönen, M., Tamsi, N., Säisänen, L., Kemppainen, S., Määttä, S., Julkunen, P., Jutila, L., Äikiä, M., Kälviäinen, R., Niskanen, E., Vanninen, R., Karjalainen, P., Mervaala, E., Jun. 2015. Non-invasive mapping of bilateral motor speech areas using navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. Journal of Neuroscience Methods 248, 32–40.

Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Martinerie, J., Varela, F. J., others, 1999. Measuring phase synchrony in brain signals. Human brain mapping 8 (4), 194–208.

Lancaster, J. L., Narayana, S., Wenzel, D., Luckemeyer, J., Roby, J., Fox, P., Aug. 2004. Evaluation of an image-guided, robotically positioned transcranial magnetic stimulation system. Human Brain Mapping 22 (4), 329–340.

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., Oliviero, A., Padberg, F., Poulet, E., Rossi, S., Rossini, P. M., Rothwell, J. C., Schönfeldt-Lecuona, C., Siebner, H. R., Slotema, C. W., Stagg, C. J., Valls-Sole, J., Ziemann, U., Paulus, W., Garcia-Larrea, L., Nov. 2014a. Evidence-based guidelines on the therapeutic

use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clinical Neurophysiology 125 (11), 2150–2206.

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., Oliviero, A., Padberg, F., Poulet, E., Rossi, S., Rossini, P. M., Rothwell, J. C., Schönfeldt-Lecuona, C., Siebner, H. R., Slotema, C. W., Stagg, C. J., Valls-Sole, J., Ziemann, U., Paulus, W., Garcia-Larrea, L., Nov. 2014b. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clinical Neurophysiology 125 (11), 2150–2206.

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Poulet, E., Devanne, H., Haffen, E., Londero, A., Cretin, B., Leroi, A.-M., Radtchenko, A., Saba, G., Thai-Van, H., Litré, C.-F., Vercueil, L., Bouhassira, D., Ayache, S.-S., Farhat, W.-H., Zouari, H.-G., Mylius, V., Nicolier, M., Garcia-Larrea, L., Dec. 2011. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 41 (5-6), 221–295.

Lefaucheur, J.-P., Picht, T., Apr. 2016. The value of preoperative functional cortical mapping using navigated TMS. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 46 (2), 125–133.

Lioumis, P., K., D., Savolainen, P., Mäkelä, J. P., Kähkönen, S., Apr. 2009. Reproducibility of TMS-Evoked EEG responses. Human Brain Mapping 30 (4), 1387–1396.

Littmann, A. E., McHenry, C. L., Shields, R. K., Apr. 2013. Variability of motor cortical excitability using a novel mapping procedure. Journal of Neuroscience Methods 214 (2), 137–143.

Lopes da Silva, F., Dec. 2013. EEG and MEG : Relevance to Neuroscience. Neuron 80 (5), 1112–1128.

Luca, C. J. D., Adam, A., Wotiz, R., Gilmore, L. D., Nawab, S. H., Sep. 2006. Decomposition of Surface EMG Signals. Journal of Neurophysiology 96 (3), 1646–1657.

Luca, C. J. D., Chang, S.-S., Roy, S. H., Kline, J. C., Nawab, S. H., Dec. 2014. Decomposition of surface EMG signals from cyclic dynamic contractions. Journal of Neurophysiology, jn.00555.2014.

Lüdemann-Podubecká, J., Nowak, D. A., Oct. 2016. Mapping cortical hand motor representation using TMS : A method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery

of function after stroke ? Neuroscience & Biobehavioral Reviews 69, 239–251.

Maccabee, P. J., Amassian, V. E., Eberle, L. P., Cracco, R. Q., Jan. 1993. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro : locus of excitation. The Journal of Physiology 460, 201–219.

MacKay, D. J., 2003. Information Theory, Inference and Learning Algorithms. Cambridge University Press.

Majewska, A. K., Sur, M., Jun. 2006. Plasticity and specificity of cortical processing networks. Trends in Neurosciences 29 (6), 323–329.

Major, B. P., Rogers, M. A., Pearce, A. J., Apr. 2015. Using transcranial magnetic stimulation to quantify electrophysiological changes following concussive brain injury : a systematic review. Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology 42 (4), 394–405.

Makeig, S., Bell, A. J., Jung, T.-P., Sejnowski, T. J., others, 1996. Independent component analysis of electroencephalographic data. Advances in neural information processing systems, 145–151.

Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Szekely, D., Bougerol, T., Marendaz, C., 2012. Saccadic performance and cortical excitability as trait-markers and state-markers in rapid cycling bipolar disorder : a two-case follow-up study. Frontiers in Psychiatry 3, 112.

Massimini, M., Ferrarelli, F., Huber, R., Esser, S. K., Singh, H., Tononi, G., 2005. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. Science 309 (5744), 2228–2232.

Massimini, M., Ferrarelli, F., Murphy, M. J., Huber, R., Riedner, B. A., Casarotto, S., Tononi, G., Aug. 2010. Cortical reactivity and effective connectivity during REM sleep in humans. Cognitive Neuroscience 1 (3), 176–183.

Matsumoto, R., Nair, D. R., LaPresto, E., Bingaman, W., Shibasaki, H., Lüders, H. O., Jan. 2007. Functional connectivity in human cortical motor system : a cortico-cortical evoked potential study. Brain 130 (1), 181–197.

Matsuura, K., Okabe, Y., Jun. 1995. Selective minimum-norm solution of the biomagnetic inverse problem. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 42 (6), 608–615.

McCormick, L. M., Ziebell, S., Nopoulos, P., Cassell, M., Andreasen, N. C., Brumm, M., Sep. 2006. Anterior cingulate cortex : An MRI-based parcellation method. NeuroImage 32 (3), 1167–1175.

McDonnell, M. N., Orekhov, Y., Ziemann, U., Feb. 2006. The role of GABAB receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. Experimental Brain Research 173 (1), 86–93.

McGinley, M., Hoffman, R. L., Russ, D. W., Thomas, J. S., Clark, B. C., Sep. 2010. Older adults exhibit more intracortical inhibition and less intracortical facilitation than young adults. Experimental gerontology 45 (9), 671–678.

Meesen, R. L., Cuypers, K., Rothwell, J. C., Swinnen, S. P., Levin, O., Jun. 2011. The effect of long-term TENS on persistent neuroplastic changes in the human cerebral cortex. Human Brain Mapping 32 (6), 872–882.

Meincke, J., Hewitt, M., Batsikadze, G., Liebetanz, D., Jan. 2016. Automated TMS hotspot-hunting using a closed loop threshold-based algorithm. NeuroImage 124, Part A, 509–517.

Mercier, C., Reilly, K. T., Vargas, C. D., Aballea, A., Sirigu, A., Aug. 2006. Mapping phantom movement representations in the motor cortex of amputees. Brain 129 (8), 2202–2210.

Merzenich, M. M., Brugge, J. F., 1973. Representation of the cochlear partition on the superior temporal plane of the macaque monkey. Brain research 50 (2), 275–296.

Meunier, D., Lambiotte, R., Bullmore, E. T., 2010. Modular and hierarchically modular organization of brain networks. Frontiers in neuroscience 4, 200.

Miniussi, C., Thut, G., Feb. 2009. Combining TMS and EEG Offers New Prospects in Cognitive Neuroscience. Brain Topography 22 (4), 249–256.

Mochizuki, H., Huang, Y.-Z., Rothwell, J. C., Nov. 2004. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. The Journal of Physiology 561 (Pt 1), 331–338.

Mohlberg, H., Eickhoff, S., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K., Apr. 2012. A new processing pipeline and release of cytoarchitectonic probabilistic maps - jubrain. OHBM, Peking, China.

Mountcastle, V., 1978. An organizing principle for cerebral function : the unit model and the distributed system. In : Edelman, G., Mountcastle, V. (Eds.), The Mindful Brain. MIT Press.

Mountcastle, V. B., Jul. 1957. MODALITY AND TOPOGRAPHIC PROPERTIES OF SINGLE NEURONS OF CAT'S SOMATIC SENSORY CORTEX. Journal of Neurophysiology 20 (4), 408–434.

Mountcastle, V. B., Apr. 1997. The columnar organization of the neocortex. Brain 120 (4), 701–722.

Mueller, J. K., Grigsby, E. M., Prevosto, V., Petraglia, F. W., Rao, H., Deng, Z.-D., Peterchev, A. V., Sommer, M. A., Egner, T., Platt, M. L., Grill, W. M., Aug. 2014. Simultaneous transcranial magnetic stimulation and single neuron recording in alert non-human primates. Nature neuroscience 17 (8), 1130–1136.

Murakami, S., Okada, Y., Sep. 2006. Contributions of principal neocortical neurons to magnetoencephalography and electroencephalography signals. The Journal of Physiology 575 (Pt 3), 925–936.

Murphy, S. C., Palmer, L. M., Nyffeler, T., Müri, R. M., Larkum, M. E., Mar. 2016. Transcranial magnetic stimulation (TMS) inhibits cortical dendrites. eLife 5, e13598.

Mutanen, T., Mäki, H., Ilmoniemi, R. J., May 2013. The Effect of Stimulus Parameters on TMS–EEG Muscle Artifacts. Brain Stimulation 6 (3), 371–376.

Mutanen, T. P., Kukkonen, M., Nieminen, J. O., Stenroos, M., Sarvas, J., Ilmoniemi, R. J., Oct. 2016. Recovering TMS-evoked EEG responses masked by muscle artifacts. NeuroImage 139, 157–166.

Mäki, H., Ilmoniemi, R. J., Jun. 2010. The relationship between peripheral and early cortical activation induced by transcranial magnetic stimulation. Neuroscience Letters 478 (1), 24–28.

Mäki, H., Ilmoniemi, R. J., Feb. 2011. Projecting out muscle artifacts from TMS-evoked EEG. NeuroImage 54 (4), 2706–2710.

Nardone, R., Höller, Y., Brigo, F., Orioli, A., Tezzon, F., Schwenker, K., Christova, M., Golaszewski, S., Trinka, E., 2014. Descending motor pathways and cortical physiology after spinal cord injury assessed by transcranial magnetic stimulation : a systematic review. Brain Research.

Nauczyciel, C., Hellier, P., Morandi, X., Blestel, S., Drapier, D., Ferre, J. C., Barillot, C., Millet, B., Apr. 2011. Assessment of standard coil positioning in transcranial magnetic stimulation in depression. Psychiatry Research 186 (2), 232–238.

Neggers, S. F. W., Langerak, T. R., Schutter, D. J. L. G., Mandl, R. C. W., Ramsey, N. F., Lemmens, P. J. J., Postma, A., Apr. 2004. A stereotactic method for image-guided transcranial magnetic stimulation validated with fMRI and motor-evoked potentials. NeuroImage 21 (4), 1805–1817.

Neubert, F.-X., Mars, R. B., Buch, E. R., Olivier, E., Rushworth, M. F. S., Jul. 2010. Cortical and subcortical interactions during action reprogramming and their related white matter pathways. Proceedings of the National Academy of Sciences 107 (30), 13240–13245.

Nikouline, V., Ruohonen, J., Ilmoniemi, R. J., Aug. 1999. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. Clinical Neurophysiology 110 (8), 1325–1328.

Nikulin, V. V., Kičić, D., Kähkönen, S., Ilmoniemi, R. J., 2003. Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation : evidence for changes in cortical excitability related to movement. European Journal of Neuroscience 18 (5), 1206–1212.

Nunez, P. L., Srinivasan, R., Jan. 2006. Electric Fields of the Brain : The Neurophysics of EEG. Oxford University Press.

Opitz, A., Windhoff, M., Heidemann, R. M., Turner, R., Thielscher, A., Oct. 2011. How the brain tissue shapes the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. NeuroImage 58 (3), 849–859.

Pallas, S. L., Jul. 2001. Intrinsic and extrinsic factors that shape neocortical specification. Trends in Neurosciences 24 (7), 417–423.

Palva, S., Palva, J. M., 2007. New vistas for α-frequency band oscillations. Trends in neurosciences 30 (4), 150–158.

Pascual-Leone, A., Freitas, C., Oberman, L., Horvath, J. C., Halko, M., Eldaief, M., Bashir, S., Vernet, M., Shafi, M., Westover, B., Vahabzadeh-Hagh, A. M., Rotenberg, A., Aug. 2011. Characterizing Brain Cortical Plasticity and Network Dynamics Across the Age-Span in Health and Disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. Brain Topography 24 (3-4), 302–315.

Paus, T., Sipila, P. K., Strafella, A. P., 2001. Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation : an EEG study. Journal of Neurophysiology 86 (4), 1983–1990.

Pearce, A. J., Clark, R. A., Kidgell, D. J., May 2013. A Comparison of Two Methods in Acquiring Stimulus–Response Curves with Transcranial Magnetic Stimulation. Brain Stimulation 6 (3), 306–309.

Penfield, W., Boldrey, E., 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain : A Journal of Neurology 60, 389–443.

Pernier, J., 2007. Electro et magnétoencéphalographie : biophysique, techniques et méthodes. Hermès science publications.

Peurala, S. H., M. Müller-Dahlhaus, J. F., Arai, N., Ziemann, U., Oct. 2008. Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). Clinical Neurophysiology 119 (10), 2291–2297.

Pommier, B., Créac'h, C., Beauvieux, V., Nuti, C., Vassal, F., Peyron, R., Jul. 2016. Robot-guided neuronavigated rTMS as an alternative therapy for central (neuropathic) pain : Clinical experience and long-term follow-up. European Journal of Pain 20 (6), 907–916.

Premoli, I., Castellanos, N., Rivolta, D., Belardinelli, P., Bajo, R., Zipser, C., Espenhahn, S., Heidegger, T., Müller-Dahlhaus, F., Ziemann, U., Apr. 2014a. TMS-EEG Signatures of GABAergic Neurotransmission in the Human Cortex. The Journal of Neuroscience 34 (16), 5603–5612.

Premoli, I., Rivolta, D., Espenhahn, S., Castellanos, N., Belardinelli, P., Ziemann, U., Müller-Dahlhaus, F., Dec. 2014b. Characterization of GABAB-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS–EEG. NeuroImage 103, 152–162.

R Core Team, 2016. R : A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
URL https://www.R-project.org

Radel, R., Pjevac, D., Davranche, K., d'Arripe Longueville, F., Colson, S. S., Lapole, T., Gruet, M., Nov. 2016. Does intrinsic motivation enhance motor cortex excitability ? Psychophysiology 53 (11), 1732–1738.

Radhu, N., de Jesus, D. R., Ravindran, L. N., Zanjani, A., Fitzgerald, P. B., Daskalakis, Z. J., 2013. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. Clinical Neurophysiology.

Raffin, E., Pellegrino, G., Di Lazzaro, V., Thielscher, A., Siebner, H. R., Oct. 2015. Bringing transcranial mapping into shape : Sulcus-aligned mapping captures motor somatotopy in human primary motor hand area. NeuroImage 120, 164–175.

Ragazzoni, A., Pirulli, C., Veniero, D., Feurra, M., Cincotta, M., Giovannelli, F., Chiaramonti, R., Lino, M., Rossi, S., Miniussi, C., 2013. Vegetative versus minimally conscious states : a study using TMS-EEG, sensory and event-related potentials. PloS One 8 (2), e57069.

Rakic, P., Aug. 2008. Confusing cortical columns. Proceedings of the National Academy of Sciences 105 (34), 12099–12100.

Richter, L., Neumann, G., Oung, S., Schweikard, A., Trillenberg, P., Apr. 2013a. Optimal Coil Orientation for Transcranial Magnetic Stimulation. PLOS ONE 8 (4), e60358.

Richter, L., Trillenberg, P., Schweikard, A., Schlaefer, A., May 2013b. Stimulus Intensity for Hand Held and Robotic Transcranial Magnetic Stimulation. Brain Stimulation 6 (3), 315–321.

Ridding, M. C., Rothwell, J. C., Oct. 1997. Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. Electroencephalography and clinical neurophysiology 105 (5), 340–344.

Ridding, M. C., Rothwell, J. C., Jul. 2007. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation ? Nature Reviews Neuroscience 8 (7), 559–567.

Ritter, P., Schirner, M., McIntosh, A. R., Jirsa, V. K., 2013. The virtual brain integrates computational modeling and multimodal neuroimaging. Brain connectivity 3 (2), 121–145.

Rockel, A. J., Hiorns, R. W., Powell, T. P., Jun. 1980. The basic uniformity in structure of the neocortex. Brain : A Journal of Neurology 103 (2), 221–244.

Rogasch, N. C., Daskalakis, Z. J., Fitzgerald, P. B., Jan. 2013a. Mechanisms underlying long-interval cortical inhibition in the human motor cortex : a TMS-EEG study. Journal of Neurophysiology 109 (1), 89–98.

Rogasch, N. C., Fitzgerald, P. B., Jul. 2013. Assessing cortical network properties using TMS-EEG. Human Brain Mapping 34 (7), 1652–1669.

Rogasch, N. C., Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J., Fitzgerald, P. B., Nov. 2013b. Short-Latency Artifacts Associated with Concurrent TMS–EEG. Brain Stimulation 6 (6), 868–876.

Rogasch, N. C., Thomson, R. H., Farzan, F., Fitzgibbon, B. M., Bailey, N. W., Hernandez-Pavon, J. C., Daskalakis, Z. J., Fitzgerald, P. B., Nov. 2014. Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis : Importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. NeuroImage 101, 425–439.

Rosanova, M., Casali, A., Bellina, V., Resta, F., Mariotti, M., Massimini, M., Jun. 2009. Natural Frequencies of Human Corticothalamic Circuits. Journal of Neuroscience 29 (24), 7679–7685.

Roshan, L., Paradiso, G. O., Chen, R., Aug. 2003. Two phases of short-interval intracortical inhibition. Experimental Brain Research 151 (3), 330–337.

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., Dec. 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clinical Neurophysiology 120 (12), 2008–2039.

Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., Dimitrijević, M. R., Hallett, M., Katayama, Y., Lücking, C. H., Aug. 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots : basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 91 (2), 79–92.

Roth, Y., Zangen, A., Hallett, M., Aug. 2002. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society 19 (4), 361–370.

Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Kujirai, T., Jan. 2009. Short latency intracortical inhibition : one of the most popular tools in human motor neurophysiology. The Journal of Physiology 587 (1), 11–12.

Rowley, C. D., Bazin, P.-L., Tardif, C. L., Sehmbi, M., Hashim, E., Zaharieva, N., Minuzzi, L., Frey, B. N., Bock, N. A., Oct. 2015. Assessing intracortical myelin in the living human brain using myelinated cortical thickness. Frontiers in Neuroscience 9.

Ruohonen, J., Karhu, J., Mar. 2010. Navigated transcranial magnetic stimulation. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 40 (1), 7–17.

Rusu, C. V., Murakami, M., Ziemann, U., Triesch, J., May 2014. A Model of TMS-induced I-waves in Motor Cortex. Brain Stimulation 7 (3), 401–414.

Salkoff, D. B., Zagha, E., Yuzgec, O., McCormick, D. A., Jul. 2015. Synaptic Mechanisms of Tight Spike Synchrony at Gamma Frequency in Cerebral Cortex. The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience 35 (28), 10236–10251.

Sandrini, M., Umiltà, C., Rusconi, E., Jan. 2011. The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience : A new synthesis of methodological issues. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 35 (3), 516–536.

Schieber, M. H., Nov. 2001. Constraints on Somatotopic Organization in the Primary Motor Cortex. Journal of Neurophysiology 86 (5), 2125–2143.

Schnitzler, A., Gross, J., 2005. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. Nature reviews neuroscience 6 (4), 285–296.

Sekiguchi, H., Takeuchi, S., Kadota, H., Kohno, Y., Nakajima, Y., May 2011. TMS-induced artifacts on EEG can be reduced by rearrangement of the electrode's lead wire before recording. Clinical Neurophysiology 122 (5), 984–990.

Serra, L., Cercignani, M., Carlesimo, G. A., Fadda, L., Tini, N., Giulietti, G., Caltagirone, C., Bozzali, M., 2013. Connectivity-based parcellation of the thalamus explains specific cognitive and behavioural symptoms in patients with bilateral thalamic infarct. PloS one 8 (6), e64578.

Sharbrough, F., Chatrian, G. E., Lesser, R. P., Lüders, H., Nuwer, M., Picton, T. W., 1991. American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode position nomenclature. J. clin. Neurophysiol 8 (2), 200–202.

Siebner, H. R., Bergmann, T. O., Bestmann, S., Massimini, M., Johansen-Berg, H., Mochizuki, H., Bohning, D. E., Boorman, E. D., Groppa, S., Miniussi, C., Pascual-Leone, A., Huber, R., Taylor, P. C. J., Ilmoniemi, R. J., De Gennaro, L., Strafella, A. P., Kähkönen, S., Klöppel,

S., Frisoni, G. B., George, M. S., Hallett, M., Brandt, S. A., Rushworth, M. F., Ziemann, U., Rothwell, J. C., Ward, N., Cohen, L. G., Baudewig, J., Paus, T., Ugawa, Y., Rossini, P. M., Apr. 2009. Consensus paper : Combining transcranial stimulation with neuroimaging. Brain Stimulation 2 (2), 58–80.

Siebner, H. R., Dressnandt, J., Auer, C., Conrad, B., Sep. 1998. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. Muscle & Nerve 21 (9), 1209–1212.

Silvanto, J., Pascual-Leone, A., Sep. 2008. State-Dependency of Transcranial Magnetic Stimulation. Brain topography 21 (1), 1–10.

Sollmann, N., Hauck, T., Obermüller, T., Hapfelmeier, A., Meyer, B., Ringel, F., Krieg, S. M., 2013. Inter- and intraobserver variability in motor mapping of the hotspot for the abductor policis brevis muscle. BMC Neuroscience 14 (1), 94.

Song, X., Zhang, Y., Liu, Y., Jan. 2014. Frequency Specificity of Regional Homogeneity in the Resting-State Human Brain. PLOS ONE 9 (1), e86818.

Sparing, R., Buelte, D., Meister, I. G., Pauš, T., Fink, G. R., Jan. 2008. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement : A comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. Human Brain Mapping 29 (1), 82–96.

Spetsieris, P. G., Ko, J. H., Tang, C. C., Nazem, A., Sako, W., Peng, S., Ma, Y., Dhawan, V., Eidelberg, D., Feb. 2015. Metabolic resting-state brain networks in health and disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 112 (8), 2563–2568.

Spieser, L., Meziane, H. B., Bonnard, M., Aug. 2010. Cortical mechanisms underlying stretch reflex adaptation to intention : A combined EEG–TMS study. NeuroImage 52 (1), 316–325.

Stagg, C. J., Bestmann, S., Constantinescu, A. O., Moreno Moreno, L., Allman, C., Mekle, R., Woolrich, M., Near, J., Johansen-Berg, H., Rothwell, J. C., Oct. 2011. Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. The Journal of Physiology 589 (23), 5845–5855.

Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L. G., Benecke, R., Classen, J., Mar. 2000. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. Brain 123 (3), 572–584.

Stokes, M. G., Chambers, C. D., Gould, I. C., Henderson, T. R., Janko, N. E., Allen, N. B., Mattingley, J. B., Dec. 2005. Simple Metric For Scaling Motor Threshold Based on Scalp-Cortex Distance : Application to Studies Using Transcranial Magnetic Stimulation. Journal of Neurophysiology 94 (6), 4520–4527.

Strafella, A. P., Vanderwerf, Y., Sadikot, A. F., 2004. Transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex influences the neuronal activity of subthalamic nucleus. European Journal of Neuroscience 20 (8), 2245–2249.

Säisänen, L., Lohioja, T., Nurkkala, J., Mervaala, E., Karhu, J., Könönen, M., Julkunen, P., Niskanen, E., Danner, N., Hukkanen, T., 2008. Motor potentials evoked by navigated transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. Journal of Clinical Neurophysiology 25 (6), 367–372.

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., 1999. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. Trends in cognitive sciences 3 (4), 151–162.

Tang, A., Thickbroom, G., Rodger, J., Dec. 2015. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Brain : Mechanisms from Animal and Experimental Models. The Neuroscientist : A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry.

Tarapore, P. E., Tate, M. C., Findlay, A. M., Honma, S. M., Mizuiri, D., Berger, M. S., Nagarajan, S. S., Aug. 2012. Preoperative multimodal motor mapping : a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. Journal of Neurosurgery 117 (2), 354–362.

ter Braack, E. M., de Jonge, B., van Putten, M. J., 2013a. Reduction of TMS induced artifacts in EEG using principal component analysis. IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering 21 (3), 376–382.

ter Braack, E. M., Vos, C. C., Putten, M. J. A. M., Sep. 2013b. Masking the Auditory Evoked Potential in TMS–EEG : A Comparison of Various Methods. Brain Topography.

Teyler, T. J., DiScenna, a. P., 1987. Long-Term Potentiation. Annual Review of Neuroscience 10 (1), 131–161.

Thielscher, A., Antunes, A., Saturnino, G. B., Aug. 2015. Field modeling for transcranial magnetic stimulation : A useful tool to understand the physiological effects of TMS ? In : 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). pp. 222–225.

Thielscher, A., Opitz, A., Windhoff, M., Jan. 2011. Impact of the gyral geometry on the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. NeuroImage 54 (1), 234–243.

Thut, G., Miniussi, C., Gross, J., Aug. 2012. The Functional Importance of Rhythmic Activity in the Brain. Current Biology 22 (16), R658–R663.

Thut, G., Pascual-Leone, A., Oct. 2009. A Review of Combined TMS-EEG Studies to Characterize Lasting Effects of Repetitive TMS and Assess Their Usefulness in Cognitive and Clinical Neuroscience. Brain Topography 22 (4), 219–232.

Thut, G., Veniero, D., Romei, V., Miniussi, C., Schyns, P., Gross, J., Jul. 2011. Rhythmic TMS Causes Local Entrainment of Natural Oscillatory Signatures. Current Biology 21 (14), 1176–1185.

Tokimura, H., Di Lazzaro, V., Tokimura, Y., Oliviero, A., Profice, P., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., Rothwell, J. C., Mar. 2000. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. The Journal of Physiology 523 Pt 2, 503–513.

Trachtenberg, J. T., Chen, B. E., Knott, G. W., Feng, G., Sanes, J. R., Welker, E., Svoboda, K., 2002. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. Nature 420 (6917), 788–794.

Tyszka, J. M., Kennedy, D. P., Adolphs, R., Paul, L. K., Oct. 2011. Intact Bilateral Resting-State Networks in the Absence of the Corpus Callosum. Journal of Neuroscience 31 (42), 15154–15162.

van Buuren, M., Gladwin, T. E., Zandbelt, B. B., van den Heuvel, M., Ramsey, N. F., Kahn, R. S., Vink, M., 2009. Cardiorespiratory effects on default-mode network activity as measured with fMRI. Human brain mapping 30 (9), 3031–3042.

van de Ruit, M., Perenboom, M. J. L., Grey, M. J., 2015. TMS Brain Mapping in Less Than Two Minutes. Brain Stimulation 8, 231–239.

van den Heuvel, M. P., Sporns, O., 2013. Network hubs in the human brain. Trends in cognitive sciences 17 (12), 683–696.

Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E. J., Yacoub, E., Ugurbil, K., Oct. 2013. The WU-Minn Human Connectome Project : An overview. NeuroImage 80, 62–79.

Vanderwolf, C. H., 1969. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. Electroencephalography and clinical neurophysiology 26 (4), 407–418.

VanRullen, R., Busch, N. A., Drewes, J., Dubois, J., Apr. 2011. Ongoing EEG Phase as a Trial-by-Trial Predictor of Perceptual and Attentional Variability. Frontiers in Psychology 2.

VanRullen, R., Reddy, L., Koch, C., Nov. 2006. The Continuous Wagon Wheel Illusion Is Associated with Changes in Electroencephalogram Power at 13 Hz. The Journal of Neuroscience 26 (2), 502–507.

Varnava, A., Stokes, M. G., Chambers, C. D., Oct. 2011. Reliability of the 'observation of movement' method for determining motor threshold using transcranial magnetic stimulation. Journal of Neuroscience Methods 201 (2), 327–332.

Veniero, D., Bortoletto, M., Miniussi, C., Jul. 2009. TMS-EEG co-registration : On TMS-induced artifact. Clinical Neurophysiology 120 (7), 1392–1399.

Veniero, D., Bortoletto, M., Miniussi, C., 2013. Cortical modulation of short-latency TMS-evoked potentials. Frontiers in Human Neuroscience 6.

Veniero, D., Bortoletto, M., Miniussi, C., 2014. On the challenge of measuring direct cortical reactivity by TMS-EEG. Brain Stimulation.

Veniero, D., Brignani, D., Thut, G., Miniussi, C., Oct. 2011. Alpha-generation as basic response-signature to transcranial magnetic stimulation (TMS) targeting the human resting motor cortex : A TMS/EEG co-registration study. Psychophysiology 48 (10), 1381–1389.

Voineskos, A. N., Farzan, F., Barr, M. S., Lobaugh, N. J., Mulsant, B. H., Chen, R., Fitzgerald, P. B., Daskalakis, Z. J., Nov. 2010. The Role of the Corpus Callosum in Transcranial Magnetic Stimulation Induced Interhemispheric Signal Propagation. Biological Psychiatry 68 (9), 825–831.

von Economo, C. F., Koskinas, G. N., 1925. Die cytoarchitektonik der hirnrinde des erwachsenen menschen. J. Springer.

von Stein, A., Chiang, C., König, P., Dec. 2000. Top-down processing mediated by interareal synchronization. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97 (26), 14748–14753.

Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L. M., van Zijl, P. C. M., Mori, S., Jan. 2004. Fiber Tract–based Atlas of Human White Matter Anatomy. Radiology 230 (1), 77–87.

Walsh, V., Cowey, A., Oct. 2000. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. Nature Reviews Neuroscience 1 (1), 73–80.

Wang, X.-J., Jul. 2010. Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition. Physiological Reviews 90 (3), 1195–1268.

Wassermann, E., Epstein, C. (Eds.), Nov. 2012. The Oxford handbook of transcranial stimulation. Oxford University Press.

Wassermann, E. M., Jul. 2002. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. Clinical Neurophysiology 113 (7), 1165–1171.

Weiss, C., Nettekoven, C., Rehme, A. K., Neuschmelting, V., Eisenbeis, A., Goldbrunner, R., Grefkes, C., Feb. 2013. Mapping the hand, foot and face representations in the primary mo-

tor cortex — Retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. NeuroImage 66, 531–542.

Woźniak-Kwaśniewska, A., Szekely, D., Aussedat, P., Bougerol, T., David, O., Mar. 2014. Changes of oscillatory brain activity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in healthy subjects. NeuroImage 88, 91–99.

Woźniak-Kwaśniewska, A., Szekely, D., Harquel, S., Bougerol, T., David, O., Sep. 2015. Resting electroencephalographic correlates of the clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation : A preliminary comparison between unipolar and bipolar depression. Journal of Affective Disorders 183, 15–21.

Yamao, Y., Matsumoto, R., Kunieda, T., Arakawa, Y., Kobayashi, K., Usami, K., Shibata, S., Kikuchi, T., Sawamoto, N., Mikuni, N., Ikeda, A., Fukuyama, H., Miyamoto, S., Sep. 2014. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. Human Brain Mapping 35 (9), 4345–4361.

Yao, W., Fuglevand, R. J., Enoka, R. M., Jan. 2000. Motor-unit synchronization increases EMG amplitude and decreases force steadiness of simulated contractions. Journal of Neurophysiology 83 (1), 441–452.

Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., Buckner, R. L., Sep. 2011. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. Journal of Neurophysiology 106 (3), 1125–1165.

Yousry, T. A., Schmid, U. D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., Winkler, P., 1997. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. Brain 120 (1), 141–157.

Zanon, M., Battaglini, P. P., Jarmolowska, J., Pizzolato, G., Busan, P., 2013. Long-range neural activity evoked by premotor cortex stimulation : a TMS/EEG co-registration study. Frontiers in Human Neuroscience 7.

Zhang, D., Snyder, A. Z., Fox, M. D., Sansbury, M. W., Shimony, J. S., Raichle, M. E., Oct. 2008. Intrinsic Functional Relations Between Human Cerebral Cortex and Thalamus. Journal of Neurophysiology 100 (4), 1740–1748.

Zhang, D., Snyder, A. Z., Shimony, J. S., Fox, M. D., Raichle, M. E., May 2010. Noninvasive Functional and Structural Connectivity Mapping of the Human Thalamocortical System. Cerebral Cortex 20 (5), 1187–1194.

Zhou, P., Rymer, W., Suresh, N., Zhang, L., 2001. A study of surface motor unit action potentials in first dorsal interosseus (FDI) muscle. In : Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2001. Vol. 2. pp. 1074–1077 vol.2.

Ziemann, U., Chen, R., Cohen, L. G., Hallett, M., Nov. 1998. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. Neurology 51 (5), 1320–1324.

Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B. J., Paulus, W., Sep. 1996. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans : a transcranial magnetic stimulation study. Annals of Neurology 40 (3), 367–378.

Ziemann, U., Rothwell, J. C., Jul. 2000. I-waves in motor cortex. Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society 17 (4), 397–405.

Zilles, K., Amunts, K., Feb. 2010. Centenary of Brodmann's map — conception and fate. Nature Reviews Neuroscience 11 (2), 139–145.

Zorn, L., Renaud, P., Bayle, B., Goffin, L., Lebosse, C., de Mathelin, M., Foucher, J., Mar. 2012. Design and Evaluation of a Robotic System for Transcranial Magnetic Stimulation. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 59 (3), 805–815.

Résumé

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique de stimulation corticale non-invasive. Depuis son apparition au milieu des années 1980, les évolutions technologiques qu'elle a connues ont considérablement amélioré sa fiabilité, sa précision ainsi que sa reproductibilité. Ces progrès ont favorisé l'émergence d'un grand nombre d'applications, tant dans le domaine de la recherche fondamentale en neurosciences cognitives que dans celui de la recherche clinique. Cette thèse a pour objectif d'étudier les apports méthodologiques et fondamentaux de la TMS robotisée, dernière avancée technologique du domaine. Grâce à un placement et un suivi automatisés de la bobine de stimulation, la TMS robotisée ouvre en effet la voie à l'automatisation des protocoles, ainsi qu'à l'élaboration de nouvelles approches en neuroimagerie fonctionnelle. Les deux premières études de ce travail abordent ce premier point, en proposant le développement de deux outils nécessaires à l'automatisation du paramétrage des protocoles de TMS : CortExTool et AutoHS. CortExTool est une boîte à outils qui permet l'analyse automatisée des signaux électromyographiques évalués durant le paramétrage, et AutoHS un modèle bayésien assurant une recherche automatique du point chaud moteur, étape essentielle de la procédure. Testée sur données virtuelles et comparée expérimentalement à la pratique manuelle d'experts sur 19 volontaires sains, la procédure automatisée proposée ici apparaît au moins aussi fiable, tout en étant plus rapide et reproductible. La troisième et dernière étude de cette thèse s'attache quant à elle aux apports fondamentaux possibles de la TMS robotisée. Elle propose un protocole qui permet la cartographie extensive des réponses électroencéphalographiques évoquées par la TMS sur 18 aires corticales réparties sur l'ensemble du néocortex. Appliquée sur 22 volontaires sains, l'analyse des propriétés dynamiques de ces réponses fait apparaître des spécificités régionales ainsi que des réseaux corticaux partageant des propriétés communes. Celles-ci étant liées aux caractéristiques cytoarchitecturales des aires stimulées, nos résultats apportent la preuve de concept pour une nouvelle méthode de parcellisation *in vivo* du cortex chez l'Homme : la cytoarchitectonie fonctionnelle. L'ensemble des résultats de cette thèse confirme l'intérêt de la robotisation de cette technique, qui pourrait à terme faciliter la mise en œuvre des protocoles de TMS et amener de nouveaux outils d'exploration fonctionnelle en neurosciences fondamentales, pour aider au diagnostic des pathologies psychiatriques ou neurologiques.

Abstract

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is a non invasive cortical stimulation tool. Major technological evolution has continuously increased the spatial reliability and reproducibility of TMS since its beginning in the middle of the 80's, by minimizing the influence of human and experimental factors. Therefore, TMS established itself as a powerful technique for probing and treating the human brain. The aim of this thesis is to study the methodological and basics contribution of robotized TMS, as being the last technological advance to date. By means of the automatic handling of the TMS coil, robotized TMS opens new avenues for the automation of stimulation protocols, and to new approaches in functional neuroimaging. The two first studies of this work aim at developing two tools that are still needed to achieve the automation of set-up procedures of TMS protocols : CortExTool and AutoHS. CortExTool is a toolbox allowing the automatic analysis of electromyographic signals, while AutoHS is a Bayesian model aiming at automatically finding the motor hotspot, which are two critical ingredients used during such procedures. We validated our automatic set-up procedure on both virtual and real data, during an experimental comparison against manual set-up procedures on 19 healthy volunteers. Results showed that the automatic procedure was at least as reliable as the manual one, while being faster and more reproducible. The third and last study of this thesis aims at exploring new basics approaches offered by robotized TMS. We developed a protocol allowing the extensive mapping of evoked electroencephalographic responses on 18 cortical targets covering the whole neocortex, and tested it on 22 healthy volunteers. The analysis of the dynamical properties of these responses revealed regional specificities as well as cortical networks sharing similar properties. Our results provide the proof of concept of functional cytoarchitectonics, that would guide the parcellation of the human cortex *in vivo* based on its intrinsic responses to local perturbations. The results of this thesis are promising regarding the new possibilities offered by robotized TMS. Its use could decrease the experimental variability, facilitate the handling of TMS protocols used for research and clinical routine, and finally offer new functional exploration approaches that could allow a better diagnosis of psychiatric and neurological pathologies.