



**HAL**  
open science

# Développement d'outils de traitement du signal et statistiques pour l'analyse de groupe des réponses induites par des stimulations électriques corticales directes chez l'humain

Lena Trebaul

► **To cite this version:**

Lena Trebaul. Développement d'outils de traitement du signal et statistiques pour l'analyse de groupe des réponses induites par des stimulations électriques corticales directes chez l'humain. Ingénierie biomédicale. Université Grenoble Alpes, 2017. Français. NNT : 2017GREAS045 . tel-01748063

**HAL Id: tel-01748063**

**<https://theses.hal.science/tel-01748063>**

Submitted on 29 Mar 2018

**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.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR DE LA COMMUNAUTE UNIVERSITE GRENOBLE ALPES**

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

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

**Lena TREBAUL**

Thèse dirigée par **Olivier DAVID, Directeur de Recherche, Grenoble Institut des Neurosciences**

préparée au sein du **Laboratoire Grenoble Institut des Neurosciences**

dans **l'École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

**Développement d'outils de traitement du signal et statistiques pour l'analyse de groupe des réponses induites par des stimulations électriques corticales directes chez l'humain**

**Development of signal processing and statistical tools for group analysis of responses to direct electrical stimulations induced in humans**

Thèse soutenue publiquement le **11/12/2017**,  
devant le jury composé de :

**M. Christian-George BENAR**

Chargé de Recherche, Université Aix-Marseille, Rapporteur

**M. Fabrice WENDLING**

Directeur de Recherche, Université de Rennes I, Rapporteur

**M. Philippe KAHANE**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université Grenoble-Alpes, Président

**M. Stefano FRANCIONE**

Responsable Médical, Milano Niguarda Ca Granda Hospital, Membre

**M. Laurent KOESSLER**

Chargé de Recherche, Université de Lorraine, Membre

**M. Olivier DAVID**

Directeur de Recherche, Université Grenoble-Alpes, Directeur de thèse



## Remerciements

Je remercie tout d'abord mon directeur de thèse Olivier David pour son encadrement durant ces trois ans. Egalement, David Rudrauf qui m'a supervisé pendant la première année du projet.

Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe du projet F-TRACT, présente et passée, qui a permis de mener à bien les études de cette thèse. Particulièrement, Carole Saubat, Blandine Chanteloup-Forêt et Pierre Deman qui m'ont accompagnée sur une grande partie du projet, et Maciek Jedynak qui aura la lourde tâche de continuer mon travail. Bon courage à eux pour mener le projet jusqu'au bout.

L'atlas F-TRACT n'aurait pas pu être monté sans les collaborations extérieures dont nous avons bénéficié avec l'ensemble des centres impliqués. Mon travail a été enrichi notamment grâce aux échanges avec le service épilepsie de Grenoble et l'équipe de Nancy.

L'ambiance de travail qui a accompagné cette thèse aurait également été différente sans la présence de l'ensemble de l'équipe David, dont la composition a varié au cours de mes 3 ans passés au GIN. Je remercie notamment Ariana Sherdil et Astrid Kibleur pour leur grande présence sur le long-terme. Egalement, je remercie Sandrine Michallat, Véronique Coizet et Aurélie Davin qui, je l'espère, continueront de faire vivre cette équipe.

Enfin, je remercie les supports extérieurs ; la famille et les amis, de Bretagne ou d'ailleurs, qui m'ont permis de garder le cap.

A chacun :

bon vent ou à bientôt,

Lena

“ I am a scientist – I seek to understand me  
All my impurities an evils yet unknown  
(...)  
I am an incurable  
And nothing else behaves like me

And I know what’s right  
But I’m losing sight  
Of the clues for which I search and choose  
To abuse  
To just unlock my mind  
Yeah, and just unlock my mind “

*“I am a scientist”* – **Guided by Voices**

## Résumé

*Introduction* : La stimulation électrique directe basse fréquence est pratiquée sur des patients épileptiques pharmaco-résistants implantés avec des électrodes profondes. Elle induit des potentiels évoqués cortico-corticaux (PECC) qui permettent d'estimer la connectivité corticale in vivo et ont permis de caractériser des réseaux locaux. Pour estimer la connectivité à l'échelle du cortex, le projet multicentrique F-TRACT vise à rassembler plusieurs centaines de patients dans une base de données pour proposer un atlas probabiliste de tractographie fonctionnelle.

*Méthodes* : La construction de la base de données a nécessité la mise en place technique de pipelines de traitement semi-automatiques pour faciliter la gestion du nombre important de données de stéréo-électroencéphalographie (SEEG) et d'imagerie. Ces pipelines incluent des nouvelles méthodes de traitement du signal et d'apprentissage automatique, qui ont été développées pour identifier automatiquement les mauvais contacts et corriger l'artefact induit par la stimulation. Les analyses de groupes se sont basées sur des métriques des PECC et des cartes temps-fréquences des réponses à la stimulation.

*Résultats* : La performance des méthodes développées pour le projet a été validée sur des données hétérogènes, en termes de paramètres d'acquisition et de stimulation, provenant de différents centres hospitaliers. L'atlas a été généré à partir d'un échantillon de 173 patients, fournissant une mesure de probabilité de connectivité pour 79% des connexions et d'estimer des propriétés biophysiques des fibres pour 46% d'entre elles. Son application à une sous-population de patients a permis d'étudier les réseaux impliqués dans la génération de symptômes auditifs. Enfin, l'analyse de groupe oscillatoire a mis en avant l'influence de l'anatomie sur la réponse à la stimulation.

*Discussion* : Cette thèse présente une méthodologie d'étude des PECC à l'échelle du cortex cérébral, utilisant des données hétérogènes en termes d'acquisition, de paramètres de stimulation et spatialement. L'atlas sera amélioré en augmentant le nombre de patients inclus pour, à terme, fournir une référence pour l'étude des interactions cortico-corticales causales.

**Mots-clef** : stéréo-électroencéphalographie, épilepsie, atlas probabiliste, tractographie fonctionnelle, stimulation électrique directe.

## Abstract

*Introduction:* Low-frequency direct electrical stimulation is performed in drug-resistant epileptic patients, implanted with depth electrodes. It induces cortico-cortical evoked potentials (CCEP) that allow in vivo connectivity mapping of local networks. The multicentric project F-TRACT aims at gathering data of several hundred patients in a database to build a probabilistic functional tractography atlas that estimates connectivity at the cortex level.

*Methods:* Semi-automatic processing pipelines have been developed to handle the amount of stereo-electroencephalography (SEEG) and imaging data, and to store them in a database. New signal processing and machine-learning methods have been developed and included in the pipelines, in order to automatically identify bad channels and correct the stimulation artifact. Group analyses have been performed using CCEP features and time-frequency maps of the stimulation responses.

*Results:* The new methods performance has been assessed on heterogeneous data, coming from different hospital centers that record and stimulate using variable parameters. The atlas was generated from a sample of 173 patients, providing a connectivity probability value for 79% of the possible connections and estimating biophysical properties of fibers for 46% of them. The methodology was applied on patients who experienced auditory symptoms that allowed the identification of different networks involved in hallucination or illusion generation. Oscillatory group analysis also showed that anatomy was driving the stimulation response pattern.

*Discussion:* A methodology for CCEP study at the cerebral cortex scale is presented in this thesis. Heterogeneous data in terms of acquisition, stimulation parameters and spatial coverage were used and handled. An increasing number of patients' data will allow the maximization of the statistical power of the atlas in order to study causal cortico-cortical interactions.

**Keywords:** stereo-electroencephalography, epilepsy, probabilistic atlas, functional tractography, direct electrical stimulation.

# Table des matières

Introduction.....	8
<b>PARTIE I. REVUE DE LA LITTERATURE.....</b>	<b>10</b>
<b>Chapitre I. Analyses de groupes et atlas anatomiques.....</b>	<b>11</b>
I.A. Repères de l'anatomie cérébrale.....	11
I.B. L'espace stéréotaxique et cerveaux de référence .....	13
I.C. Régions d'intérêt et labellisation.....	16
I.D. Atlas anatomiques.....	19
I.E. Relations entre les caractéristiques observées à différentes échelles	24
I.F. Connectivité et causalité.....	26
<b>Chapitre II. La stimulation électrique directe : de la cartographie fonctionnelle à la connectivité .....</b>	<b>27</b>
II.A. La stimulation électrique directe : historique.....	27
II.B. Stimulation pré-opératoire et stéréo-électroencéphalographie .....	30
II.C. Les mécanismes de génération des PECC.....	32
<b>Chapitre III. Méthodologie de l'étude des PECC .....</b>	<b>36</b>
III.A. Les paramètres de stimulation .....	36
III.B. Prétraitement des signaux.....	38
III.C Traitement des signaux.....	41
III.D. Analyses de groupes.....	47
<b>Chapitre IV. Cartographie de la connectivité avec les PECC .....</b>	<b>51</b>
IV.A Cartographie de la connectivité de réseaux fonctionnels.....	51
IV.B Cartographie de la connectivité par région .....	57
IV.C. La connectivité de l'ensemble du cortex .....	60
<b>PARTIE II. METHODES .....</b>	<b>62</b>
<b>Chapitre I. Les pipelines de traitement .....</b>	<b>63</b>
I.A. Préparation des données .....	63
I.B Prétraitements .....	65
I.C. Traitements .....	67
<b>Chapitre II. Gestion des données .....</b>	<b>70</b>
II.A Les données.....	70
II.B. Hiérarchie de fichiers.....	70

II.C. Base de données .....	73
<b>Chapitre III. Exécution des traitements .....</b>	<b>78</b>
III.A. Modèle d'exécution d'une étape de traitement .....	78
III.B. Préparation des données .....	79
III.C. Prétraitements .....	80
III.D. Traitements .....	80
<b>Chapitre IV. Les analyses de groupes .....</b>	<b>82</b>
IV.A. L'atlas de tractographie fonctionnelle .....	82
IV.B. Réponses locales à la stimulation .....	84
<b>PARTIE III. RESULTATS .....</b>	<b>86</b>
<b>Chapitre I. Développement de méthodes .....</b>	<b>87</b>
I.A. Détection automatique des mauvais canaux en EEG intracrânien avec un modèle d'apprentissage automatique .....	87
I.B. Correction de l'artefact de stimulation pour l'estimation de potentiels évoqués cortico-corticaux précoces .....	104
<b>Chapitre II. Les analyses de groupe .....</b>	<b>124</b>
II.A. L'atlas de tractographie fonctionnelle revisité .....	124
II.B. Utilisation des PECC pour caractériser les illusions des hallucinations auditives .....	161
II.C. Caractérisation des réponses locales à la stimulation .....	176
<b>PARTIE IV. DISCUSSION .....</b>	<b>190</b>
I. De la variabilité des données .....	191
II. Interprétation des PECC .....	195
III. Du local au cortical .....	196
IV. Perspectives .....	198
Conclusion .....	200
Bibliographie .....	201



# INTRODUCTION

L'avènement de l'imagerie par résonance magnétique de diffusion a permis un accès indirect aux fibres de la matière blanche *in vivo* chez l'Homme, venant compléter les études sur l'animal ou post-mortem chez l'Homme utilisant des traceurs pour estimer les connexions anatomiques du cortex. Si les premiers travaux de stimulation électrique directe chez l'Homme avaient déjà montré que l'accès à ces connexions était possible de manière fonctionnelle (Buser and Bancaud, 1983; Penfield, 1954; Wilson et al., 1990), son application s'est démocratisée avec par son utilisation en routine clinique dans le cadre de l'épilepsie pharmaco-résistante, permettant d'estimer la causalité des interactions corticales (Matsumoto et al., 2004). Des électrodes intracérébrales (stéréo-électroencéphalographie : SEEG) ou sous-durales (électrocorticographie : ECoG) sont implantées pour identifier spécifiquement chez chaque patient les zones corticales à l'origine des crises. La stimulation locale basse-fréquence induit des potentiels évoqués cortico-corticaux (PECC), qui permettent l'étude de la connectivité anatomo-fonctionnelle avec une précision spatio-temporelle inégalée par les techniques d'électrophysiologie ou d'imagerie actuelles (Keller et al., 2014b).

Les enregistrements disponibles pour un seul patient ne couvrent qu'une mince partie du cortex cérébral, mais la variabilité inter-patient des zones épileptogènes et donc des régions implantées cliniquement fait que la plupart des régions corticales sont échantillonnées sur l'ensemble de la population. Le projet F-TRACT (pour tractographie fonctionnelle) vise à rassembler ces données acquises sur des centaines de patients de manière à créer un nouvel atlas électrophysiologique probabiliste du cerveau humain (David et al., 2013). L'hétérogénéité et le volume de ces données cliniques posent des défis techniques et méthodologiques qui ont fait l'objet de cette thèse.

Celle-ci est structurée en quatre parties, qui sont les suivantes : revue de la littérature, méthodes, résultats et discussion. La première partie de cette thèse passe en revue dans quatre chapitres les concepts clefs du sujet : les analyses de groupes et les atlas en neurosciences, la stimulation électrique directe, la méthodologie de l'étude des PECC et son apport dans la cartographie du cortex cérébral.

La deuxième partie détaille la méthodologie adoptée pour traiter les données de SEEG et d'imagerie pour un large ensemble de patients de manière semi-automatique et les assembler en analyses de groupes. Elle explore les différents points de vue de développement méthodologique : une vue globale des pipelines de traitement, une description de la gestion des données, les détails techniques de

l'exécution des différentes étapes et la méthode de regroupement des résultats dans des analyses de groupes.

Les différentes études réalisées dans le cadre de cette thèse sont présentées sous la forme d'articles dans la troisième partie. Elles sont regroupées en deux chapitres : la première regroupe les méthodes développées pour des étapes spécifiques du traitement des données : une méthode de détection des mauvais canaux en SEEG et une de correction de l'artefact de stimulation. Les études de groupe sont regroupées dans un deuxième chapitre : la première étude est basée sur l'exploitation des caractéristiques des PECC pour réaliser une première version de l'atlas F-TRACT, accessible à la communauté scientifique ([f-tract.eu](http://f-tract.eu)). Cette étude est complétée par l'application d'une méthodologie similaire dans le cas clinique de caractérisation des réseaux de génération d'illusions et d'hallucinations auditives. Finalement, une deuxième analyse de groupe étudie les propriétés oscillatoires caractéristiques des différentes parties du cortex en réponse à la stimulation.

La dernière partie analyse l'impact scientifique, les limitations des travaux effectués, ainsi que les perspectives ouvertes par la diffusion d'un nouvel atlas de tractographie fonctionnelle et le développement de la méthodologie associée.

## **PARTIE I. REVUE DE LA LITTERATURE**

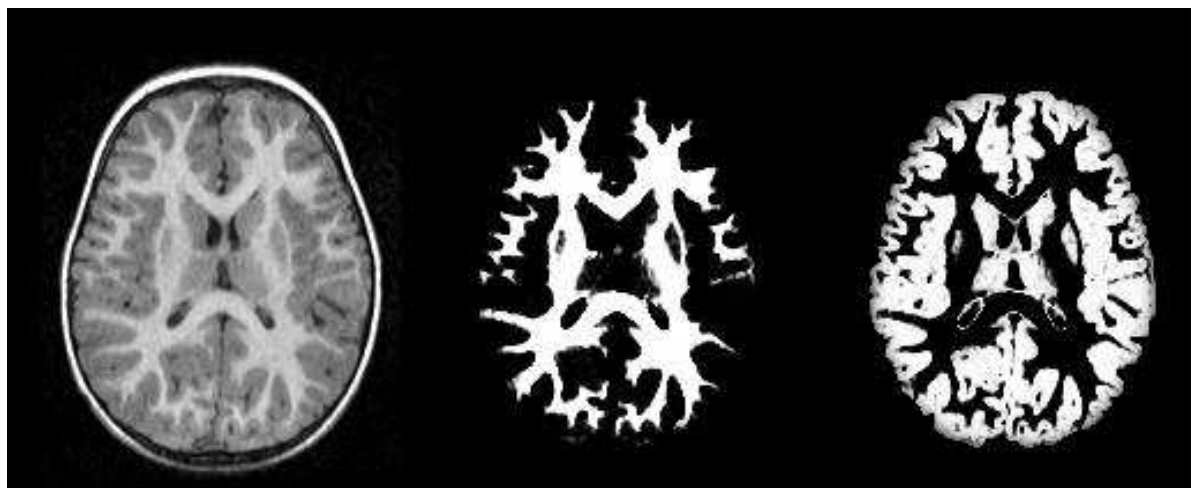
La première partie de cette thèse introduit les différents concepts et problématiques liés à la construction d'un atlas probabiliste basé sur la stimulation électrique directe. La notion d'analyse de groupe est tout d'abord traitée, tout en présentant les informations actuellement disponibles dans les différents types d'atlas anatomiques. Ensuite, l'apport de la stimulation électrique directe sur les relations structure-fonction est abordé d'un point de vue historique pour en arriver à son application actuelle dans le contexte d'un examen clinique pré-opératoire pour la chirurgie de l'épilepsie. Sont ensuite détaillées les approches méthodologiques pour l'étude des PECC en termes de traitement du signal, d'études multimodales et d'analyse de groupes. Finalement, l'ensemble des études utilisant les PECC pour cartographier des réseaux fonctionnels et des parties précises du cortex sont passées en revue.

## CHAPITRE I. ANALYSES DE GROUPES ET ATLAS ANATOMIQUES

La base de données F-TRACT se propose d'intégrer des centaines de patients dans un même atlas probabiliste et de proposer des informations de connectivité anatomo-fonctionnelle inédites. Cette première partie posera tout d'abord les repères anatomiques nécessaires à la compréhension de l'étude, avant de décrire les méthodes employées pour gérer la variabilité inter-individuelle du cortex cérébral sur des analyses de groupe. Différentes méthodes de parcellisation du cortex sont présentées et comparées. Parallèlement, on discutera des informations fournies par les atlas basés sur l'architecture et la connectivité anatomique, en faisant le lien avec les méthodes de parcellisation basées sur des repères macro-anatomiques. On en conclura sur l'intérêt d'une cartographie anatomo-fonctionnelle in-vivo dans la compréhension des relations structure-fonction du cortex cérébral.

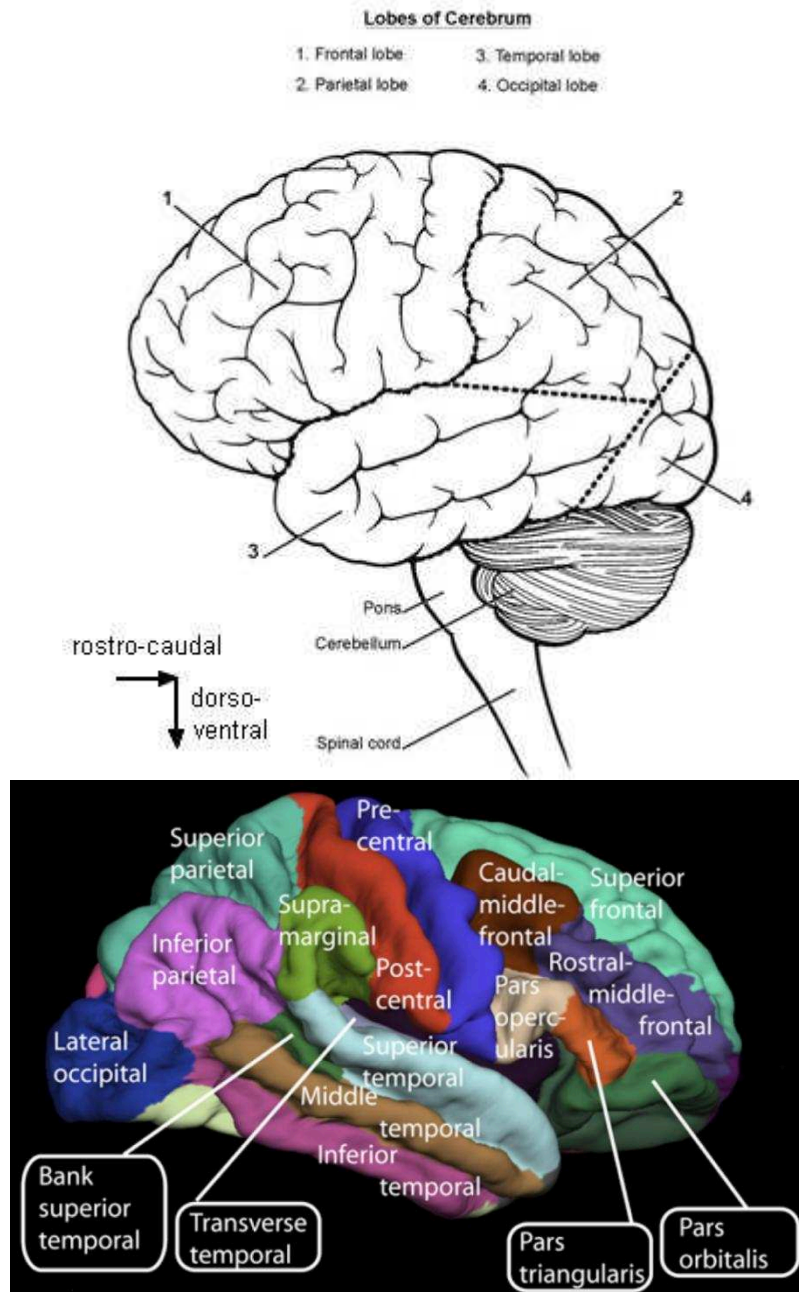
### I.A. REPERES DE L'ANATOMIE CEREBRALE

Le cerveau humain est l'organe central du système nerveux humain et constitue, avec la moelle épinière, le système nerveux central. Il contrôle la plupart des activités du corps en traitant et intégrant les informations qu'il reçoit du reste de celui-ci, à qui il envoie ses instructions. Le cortex cérébral est la couche externe de matière grise, contenant les corps cellulaires des neurones, enveloppant la matière blanche constituée des axones de ces neurones (Figure 1). La communication entre neurones s'effectue par ces axones, recouverts d'une couche de myéline pour faciliter la propagation de potentiels d'action. Au niveau macroscopique, on parle des faisceaux ou fibres de la matière blanche, reliant les différentes aires du cortex, soit différentes populations de neurones. Le cortex cérébral est divisé en deux : l'allocortex, plus fin et correspondant à des régions spécifiques comme l'hippocampe et le système olfactif, et le néocortex, qui occupe la plus grande part du cortex, ayant une structure en 6 couches (voire la partie I.D.1. sur les atlas de cyto- et myélo-architecture).



**Figure 1.** Image IRM d'un cerveau en coupe transversale (gauche), segmentation de la matière blanche (en blanc) (milieu), segmentation de la matière grise (en blanc) (droite) (na-mic.org : Atlas Based Classification for Healthy Brain MRI).

Le cortex cérébral est divisé en deux hémisphères le long de la fissure médiale longitudinale. Le fonctionnement des deux hémisphères est similaire et ils communiquent principalement par un ensemble de fibres de la matière blanche appelé le corps calleux, mais leur symétrie n'est pas complète. Chacun des hémisphères est divisé en quatre lobes : frontal, pariétal, temporal et occipital. Cette division est faite par rapport aux sillons et circonvolutions qui se forment durant la maturation du cortex (Figure 2). La dénomination des sous-régions du cortex est souvent faite en utilisant les axes anatomiques rostro-caudal (de l'orbito-frontal à l'occipital) et dorso-ventral (de la partie supérieure à la partie inférieure).



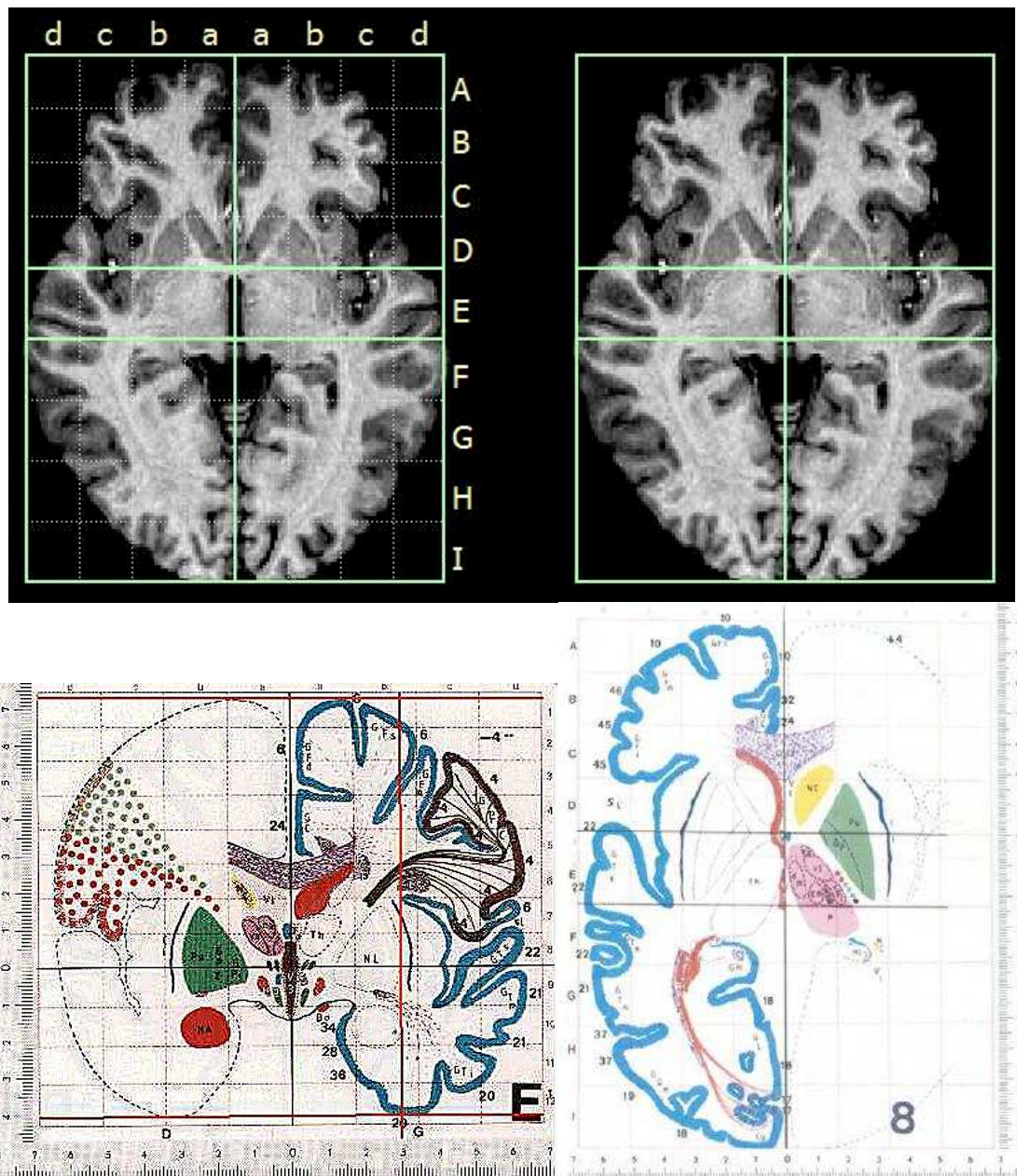
**Figure 2.** Les lobes du cortex cérébral (Rughani, 2015), les principaux sillons du cortex cérébral et les parties délimitées correspondantes (Hagmann et al., 2008).

### I.B. L'ESPACE STEREOTAXIQUE ET CERVEAUX DE REFERENCE

Avant l'avènement et la démocratisation de l'IRM ou du scanner, seuls les neurochirurgiens avaient accès aux structures du cortex cérébral in-vivo. Dans le contexte particulier de la chirurgie de l'épilepsie, la précision spatiale de la zone de résection pouvait se révéler cruciale pour préserver des fonctions essentielles du cerveau. C'est dans ce contexte qu'a été développé le repère de Talairach, basé sur l'identification de fibres de la matière blanche qui permettent une orientation relativement stable du cortex cérébral : la commissure antérieure et celle postérieure

(Talairach et al., 1967, Figure 3). Ces points de repère sont ensuite utilisés, avec les contours des hémisphères, pour corriger proportionnellement le cerveau et ramener ses proportions à celles du cerveau de référence, i.e. le normaliser. Ce repère fournit un espace de comparaison dans lequel peuvent être ramenés plusieurs individus. La normalisation a acquis aujourd'hui un statut d'outil standard pour comparer les études entre elles.

Après avoir développé son référentiel, Talairach a publié un atlas réalisé à partir de coupes d'une femme de 68 ans (Talairach and Tournoux, 1988: Figure 3), auquel il ajoute le cerveau de Brodmann (Brodmann, 1909; décrit en I.D.1), fournissant pour chaque point une labellisation anatomique et cytoarchitectonique. Cependant, le cerveau choisi par Talairach présente des déformations et peut poser des problèmes de représentativité lors de l'étude d'un groupe aux caractéristiques (de genre, d'âge) variées.



**Figure 3.** (haut) Localisation des commissures antérieures et postérieures pour placer le cerveau dans le référentiel de Talairach, (bas) images de l'atlas de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

L'arrivée de l'IRM a permis d'acquérir des données anatomiques sur une large population. Le cerveau moyen du Montreal Neurological Institute (MNI) a été construit dans l'espace stéréotaxique à partir de l'IRM anatomique de 305 sujets jeunes (Evans et al., 1992). Cette approche, basée sur un groupe de sujets, semble plus pertinente pour analyser des populations diverses mais elle manque de précision : il n'est en effet possible de distinguer sur cette IRM moyennée que les principaux sillons (Houdé et al., 2002). Le MNI a également proposé l'utilisation comme référence d'un cerveau provenant d'un sujet jeune, sans déformation, échantillonné tous les millimètres dans les trois incidences. Le système de



coordonnées utilisé ; l'espace MNI, qui diffère de celui de Talairach (Lancaster et al., 2007), est devenu un référentiel communément utilisé dans la communauté neuroscientifique. Différents atlas MNI ont été raffinés au fil des années pour résoudre des biais méthodologiques (Mazziotta et al., 2001, 1995).

Ces méthodes permettent la comparaison point-à-point, ou voxel-à-voxel pour les IRM, d'un groupe de sujet dans un espace commun. Cette comparaison est pourtant problématique car la normalisation ne met pas forcément en correspondance des aires équivalentes à cause de la variabilité anatomique inter-sujets (Mangin et al., 1998). D'où l'intérêt de les comparer les structures entre elles et donc de développer des méthodes de labellisation du cerveau.

## I.C. REGIONS D'INTERET ET LABELLISATION

La localisation d'un point du cortex a rapidement été associée avec sa labellisation anatomique ou architectonique (Talairach and Tournoux, 1988) de régions spécifiques appelées régions d'intérêt (ROI). La définition des ROIs dépend des atlas par la pertinence à regrouper certains points en fonction de caractéristiques communes.

### I.C.1. LES ATLAS PROBABILISTES

Les atlas probabilistes se basent sur des populations pour représenter la probabilité pour un point dans l'espace stéréotaxique d'appartenir à une parcelle. Parce que le choix du type de population peut être déterminant, différents atlas ont été proposés en fonction de l'âge (atlas pédiatriques : (Burgund et al., 2002; Fonov et al., 2011)), de la maladie (Alzheimer : (Thompson et al., 1998), lésions : (Bilello et al., 2006)) des sujets.

Hammers et al., 2003 a proposé la génération d'atlas probabilistes à partir de l'IRM de 20 sujets, sur lesquelles un expert a délimité 49 structures par hémisphère, avant d'être normalisées dans l'espace stéréotaxique. Ensuite, la probabilité pour un voxel d'appartenir à une parcelle est estimée sur l'ensemble des sujets et le label anatomique est attribué à la parcelle avec la probabilité maximale. La Figure 4 fournit une représentation 3D de cet atlas.

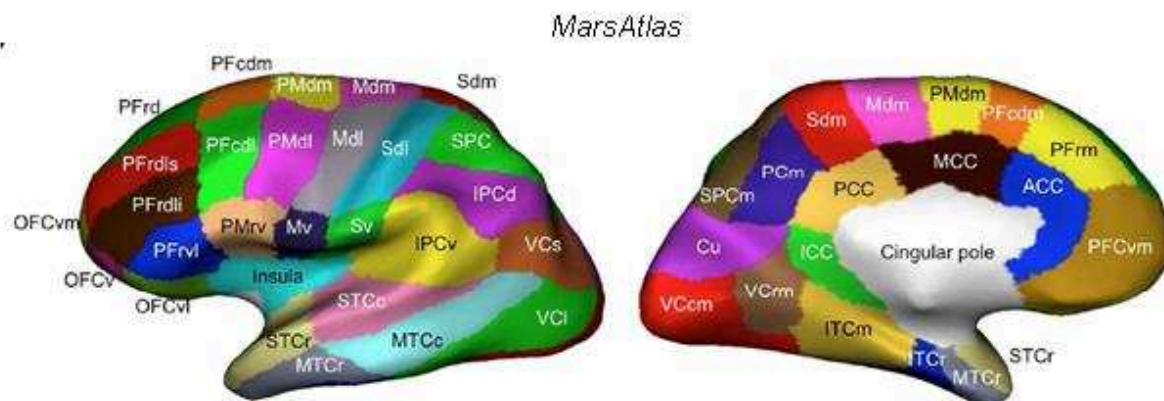
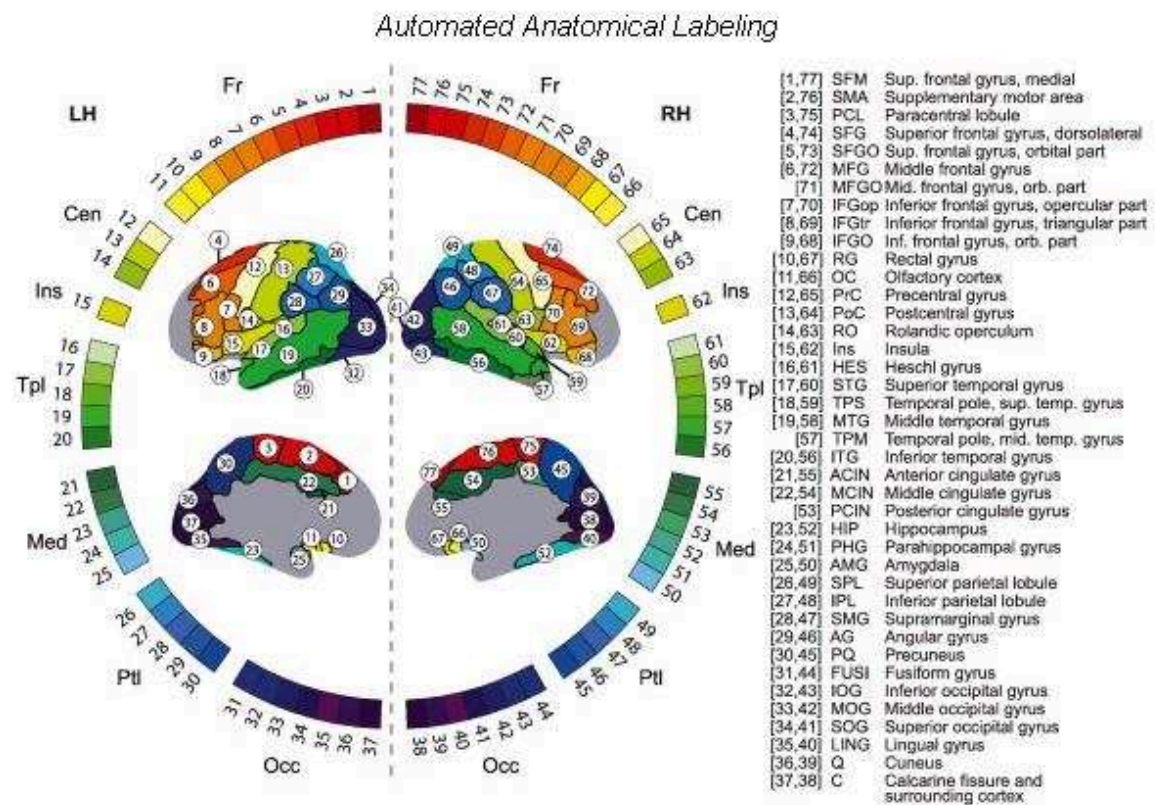


**Figure 4.** Représentation 3D de l'atlas Maximum Probability Map (MaxProbMap) (Gousias et al., 2008; Hammers et al., 2003). On remarque que l'atlas inclut des structures en dehors du cortex cérébral, comme le cervelet.

#### I.C.2. LES PARCELLISATIONS BASEES SUR L'ANATOMIE SULCO-GYRALE

De par leur accès facile avec l'IRM anatomique, l'utilisation des sillons pour définir les ROI de manière automatique est devenue une méthode largement utilisée (Freesurfer (Fischl, 2012; Fischl et al., 1999), Harvard-Oxford (Caviness et al., 1996), AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002)). La plupart de ces parcellisations se placent dans un repère en 3 dimensions et identifient des volumes d'intérêt (VOI). L'attribution du label se fait alors à partir des repères macro-anatomiques et d'une parcellisation de référence (issue d'un atlas probabiliste ou non). Tzourio-Mazoyer et al. 2002 identifie 45 parcelles à partir d'images IRM T1. Cet atlas, appelé Automated Anatomical Labeling (AAL), est représenté sur la Figure 5.

La correspondance anatomique inter-patient basée sur des méthodes volumétriques est limitée par la grande variabilité géométrique de la surface corticale. Les méthodes surfaciques seraient préférables car la correspondance entre sujets est faite dans un domaine commun réduit à 2 dimensions (Van Essen et al., 2000), basé sur la surface comme une sphère (Fischl et al., 1999) ou un plan (Auzias et al., 2013). La parcellisation de MarsAtlas (Auzias et al., 2016) introduit la notion d'alignement et d'orientation relative des sillons sur la surface corticale : les parcelles, au nombre de 41 par hémisphère, sont définies dans les deux principales directions orthogonales de l'organisation des gyri : le long des axes rostro-caudal et dorso-ventral (Figure 5).



**Figure 5.** Parcellisations Automated Anatomical Labeling et MarsAtlas.

La pertinence de l'utilisation de caractéristiques macroscopiques pour la parcellisation, identifiées automatiquement par découpage informatisé des sillons ou bien visuellement par un expert, est toujours en question. Un nombre tout de même important d'arguments validerait cette utilisation des repères macro-anatomiques en pointant leur corrélation avec l'architecture du cortex : ses caractéristiques cyto- et myéloarchitectoniques et la DTI (voire la partie I.E.5).

## I.D. ATLAS ANATOMIQUES

Les atlas basés sur une quantification des propriétés structurales du cortex et les parcellisations qui peuvent en découler sont supposés se rapprocher plus près de son fonctionnement que des parcellisations faites à partir d'une analyse macroscopique. L'analyse des coupes histologiques a permis d'identifier la répartition des cellules neuronales (la micro-architectonie) et la DTI permet à présent d'accéder aux fibres de la matière blanche in-vivo (la macro-architectonie).

### I.D.1 ATLAS CYTO- ET MYELO-ARCHITECTONIQUES

Deux types de neurones sont globalement présents en quantité équivalente dans le cortex : les neurones pyramidaux et non pyramidaux. Les premiers envoient leurs axones vers les structures sous-corticales, le cortex du même hémisphère et de l'autre hémisphère via le corps calleux, tandis que les deuxièmes se projettent localement au sein même du manteau cortical. Leur distribution non homogène a permis d'établir des cartes de distribution architecturale et d'en déduire des parcellisations. Le néocortex est traditionnellement considéré comme une structure à 6 couches avec parfois des subdivisions (Houdé et al., 2002, illustrées sur la Figure 6):

Couche I : contient peu de neurones mais surtout les extensions de dendrites et axones orientés horizontalement,

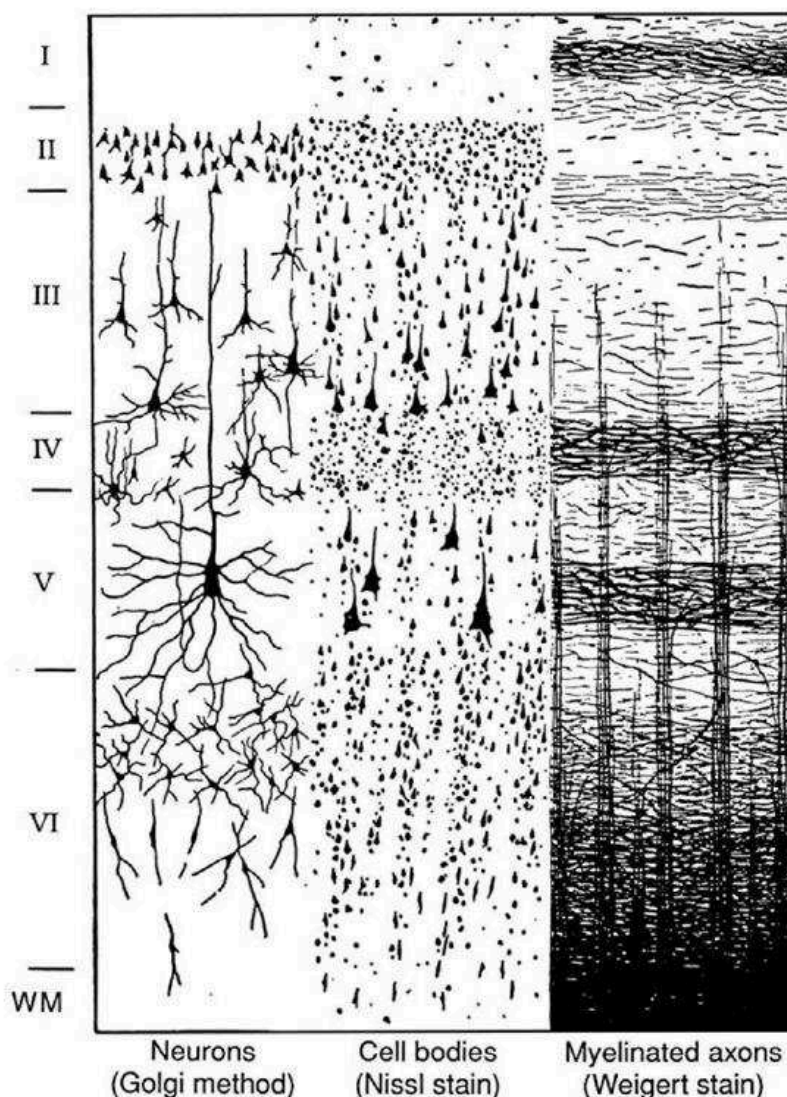
Couche II : granulaire externe, contenant quelques petits neurones pyramidaux et de nombreuses cellules étoilées,

Couche III : pyramidale externe, contenant des neurones pyramidaux de moyenne et petite taille et des cellules non pyramidales avec axones,

Couche IV : granulaire, contenant différents types de cellules étoilées et pyramidales (peut être divisée en 2 ou 3 sous-couches dans certaines parties du cortex),

Couche V : pyramidale interne, contenant de larges neurones pyramidaux et des inter-neurones,

Couche VI : multiforme, contenant beaucoup de cellules pyramidales multiformes.



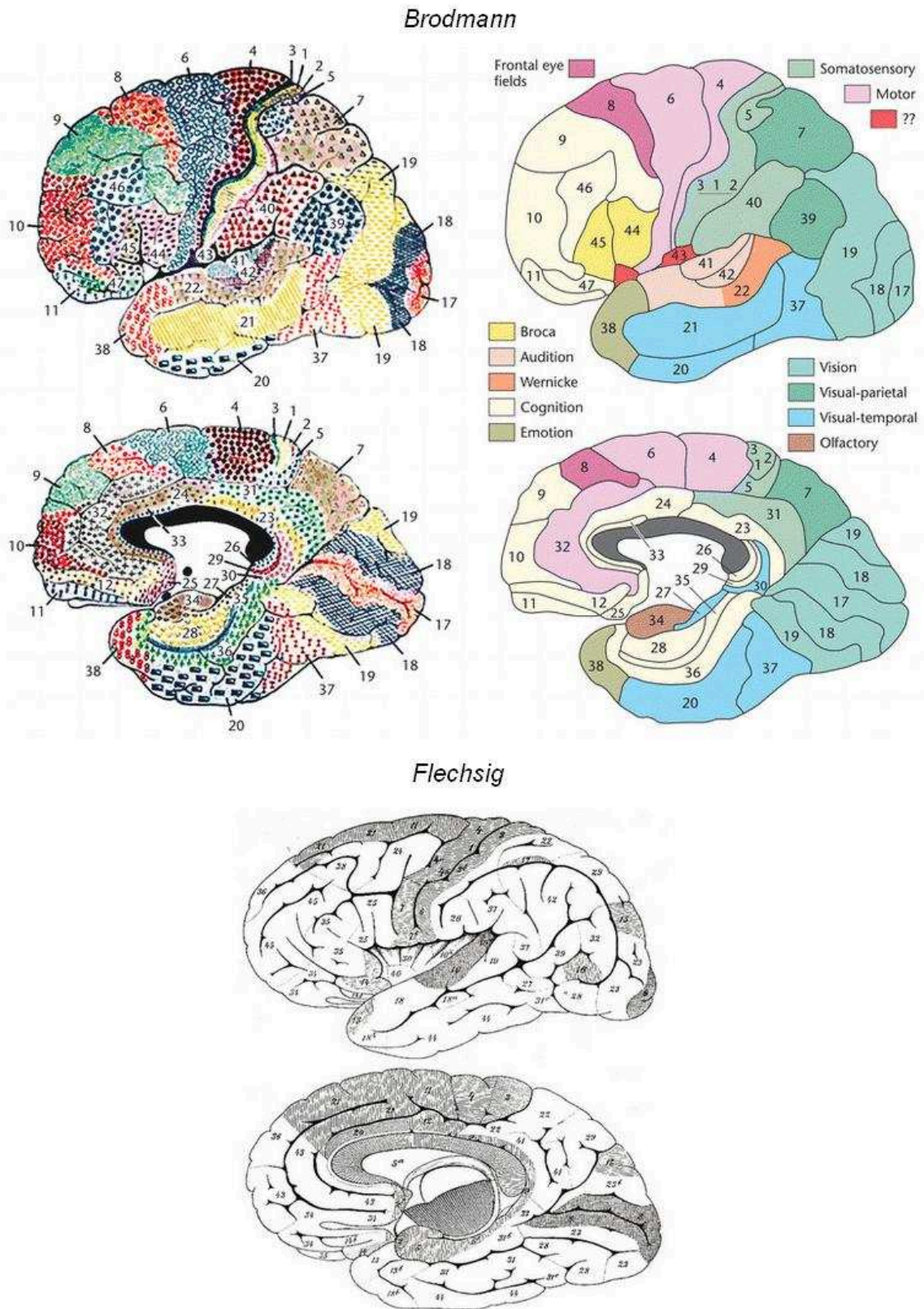
**Figure 6.** Représentation des 6 couches du cortex cérébral pour différentes colorations permettant de voir l'ensemble des neurones (méthode de Golgi), leurs corps cellulaires (coloration de Nissl) et leurs axones (coloration de Weigert).

La cyto-architectonie étudie la répartition des différents types de neurones, leur densité et leur taille, dans ces six couches en fonction des régions du cortex. Ces approches postulent que les éléments fonctionnels du cerveau sont définis par des subdivisions cyto-architecturales microstructurelles distinctes et fonctionnellement homogènes. Si la parcellisation du cortex en 43 aires qu'en a déduit Brodmann (Brodmann, 1909; Figure 7), à partir de sections histologiques, est devenue la plus célèbre, l'atlas Economo-Koskinas, a fait l'objet de travaux plus détaillés, jusqu'à définir 107 parcelles (Von Economo, 1929).

L'étude de la myélinisation des fibres a révélé d'autres hétérogénéités corticales et défini une parcellisation différente, comme celle de Flechsig, 1920 en se

basant sur la chronologie de la myélinisation des aires au cours de la croissance du cerveau (Figure 7).

Ces études ont l'inconvénient d'avoir souvent été réalisées sur un seul cerveau et ne prennent donc pas en compte la variabilité inter-individuelle qui reste mal connue (Sarkisov and et al, 1955). Ce sont tout de même des outils encore largement utilisés, en particulier la parcellisation de Brodmann qui reste une référence et permet de se ramener à des bases connues des neurosciences. Son intérêt vient du rôle fondamental que joue la différenciation cyto-architectonique dans le type d'informations traitées par les aires corticales (Heuvel et al., 2015; Mouthaan et al., n.d.), et donc dans l'étude fonctionnelle du cortex cérébral.



**Figure 7.** Parcellisations architectoniques de Brodmann (représentation de Thompson et al., 1998) et Flechsig (Flechsig, 1920).

**I.D.2 MACRO-ARCHITECTONIE ET CONNECTIVITE ANATOMIQUE**

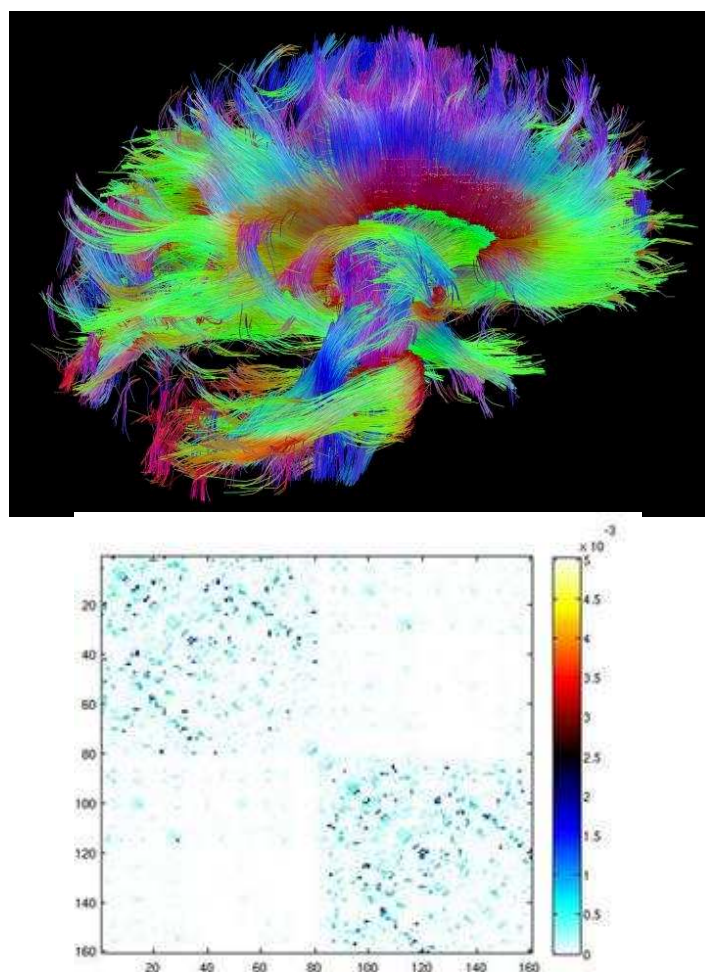
L'étude de la connectivité anatomique est l'étude des connexions des neurones entre eux, i.e. des fibres de la matière blanche regroupant leurs axones. On distingue traditionnellement trois types de fibres : celles d'association reliant les régions corticales au sein d'un même hémisphère, celles commissurales connectant les deux hémisphères entre eux, et les fibres de projection faisant le lien entre le cortex et les structures sous-corticales (Catani et al., 2002).

Historiquement, ces connexions ont tout d'abord été étudiées par dissection, puis par l'injection de traceurs rétrogrades ou antérogrades et leur analyse histologique (Purves et al., 2012). Ces méthodes appliquées chez l'Humain sont relativement clairsemées et rarement reliées aux cartographies fonctionnelles ou architectoniques (Mangin et al., 1998) mais elles ont servi chez le singe à des études connectomiques à l'échelle du cortex (Markov et al., 2013a, 2013b).

Nous disposons actuellement d'un bien meilleur outil : l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI), qui se base sur la diffusion des molécules d'eau (Chenevert et al., 1990) pour estimer in-vivo la direction de ces fibres. Elles sont estimées à partir de ROI, définies au préalable à partir de l'application de masques normalisés corticaux ou sous-corticaux sur des sujets individuels (Lawes et al., 2008), d'une délimitation manuelle, ou bien à partir de régions de passage importantes identifiées par Catani et al., 2002 à partir d'images d'anisotropie, permettant la création d'atlas (Catani and Thiebaut de Schotten, 2008).

La proportion de fibres entre une ROI et son point d'arrivée donne une estimation de la connectivité anatomique. Elle est représentée sur la Figure 8 sous forme matricielle pour les données du Human Brain Connectome Project, en utilisant la parcellisation de Destrieux (Destrieux et al., 2010). Les 80 premières parcelles représentent l'hémisphère gauche et les 80 suivantes l'hémisphère droit. Les deux « carrés » avec les plus fortes valeurs de connectivité anatomique correspondent donc à la connectivité intra-hémisphérique, celle inter-hémisphérique étant plus éparse (ce serait une limitation de la méthode (Messé et al., 2015)).





**Figure 8.** (haut) Imagerie DTI haute résolution obtenue à partir des données du HCP (humaconnectomeproject.org) (bas) Connectivité anatomique estimée par les données du HCP avec la parcellisation de Destrieux (Freesurfer) en calculant la proportion de fibres sur la surface entre chaque ROI.

## I.E. RELATIONS ENTRE LES CARACTERISTIQUES OBSERVEES A DIFFERENTES ECHELLES

### I.E.1. LIENS ENTRE LA MICRO- ET LA MACRO-ARCHITECTONIE

Des études basées sur l'injection de traceurs montrent que des aires frontales ont une architecture neuronale avec des neurones pyramidaux plus grands et plus connectés que les aires impliqués dans les premières phases de traitement comme les aires sensorielles primaires (Jacobs et al., 2001). Cela renforce l'hypothèse que la micro-architectonie joue un rôle dans la formation dynamique des traitements neuronaux et de la communication cortico-corticale. L'architecture macroscopique ou la différence de répartition des fibres serait également reliée au type d'information traitée par les régions : les hubs anatomiques recouvrent en effet des aires d'association multimodales (van den Heuvel and Sporns, 2013).

La micro- et la macro-architecture seraient donc liées à l'architecture fonctionnelle du cortex, suggérant une association entre les deux échelles d'architecture structurelle. Heuvel et al. 2015 a en effet mis en évidence une corrélation entre la taille des neurones de la couche III et la force des connexions d'une ROI (définie comme la somme de la connectivité anatomique estimée par DTI). De plus, une structure supragranulaire serait liée à une connectivité macroscopique élevée. Ces résultats suggèrent que la connectivité à échelle micro- et macroscopiques sont associées et possiblement interagissent pour former le flux de communication cortico-corticale.

#### I.E.2. LIENS ENTRE STRUCTURES SULCO-GYRALES ET ARCHITECTONIE

L'argument principal opposé à la définition de parcelles sur l'identification des gyri et sulci est que les plissements de cortex ne résultent que de contraintes mécaniques. Cependant, une liste d'argument converge vers l'idée que les délimitations observées à l'échelle macroscopique n'obéissent pas qu'aux lois de la physique. En voici les principaux (Mangin et al., 1998) :

- quelques grands sillons sont considérés comme de bons indices de la localisation de certaines transitions architectoniques ou fonctionnelles,
- les fonds des sillons et les sommets des gyri ont à la fois une connectivité et une organisation en couches différentes,
- les plis secondaires au sein d'un gyrus ont souvent des afférences et efférences différentes.

Il n'est pas non plus exclu que les sillons, induit par le développement du cortex dans l'espace compressé de la boîte crânienne, aient induit eux-mêmes une connectivité similaire à l'intérieur des régions qu'ils délimitent (Houdé et al., 2002). Il a de plus été montré que les méthodes de parcellisation basées sur la connectivité anatomique correspondent mieux à la connectivité fonctionnelle, telle qu'estimée par l'IRM fonctionnelle des réseaux de repos, que les parcellisations basées sur la macro-anatomie mais moins bien à la délimitation des aires telles que définies par la micro-architecture (Arslan et al., 2017)

De plus, on peut remarquer les ressemblances au niveau de l'organisation globale entre des atlas comme celui de Brodmann (Figure 7) avec AAL, MarsAtlas (Figure 5) et MaxProbMap (Figure 4). L'utilisation de parcellisation comme celle de MarsAtlas pour l'étude de réseaux fonctionnels a de plus été validée sur le système visuel en se rapportant à des résultats connus de la littérature, obtenus notamment en utilisant les aires de Brodmann (Auzias et al., 2016). L'utilisation de parcelles, construites à partir des sillons et des circonvolutions, fait donc sens pour l'étude fonctionnelle car elle se rapporterait à l'organisation architectonique du cortex cérébral et à la connectivité.

## I.F. CONNECTIVITE ET CAUSALITE

Les différentes échelles d'architecture seraient donc associées à la communication fonctionnelle entre les régions cortico-corticales, et également liées à l'organisation des structures sulco-gyales. Nous sommes également en mesure aujourd'hui d'estimer les connexions entre les différentes aires du cerveau et ainsi de donner une mesure de connectivité anatomique avec l'imagerie par IRM de diffusion. Ces mesures ne nous disent cependant rien sur la direction de ces connexions : une connexion de A à B existe-t-elle car le chemin de A vers B est couramment utilisé, selon la règle de Hebb (Hebb, 1949), ou bien est-ce le chemin de B vers A ?

Des tentatives pour déduire les relations causales entre régions se sont basées sur la connectivité fonctionnelle : la modélisation causale dynamique (Friston et al., 2003) ou la causalité de Granger (Granger, 1980). Ces méthodes sont cependant non-interventionnelles et donc indirectes. Des méthodes directes proposent d'induire une perturbation sur l'activité d'un ensemble de neurones pour quantifier son effet sur le reste du réseau cortical. Cette perturbation peut être magnétique (stimulation magnétique transcrânienne (TMS)) ou électrique (stimulation électrique directe (DES)). Cette dernière, pratiquée sur des électrodes intracrâniennes, permet un compromis inégalé par d'autres techniques entre résolution temporelle et spatiale (Keller et al., 2014b).

### *Conclusion*

Des parcellisations effectuées sur la base d'IRM anatomiques permettent donc de gérer la variabilité inter-individuelle des structures macro-anatomiques. Ces correspondances restent à analyser avec précaution mais elles semblent être plus satisfaisantes lorsqu'elles sont faites de manière surfacique dans le repère de l'IRM du patient.

Les atlas architectoniques procurent des informations sur les proportions des différents types cellulaires présentes dans les différentes régions du cortex, sur la myélinisation de leurs axones, et ceux de DTI quantifient la connectivité d'une région sur la base de la proportion de fibres de la matière blanche efférentes. Un atlas anatomo-fonctionnel apportant des informations de causalité des interactions viendrait donc compléter notre compréhension des connexions cortico-corticales à large échelle.

## CHAPITRE II. LA STIMULATION ELECTRIQUE DIRECTE : DE LA CARTOGRAPHIE FONCTIONNELLE A LA CONNECTIVITE

L'injection d'un courant au niveau de cellules nerveuses activerait celles-ci en imitant leur mode de fonctionnement électrophysiologique. Elles se mettraient alors à fonctionner comme si leur activation avaient mis un jeu un mécanisme spontané. La stimulation électrique au niveau périphérique peut alors faire bouger un membre, ou bien, au niveau du cortex cérébral, déclencher des réactions fonctionnelles diverses (cognitives, visuelles, auditives, sensori-motrices,...). Ce chapitre montre pourquoi la stimulation électrique directe a été d'une importance cruciale dans la compréhension des relations entre anatomie et fonction dans le cortex cérébral et comment son utilisation aujourd'hui dans le contexte de la chirurgie de l'épilepsie permet une nouvelle estimation de la connectivité cortico-corticale in-vivo.

### II.A. LA STIMULATION ELECTRIQUE DIRECTE : HISTORIQUE

Les travaux de Luigi Galvani ont mis en évidence le fait que le système nerveux réagissait aux stimuli électriques (Galvani, 1791), découverte qui allait pousser d'autres scientifiques à reproduire ces stimulations au niveau du cortex cérébral.

#### II.A.1. PREMIERS ESSAIS : DE L'ANIMAL A L'HOMME

Les précurseurs de la stimulation du cortex Gustav Theodor Fritsch et Eduard Hitzig sont connus pour leurs expériences sur le chien non-anesthésié en 1870 à Watzbourg (Fritsch and Hitzig, 1870). Dans l'objectif d'établir un lien entre les régions corticales et les contractions musculaires, ils ont trouvé que la stimulation provoquait le mouvement de muscles contralatéraux d'une manière prédictible : ils obtinrent les premières évidences de la cartographie de certaines aires du corps sur une partie du cortex qui serait par la suite identifié comme le cortex moteur. L'idée de pratiquer cette stimulation venait de l'expérience de Hitzig avec des soldats blessés de l'Armée Prussienne : appliquer de petits courants électriques sur leur cerveau causait des mouvements involontaires.

A la même époque, d'autres neurologues ont effectué le même type de stimulations sur l'animal, comme David Ferrier qui affine le travail de ses prédécesseurs sur le chien et sur le singe (Wozniak, 1876). Il stimule alors avec plus de précision et, en transposant ses résultats sur le cerveau humain, il produit des cartes de localisation fonctionnelle. Grâce à ses travaux de stimulation chez l'animal et sur les lésions chez l'Homme, les neurologues et neurochirurgiens sont alors capables de prédire, avec une précision relative, la localisation d'une tumeur ou lésion sur la base de ses conséquences motrices ou sensorielles.

La première tentative de stimulation sur l'Homme fut réalisée sur Mary Lafferty, atteinte d'un ulcère cancéreux au niveau du lobe pariétal, par le physicien du Medical College de l'Ohio Roberts Bartholow (Bartholow, 1874). Stimulée par un courant à faible intensité à différents endroits, la patiente ne ressentit pas de douleur mais la stimulation provoqua la contraction de différentes parties de son corps.

#### II.A.2. STIMULATION PER-OPERATOIRE ET CHIRURGIE DE L'ÉPILEPSIE

Sir Victor Horsley fut à l'origine de la première stimulation électrique corticale intra-opérative en 1884 pour le diagnostic et le traitement d'un encéphalocèle occipital, et observa en réaction un mouvement conjugué des yeux (Horsley, 1884). Il utilisa la stimulation dans le cadre de la chirurgie de l'épilepsie quelques années plus tard : après résection d'une tumeur, il identifie l'aire du pouce du cortex moteur impliquée dans les crises localisée et la résèque pour éviter la récurrence des crises (Horsley, 1886). A cette époque, beaucoup de patients souffraient d'épilepsie post-traumatique et, comme les médicaments anti-épileptiques étaient peu nombreux, la chirurgie était le seul remède (Schijns). Avec Clarke, il invente la méthode stéréotaxique, qui permettra plus tard la conception du référentiel de Talairach, en utilisant un système de coordonnées en 3 dimensions (Horsley and Clarke, 1908).

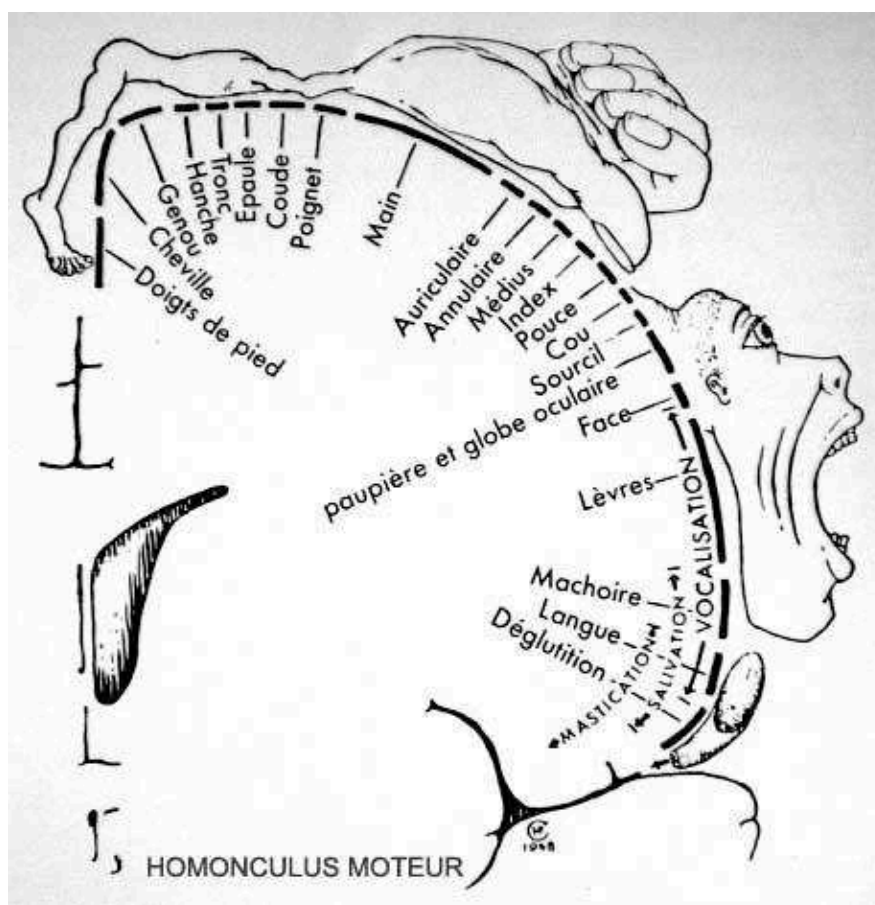
Ses travaux précèdent de peu ceux de l'allemand Fedor Krause, qui appliqua la stimulation électrique faradique monopolaire dans le même contexte de l'épilepsie pour identifier la fonction d'une aire avant résection pendant la chirurgie. Il s'intéressa en particulier au cortex moteur, pour lequel il reproduit les résultats obtenus chez l'animal, et conçoit ce qui serait développé et dénommé par la suite l'homonculus : la cartographie de l'ensemble du corps sur une partie spécifique du cortex (Lüders, 2008). Il a opéré plus de 400 patients épileptiques et a proposé que la résection chirurgicale de la zone de début des crises soit l'intervention la plus importante pour obtenir une bonne guérison de l'épilepsie (Krause and Schum, 1931) .

#### II.A.3. LA CHIRURGIE ÉVEILLÉE ET CARTOGRAPHIE DES FONCTIONS CÉRÉBRALES

Otfrid Foerster, initié aux études de localisation par Wernicke avec qui il publia un atlas d'anatomie (Wernicke et al., 1897), fut à l'origine de la chirurgie éveillée pour cartographier fonctionnellement les aires avant résection en les stimulant, dans le cortex moteur et même en dehors (Sarikcioglu, 2007) car les autres aires du cortex présentaient des risques plus faibles de déficit fonctionnel. Il permit également des avancées importantes dans l'étude de l'épilepsie, en développant l'électrocorticogramme pour détecter les anomalies dans l'EEG (Luders, 2008).

Un de ses étudiants resté célèbre, le canadien Wilder Penfield, s'inspira de ses approches et de celles de Fedor Krause mais à plus grande échelle. Il étudia les effets moteurs, sensoriels et cognitifs de la stimulation et montra que les lobes

temporal, pariétal et le cortex associatif sont impliqués dans l'intégration de fonctions cognitives complexes et fonctionnellement distribués selon une logique organisationnelle intrinsèque (Penfield and Boldrey, 1937; Penfield and Perot, 1963). Il perfectionne également la technique de stimulation à utiliser en conjonction avec la chirurgie : anesthésie locale du cortex et patient alerte pendant la procédure (Penfield and Steelman, 1947). Il pratique la stimulation corticale de surface, et non stéréotaxique. En collaboration avec Jasper, un pionnier de l'utilisation de l'EEG pour localiser les aires épileptiques (Jasper and Hawke, 1938), il réalise le premier enregistrement électrophysiologique du cerveau sur un patient éveillé en même temps que la stimulation pour réaliser la cartographie fonctionnelle (Luders 1991).



**Figure 9.** Une représentation de l'homunculus moteur, issu des recherches de Penfield, représentant les différentes parties du corps selon la proportion anatomique du cortex cérébral correspondante.

L'histoire de la stimulation électrique concourt donc avec les débuts de la chirurgie de l'épilepsie et avec le développement de méthodes de stimulation pour la cartographie fonctionnelle. En effet, Horsley, Krause, Foerster et Penfield réalisaient l'importance de mieux comprendre l'anatomie fonctionnelle du cerveau en plus de soigner l'épilepsie.

#### II.A.4 VERS LA ROUTINE CLINIQUE

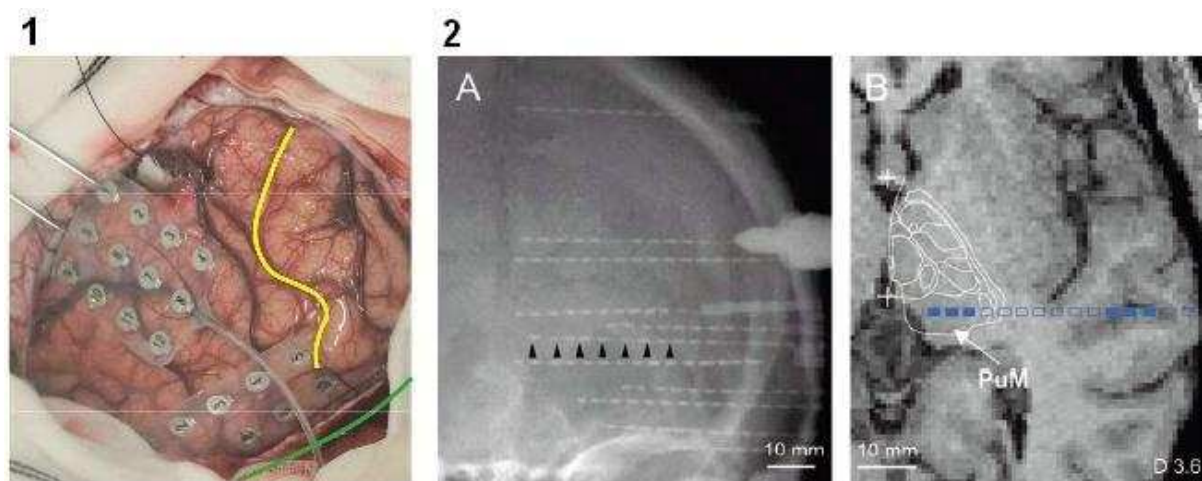
AU XXème siècle, la cartographie intraopérative devient une routine : de plus en plus de centres développent leur méthode de stimulation durant la seconde moitié du XXème siècle. En parallèle, des médicaments anti-épileptiques se développent (Ochoa and Riche, 2016), ne rendant la chirurgie nécessaire que dans les cas les plus graves. Les paramètres de stimulation appliqués sont ceux utilisés sur les animaux ou bien certains centres développent leurs propres protocoles, en même temps que leurs propres programmes chirurgicaux pour l'épilepsie.

### II.B. STIMULATION PRE-OPERATOIRE ET STEREO-ELECTROENCEPHALOGRAPHIE

D'une utilisation pendant la chirurgie, la stimulation est passée à une utilisation pré-opératoire avec l'implantation d'électrodes intracrâniennes ayant des contacts pouvant stimuler et enregistrer autour d'une petite population de neurones. Cette méthode permet de définir plus précisément les zones à l'origine des crises et de déterminer la possibilité de les réséquer.

#### II.B.1 DEFINITION

L'électroencéphalographie (EEG) est une des plus anciennes méthodes d'enregistrement de l'activité électrique du cerveau, qui est obtenue en plaçant des électrodes sur le crâne. Le signal obtenu est la résultante de la sommation de potentiels d'action issus d'ensembles de neurones. L'implantation des électrodes sous la surface du crâne (sous-durales) ou à l'intérieur du tissu cérébral (stéréotaxique) permet de réduire le bruit et l'incertitude concernant la localisation du signal, qui diminuent lorsque l'électrode est placée proche de la source du signal. On parle alors respectivement d'électrocorticographie (ECoG) ou de stéréo-EEG (SEEG) (Figure 10).



**Figure 10.** Implantation (1) d'électrodes sous-durales (ECoG) pendant la chirurgie (Ookawa et al., n.d.), et (2) d'électrodes profondes dans l'hippocampe (Rosenberg et al., 2009)

### II.B.2 CAS D'APPLICATION

Les patients ayant une épilepsie résistante au médicament sont implantés avec des électrodes intracrâniennes (Taussig et al., 2015) :

- quand il y a discordance entre les données électrocliniques et d'imagerie préchirurgicale,
- quand la zone d'origine des crises est située près d'aires fonctionnelles, entraînant un risque de déficits post-opératoire,
- pour bien définir les frontières de la résection chirurgicale.

### II.B.3 METHODOLOGIE

La méthode d'implantation a été développée par Jean Bancaud et Jean Talairach à la fin des années 1950 à l'Hôpital Saint-Anne de Paris (Talairach and Bancaud, 1973). Entre 8 et 20 électrodes sont généralement implantées par patient, chacune composée de plusieurs contacts (5 à 20 en fonction des modèles) permettant l'enregistrement de l'activité électrique du cortex. Avant le développement de l'IRM anatomique, les électrodes étaient implantées uniquement selon un axe orthogonal, sur la base de données anatomiques statistiques et sous la supervision de l'artériographie (Cardinale et al., 2013; Guenot et al., 2001). La trajectoire des électrodes est en effet contrainte par l'organisation des vaisseaux sanguins, spécifique à chaque patient (Rodionov et al., 2013; Zuluaga et al., 2014). Aujourd'hui, l'insertion des électrodes est souvent guidée par un robot et les cibles du cortex sont définies par rapport à l'IRM du patient, ce qui permet d'explorer d'autres trajectoires. De cette manière, toutes les aires du cortex peuvent théoriquement être implantées (Sieradzan et al., 2013).

Les patients sont implantés pendant quelques jours (jusqu'à deux semaines), ce qui permet une plus longue période de concertation entre experts pour définir la chirurgie de résection que pour l'ECoG, qui requiert la craniotomie. Cependant, l'ECoG permet une couverture spatiale plus grande et plus précise, la SEEG ne permettant d'enregistrer qu'approximativement 1% de l'activité du cerveau par patient en considérant qu'un contact enregistre l'activité électrique d'un volume sphérique d'à peu près 3 mm de diamètre (Lachaux et al., 2003).



#### II.B.4 LES STIMULATIONS

Les électrodes implantées peuvent enregistrer l'activité des différents contacts pendant les crises et également stimuler entre les paires de contacts. Les stimulations sont utilisées pour :

- la localisation fonctionnelle : essentiellement pour les aires sensori-motrices et celles du langage. On utilise alors généralement la stimulation haute-fréquences, autour de 50 Hz, même si de plus basses fréquences peuvent également induire des réponses fonctionnelles (Zangaladze et al 2008). La stimulation peut de manière égale induire des réponses comportementales positives (comme la contraction d'un muscle) ou négatives (comme l'arrêt de la parole).
- tester l'excitabilité du cortex : explorer l'intensité de stimulation nécessaire à la production de post-décharges ou reproduire des crises similaires à celles spontanées (Taussig et al., 2015).
- estimer la connectivité : la stimulation basse-fréquence (communément autour de 1 Hz) induit des potentiels évoqués cortico-corticaux (PECC) dont la quantification fournit une mesure de connectivité anatomo-fonctionnelle (Matsumoto et al., 2004; Wilson et al., 1990). Ces réponses sont traditionnellement décrites comme une large déflexion suivie d'une onde plus lente (Lacruz et al., 2007).

Descendre la fréquence de stimulation de 50 à 5-10 Hz permet toujours la cartographie fonctionnelle, et en-dessous de 5 Hz, en plus d'induire des crises, on peut observer des réponses que l'on peut penser d'origine physiologique.

#### II.C. LES MECANISMES DE GENERATION DES PECC

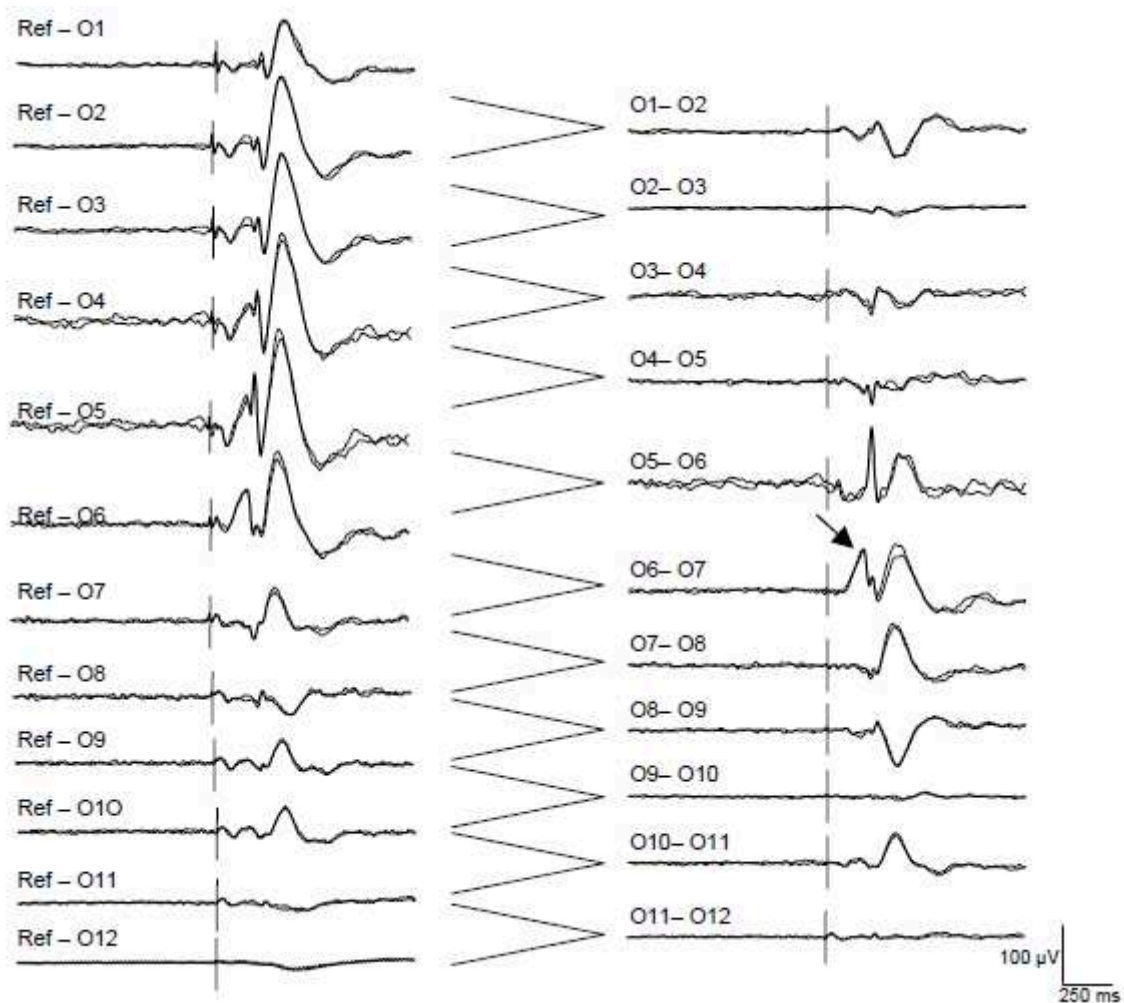
Ces stimulations basse-fréquence ont pour la première fois été pratiquées vers la fin du XX<sup>ème</sup> siècle (Buser and Bancaud, 1983; Wilson et al., 1990) et ont été démocratisées durant la première décennie du XXI<sup>ème</sup> siècle (Catenoix et al., 2005; Greenlee, 2004; Greenlee et al., 2007; Matsumoto et al., 2006, 2004; Rosenberg et al., 2009).

Des analyses basées sur les propriétés électriques des populations neuronales et la caractérisation de la propagation des signaux chez l'animal tentent d'expliquer les mécanismes de génération des deux pics caractéristiques des PECC (voire Figure 10 pour des exemples d'enregistrements).

##### II.C.1 BASES NEURONALES

Il est communément admis que les signaux électriques activent tout d'abord les axones des cellules pyramidales, prédominantes dans la couche III du cortex, mais aussi dans les couches V et VI, directement ou indirectement par l'intermédiaire

d'interneurones. Ensuite, ils se propagent surtout de manière orthodromique (sans pouvoir exclure complètement la propagation antidromique), c'est-à-dire des dendrites aux axones, et empruntent les fibres de la matière blanche jusqu'au site de projection où ils activeraient aussi principalement les cellules pyramidales (Brill and Huguenard, 2009; Kaiser et al., 2001; Keller et al., 2014b; Llinas and Nicholson, 1974; Stuart et al., 1997). La relation linéaire entre la latence du pic N1 et la distance surfacique favorise l'hypothèse du chemin cortico-cortical direct à travers la matière blanche (Matsumoto et al., 2012), tout comme le fait que, sur certains enregistrements, la somme des latences entre les PECC évoqués entre des aires du langage et les fibres les connectant correspond à la latence observée entre les deux aires (Yamao et al., 2017, 2014).



**Figure 11.** PECC enregistrés dans le cortex orbito-frontal après stimulation de l'hippocampe : enregistrements monopolaires (gauche) et montage bipolaire (droit). Les PECC entre O5 et O6 et entre O6 et O7 sont composés des deux déflexions couramment observées (Catenoux et al., 2005).

La forme légèrement émoussée du pic N1 pourrait être liée au fait que la stimulation locale active aussi en partie le cortex environnant le contact de l'électrode avec un délai (<20 ms) (Matsumoto et al., 2004). L'onde plus lente N2 pourrait être le résultat de mécanismes indirects : sa distribution spatiale, plus grande que celle de N1, indiquerait la présence de circuits réverbérant locaux cortico-corticaux ou cortico-sous-cortico-corticaux (Matsumoto et al., 2004). Alternativement, N2 pourrait représenter l'arrivée directe des volées multisynaptiques ortho- et antidromiques à travers le chemin cortico-sous-cortico-cortical (Kubota et al., 2013). Les circuits impliqués pourraient être le chemin cortico-thalamo-cortical, ou pour la loupe motrice le circuit cortico-ganglions de la base-thalamo-cortical (Entz et al., 2014; Matsumoto et al., 2006). Une récente étude cognitive a montré qu'un stimuli visuel, provoqué légèrement avant la stimulation électrique, modulait la forme de N2 de manière plus importante qu'en sommant le PECC avec un potentiel évoqué visuel, mais pas celle de N1, et ce dans des régions spécifiques (impliquées dans la perception faciale) (Keller et al., 2017). Cette deuxième onde lente, susceptible d'être influencée par des processus cognitifs, résulterait donc de mécanismes plus complexes que N1.

#### II.C.2 CARACTERISATION DES LATENCES

Le temps de transmission au niveau d'une synapse est estimé à 1-2 ms (Matsumoto et al., 2004), auquel il faut ajouter une constante de temps synaptique de quelques millisecondes modélisant la dispersion spatiale due à l'échelle d'enregistrement plus haute pour estimer l'équivalent de ce que l'on peut rapporter en iEEG. Des enregistrements chez le singe montrent des premières réponses au bout de 2-4 ms (Godschalk et al., 1985), d'autres les identifient autour de 4.5 ms dans le noyau sous-thalamique chez le rat (Magill et al., 2004). La stimulation électrique locale chez le rat, induit des réponses polyphasiques en enregistrement de potentiels de champs locaux (LFP) et en ECoG, avec un premier pic négatif très précoce (4-10 ms) suivie de différentes fluctuations (Magill et al., 2004) et une onde lente entre 100 et 200 ms (Magill et al., 2006), de manière similaire aux enregistrements SEEG ou ECoG. Il ne serait donc pas étonnant d'enregistrer des latences similaires chez l'Homme, chez qui Keller et al., 2014b donne une estimation des premières réponses autour de 4-8 ms, qui correspondraient à des connexions directes. Les réponses enregistrées avant 10 ms sont souvent exclues des analyses à cause de l'artefact de stimulation et ces premières réponses sont donc généralement négligées. Les valeurs de latences relativement élevées, entre 10 et 100 ms, peuvent aussi s'expliquer par le décalage entre la stimulation et la génération de salves au niveau du site stimulé et par le même décalage au niveau du site d'enregistrement (Terada et al., 2008).

### II.C.3 CONDUCTION VOLUMIQUE

Les réponses les plus locales peuvent être impactées par la conduction volumique : la transmission d'un champ électrique autour de la source de courant, décroissant typiquement avec la distance. Peu d'études ont considéré cet effet, à part Keller et al., 2014a qui exclue les réponses situées à moins de 1,5 cm du site de stimulation. Dans Shimada et al., 2017, la majorité des réponses décroissaient en terme de magnitude (aire sous la courbe) en fonction de l'inverse du carré de la distance entre les électrodes et avaient un même pattern temporel. Cependant, il est difficile d'établir quelles réponses locales seraient d'origine non-physiologique, étant donné qu'il est attendu que l'on enregistre des PECC très proches du site de stimulation, conduits par les courtes fibres d'association (Keller et al., 2014b). De plus, ces études utilisent l'ECOG, pour laquelle une intensité de stimulation bien supérieure à celle utilisée pour la SEEG est nécessaire pour observer des PECC, jusqu'à en saturer les amplificateurs au moment de la stimulation (Keller et al., 2014b), favorisant la création d'une source de courant autour du site de stimulation.

#### *Conclusion*

Si la stimulation électrique prend ses origines dans un contexte per-opératoire de cartographie fonctionnelle en élicitant des réponses comportementales, c'est aujourd'hui toujours dans un contexte de diagnostic clinique pré-opératoire que de nouvelles applications se développent avec la cartographie anatomo-fonctionnelle par l'utilisation de PECC. Il est également intéressant de noter que cette méthode de stimulation commence à trouver des applications intra-opératives en ECOG pour le contrôle de la préservation des aires du langage dans la résection de tumeurs (Saito et al., 2014; Yamao et al., 2017, 2014).

Les hypothèses sur l'origine de ces PECC permettent de supposer que leur quantification caractérise les fibres de la matière blanche connectant les régions cortico-corticales, d'où l'utilisation du concept de tractographie fonctionnelle (David et al., 2013).

## CHAPITRE III. METHODOLOGIE DE L'ETUDE DES PECC

De la même manière que les routines cliniques de traitement et chirurgie de l'épilepsie se sont développées parallèlement dans les différents hôpitaux, les méthodologies d'étude des PECC ont varié en fonction de la méthode employée (ECoG ou SEEG), des systèmes d'enregistrement et de stimulation utilisés, et de l'approche des chercheurs pour identifier et quantifier les réponses. Ce chapitre se propose de passer en revue les différentes méthodes de stimulation et de traitement qui ont été proposées, d'analyser comment ces mesures ont été associées à d'autres modalités, et finalement d'explorer les méthodologies proposées en termes d'analyses de groupe.

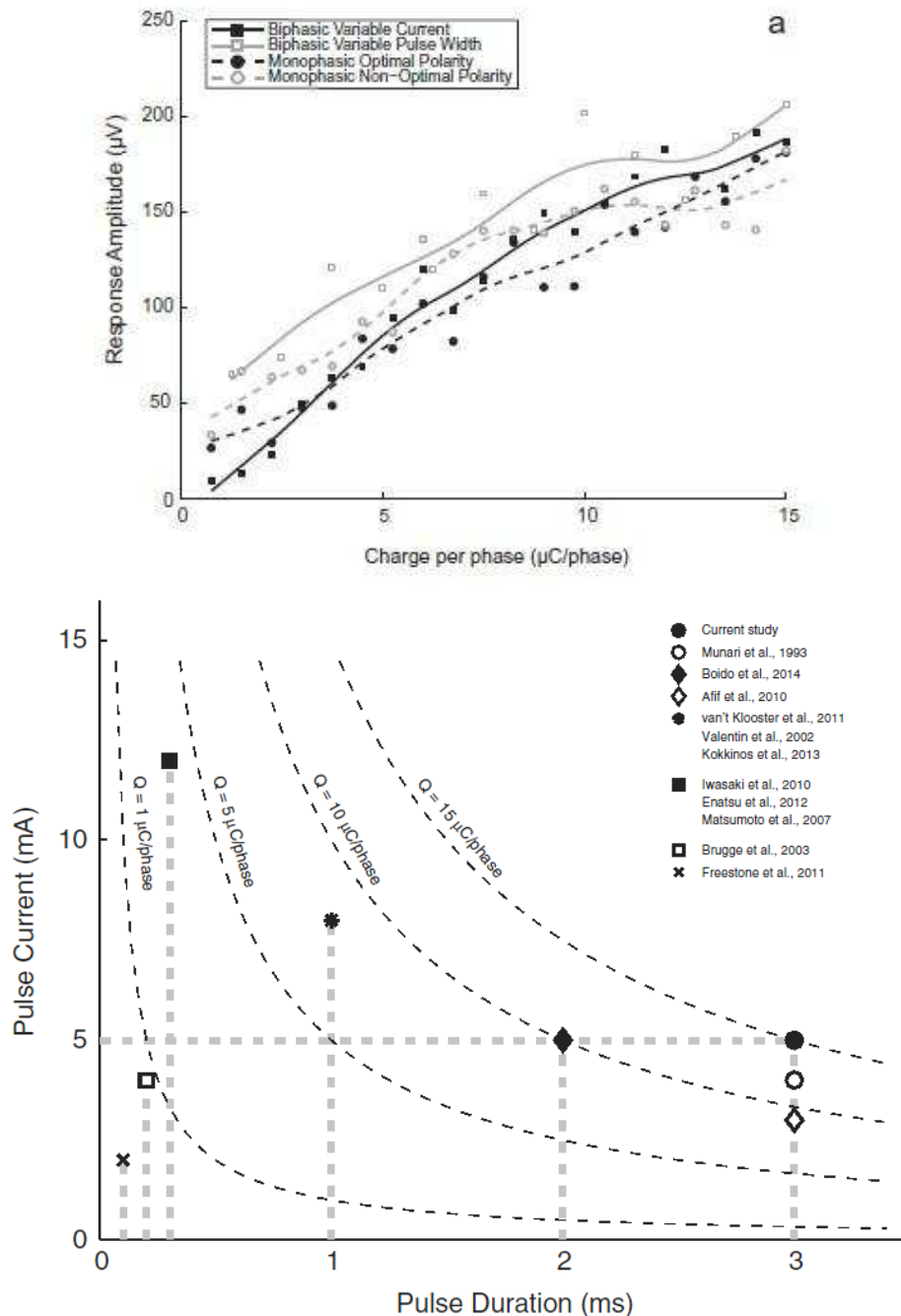
### III.A. LES PARAMETRES DE STIMULATION

Les stimulations permettant d'inférer la connectivité effective en SEEG peuvent être désignées comme des stimulations « à pulse unique » ou encore « par chocs ». En effet, pour une fréquence de stimulation suffisamment basse (généralement 1 Hz, mais ces stimulations peuvent être faites à 0.2 Hz (Catenox et al., 2011; Rosenberg et al., 2009) ou jusqu'à 5 Hz dans certains hôpitaux) on peut considérer un retour à l'état de base de l'activité électrique entre deux stimulations et donc une indépendance entre les réponses aux pulses. Certaines études ont inclus des patients stimulés à une fréquence différente (Entz et al., 2014) sans que les résultats ne soient notablement différents, bien qu'aucune étude ne l'ait précisément prouvé.

Les patients sont généralement stimulés au niveau d'une région pendant une période de 20 à 100 s à une intensité donnée (Matsumoto et al., 2004). Pour éviter l'accumulation de charges, on préfère injecter un pulse rectangulaire biphasique (Piallat et al., 2009) : un premier pulse est suivi d'un deuxième de même amplitude mais de signe opposé (Keller et al., 2014a; Krieg et al., 2017; Mandonnet et al., 2015; Meisel et al., 2015; Wilson et al., 1990). Certains hôpitaux (Balestrini et al., 2015; Catenox et al., 2005; David et al., 2008; Flanagan et al., 2009; Iwasaki et al., 2010; Mouthaan et al., n.d.; Rosenberg et al., 2009) pratiquent tout de même la stimulation monophasique car ceux-ci sont plus susceptibles d'initier des potentiels d'action (Merrill et al., 2005).

L'intensité nécessaire pour induire des réponses est plus élevée pour les études en ECoG (entre 8 et 15 mA) qu'en SEEG (de 1 à 3 mA) (Keller et al., 2014b). La durée de pulse varie de quelques dixièmes de millisecondes en ECoG à 4 ms par pulse en SEEG (généralement entre 1 et 3 ms). L'amplitude des pics des PECC augmente généralement avec l'intensité (Enatsu et al., 2012b) mais l'effet semble patient-dépendant. Plus généralement, l'amplitude de la réponse semble corrélée

avec la charge injectée par phase, définie comme le produit de la durée et de l'amplitude du pulse (Donos et al., 2016) (Figure 12). Cette dernière étude compare les valeurs d'amplitude obtenues dans différentes études sur les PECC (Figure 12) et montre que le mode de stimulation (monophasique ou biphasique) ne semble pas influencer sur l'amplitude de la réponse.



**Figure 12.** (haut) Relation entre l'amplitude du PECC et la charge induite par phase de courant injecté (Donos et al., 2016), (bas) comparatif des paramètres de stimulations utilisés pour plusieurs études sur les PECC.

### III.B. PRETRAITEMENT DES SIGNAUX

Les étapes clefs de prétraitement des signaux de stimulation SEEG sont la détection des canaux pour lesquels l'enregistrement est si bruité que les signaux en sont inexploitable (mauvais canaux), la détection des stimulations et la correction de l'artefact associé.

#### III.B.1. LES MAUVAIS CANAUX

Les stimulations sont en général inspectées visuellement pour exclure les mauvais canaux. Cela concerne :

- les canaux pour lesquels le bruit est trop important : ce contact est susceptible d'être inutilisable pour l'ensemble des stimulations,
- les canaux comportant des artefacts transitoires dus à un mauvais contact électrique,
- les canaux correspondant aux contacts déconnectés : les contacts de stimulation.

#### III.B.2. DETECTION DES STIMULATIONS

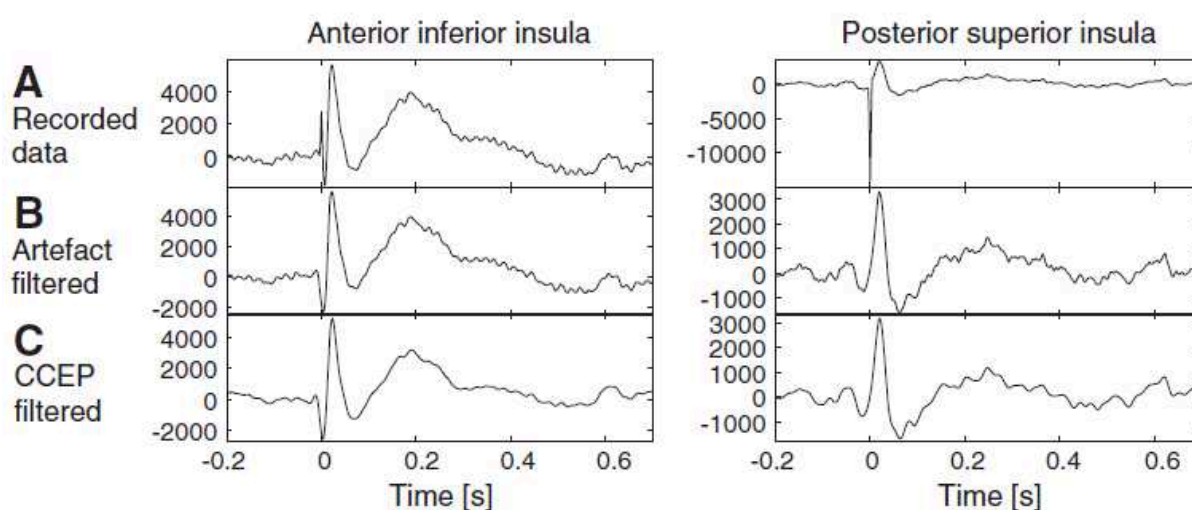
La détection des stimulations se fait généralement de manière visuelle. Une méthode automatique de détection des instants de stimulation a été proposée (David et al., 2013): une première estimation est faite en retenant les échantillons pour lesquelles la deuxième dérivée du signal était supérieure à 3 fois son écart-type, on affine ensuite en calculant la corrélation entre un modèle d'artefact créé par moyennage sur les échantillons retenus et chaque artefact, et finalement l'instant correspondant à un maximum local du coefficient de corrélation est retenu comme instant de stimulation.

#### III.B.3. CORRECTION DE L'ARTEFACT DE STIMULATION

L'injection d'un courant pendant une durée de l'ordre de la milliseconde contamine le signal enregistré : un artefact de stimulation est clairement observé sur une bonne partie des canaux d'enregistrement aux instants de stimulation. Pour corriger cet artefact, beaucoup d'études se basent sur la méthodologie introduite dans (Matsumoto et al., 2004) et alternent la polarité du pulse, ce qui aura pour effet d'enlever une partie de l'artefact par moyennage sur l'ensemble des stimulations. Cependant, pour éviter toute trace résiduelle, les réponses ne sont couramment analysées qu'à partir de 5 à 20 ms après l'instant de la stimulation (Catenox et al., 2005; Enatsu et al., 2013a; Kubota et al., 2013). Pourtant, des réponses locales peuvent être attendues à des latences aussi précoces (Keller et al., 2014b), l'exclusion des premières millisecondes des enregistrements entraîne donc la perte d'informations sur la connectivité directe. Une solution étonnante pour faire l'analyse

temps-fréquence des signaux qui ne soit pas perturbée par l'artefact a été proposée : la réduction de la fréquence de résolution à 80 Hz (Kobayashi et al., 2015), provoquant inévitablement une perte d'information sur le reste du signal.

Une première méthode de correction basée sur l'interpolation du signal sur une fenêtre de temps définie a priori a été présentée (David et al., 2013, voir la figure 12). Elle permet d'estimer des réponses avec des latences inférieures à 10 ms mais sans chercher à recouvrer le signal neuronal recouvert par l'artefact. Une seconde méthode récursive utilisant un modèle d'artefact basé sur sa moyenne à travers les stimulation et un filtre de Wiener a été récemment proposée (Mouthaan et al., n.d.), sans que son efficacité n'ait été clairement démontrée par ses auteurs.



**Figure 13.** Exemples de signaux enregistrés dans l'insula après stimulation de l'insula inférieure postérieure (A) signaux bruts, (B) signaux obtenus après correction de l'artefact de stimulation, (C) signaux filtrés. (David et al., 2013)

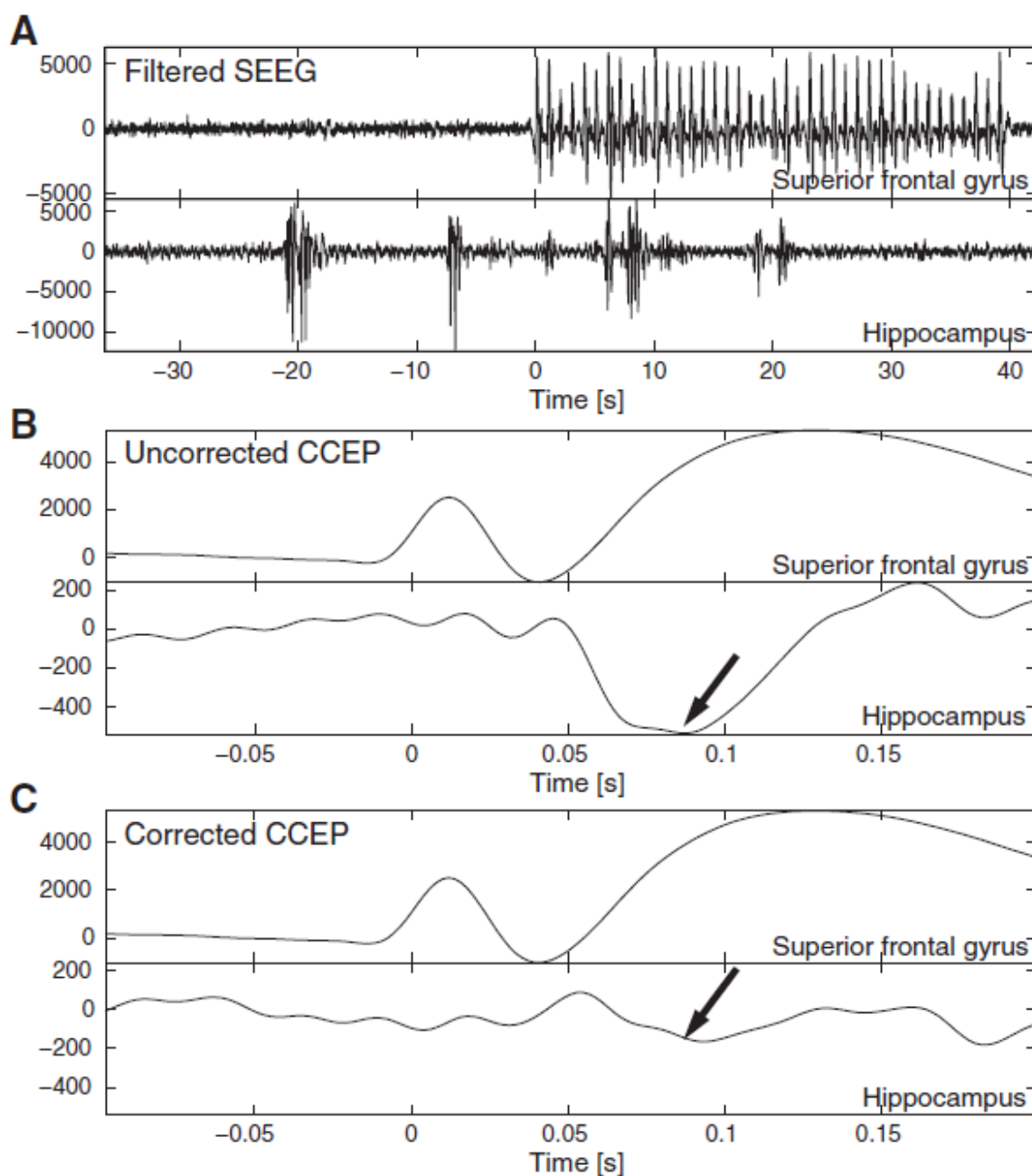
#### III.B.4. LES PHENOMENES EPILEPTIQUES

Ces stimulations étant pratiquées sur des patients dans le but de déclencher des crises épileptiques, les études utilisant les PECC comme une mesure de connectivité doivent exclure les signaux correspondant à une activité pathologique du cerveau. Pour cette raison, les zones identifiées comme épileptogènes sont généralement exclues des analyses (Entz et al., 2014; Keller et al., 2014a; Koubeissi et al., 2012). Plusieurs études ont pourtant reporté une absence de différences entre ces zones et celles n'étant pas considérées comme sources des crises (Boido et al., 2014; Lacruz et al., 2007; Wilson et al., 1990) mais d'autres démontrent une influence sur l'amplitude de la réponse, plus importante autour des zones épileptogènes (Enatsu et al., 2012a, 2012b; Iwasaki et al., 2010).

Les différentes formes d'activité interictale modifiant la forme des PECC peuvent également être exclues des analyses après identification des stimulations



contaminées comme sortant de la norme (puissance sur la fenêtre de temps d'intérêt supérieure à trois fois son écart-type) (David et al., 2013, voir la figure 14).



**Figure 14.** Exemple de correction d'événements inter-ictaux : la stimulation du gyrus frontal médian induit une forte réponse dans le gyrus frontal supérieur et pas de réponse mais une activité inter-ictale dans l'hippocampe. (A) signaux filtrés, (B) PECC non corrigés : moyenne sur l'ensemble des stimulations, (C) PECC corrigés en enlevant les stimulations pour lesquelles on observe de l'activité inter-ictale (David et al., 2013).

### III.C TRAITEMENT DES SIGNAUX

#### III.C.1. IDENTIFICATION DES PICS

Les pics des PECC ont été initialement identifiés comme étant les déflexions se distinguant de manière visuelle de l'activité de fond et de l'artefact de stimulation (Enatsu et al., 2012a; Matsumoto et al., 2004) de manière reproductible (Lacuey et al., 2014; Rosenberg et al., 2009). Différents critères ont aussi été utilisés pour une identification plus systématique : un critère de seuil basé sur l'écart-type de la ligne de base pour chaque canal, variant de 2 à 6 (Entz et al., 2014; Keller et al., 2011; Rosenberg et al., 2009) ou bien calculé au niveau du patient sur l'ensemble des canaux et un ensemble de stimulations (Donos et al., 2016a), ou enfin un critère probabiliste en fonction de l'amplitude des échantillons de la ligne de base (Almashaikhi et al., 2014a, 2014b; David et al., 2013).

Les PECC sont généralement constitués de deux déflexions négatives N1 et N2 (Figure 14) mais de nombreuses études reportent une variabilité en termes de polarité (Kubota et al., 2013), à en préférer l'appellation A1 et A2 (Keller et al., 2014a), de forme et de changements de phase (Enatsu et al., 2015; Rosenberg et al., 2009; Umeoka et al., 2009). Shimada et al., 2017 identifierait l'origine de ces différences de polarité dans la position des électrodes par rapport à un gyrus. Dans Keller et al., 2014a, la proportion de déflexions N2 accompagnées de déflexions N1 significatives a été quantifiée à 78.8% et la réciproque (le pourcentage de N1 suivies de N2) à 57.6%, sachant que les 10 premières millisecondes des enregistrements ont été exclues des analyses.

#### III.C.2. CARACTERISTIQUES DE LA REPONSE

Les PECC, parfois centrés et réduits en divisant le signal par l'écart-type de la ligne de base, sont ensuite moyennés sur chaque ensemble de stimulations et leurs caractéristiques sont utilisées comme mesure de connectivité.

Ces caractéristiques peuvent être des mesures ponctuelles :

La *latence*, correspondant au pic ou au moment de l'apparition de la déflexion, nous renseigne sur la propagation du signal (David et al., 2013; Enatsu et al., 2012a; Kubota et al., 2013; Lacuey et al., 2014; Matsumoto et al., 2004; Rosenberg et al., 2009; Wilson et al., 1990; Yamao et al., 2014). En mettant en relation cette mesure avec la distance entre régions, on peut estimer la vitesse de propagation des signaux entre régions (Wilson et al., 1990). Cette mesure dépendrait de l'intensité de stimulation (Donos et al., 2016a), bien que l'effet n'ait pas été encore bien quantifié.

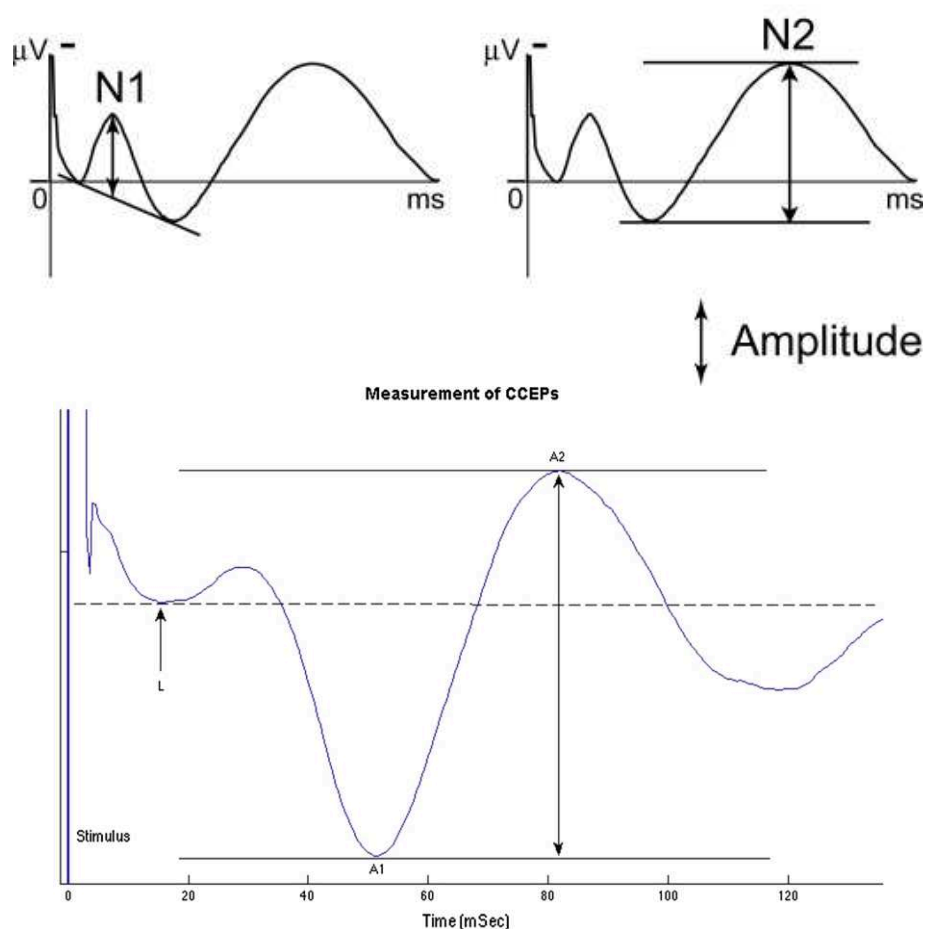
L'*amplitude* des pics est souvent calculée en utilisant la méthode de (Matsumoto et al., 2004) (Figure 15 (haut)), mais d'autres manières sont proposées comme dans Lacuey et al., 2014 (Figure 15 (bas)). Cette mesure

serait sensible à la localisation : elle est plus grande autour des sites de stimulation (Enatsu et al., 2012a; Iwasaki et al., 2010) et diminue significativement avec la distance euclidienne (Entz et al., 2014) qui influe également sur la réciprocité des connexions (Keller et al., 2014a) et augmenterait linéairement avec la charge injectée par phase du pulse de stimulation (voir partie III.A.).

Des mesures de « *force* » de la réponse se basent sur toute une partie du signal et non pas sur un seul point : la moyenne quadratique (Donos et al., 2016a; Enatsu et al., 2015, 2013b; Kubota et al., 2013) ou l'intégrale (Boido et al., 2014) du signal calculée sur un intervalle de temps donné, estimé comme correspondant à celui de la réponse.

Enfin, la *probabilité* peut être définie comme le pourcentage de contacts activés (obtention d'une réponse significative) par ROI sur un patient ou un ensemble de patients (Catenoix et al., 2011; David et al., 2013; Lacruz et al., 2007). Cette mesure de connectivité peut être rapprochée des mesures de connectivité anatomique et fonctionnelle classiques qui décrivent également une probabilité de connexion.

## Measurement of CCEPs



**Figure 15.** Mesure de l'amplitude des pics des PECC (haut) (Matsumoto et al., 2004), (bas) (Lacuey et al., 2014)

### III.C.3. COMPARAISON ENTRE LES CARACTERISTIQUES DES PECC ET DES MESURES DE CONNECTIVITE OBTENUES A PARTIR D'AUTRES MODALITES

Les PECC représentant la connectivité anatomo-fonctionnelle, il est probable que leurs caractéristiques corrélient dans une certaine mesure avec des mesures de connectivité estimées à partir d'autres modalités. Plusieurs études multimodales se sont penchées sur les interactions entre PECC et des mesures de connectivité anatomique et fonctionnelle.

Tout d'abord, une étude de la connectivité de l'aire de Broca a analysé conjointement des mesures extraites des PECC et de la DTI (Conner et al., 2011). Les caractéristiques d'amplitude et de latence du premier pic N1 ont été combinées par régression multiple pour prédire le nombre de fibres connectant les électrodes de

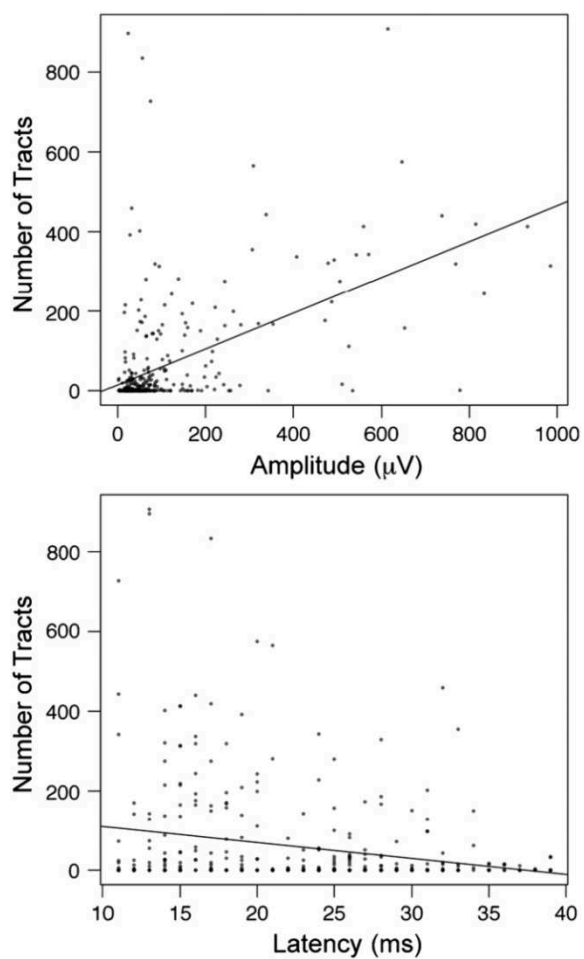
stimulation et d'enregistrement tel qu'estimé par la DTI. La corrélation entre ces mesures s'élevait à 41%, bien que l'effet ne soit pas évident : la tendance globale semble être portée par les PECC de plus faible amplitude et les régions entre lesquelles peu de fibres ont été estimées (Figure 16) qui sont les données les plus nombreuses.

Ensuite, les PECC ont été comparés à des mesures de connectivité fonctionnelle.

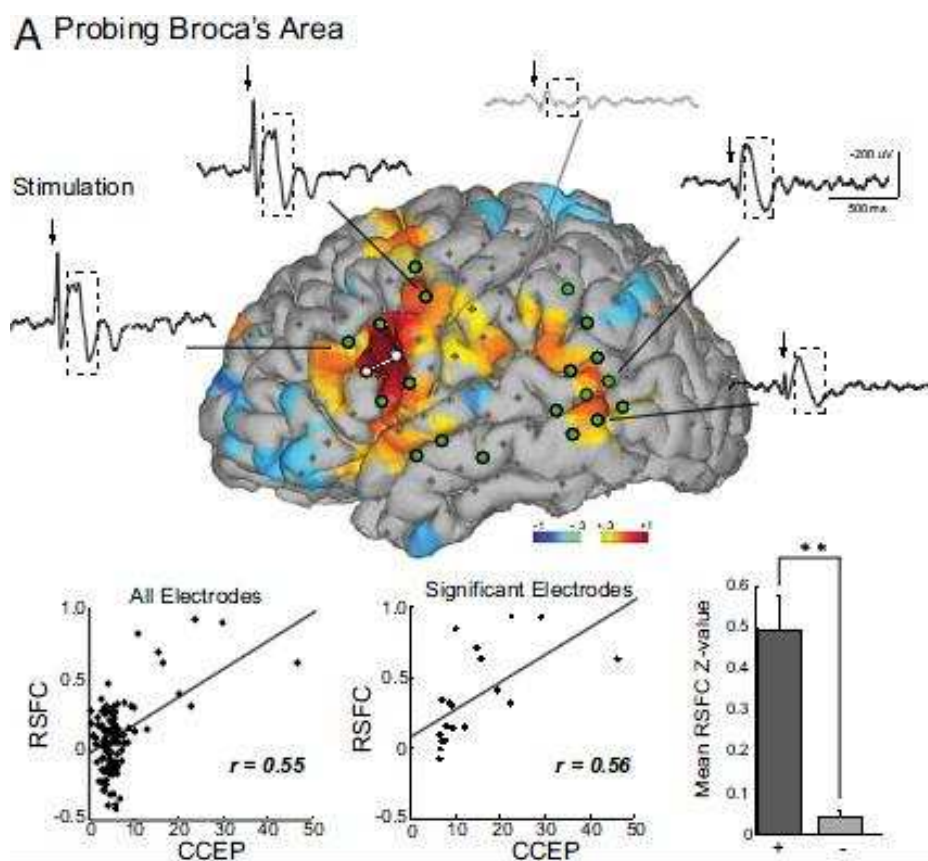
Dans une première étude (Keller et al., 2011), celle-ci a été estimée à partir de l'IRMf pratiquée au repos avec pour mesure la transformée de Fisher du coefficient de corrélation entre les courses temporelles des régions considérées, notée connectivité fonctionnelle de repos (CFR). La valeur centrée et réduite de l'amplitude du pic N2 a été retenue pour les analyses, bien qu'il soit indiqué que des résultats similaires aient été trouvés pour le pic N1 et P1 (désigné comme le pic apparaissant entre N1 et N2 en opposition de phase à ceux-ci). La CFR était positive lorsque l'amplitude du PECC était plus grande, mais pour une valeur négative de CFR, aucune relation n'a été clairement démontrée. Dans l'aire de Broca donnée en exemple sur un patient (Figure 17), les coefficients de corrélation entre ces deux mesures dépassent 0.5. Cependant, cette étude souffre d'un faible échantillonnage (7 patients). Des statistiques plus conséquentes sur un plus grand nombre de patients permettraient d'effectivement analyser le lien entre PECC et CFR.

Une deuxième étude (Keller et al., 2014a) a estimé la CFR comme la corrélation entre les courses temporelles enregistrée par ECoG au repos. Des profils de connectivité ont été estimés à partir de mesures de graphes comme le degré, et calculés cette fois à partir de la significativité des pics N1 et N2 pour la connectivité effective et à partir de la CFR pour la connectivité fonctionnelle. Les profils de connectivité effective et fonctionnelle obtenus corrélaient positivement à l'échelle du site individuel, c'est-à-dire pour un ensemble de réponses correspondant à un site, (coefficient de corrélation moyen  $r = 0.38$  pour N1 et  $r = 0.36$  pour N2) mais négativement en considérant les profils de connectivité sur l'ensemble des régions. Globalement, la force et la distribution spatiale des PECC n'expliquent qu'environ 20% du profil de connectivité fonctionnelle. Ce résultat suggère que ces deux mesures reflètent des traitements neuronaux différents.

Ces études sont pertinentes pour étudier les interactions entre différentes modalités utilisées pour mesurer la connectivité et suggèrent une interaction plus complexe entre les mesures qu'une simple relation linéaire mise en évidence par des corrélations. Elles se heurtent cependant à un échantillon de données peu conséquent.



**Figure 16.** Régression du nombre de fibers entre chaque couple de regions et une mesure du pic N1 (son amplitude et sa latence) (Conner et al., 2011).



**Figure 17.** Résultats de connectivité fonctionnelle et PECC au niveau de l'aire de Broca pour un patient (Keller et al., 2011).

#### III.C.4. COUPLAGE AVEC UNE ANALYSE FREQUENTIELLE

L'activité fréquentielle, en particulier haute fréquence (> 40 Hz, correspondant à l'activité gamma) pour ses relations avec l'activité épileptique, peut être étudiée en complément des PECC pour aider à délimiter la zone épileptogène (Ferrari-Marinho et al., 2015; van 't Klooster et al., 2011).

La répartition de puissance fréquentielle induite permettrait également de caractériser les PECC, dans le sens où elle dépendrait du mode de propagation. Kobayashi et al., 2015 compare en effet la stimulation du nerf médian à la stimulation corticale et montre que la stimulation basse-fréquence induit une activité haute fréquence qui, pour la composante N1, ressemble à celle obtenue lors de l'exécution de fonctions cognitives. Cela indiquerait que la propagation cortico-corticale serait le mode commun de transmission neurale pour le traitement de ces fonctions cognitives.

Plusieurs études mettent en évidence la corrélation entre une mesure des PECC et l'activité gamma. Tout d'abord, cette dernière corrèle avec l'amplitude de N1 et varie en fonction de l'état de sommeil du patient (Usami et al., 2015). Lors que les PECC ont une amplitude élevée, ils induisent une plus forte augmentation de

l'activité gamma après la deuxième déflexion dans le système visuel (Matsuzaki et al., 2013). Finalement, la puissance de l'activité gamma induite par des stimuli auditifs corrèle avec l'aire sous la courbe de PECC dans le système auditif (Nishida et al., 2017). Une étude a également observé l'augmentation de la puissance dans la bande de fréquences gamma haute (entre 70 et 150 Hz) entre 100 et 200 ms après la stimulation, correspondant à l'intervalle de temps de N2, suivie par une diminution jusqu'à environ 600 ms (Keller et al., 2017).

### III.D. ANALYSES DE GROUPES

Si la plupart des études comparent les résultats par patient, ou bien basent leurs conclusions sur les valeurs moyennes des métriques, l'approche connectomique pour l'étude des PECC se développe. Celle-ci nécessite la définition d'une méthodologie pour regrouper des données spatialement hétérogènes.

#### III.D.1. CONSTRUCTION D'UN ATLAS DE TRACTOGRAPHIE FONCTIONNELLE

Une méthodologie a été proposée pour analyser les données d'un grand ensemble de patients regroupées en un atlas de tractographie fonctionnelle (David et al., 2013).

Les paramètres d'intérêt sont la latence du premier pic et la probabilité de connexion définie comme la p-valeur minimale obtenue après un test de significativité sur l'amplitude du signal. Ils sont enregistrés sous la forme d'images 3D : connaissant les coordonnées des contacts dans le référentiel MNI, les valeurs des paramètres sont interpolées spatialement sur des voxels de 3 mm.

L'image de la p-valeur est binarisée (seuil à  $p < 0.001$ ) pour extraire une image de connectivité fonctionnelle significative et, pour éviter les discontinuités liées au seuillage pour l'extraction des pics, un lissage spatial est appliqué sur les images de latences en utilisant un noyau gaussien isotrope.

Les cartes probabilistes de connectivité sont calculées pour des ROI définies selon une parcellisation spécifique, celle choisie en exemple étant ici celle de MaxProbMap délimitant 83 ROI. Les cartes de connectivité binaires sont moyennées ensemble sur toutes les stimulations enregistrées dans chaque ROI, donnant une carte de *probabilité de connectivité* de la ROI. A cette carte est associée une carte de *latence médiane*, obtenue en sélectionnant la médiane des valeurs de latence sur l'ensemble des stimulations de cette ROI.

Seuls les voxels enregistrés au moins 5 fois ont été utilisés pour calculer les cartes probabilistes de connectivité et ceux enregistrés au moins 3 fois pour les cartes de latence médiane, sachant que ces seuils devront idéalement être plus élevés pour une base de données plus grande.



### III.D.2. APPROCHE CONNECTOMIQUE POUR L'ANALYSE DE GRAPHES

Une méthodologie similaire est employée dans (Krieg et al., 2017), analysant le réseau du lobe temporal, décomposé en ROI, avec des mesures de graphe appliquées à l'amplitude moyenne (AM) enregistrée sur un ensemble de patients.

Une matrice d'exploration (EM, quantifie le nombre de fois qu'un couple de ROI est stimulé et enregistré et une matrice d'occurrence (OM) indique le nombre de pics significatifs enregistrés. Le ratio de ces deux matrices représente ce qui est défini dans David et al., 2013 comme la probabilité.

Pour prendre en compte la variabilité inter-individuelle, une matrice d'erreur standard d'amplitude est calculée et définie, pour chaque paire de ROI  $i$  et  $j$  :

$$s_{ij} = \begin{cases} \frac{\sigma_{ij}}{\sqrt{o_{ij}}} & \text{if } i \neq j \text{ and } \forall o_{ij} > 1, \\ 0 & \text{if } i = j \text{ or } o_{ij} = 1. \end{cases} \quad \text{with } i \text{ and } j \in \llbracket 1, 11 \rrbracket$$

$$\text{and } \sigma_{ij} = \sqrt{1/(o_{ij} - 1) \sum_{l=1}^{o_{ij}} (x_l - a_{ij})^2} \quad \forall o_{ij} > 1$$

Avec  $o_{ij}$  l'occurrence et,  $a_{ij}$  l'amplitude entre les ROI  $i$  et  $j$ , et  $x_l$  la valeur absolue de l'amplitude.

Une matrice de rapport signal sur bruit en est déduite :

$$snr_{ij} = \begin{cases} \frac{a_{ij}}{\sigma_{ij}} & \text{if } i \neq j \text{ and } \forall o_{ij} > 1, \\ 0 & \text{if } i = j \text{ or } o_{ij} = 1 \end{cases} \quad \text{with } i \text{ and } j \in \llbracket 1, 11 \rrbracket$$

Cette variabilité est incluse dans les résultats à titre indicatif, sans induire de correction.

### III.D.3. CONSTRUCTION D'UN CONNECTOME STRUCTURAL-EFFECTIF

Une autre proposition a été faite pour l'analyse connectomique des données de PECC combinées à des données de DTI (Donos et al., 2016a) pour la construction d'un connectome structural-effectif, en incluant une correction par patient.

Seuls les contacts pour lesquels la relation entre l'intensité de stimulation et l'amplitude de la réponse était monotone ont été conservés dans l'analyse, en se basant sur leur étude précédente (Donos et al., 2016b). La mesure de connectivité effective retenue est la valeur centrée réduite de la réponse entre 10 et 110 ms après chaque pulse de stimulation. La normalisation au niveau du patient se fait en seillant les valeurs de connectivité effective par rapport au  $\frac{3}{4}$  des valeurs obtenues sur l'ensemble des canaux pour chaque patient. Les réponses obtenues sont ensuite

moyennées pour chaque ROI et normalisées par patient par rapport au seuil d'activation :

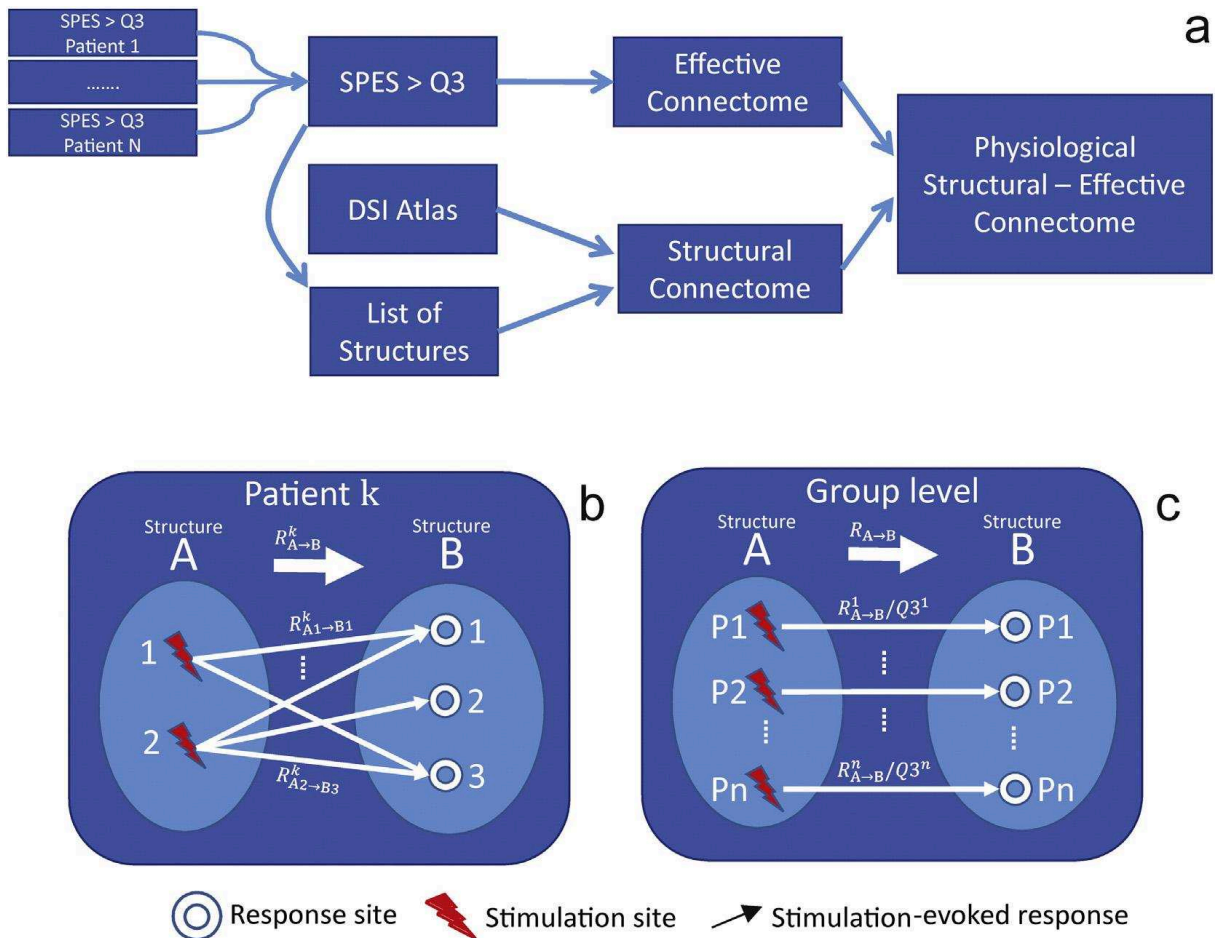
$$R_{A \rightarrow B}^k = \frac{\sum_{i=1}^{N_A^k} \sum_{j=1}^{N_B^k} R_{Ai \rightarrow Bj}^k}{N_{R_{AB}}^k}$$

Avec  $R_{A \rightarrow B}^k$  la mesure de connectivité effective entre la structure A et la structure B pour le patient k.  $R_{Ai \rightarrow Bj}^k$  désigne la réponse enregistrée au niveau du contact j dans la structure B en stimulation le site i dans la structure A.  $N_{R_{AB}}^k$  est le nombre de réponses évoquées enregistrées dans la structure B en stimulation tous les sites de la structure A.

$$R_{A \rightarrow B} = \frac{\sum_{k=1}^N \frac{R_{A \rightarrow B}^k}{Q3^k}}{N}$$

$R_{A \rightarrow B}$  est la mesure de connectivité effective entre les structures A et B moyennée sur N patients, N étant le nombre de patients sur lesquels la connexion de A vers B a été mise en évidence et  $Q3^k$  désigne le seuil d'activation.

La méthodologie globale est résumée sur la figure 18. Dans cette étude, l'utilisation d'un seuil d'activation limite le nombre de réponses significatives par rapport à un seuil donné, qui présume qu'on enregistre des réponses significatives sur ¼ des contacts d'enregistrement pour chaque patient. Ce choix a l'intérêt de proposer une normalisation inter-patient de la mesure, même s'il est difficile de quantifier de manière certaine les effets de l'excitabilité corticale sur la connectivité par PECC.



**Figure 18.** a) Les différentes étapes permettant de construire un connectome structural-effectif, b) les étapes de traitement permettant de calculer la connectivité effective au niveau du patient, c) homogénéisation des réponses en normalisation par le seuil d'activation de chaque patient avant de moyenner sur le groupe (Donos et al., 2016a).

### Conclusion

Si les métriques utilisées pour quantifier les PECC varient en fonction des études, des choix restent plus prisés : l'utilisation du premier pic par rapport au second, donc les mécanismes de génération sont moins connus, quantifié par son amplitude ou la latence de son pic. De manière précise sur de petits échantillons, ou plus globale sur de plus grandes populations, cette mesure de connectivité permet une cartographie anatomo-fonctionnelle directionnelle du cortex cérébral.

## **CHAPITRE IV. CARTOGRAPHIE DE LA CONNECTIVITE AVEC LES PECC**

On peut distinguer trois sortes d'études de cartographie utilisant les PECC : celles cartographiant les aires correspondant à un réseau fonctionnel spécifique, défini préalablement en stimulant à haute fréquence (50-60 Hz) avant d'utiliser la stimulation basse-fréquence, celles cartographiant des aires spécifiques sans lien avec leurs fonctions et celles, moins nombreuses, s'intéressant à la connectivité sur l'ensemble du cortex cérébral.

### **IV.A CARTOGRAPHIE DE LA CONNECTIVITE DE RESEAUX FONCTIONNELS**

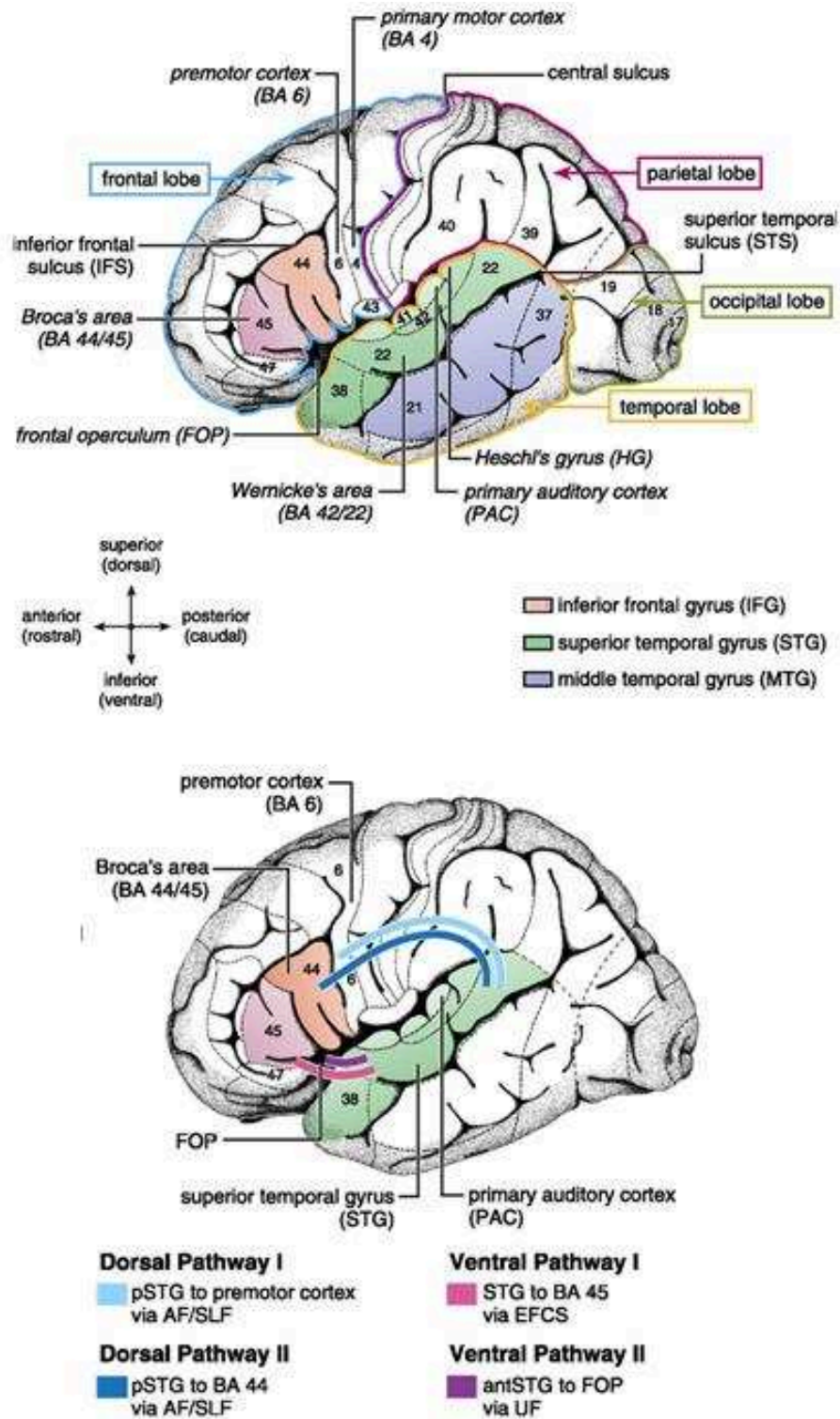
Les réseaux fonctionnels ayant été le plus étudiés par stimulation électrique directe sont le réseau moteur et celui du langage car ils doivent être identifiés pour être épargnés par la chirurgie, prédire les déficits qu'elle peut induire, et présentent une forte densité de connexions.

#### **IV.A.1 LE RESEAU DU LANGAGE**

##### **IV.A.1.A DESCRIPTION PREALABLE**

Le réseau du langage s'étend du lobe temporal inférieur et médian au lobe frontal inférieur (Figure 19 (haut)). L'hémisphère dominant pour cette fonction est l'hémisphère gauche. Dans la partie frontale, au niveau du gyrus frontal inférieur (GFI) que l'on nommera l'aire antérieure (AA), on trouve l'aire de Broca (aires de Brodmann correspondantes : 44 et 45), découverte par Paul Broca en 1861, présente dans l'hémisphère dominant (le plus souvent à gauche, même chez les gauchers). Elle est associée à la production des mots parlés et peut être divisée en l'aire operculaire (POp, aire de Brodmann 44) et l'aire triangulaire (PT, aire de Brodmann 45). La partie orbitaire (POr), plus ventrale, correspond à l'aire 47. L'aire de Wernicke, que l'on nommera l'aire postérieure (AP) présente au niveau du gyrus temporal supérieur postérieur (GTSP) du même hémisphère (aires de Brodmann 22 et 42), est associée à leur compréhension (Friederici, 2011).

Ces deux parties du réseau sont connectées par des chemins dorsaux, comprenant le faisceau arqué (FA) et le faisceau longitudinal supérieur, et ventraux, comprenant les fibres de la capsule extrême et le faisceau unciné (Figure 19 (bas)).



**Figure 19.** Détails anatomiques et cytoarchitectoniques (aires de Brodmann (BA)) des aires du réseau du langage (haut) et leurs connexions (bas) (Friederici, 2011). AF : faisceau arqué, SLF : faisceau longitudinal supérieur, EFCS : les fibres de la capsule extrême, UF : faisceau unciné.

#### IV.A.1.B APPORT DES ETUDES PAR PECC

Les connexions entre l'AA et l'AP ont été étudiées intensément avec les PECC. Dans l'étude pionnière (Matsumoto et al., 2004), des stimulations dans l'AA et l'AP ont montré une connexion bidirectionnelle supposément médiée par le faisceau arqué, avec des latences de pic N1 plus courtes et une distribution plus large de l'AA à l'AP que dans le sens opposé (latences moyennes 27.9 ms contre 31 ms). Des résultats différents ont été trouvés dans David et al., 2013 : la connexion entre GTSP et le GFI serait plus forte (probabilité de connexion : 0.4) et plus rapide (latence : 5.4 ms) que la connexion du GFI au GTSP (probabilité de connexion : 0.3, latence : 9.9 ms) bien que le réseau fonctionnel n'ait pas été identifié précisément par une stimulation à 50 Hz permettant la cartographie fonctionnelle du réseau du langage. Dans les deux cas, à la différence du modèle de Wernicke-Geschwind (Geschwind, 1979), ces deux études supportent l'hypothèse d'une influence bidirectionnelle entre les deux régions.

L'AA est également fortement connectée à l'aire temporale basale (ATB, BA 36) (Matsumoto et al., 2004). Ces résultats ont été confirmés par Koubeissi et al., 2012, une étude incluant également le gyrus temporal supérieur postérieur (GTSP). L'AP et l'ATB sont connectées de manière consistante avec des latences entre 37.9 et 54 ms, alors que de plus longs délais séparent le GTSP de l'ATB (latence moyenne de 95 ms). La connexion bidirectionnelle inégale entre l'AP et l'ATB a également été étudiée dans Araki et al., 2015 : la moyenne des latences entre l'ATB et l'AP (52.3 ms) est plus grande que celle entre l'AP et l'ATB (35.1 ms). Dans cette étude, des hypothèses sur les chemins empruntés par les signaux sont présentées en fonction des caractéristiques des PECC obtenus.

Les connexions entre Pop, PT et POr ont été décrites dans (Greenlee et al., 2007). De manière générale, les champs de réponses induites par des stimulations à l'intérieur d'une région ou d'une autre ont tendance à se chevaucher. De plus, il n'a pas été trouvé de différences entre l'hémisphère du langage dominant et non-dominant.

La réorganisation fonctionnelle de l'AP chez des patients souffrant d'une épilepsie du lobe temporal a été étudiée en stimulant l'AA (Enatsu et al., 2013a). Deux motifs ont été identifiés : pour certains patients, la région identifiée comme l'AP était localisée à l'intérieur de la distribution des PECC mais en dehors des réponses maximales du lobe temporal et pour d'autres, l'AP était même en-dehors des aires pour lesquelles on obtenait des réponses significatives après stimulation de l'AA. Ces résultats suggèrent un décalage fonctionnel de l'AP vers les zones corticales environnantes dans l'épilepsie du lobe temporal.

Le réseau dorsal du langage comprenant l'AA, l'AP et le FA (Hickok and Poeppel, 2004), défini en opposition au réseau ventral du langage intégrant l'ATB et

le GTSP, a été identifié pendant la chirurgie en stimulant directement dans la matière blanche 6 patients avec une tumeur au cerveau (Yamao et al., 2014).

Les aires du langage périsylviennes et temporales ont été identifiées comme des hubs corticaux (Entz et al., 2014), c'est-à-dire présentant un degré de centralité élevé et un fort degré de connexions entrantes (Keller et al., 2014a) : elles reçoivent beaucoup de signaux des autres régions du cortex et passent des informations entre les régions. En particulier, les réseaux du langage et moteur sont connectés : des stimulations du GFI induisent des réponses dans le cortex moteur oro-facial et réciproquement (Greenlee, 2004). Ookawa et al., n.d. a identifié des connexions entre l'AA et le gyrus frontal supérieur (et réciproquement dans la plupart des cas, mais avec des latences plus élevées), et pour certains patients entre l'AA et l'aire motrice supplémentaire (voire partie suivante IV.A.2 Le réseau moteur).

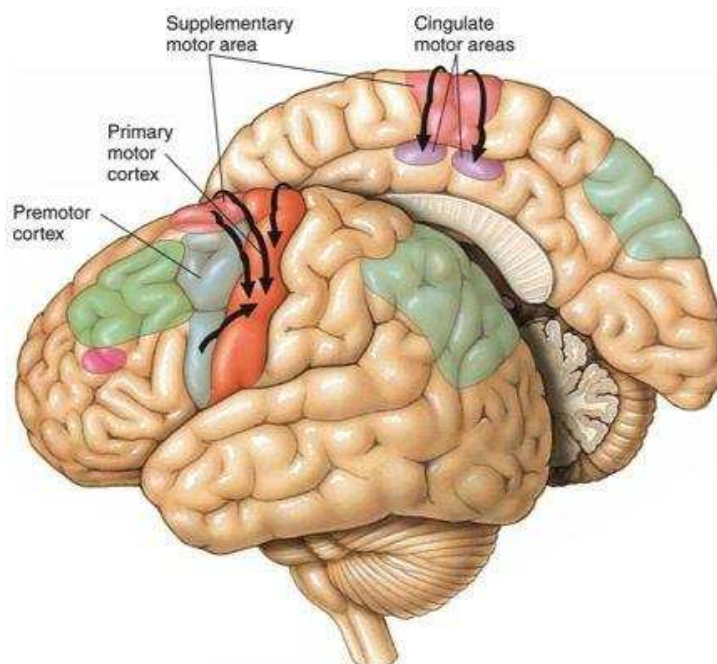
#### IV.A.2 LE RESEAU MOTEUR

##### IV.A.2.A DESCRIPTION PREALABLE

Le cortex moteur est situé dans la partie postérieure du lobe frontal. Il est traditionnellement divisé en (Leisman et al., 2016; Figure 20):

- l'*aire motrice primaire* (AMP, BA 4), commandant directement l'exécution des mouvements,
- le *cortex prémoteur* (PM), responsable de différents aspects du contrôle du mouvement,
- l'*aire motrice supplémentaire* (AMS), qui planifie et coordonne les mouvements,
- le cortex pariétal postérieur, qui jouerait un rôle dans la planification des mouvements et le traitement des informations spatiales.
- le *cortex somatosensoriel primaire* (SM) : située directement contre la partie primaire du cortex moteur, (BA 3, 1 et 2), son organisation est similaire à ce dernier mais correspond aux sensations des différentes parties du corps.

Le cortex moteur est également en interaction constante avec des structures nerveuses sous-corticales comme les ganglions de la base et le cervelet.



**Figure 20.** Les différentes parties du réseau moteur (cortex prémoteur, aire motrice supplémentaire) sont connectées au cortex moteur primaire.

#### IV.A.2.B. APPOINT DES ETUDES PAR PECC

La connectivité entre les principales régions du cortex moteur a été décrite dans Matsumoto et al., 2006. Le cortex moteur latéral (incluant le cortex sensorimoteur (SM), les aires prémotrices latérales : dorsale (PMd) et ventrale (PMv) et le cortex moteur médial (l'aire motrice supplémentaire (AMS), pre-AMS et l'aire SM correspondant au pied) sont connectées entre les aires anatomiquement homologues le long du gradient cognitivo-moteur rostrocaudal et entre les régions somatotopiquement homologues de manière réciproque. Les latences du pic N1 sont en général plus courtes (souvent inférieures à 20 ms) que celles observées entre les aires du langage (Araki et al., 2015; Greenlee, 2004).

Dans l'objectif de définir plus précisément la fonction de l'AMS par rapport à l'AMP, Kikuchi et al., 2012 a utilisé à la fois des PECC et des potentiels évoqués moteurs (PEM) enregistrés par électromyogramme de surface avec des électrodes placées sur l'extrémité bilatérale de différents muscles. Une stimulation plus élevée de l'AMS par rapport à l'AMP a été nécessaire pour induire des PEM (intensité de 14.2 mA contre 8.5 mA, en ECoG). La latence des PEM induits par stimulation de l'AMS était également supérieure à celle obtenue après stimulation de l'AMP mais la différence entre ces latences était inférieure à la latence de N1 enregistrée entre l'AMS et l'AMP, suggérant que les signaux venant de l'AMS ne passent pas par l'AMP mais se dirigent directement vers la moelle épinière par la voie cortico-spinale.

L'aire motrice négative (AMN) est définie comme l'aire permettant d'empêcher des mouvements volontaires (Enatsu et al., 2013b; Lüders et al., 1988). Elle est



située dans le lobe frontal, contre l'AMP et est divisée entre l'AMN primaire (AMNP) et l'AMN supplémentaire (AMNS). La stimulation de l'AMNP induit une plus grande distribution des PECC dans les cortex d'association pariétal et frontal par rapport aux PECC observés après stimulation de l'AMP et de l'AMS (Enatsu et al., 2013b).

Le réseau fronto-pariétal latéral est essentiel pour l'intégration sensori-motrice (Matsumoto et al., 2012). La stimulation montre que les aires ventrales pariétales projettent vers les aires latérales prémotrices en une configuration miroir symétrique par le sulcus central et que l'organisation dorso-ventrale des circuits principaux est préservée (des aires dorso-pariétales à dorso-frontales et des aires ventro-pariétales à ventro-frontales).

Les connections inter-hémisphériques entre l'AMP et l'aire sensorielle primaire (ASP) sont inégales (Terada et al., 2012) : les réponses sont enregistrées plus fréquemment au niveau de l'aire motrice faciale controlatérale (AMf) qu'au niveau de l'aire motrice non-faciale controlatérale (AMnf), que l'on stimule l'AMf ou l'AMnf. La stimulation de l'ASP ou d'aires non-éloquentes n'induit que peu de PECC au niveau des aires controlatérales.

Le cortex moteur est identifié comme un projecteur (Keller et al., 2014a), c'est-à-dire une source d'information et un hub important du cortex (Entz et al., 2014) : il sert d'intermédiaire et envoie l'information aux autres parties du cortex.

#### IV.A.3 LE CORTEX AUDITIF

En plus de ces deux réseaux fonctionnels majeurs, la connectivité du cortex auditif a elle aussi été étudiée avec des PECC. Après avoir identifié les aires auditives par des stimuli auditifs, la projection fonctionnelle réciproque entre le gyrus temporal supérieur postérolatéral et le gyrus d'Heschl a été mise en évidence (Brugge, 2003). Ce résultat a été confirmé (Entz et al., 2014) et une connexion entre l'AA et le cortex extrastrié de haut niveau a également été mise en évidence. Le cortex auditif temporal perisylvien projette vers le cortex préfrontal ventrolatéral de l'IFG avec une latence moyenne relativement faible (13,48 ms). Plus globalement, le cortex auditif reçoit un important flux d'informations des autres régions du cortex (Entz et al., 2014).

## IV.B CARTOGRAPHIE DE LA CONNECTIVITE PAR REGION

Une grande partie des études de connectivité utilisant les PECC se restreint à des régions spécifiques, en fonction des régions dans lesquelles les patients ont été implantés, sans se référer à ses possibles fonctions. La connectivité des différentes parties du cerveau étudiées est décrite dans cette section.

### IV.B.1 LE LOBE FRONTAL

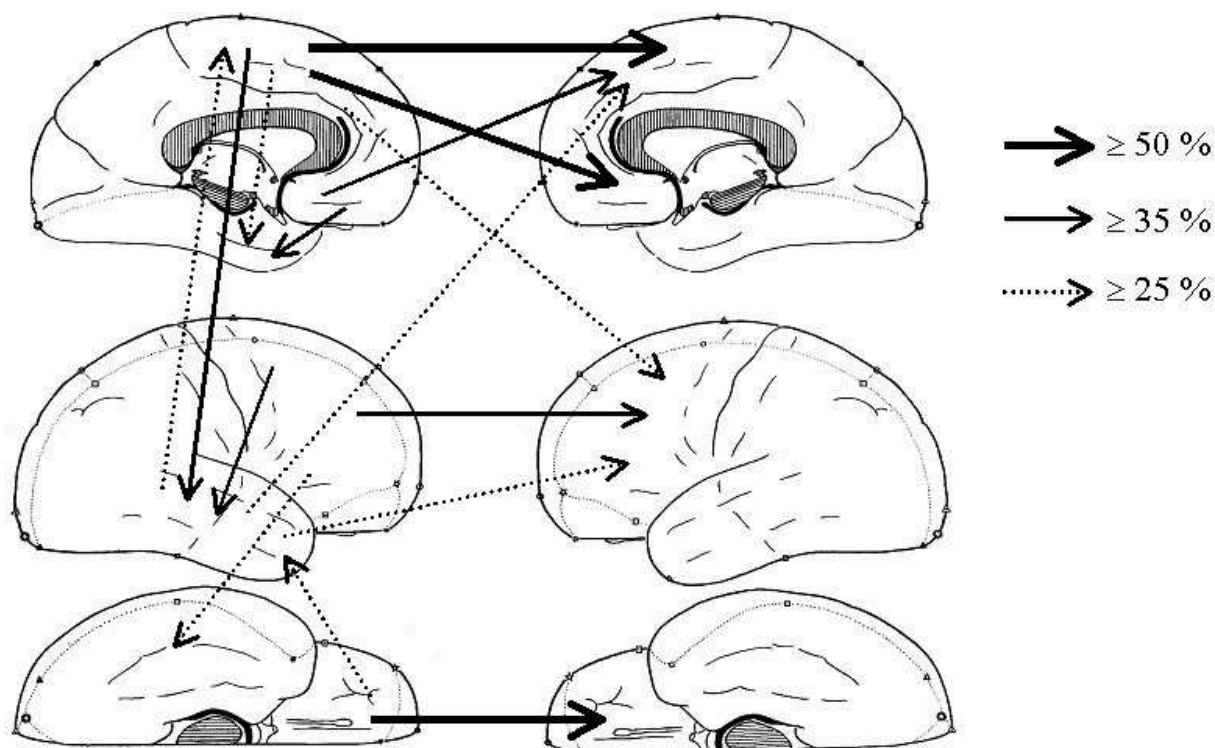
Le lobe orbito-frontal est connecté à l'hippocampe par des connexions probablement poly-synaptiques, comme le montrent des latences relativement élevées (allant de 185 à 256 ms sur 3 patients) (Catenoix et al., 2005).

Les aires frontales projettent sur les aires ipsilatérales et controlatérales frontales et sur les structures temporales (Entz et al., 2014; Lacruz et al., 2007) (figure 20).

### IV.B.2. LE LOBE TEMPORAL

La proportion importante d'épilepsies focales temporales par rapport aux autres types d'épilepsies focales explique le nombre d'études se penchant sur cette partie du cerveau et l'attention apportée à la description des crises.

Le lobe temporal est caractérisé par beaucoup de connexions temporales ipsilatérales par rapport au lobe frontal, et par peu de projections vers le lobe frontal (Lacruz et al., 2007, Figure 20). La forte incidence de connexions à l'intérieur du lobe temporal soutient l'hypothèse de la présence de circuits temporeux réverbérants. Une hypothèse répandue est que les connexions entre les régions temporales basales bilatérales inter-hémisphériques joueraient un rôle important dans la propagation des activités épileptiques (Umeoka et al., 2009). La connexion entre le fornix et l'hippocampe ipsilatéral est particulièrement rapide (moyenne de 4.6 ms) et peut, dans quelques cas, être observée avec l'hippocampe controlatéral sans impliquer le néocortex temporal, expliquant la propagation de crises entre des structures temporales sans impliquer le néocortex (Lacuey et al., 2014). L'hippocampe lui-même projette sur beaucoup de structures temporales mais aussi frontales par exemple (Catenoix et al., 2011). Il présente une large distribution de connexions directes ou indirectes, confirmant la définition de réseaux principalement impliqués dans la mémoire et les traitements comportementaux. Le rôle central de l'hippocampe a été confirmé par Krieg et al., 2017, qui identifie sa partie antérieure comme un amplificateur de signaux (amplitude des PECC plus grande) provenant de l'amygdale et du cortex rhinal, ayant la capacité à redistribuer cette amplification aux structures du système limbique. En général, on observe peu de connexions controlatérales à partir du lobe temporal (Jiménez-Jiménez et al., 2015).



**Figure 21.** Les connexions ipsilatérales et controlatérales inter-lobaires les plus communes. Les connexions ipsilatérales sont montrées par des flèches sur le cerveau dessiné du côté gauche tandis que les connexions controlatérales sont montrées par des flèches entre les deux hémisphères (Lacruz et al., 2007)

#### IV.B.3. LE LOBE OCCIPITAL

La stimulation des aires visuelles de bas niveau (la région médiane-occipitale) induit des PECC associés à une augmentation de l'activité gamma dans les aires visuelles de haut niveau (régions temporales ventro-occipitale et dorso-occipitale) alors que la stimulation des aires visuelles de haut niveau induit des PECC avec une amplitude réduite et ne provoque pas d'augmentation d'activité gamma détectable (Matsuzaki et al., 2013). Le lobe occipital est donc caractérisé par un mode de propagation qui diffère en fonction de son sens.

#### IV.B.4. LE THALAMUS

Une étude du noyau pulvinar médial du thalamus (NPMT) (Rosenberg et al., 2009) a identifié des connexions bidirectionnelles avec le néocortex temporal, la jonction temporo-pariétale, l'insula, le cortex operculaire fronto-pariétal et les régions temporales mésiales. La connectivité du NPMT humain serait similaire à celle du singe, à l'exception d'une forte projection amygdalo-hippocampale et d'un

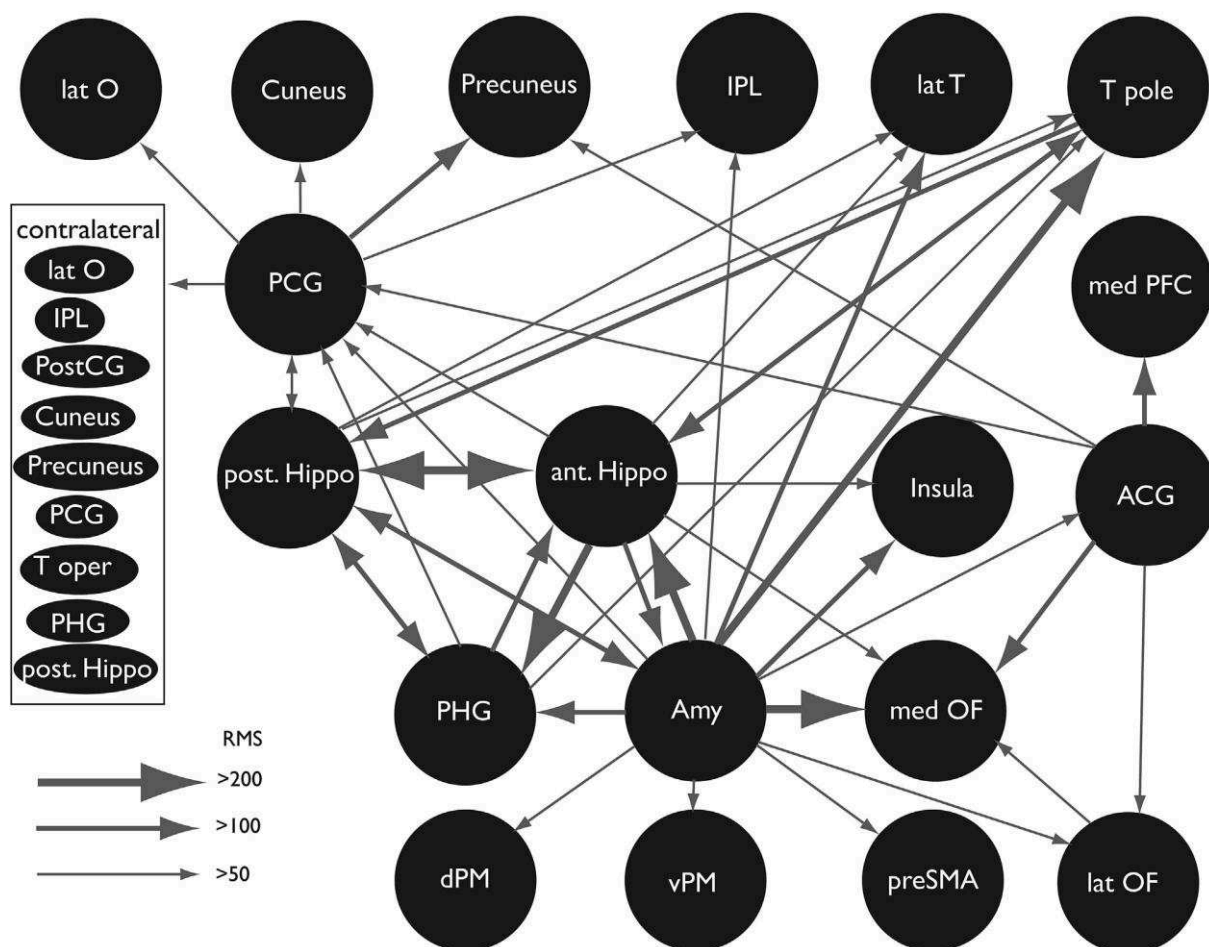
déséquilibre entre certains des chemins réciproques.

#### IV.B.5. LE CORTEX INSULAIRE

La connectivité de l'insula a été décrite dans deux études récentes. La première se focalise sur les connexions à l'intérieur de l'insula (Almashaikhi et al., 2014b) et a montré que tous les gyri insulaires étaient interconnectés sauf celui antérieur et le postérieur court. La plupart des connexions étaient réciproques, sans montrer une préférence de direction de l'antérieur au postérieur. La deuxième étudie les efférences de l'insula et montre des connexions avec les cortex temporal, frontal et pariétal (Almashaikhi et al., 2014a).

#### IV.B.6. LE SYSTEME LIMBIQUE

En plus des études sur l'hippocampe, présentées en partie C.2.b. sur le lobe temporal, le système limbique a été étudié en tant qu'ensemble de manière plus détaillée (Enatsu et al., 2015; Kubota et al., 2013). L'ensemble des régions du système, décrites sur la figure 22, sont intrinsèquement connectées à l'intérieur de ce que l'on pense être des circuits réverbérants.



**Figure 22.** Résumé des motifs de connexions à l'intérieur du réseau limbique (Enatsu et al., 2015)

#### IV.C. LA CONNECTIVITE DE L'ENSEMBLE DU CORTEX

Peu d'études ont tenté de décrire l'ensemble des connexions du cortex car, comme cela a été explicité, il est difficile d'avoir un échantillon de patients suffisamment important pour avoir une couverture spatiale satisfaisante. Ce genre d'étude se prête à l'utilisation de la théorie des graphes pour caractériser le réseau.

Une manière de caractériser les régions en fonction de leur influence sur les autres est la classification entre source (projecteur) et récepteur (intégrateur) (Keller et al., 2014a) en fonction du nombre d'efférents et d'afférents. Le cortex peri-Rolandique et les régions temporales postérieure, basale et polaire ont été identifiées comme des projecteurs alors que les intégrateurs seraient les régions antérolatérale frontale, pariétale et temporale supérieure. Une autre étude complète ces résultats : dans (Entz et al., 2014), les aires de Brodmann (BA) 20 (région temporale inférieure) et 39 (pariétal inférieur) sont identifiées comme celles avec le plus de connexions sortantes, alors que BA5 et 7 (pariétal supérieur), le cortex auditif et le cingulum antérieur ont le plus de connexions entrantes. De plus,

les cortex prémoteur, moteur et somatosensoriel, ainsi que les aires de Brodmann 9 et 10 (cortex préfrontal) ont été identifiés comme étant les hubs corticaux.

### *Conclusion*

La possibilité de regrouper les données d'un nombre plus conséquent de patients, en regroupant un ensemble de centres hospitaliers, permettrait de confirmer ou d'infirmer les résultats obtenus sur de plus petits échantillons. L'étude d'un grand groupe ne permettra pas une description si précise que les études locales portant sur des réseaux clairement identifiés, parfois par stimulation fonctionnelle, mais peut apporter des informations précieuses sur les tendances globales. De plus, une méthodologie de traitement commune permettrait d'unifier ou tout au moins de mieux comparer les résultats obtenus sur les différents réseaux.

## PARTIE II. METHODES

Une des ambitions du projet F-TRACT est de combler le plus important biais méthodologique inhérent à l'étude des PECC : le manque de données dû à un faible échantillonnage spatial par patient. Un consortium regroupant à cette date 25 hôpitaux en France, en Europe et dans le reste du monde, permet de regrouper ces données de stimulations à basse-fréquence effectuées chez les épileptiques candidats à la chirurgie. Les données de SEEG et d'imagerie (IRM, CT) ont été acquises dans des routines cliniques similaires mais avec une certaine hétérogénéité en termes de paramètres de stimulation et d'acquisition ou encore de nombre de pulses.

Le projet de ma thèse était d'améliorer la méthodologie de traitement des PECC en utilisant des outils de traitement du signal et statistiques pour inclure une grande quantité de données hétérogènes dans un atlas de tractographie fonctionnelle (preuve de concept : David et al., 2013). Nous avons conçu un pipeline de traitement en choisissant les méthodes scientifiques les plus adaptées au contexte d'analyse « big data » parmi des méthodes déjà existantes pour certaines et en avons développé de nouvelles quand cela était nécessaire (identification automatique des mauvais canaux (Tuyisenge et al., n.d.), correction d'artefact de stimulation (Trebault et al., 2016)). La mise en place du pipeline de traitement des données de SEEG a nécessité la conception et le développement d'une base de données avec un framework en Python (Django : *django-fr.org*) et le développement de scripts pour l'exécution semi-automatique d'algorithmes de traitement sous Matlab.

Dans cette partie, l'ensemble de la méthodologie technique et scientifique mise en place pour le projet est expliquée. Tout d'abord, les différents pipelines de préparation, prétraitement et traitement des données pour chaque patient sont détaillés en justifiant les choix scientifiques adoptés. Ensuite, la base de données et la hiérarchie de fichiers adoptées pour gérer ces pipelines sont présentées d'un point de vue technique. Il est également montré comment l'exécution de ces pipelines a été gérée en pratique. Finalement, on développera la méthodologie des analyses de groupes pour la génération de l'atlas et l'analyse oscillatoire des réponses locales.

## CHAPITRE I. LES PIPELINES DE TRAITEMENT

Les différents pipelines correspondant aux différentes étapes de préparation, prétraitement et traitement des données sont présentés dans cette section sous forme schématique en incluant à la fois les étapes scientifiques, celles qui relèvent de besoins techniques et les indications correspondantes. Cette vision globale permettra de justifier la conception de la base de données (sous forme de modèles) et de la hiérarchie des fichiers. Seules les étapes scientifiques sont commentées dans cette partie, l'analyse technique étant développée après avoir présenté les informations nécessaires (Chapitre III. Exécution des traitements). Toutes ces étapes ont été effectuées sur l'ensemble des patients pour lesquels nous disposons de données complètes (électrophysiologie, imagerie et schéma d'implantation).

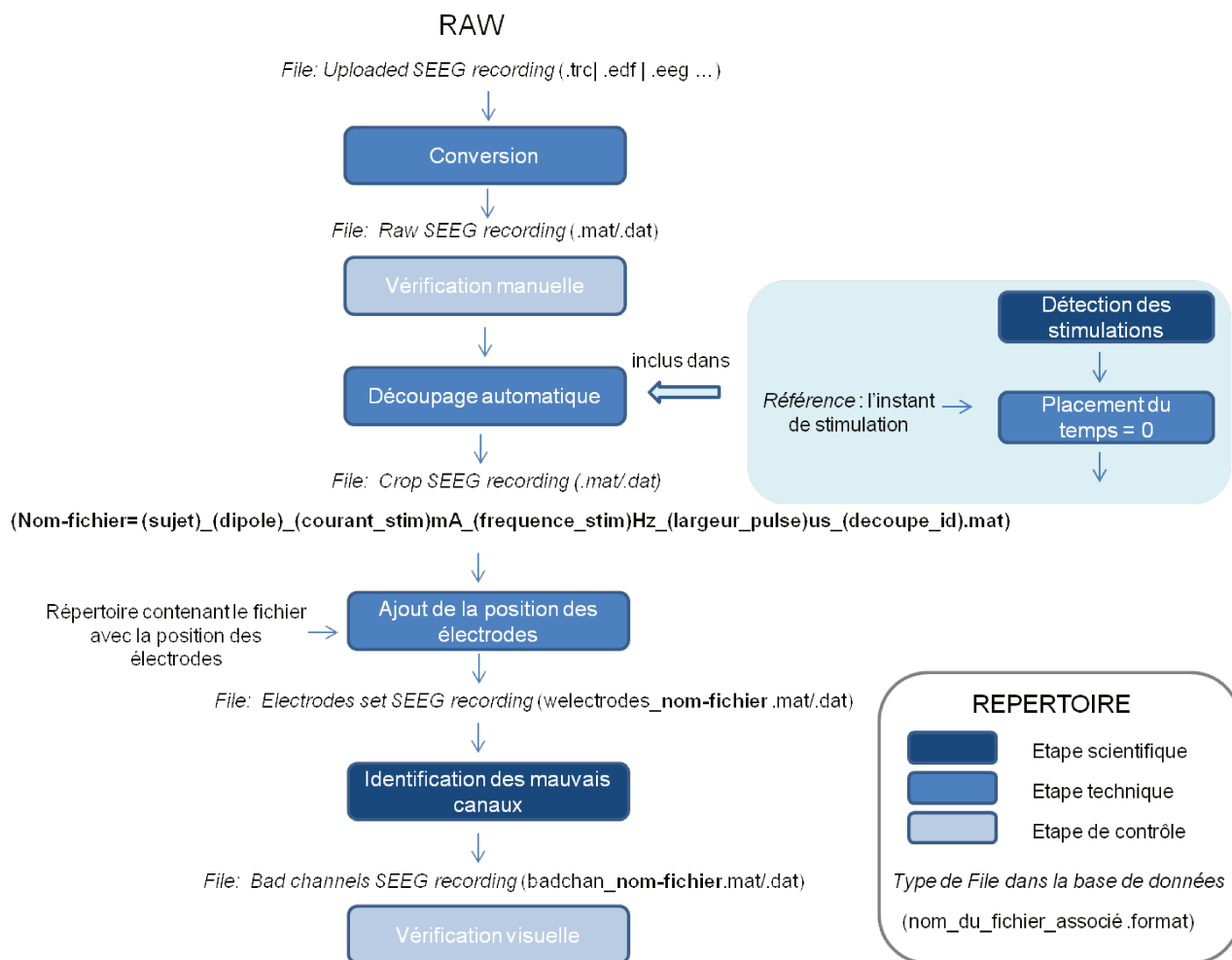
### I.A. PREPARATION DES DONNEES

A partir de la réception des données de SEEG sous formats divers, plusieurs étapes techniques préparent les données pour homogénéiser leur format et permettent ensuite un traitement semi-automatique (Figure 1). Les points ayant fait l'objet d'un développement scientifique d'algorithmes de traitement du signal sont la détection des stimulations et l'identification des mauvais canaux.

#### I.A.1. DETECTION DES PULSES DE STIMULATION

La détection précise des stimulations à partir des artefacts est nécessaire à la correction de ceux-ci (étape de prétraitement, voire I.B.1). Elle est fondée sur la détection de déflexions rapides et transitoires grâce à la mesure d'un gradient temporel, qui se répète selon un pattern répétitif (utilisation d'un template calculé à partir d'une première détection et d'un moyennage sur le pic du gradient). Cette méthode détecte le début de l'artefact de stimulation. La détection sera nécessairement moins précise pour les signaux enregistrés à une faible fréquence d'échantillonnage ( $<1\text{kHz}$ ), pour lesquels le décalage d'un échantillon a plus d'impact sur le moyennage final du PECC.





**Figure 1.** Pipeline de préparation des données SEEG : présentation des étapes de la réception des données à la vérification visuelle avant le passage aux prétraitements.

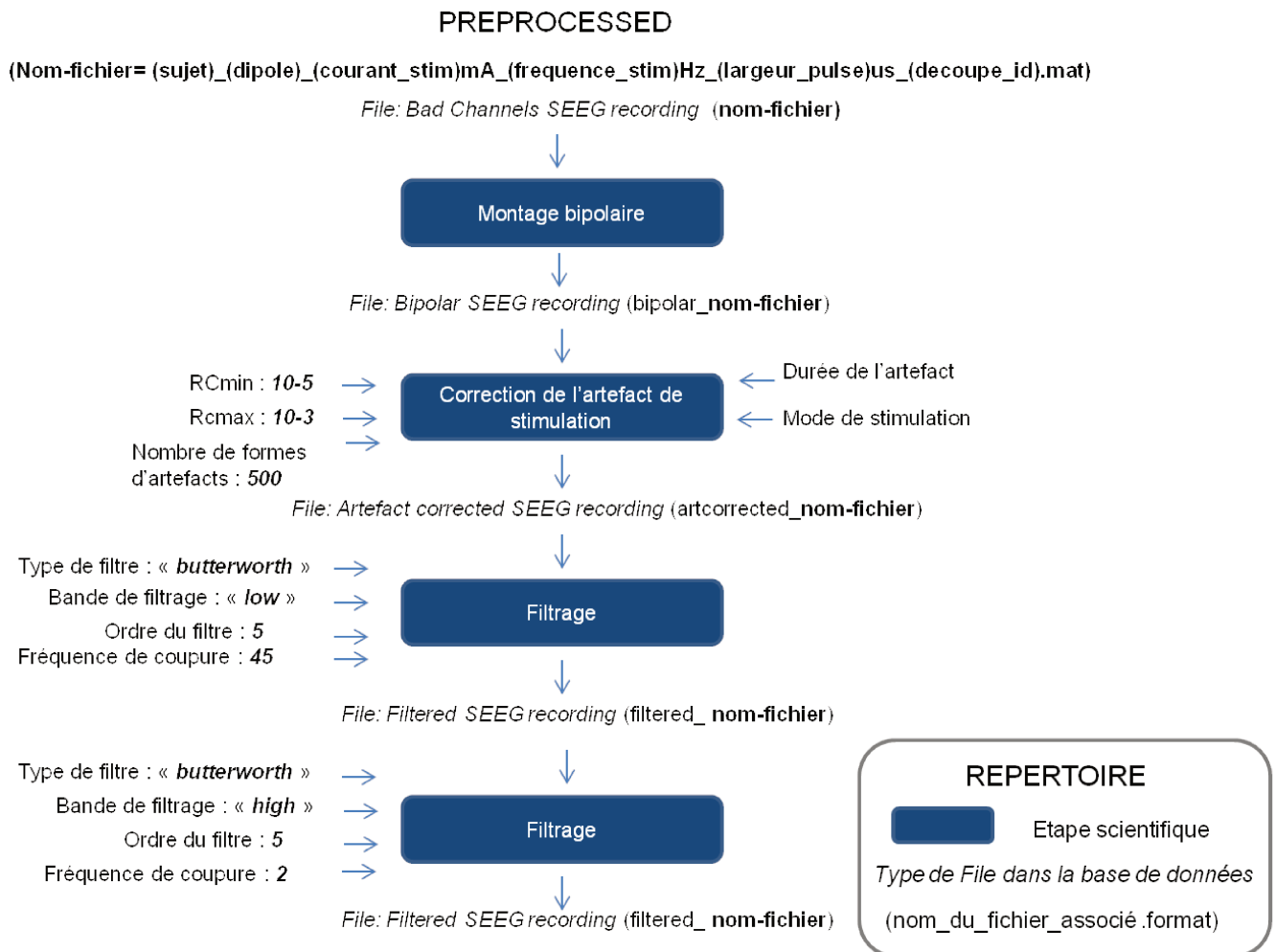
### I.A.2. IDENTIFICATION DES MAUVAIS CANAUX

Comme il n'existait pas de méthode automatique de détection des mauvais canaux pour la SEEG, nous avons développé une méthode originale pour optimiser le traitement de nombreux patients dont l'analyse visuelle aurait été laborieuse. La méthode développée par notre équipe utilise un modèle d'apprentissage automatique, entraîné sur une base de patients pour lesquels la classification entre mauvais et bon canaux avait été faite par des experts (Tuyisenge et al., n.d., Résultats, partie I.A). Ce modèle utilise des mesures quantifiant la variance des signaux, leur corrélation spatio-temporelle et des propriétés non-linéaires. Une vérification visuelle est tout de même effectuée pour vérifier la bonne exécution de cet algorithme, mais elle reste moins coûteuse en temps qu'en fonctionnant sans cette méthode automatique.

## I.B PRETRAITEMENTS

### I.B.1 DONNEES DE SEEG

Après la vérification visuelle des étapes automatiques de découpage et d'identification des mauvais canaux, les signaux sont prétraités en utilisant le pipeline présenté sur la Figure 2.



**Figure 2.** Pipeline de prétraitement des données, présentation des étapes du passage au montage bipolaire au filtrage.

#### I.B.1.A. MONTAGE BIPOLAIRE

Tout d'abord, le montage monopolaire des fichiers originaux est transformé en un montage bipolaire. Ce dernier permet une analyse plus fine des variations locales et homogénéise les données car l'électrode de référence utilisée pour l'acquisition des données monopolaires peut varier selon les hôpitaux et nous ne disposons pas

d'indications sur sa localisation (en général dans la matière blanche, dans laquelle on enregistre des signaux de bien moindre amplitude que dans la matière grise).

#### I.B.1.B. CORRECTION DE L'ARTEFACT DE STIMULATION

Ensuite, une nouvelle méthode de correction de l'artefact de stimulation a été développée, basée sur une modélisation de l'interface électrode/tissu (Trebault et al., 2016). De cette manière, il est envisageable d'analyser les PECC même pour des latences très courtes (de l'ordre de la milliseconde) pour chaque essai. Il est aussi possible d'analyser les signaux avant qu'ils ne soient moyennés, de manière robuste pour différents paramètres de stimulation (mode : mono- ou bi-phasique, durée de pulse : couramment de 1 à 3 ms) et d'enregistrement (fréquence d'échantillonnage variant de 256 à 4096 Hz). Néanmoins, les performances de la méthode sont moindres pour une fréquence d'échantillonnage < 512 Hz, ce qui ne représente que peu de données (anciennes en général). Cette méthode a fait l'objet d'une publication dans le Journal of Neuroscience (Résultats, partie I.B). Elle inclut un filtrage des fréquences au-dessus de 90 Hz car la soustraction d'un template d'artefact peut induire des hautes-fréquences.

#### I.B.1.C. FILTRAGE

En prévision de l'extraction des métriques des PECC, les signaux sont filtrés entre 1 et 45 Hz. D'une part, le filtrage des hautes fréquences permet de ne pas contaminer le signal par de courtes oscillations qui pourraient parasiter l'identification du pic. D'autre part, l'amplitude de la réponse pourrait être affectée par des ondes lentes.

Les données de SEEG prétraitées sont ainsi prêtes à être exploitées pour le type d'analyse souhaité : caractérisation des PECC par des métriques ou analyse temps-fréquences.

#### I.B.2 DONNEES D'IMAGERIE

Les contacts des électrodes ont été localisés et labellisés automatiquement en utilisant un logiciel dédié : IntrAnatElectrodes (Deman et al., n.d.), codé en tant que boîte à outils du logiciel BrainVISA (<http://brainvisa.info>).

Les images volumétriques acquises avant (pre, 3D T1 MRI) et après (post, 3D T1 MRI, T2 MRI) l'implantation sont recalées en utilisant une transformation rigide calculées avec Ants (<http://stnava.github.io/ANTs/>) ou SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>).

Les volumes de la matière blanche et grise sont segmentés à partir de l'IRM pré-implantation avec Morphologist, un logiciel inclus dans BrainVisa. La position des contacts est ensuite calculée dans l'espace natif et dans le référentiel MNI en utilisant la normalisation spatiale de SPM12. Les labels des parcelles pour les

différents atlas anatomiques sont calculés dans l'espace natif pour MarsAtlas, dans le MNI pour Brodmann, AAL et MaxProbMap. L'assignation d'un label matière grise/blanche et de labels pour les différentes parcelles anatomiques à un contact se fait en prenant le label des voxels les plus fréquents sur une sphère de 3 mm de rayon autour du centre de chaque contact.

Dans les quatre atlas utilisés, nous avons un atlas basé sur la macro-anatomie surfacique (MarsAtlas), volumétrique (AAL), un atlas probabiliste (MaxProbMap) et un de cytoarchitecture (Brodmann). Comme montré dans l'Introduction (Chapitre I.), la labellisation en surfacique est a priori la plus fiable pour la mise en correspondance des patients. De plus, lorsqu'elle est faite dans le repère du patient, on évite les approximations dues à la normalisation. C'est pourquoi la parcellisation de MarsAtlas est considérée comme la plus fiable.

## I.C. TRAITEMENTS

Deux types d'analyses ont été utilisés, donnant des informations complémentaires sur les PECC et faisant l'objet de deux études de groupe distinctes : la caractérisation des PECC par des métriques quantifiant leur forme et leurs propriétés temporelles permettant une analyse de connectivité orientée et l'analyse des variations de la puissance par bandes fréquentielles pour rechercher des signatures locales spécifiques.

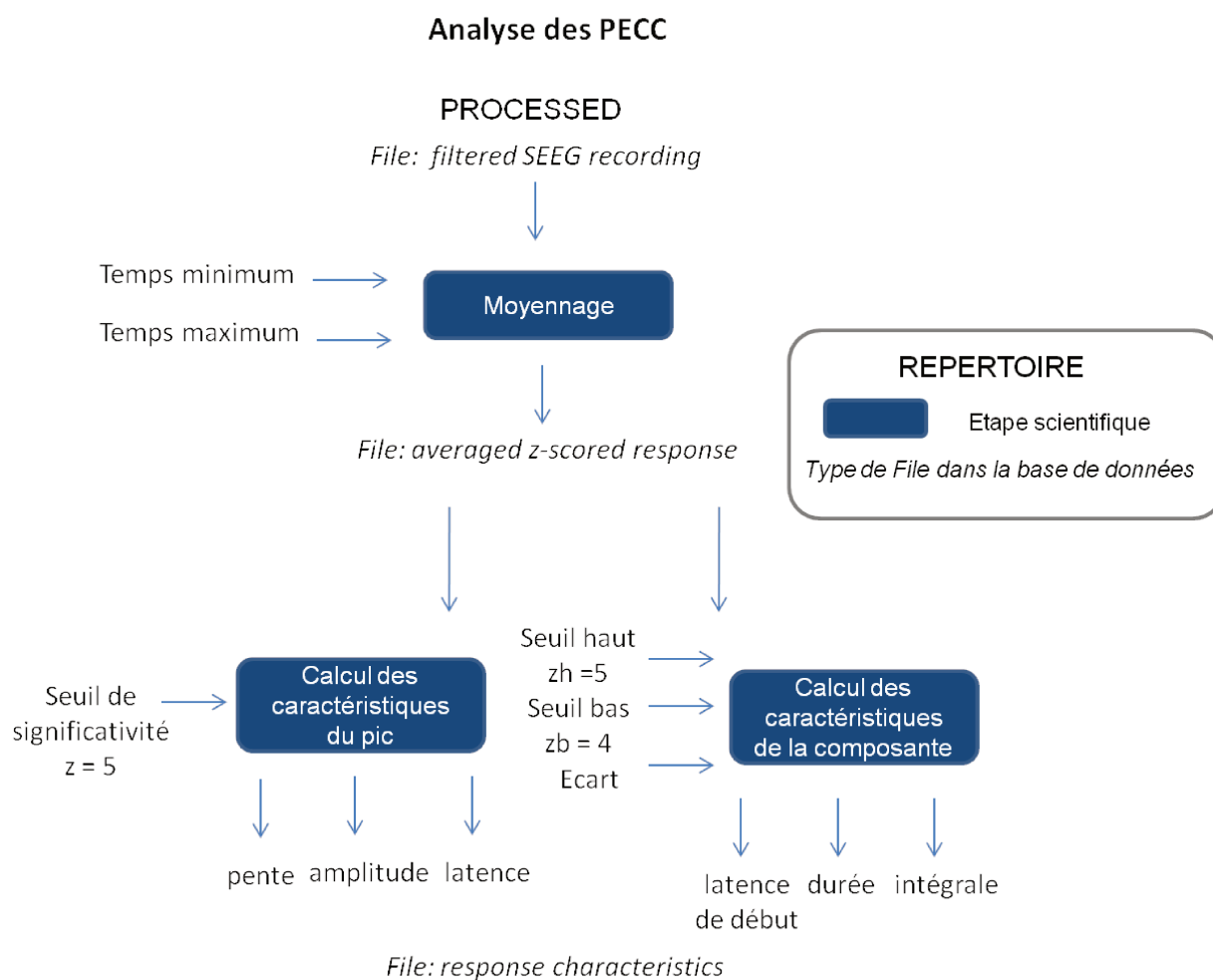
### I.C.1 LA CARACTERISATION DES PECC

Le pipeline de traitement de la Figure 3 présente la méthode et les métriques retenues (Trebaul et al., n.d.). Le signal filtré est moyenné en excluant les essais contenant potentiellement des pointes intercritiques (David et al, 2013), et z-score par rapport à la ligne de base en utilisant une fenêtre de temps de [-200 -5] ms par rapport à l'instant du premier pulse de stimulation. L'analyse est ensuite faite sur le z-PECC, dont l'amplitude normalisée permet la comparaison intra- et inter-patients. La significativité du pic est ensuite estimée par rapport à un seuil, fixé de 3 à 7z. Pour chaque contact, on peut donc estimer si une réponse dépasse ce seuil, et si c'est le cas, la caractériser par des métriques. Celles retenues sont les suivantes :

- les métriques calculées sur le pic : son amplitude et sa latence,
- celles calculées sur l'ensemble de la première composante du PECC, i.e. sur la partie du signal excédant le seuil de significativité en un ensemble d'échantillons consécutifs : sa latence de début, sa durée et son intégrale. Si le signal passe en-dessous du seuil de significativité mais reste au-dessus du seuil bas de significativité (fixé à 4 z) pendant une durée < 2 ms, on continue

d'estimer la composante jusqu'à ce que son amplitude descende au-dessous du seuil bas pendant une durée  $> 2$  ms.

Ces métriques permettent d'extraire des caractéristiques des fibres dans l'objectif de mieux comprendre la propagation des signaux entre les aires cortico-corticales. Cette analyse a été utilisée pour produire l'article sur l'atlas de tractographie fonctionnelle (Résultats, partie II).



**Figure 3.** Pipeline de traitement des données pour la caractérisation de la forme des PECC.

### I.C.2 L'ANALYSE TEMPS-FREQUENCE

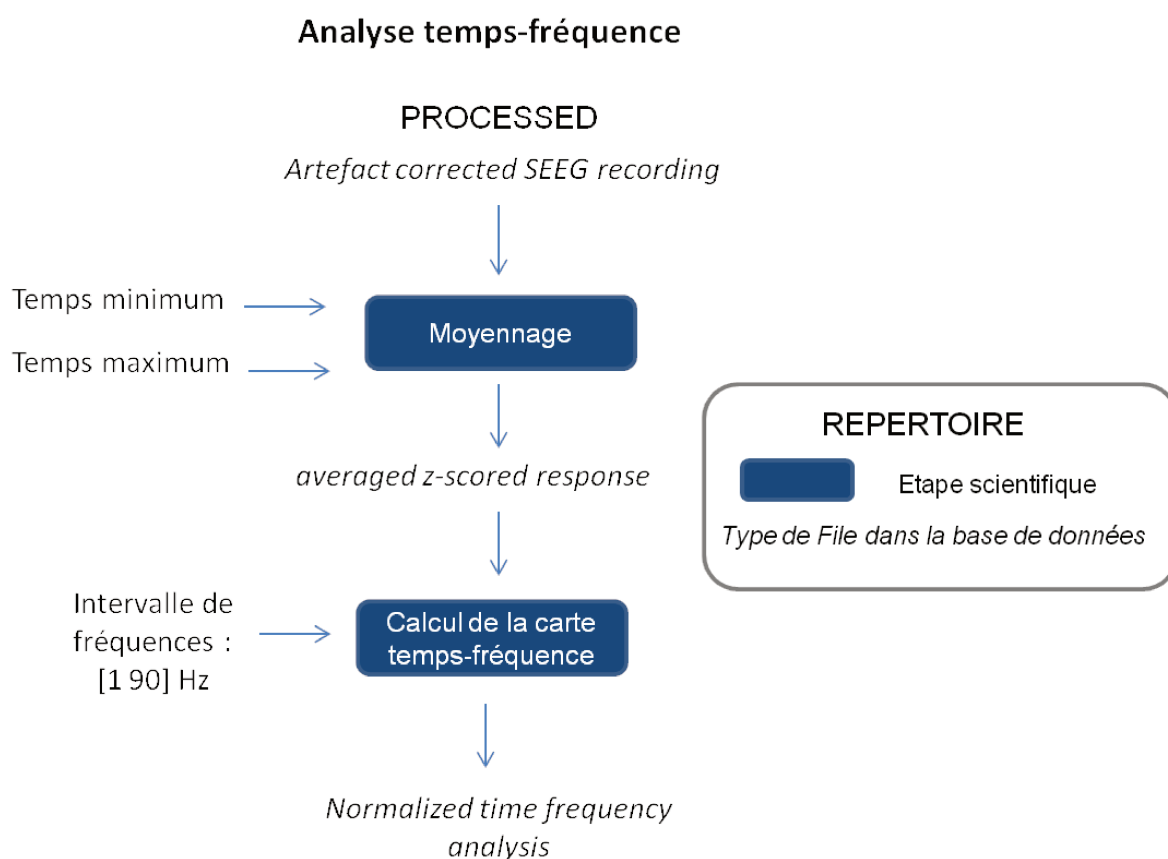
Dans l'idée de caractériser la réponse à la stimulation, dont la forme reste variable malgré un pattern classique, nous avons également effectué une analyse oscillatoire. Le signal pré-traité est moyenné de la même façon que pour le calcul des métriques mais à partir du signal en sortie de la correction d'artefact (Figure 4).

Comme la réponse est filtrée au-dessus de 90 Hz, nous considérons dans l'analyse l'intervalle de fréquences [1 90] Hz.

La carte temps-fréquence est générée à partir de transformées de Fourier glissantes utilisant des fenêtres de Hanning, avec une résolution temporelle de 5 ms, sur l'intervalle de temps [-400 800] ms par rapport à l'instant de stimulation.

Cette carte est normalisée par rapport à la ligne de base considérée sur l'intervalle [-200 -50] ms.

Les résultats de cette analyse ont servi à l'analyse de groupe de l'article sur la caractérisation des réponses locales (Résultats, partie III).



**Figure 4.** Pipeline de traitement pour l'analyse temps-fréquence des PECC.

Ces pipelines de préparation, prétraitement et traitement des données SEEG ont servi au traitement de l'ensemble des patients inclus dans les analyses de groupe. Leur mise en place a nécessité le développement d'une infrastructure informatique pour aboutir à un traitement semi-automatique.

## CHAPITRE II. GESTION DES DONNEES

Le projet regroupe un nombre important de données (images et signaux) et d'informations (sur le patient, la stimulation), toutes essentielles aux analyses finales. Pour bien gérer la circulation des informations nécessaires à chaque étape de traitement, une hiérarchisation des fichiers les contenant a été associée à un modèle de base de données.

### II.A LES DONNEES

Pour chaque patient, et plus spécifiquement pour chaque implantation (correspondant à un CRF), nous recevons :

- des données d'enregistrement SEEG brutes dans des formats constructeurs divers (.trc, .eeg, .edf...) : ce sont généralement de longs fichiers rassemblant un grand nombre de stimulation de contacts différents, pouvant inclure des stimulations haute fréquence (50 Hz) et d'autres évènements (crises ou autres),
- les images IRM (T1 ou T2) et/ou CT pre-implantation et post-implantation, post-opération parfois,
- des informations sur le patient : des métadonnées (genre, date de naissance, caractéristiques de l'épilepsie...), le schéma d'implantation.

Il a fallu concevoir la manière de stocker ces données à la fois sous la forme d'une hiérarchie de fichiers et, pour pouvoir facilement faire des recherches, nous avons également utilisé une base de données implémentée sous Python (en utilisant le framework Django (<http://www.django-fr.org/>) permettant à la fois la création d'une base de données et le développement d'applications web pour le contrôle qualité).

### II.B. HIERARCHIE DE FICHIERS

Nous avons séparé les fichiers dans différents dossiers en fonction des étapes de traitement :

- 01-upload répertorie les données anonymisées non-modifiées.
- 02-raw correspond aux étapes de préparation des données.
- 03-preprocessed regroupe les étapes de prétraitement.
- 04-processed contient les étapes de traitement.
- Finalement, l'atlas se trouve dans 05-atlas.

Dans chaque dossier, les patients sont soit regroupés par centre (pour 01-upload) soient listés tous ensembles (pour le reste des dossiers) en utilisant un code attribué à chacun en fonction de son centre (ex : 0001GRE pour le premier patient de Grenoble). A l'intérieur des dossiers de chaque patient, on trouve des dossiers pour les différentes modalités : une partie correspondant à la SEEG, une autre correspondant aux images. Ces dossiers de modalité sont divisés en fonction des différentes implantations d'un même patient en indiquant la date de la stimulation SEEG.

Finalement, pour la SEEG, un dossier correspond à chaque étape des pipelines de préparation/prétraitement/traitement présentés dans la première partie de ce chapitre. Les résultats des traitements d'imagerie sont gérés séparément par le logiciel IntranatElectrodes, développé par notre équipe, qui dispose de sa propre base de données.

L'exemple de la hiérarchie de fichiers pour le dossier 02-raw est fourni à la suite.



## Description de la hiérarchie de fichiers d'un patient du dossier 02-RAW

### 0001GRE

- **Info**
  - 0001GRE\_Chart\_1\_2012-02-10 : 1<sup>ère</sup> implantation
  - 0001GRE\_Chart\_1\_2014-08-26 : 2<sup>nde</sup> implantation
- **T1**
  - **T1pre\_2012-02-10**
    - 0001GRE\_T1pre\_2012-02-10.nii
  - **T1post\_2012-02-10**
    - 0001GRE\_T1post\_2012-02-10.nii
  - **T1postop\_2012-02-10** (si la chirurgie a été pratiquée)
    - 0001GRE\_T1postop\_2012-02-10.nii
  - **T1pre\_2014-08-26**
    - 0001GRE\_T1pre\_2014-08-26.nii
  - **T1post\_2014-08-26**
    - 0001GRE\_T1post\_2014-08-26.nii
- **T1gado**
  - **T1gadopre\_2012-02-10**
    - 0001GRE\_T1 gadopre\_2012-02-10.nii
  - **T1gadopost\_2012-02-10**
    - 0001GRE\_T1gadopost\_2012-02-10.nii
- **T2**
  - *De même*
- **CT**
  - **CTpost\_2012-02-10**
    - 0001GRE\_CTpost\_2012-02-10.nii
- **SEEG**
  - **StimLF\_2012-02-10** (Stimulations Low Frequency (LF) < 10Hz)
    - **Raw** (uncropped SEEG)
      - Raw\_1 (.mat / .dat)
      - Raw\_2 (.mat / .dat)
    - **Crop** (LF stimulations crops)
      - A1415\_1mA\_1Hz\_1000us\_1 (.mat / .dat)
      - M78\_3mA\_1Hz\_1000us\_1 (.mat / .dat)
      - YP23\_3mA\_1Hz\_1000us\_1 (.mat / .dat)
    - **BadChannel**
      - A1415\_1mA\_1Hz\_1000us\_1 (.mat / .dat)
      - M78\_3mA\_1Hz\_1000us\_1 (.mat / .dat)
      - YP23\_3mA\_1Hz\_1000us\_1 (.mat / .dat)
      - **ScreenShot** (screenshots des découpes avec mauvais canaux)
        - A1415\_1mA\_1Hz\_1000us\_1\_1-8.png (pour les 8 premiers canaux)
        - ...
        - YP23\_3mA\_1Hz\_1000us\_1\_89-96.png
  - **Seizure\_2012-02-10** (si le patient a eu des crises spontanées)
    - Seizure\_1 (.mat / .dat)
- **PET** (si le patient a eu un scanner PET)
  - **PETpre\_2012-09-15**
    - PETpre\_2012-09-15.nii

## II.C. BASE DE DONNEES

Cette disposition des fichiers ne nous permet pas d'accéder facilement aux données de plusieurs patients simultanément, ce qui nous est nécessaire pour les analyses de groupe. D'où l'intérêt de l'implémentation d'une base de données, qui permet de regrouper les fichiers d'un même type (correspondant à une même étape de traitement) pour un groupe de patients donné. Les principaux modèles utilisés pour les traitements sont détaillés dans cette section.

### II.C.1 INFORMATIONS PATIENT

Les informations relatives au patient sont modélisées par les objets CRF, correspondant à une implantation, et Patient, dont les différents champs sont les suivants :

Patient :

- Code* (du type 0001GRE),
- Date de naissance,
- Genre,
- Date d'inclusion.

CRF :

- Patient,
- Date de la SEEG,
- Diverses informations cliniques.

Tous les objets de la base de données sont liés à une implantation et donc à un CRF.

### II.C.2 LES FICHIERS

Chaque fichier présent dans la base de fichier est associé à un objet File dans la base de données, défini comme par :

- Un *chemin* vers le fichier dans la base de fichiers et son nom,
- Un *Filetype* permettant d'identifier la modalité et l'étape de traitement du fichier associé,
- Un *répertoire parent* permettant de reconstruire la hiérarchie de fichiers dans la base de données.
- Un objet *CRF* permettant d'associer le fichier à l'implantation à laquelle il correspond.

Les nouveaux fichiers de la base de fichiers sont indexés dans la base de données par un script créant les nouveaux objets File correspondant : le Filetype est automatiquement déduit de la position du fichier dans la hiérarchie de fichiers et de son nom. Un Filetype est défini pour chaque niveau dans la hiérarchie de fichiers et donc pour chaque étape des pipelines de traitement SEEG. Pour avoir un accès facile à ces différentes étapes, un objet Stimulation a été créé avec les champs suivants :

- CRF*,
- Nom de base* (nom de la stimulation du type : nom-contact-stimulé\_ampérage\_fréquence\_durée\_numéro),
- Durée* du pulse,
- Fréquence*,
- Intensité*,
- le *Contact de stimulation* (voir la partie localisation)
- Numéro* (plusieurs stimulations peuvent avoir les mêmes paramètres),
- Mode* (mono- ou bi-phasique),
- Liens vers tous les *objets File* correspondant aux étapes de traitement SEEG de l'identification des mauvais canaux (dernière étape de préparation des données) aux résultats de traitement des PECC et temps-fréquence.

Pour générer l'atlas sur un ensemble de parcelles, il est nécessaire d'avoir dans la base de données le lien entre les fichiers SEEG traités et les résultats des traitements anatomiques.

### II.C.3 Localisation des contacts et lien avec la SEEG

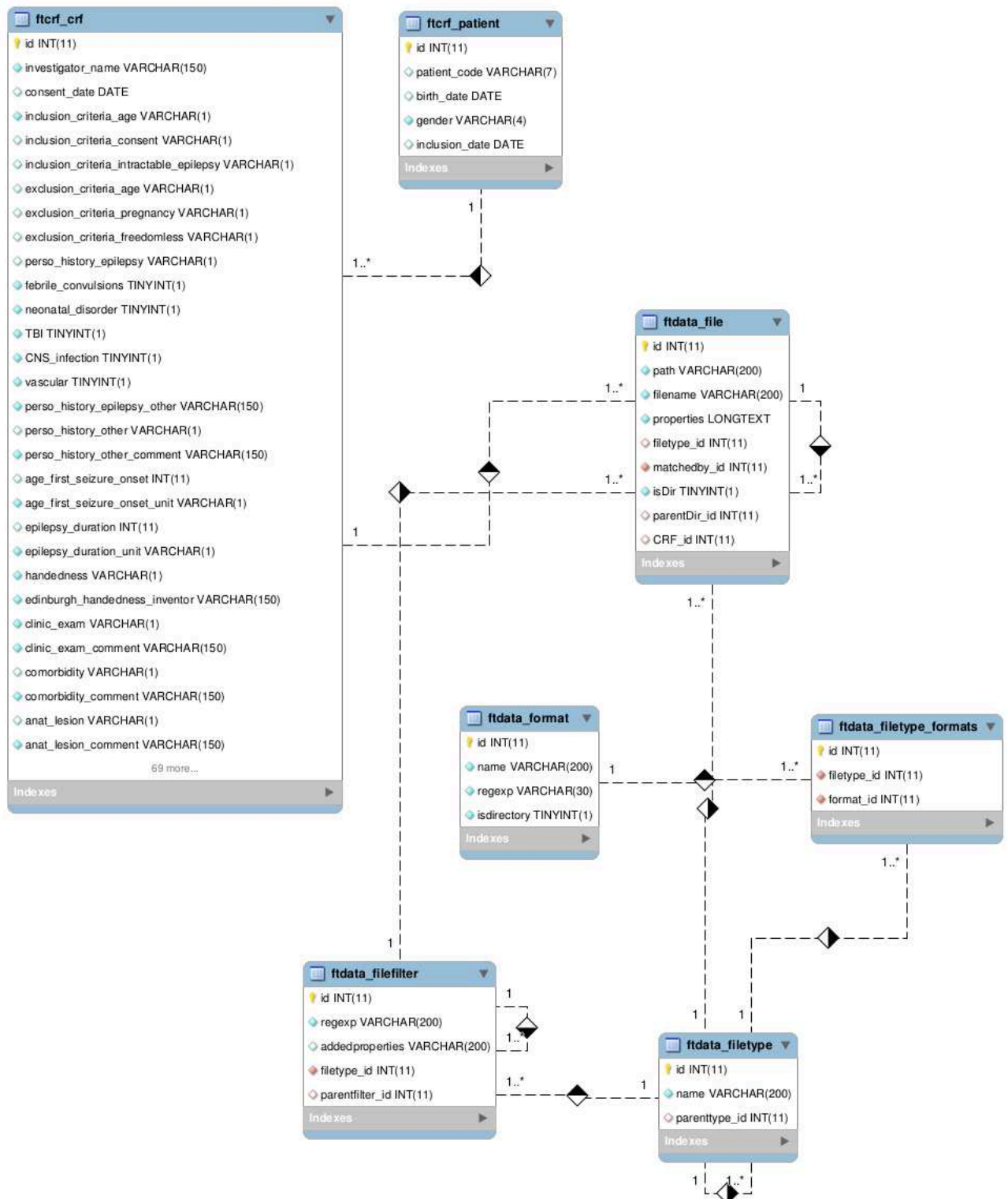
Les résultats des traitements d'imagerie (segmentation, labellisation des contacts dans différents atlas anatomiques) sont stockés dans la base de données dans un objet Contact défini par :

- Son *CRF*,
- Sa *polarité*,
- Sa *position* (possiblement dans plusieurs repères, au moins dans le MNI),
- La *liste des parcelles* correspondantes dans les différents atlas,
- Situation dans la *matière grise/matière blanche*,
- Objet *Stimulation* dans lequel ce Contact stimule,
- Objet *Stimulation* dans lequel ce Contact enregistre.

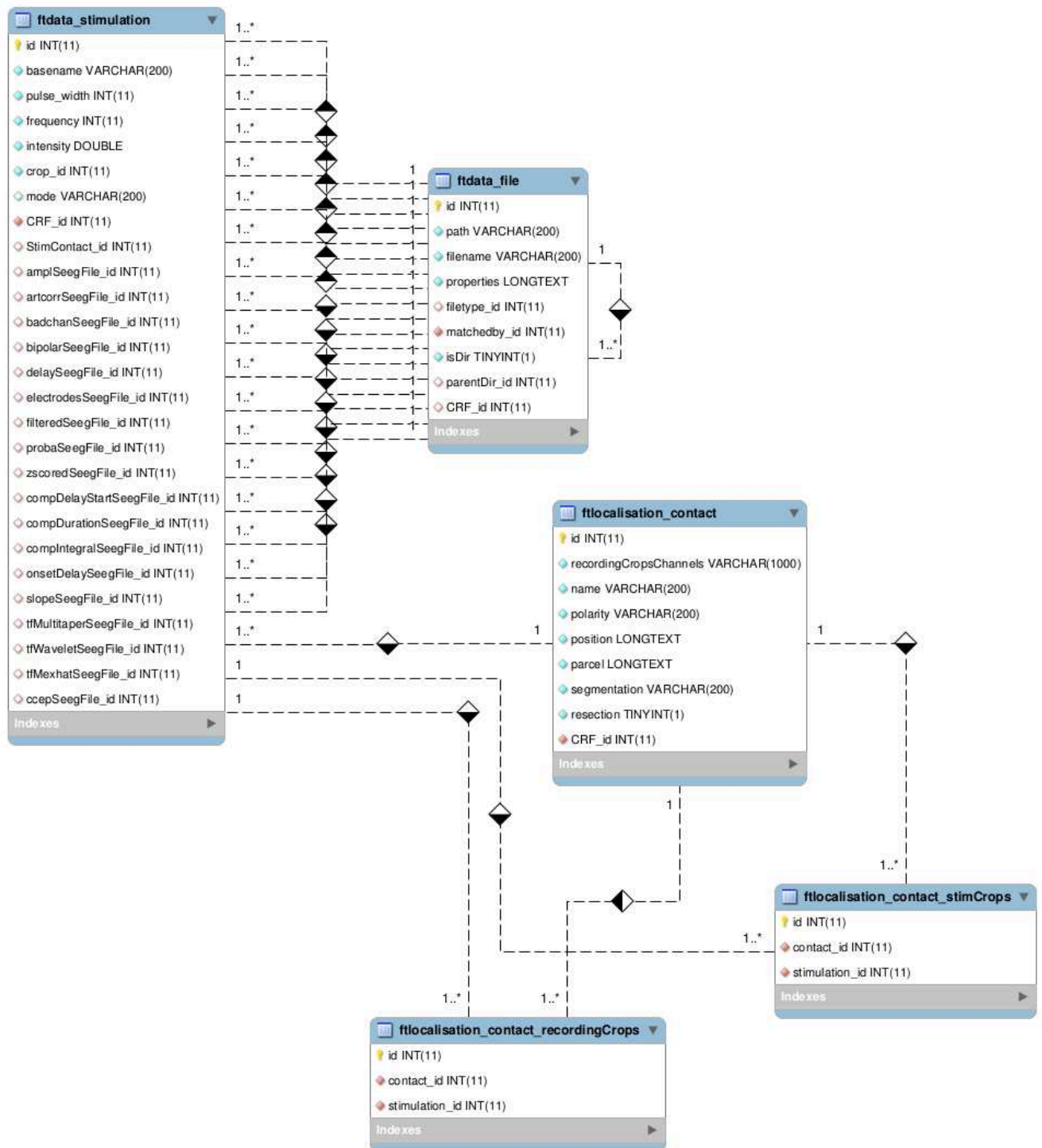
Un objet Contact est créé pour chaque contact bipolaire de chaque implantation à partir d'un fichier rassemblant les résultats de traitement de l'imagerie. Il est ensuite lié aux objets Stimulation (par des fichiers rassemblant les informations

disponibles sur les contacts dans les objets Matlab) et permet ainsi d'associer les résultats de traitement (métriques des CCEP, cartes temps-fréquence) à une parcelle anatomique.

Les schémas relationnels correspondant à ces parties de la base de données sont représentés sur les Figures 5 (File, CRF et Patient) et 6 (File, Stimulation et Contact).



**Figure 5.** Schéma de la base de données partie 1 : File, et objets relatifs aux patients. Pour chaque modèle, le type de chacun de ses champs est décrit. ftdata et ftcrf correspondent aux applications Django dans lesquelles les modèles ont été implémentés, permettant de les catégoriser. Les relations du type filetype\_formats indiquent un lien multiple entre les deux modèles filetype et format (plusieurs formats peuvent être associés à un filetype).



**Figure 6.** Représentation de la base de données 2 : File, Stimulation et Contact.

Ce modèle permet la mise en relation les traitements SEEG avec ceux d'imagerie et de toujours garder le lien avec les informations relatives à l'implantation du patient. Les informations sur les paramètres de stimulation sont également conservées grâce au nom des fichiers SEEG.

## CHAPITRE III. EXECUTION DES TRAITEMENTS

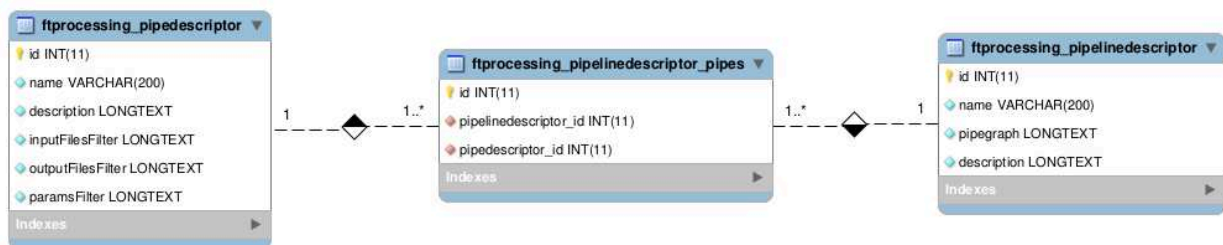
La mise en place des traitements a nécessité la conception d'un autre modèle gérant l'interface entre le framework global Python et les programmes de traitement, en Matlab pour les données SEEG. L'exécution des pipelines est ensuite basée sur l'identification des types de fichiers d'entrée pour chaque implantation.

### III.A. MODELE D'EXECUTION D'UNE ETAPE DE TRAITEMENT

Chaque étape de traitement de données SEEG s'effectue selon un même schéma :

- Sélection, pour un CRF donné, des objets File avec le bon type (i.e. correspondant à la bonne étape de traitement) ;
- Lancement du programme Matlab correspondant à l'étape de traitement avec ces fichiers en entrée en utilisant un modèle Django de Pipe : il prend des entrées, correspondant à un certain type de fichiers, et produit des sorties. Entre les deux, il appelle la fonction Matlab compilée correspondant à l'étape désirée. Sous la forme de Pipeline, il peut lancer le traitement sur une liste d'entrées (modèles des Pipe et Pipeline représentés sur la Figure 7) ;
- Indexation dans la base de données des fichiers créés en sortie en créant de nouvelles entrées dans la base de données, qui conservent le lien avec le CRF, et enregistrement du résultat dans l'objet Stimulation correspondant.

Pour chaque étape, il faut fournir les informations nécessaires qui peuvent être enregistrées au niveau de la base de données (Python) ou dans les fichiers Matlab et gérer la communication entre ces deux niveaux.



**Figure 7.** Modèle de description des objets Pipe et Pipeline. Un Pipeline est un graphe de Pipe (pouvant en associer plusieurs différents).

### III.B. PREPARATION DES DONNEES

Les étapes techniques de préparation des données, représentées sur la Figure 1, sont exécutées dans l'ordre suivant :

#### III.B.1. CONVERSION

Les données brutes (Filetype : 'Uploaded SEEG recording') venant des différents hôpitaux utilisent fréquemment des systèmes d'acquisition différents. Il est nécessaire de les convertir dans un format commun, qui sera celui de l'ensemble des traitements : le format MEEG de SPM12.

Une fois converties (Filetype : 'Converted SEEG recording'), une vérification manuelle est faite pour vérifier que les notes donnant les informations nécessaires sur les stimulations (intensité, fréquence, durée de pulse et nom du contact de stimulation) sont bien présentes. Si ce n'est pas le cas, elles sont ajoutées en se basant sur les informations dont nous disposons pour les autres patients du même centre.

#### III.B.2. DECOUPAGE AUTOMATIQUE

Les fichiers SEEG convertis (Filetype : 'Converted SEEG recording') sont alors automatiquement découpés autour de ces notes, en gardant 40s (quand cela est possible) de ligne de base avant l'instant du premier pulse et quelques secondes après le dernier pulse. L'étape de découpage inclut la détection des pulses et le placement du temps = 0 au moment du premier. Le nom des fichiers de sortie (Filetype : 'Crop SEEG recording', nom de type : contact-stimulé\_intensité\_fréquence\_durée.mat) et leur format temporel est gardé comme base pour l'ensemble des étapes suivantes.

#### III.B.3. AJOUT DE LA POSITION DES ELECTRODES DANS LES .MAT

La position des électrodes dans le MNI étant nécessaire au calcul de métriques pour l'identification des mauvais canaux, elles sont ajoutées dans les objets MEEG après le découpage à partir des résultats de traitement de l'imagerie (FileType : 'Electrodes set SEEG recording'). Les pipelines de traitement SEEG et imagerie ne sont donc plus indépendants à partir de cette étape.

#### III.B.4. MAUVAIS CANAUX

Les mauvais canaux sont ensuite identifiés par l'algorithme décrit dans la partie précédente (Filetype : 'Bad channels SEEG recording') (Tuyisenge et al., n.d.).

Ces dernières étapes (le découpage et l'identification des mauvais canaux) font l'objet d'une vérification visuelle sur les données de chaque CRF.



### III.C. PRETRAITEMENTS

Les étapes de prétraitements sont représentées sur la Figure 2. Au début des prétraitements, un objet Stimulation est créé pour chaque File de type 'Bad Channels SEEG recording') et les File créés à chaque étape sont lié à cet objet.

#### III.C.1. PASSAGE AU MONTAGE BIPOLAIRE

Les File de type 'Bad Chanel SEEG recording' contrôlés et validés sont les entrées de l'étape de passage montage monopolaire à un montage bipolaire en soustrayant l'enregistrement de chaque paire de contacts voisins (Filetype : 'Bipolar SEEG recording').

#### III.C.2. CORRECTION DE L'ARTEFACT DE STIMULATION

Cette correction nécessite d'avoir le mode de stimulation, qui est entré manuellement et attaché aux objets File à l'aide d'un script dédié. Les paramètres par défaut fixent les valeurs des constantes de temps  $RC_{\min}$  ( $10^{-5}$ ) et  $RC_{\max}$  ( $10^{-3}$ ) utilisées pour modéliser les différentes formes d'artefacts, dont on choisit également le nombre de formes (500). L'algorithme requiert aussi la durée du pulse et le mode de stimulation (mono- ou biphasique) (Trebaul et al., 2016). Cette étape produit des fichiers de type 'Artefact corrected SEEG recording'.

#### III.C.3. FILTRAGE

Le même Pipe de filtrage est ensuite appliqué deux fois, pour filtrer les basses (< 1Hz) et les hautes (> 45 Hz) fréquences (Filetype : 'Filtered SEEG recording').

### III.D. TRAITEMENTS

Pour les deux pipelines de traitement : la caractérisation des PECC et l'analyse temps-fréquence, les signaux prétraités sont moyennés. Les type des fichiers en entrée diffèrent : filtrés entre 1 et 45 Hz pour le premier pipeline ('Filtered SEEG recording'), non-filtrés après la correction d'artefact pour le deuxième ('Artefact corrected SEEG recording').

#### III.D.1. CARACTERISATION DES PECC

Les métriques de caractérisation sont classées en deux, car elles correspondent à deux manières de traiter les PECC. Les deux Pipe de traitement correspondent aux:

- métriques relatives au premier pic significatif : sa latence et son amplitude,
- métriques relatives à la première composante significative : sa latence de début, sa durée et son intégrale.

Les deux Pipe produisent des File de type ('response characteristics').

### III.D.2. ANALYSE TEMPS-FREQUENCES

Le Pipe générant la carte temps-fréquence produit des File de type 'time frequency analysis'.

A la fin de ces traitements, les objets Stimulation sont complétés avec les résultats de caractérisation des PECC et les analyses temps-fréquence. Ces données peuvent alors être utilisées pour les analyses de groupe.

## CHAPITRE IV. LES ANALYSES DE GROUPES

### IV.A. L'ATLAS DE TRACTOGRAPHIE FONCTIONNELLE

A partir de ces données traitées au format Matlab pour l'implantation de chaque patient, l'atlas est généré grâce aux outils de la base de données sur l'ensemble des patients pour lesquels les traitements d'imagerie et de caractérisation des PECC ont été effectués.

#### IV.A.1. REGROUPEMENT DES DONNEES PAR PARCELLES

La première étape de génération de l'atlas est de regrouper les données par parcelles de stimulation et d'enregistrement, pour tous les patients pour lesquels la caractérisation des PECC a été faite.

Pour une parcelle de stimulation *stim\_p* prise dans un atlas anatomique A et une parcelle d'enregistrement *rec\_p* du même atlas :

- On recherche tout d'abord les objets *Stimulation* pour lesquels le Contact de stimulation est dans *stim\_p* pour l'atlas A et des Contact enregistrent dans *rec\_p* dans le même atlas.
- On identifie ensuite la liste des *Contact* d'enregistrement d'intérêt pour chaque Stimulation sélectionnée.
- Pour une Stimulation *stim*, nous avons accès aux résultats de traitement souhaités : ici les fichiers des métriques des PECC. Ces résultats sont alors regroupés pour la liste des Contact sélectionnés.
- Le parcours de l'ensemble des Stimulation permet de regrouper l'ensemble des métriques pour des Stimulation dans *stim\_p* enregistrant dans *rec\_p* dans un même fichier.

Pour la stimulation de chaque parcelle de l'atlas anatomique, un nouveau dossier répertorie la liste des fichiers correspondant à l'ensemble des parcelles d'enregistrement. C'est à partir de ces fichiers que sont créées les matrices et cartes de l'atlas f-tract.

#### IV.A.2. CONSTRUCTION DES CARTES

Le regroupement des données par parcelles tel que détaillé dans la partie précédente permet de fusionner les données de manière flexible (d'adapter la méthodologie si besoin). La méthode utilisée actuellement pour construire les cartes de l'atlas pour une parcelle de stimulation *p\_stim* est la suivante :

- L'estimation de la *probabilité de connexion* avec une parcelle d'enregistrement *p\_rec* est basée sur la proportion de PECC significatifs (pour un seuil de

significativité fixé à  $z=5$ ) enregistrés entre les deux parcelles. La moyenne de l'ensemble des variables binaires représentant la présence ou non d'un PECC significatif pour chaque contact dans  $p\_rec$  correspond à cette probabilité. Le parcours de l'ensemble des parcelles d'enregistrement disponibles génère la carte de probabilité de connexion de  $p\_stim$ .

- Pour les *métriques* des PECC significatifs, la médiane des valeurs de l'ensemble des contacts d'une parcelle d'enregistrement est choisie pour représenter la métrique sur cette parcelle. Cette médiane est calculée pour l'ensemble des parcelles d'enregistrement et permet la création d'une carte de chaque métrique pour la stimulation de  $p\_stim$ .

Un seuillage à un minimum de 5 valeurs (pour la probabilité et les métriques) est effectué pour garantir la robustesse des valeurs fournies.

Ces cartes peuvent être représentées directement par projection sur le cortex. Cette projection est calculée par le logiciel IntranatElectrodes (Deman et al., n.d.).

#### IVI.A.3. CONSTRUCTION DES MATRICES

Les matrices correspondent aux valeurs des cartes calculées pour l'ensemble des parcelles de stimulation. La représentation matricielle de la probabilité, sous la forme d'une matrice de connectivité directionnelle et pondérée, permet d'étudier, de manière similaire à ce qui est fait pour l'étude de la connectivité anatomique ou fonctionnelle, les patterns de connectivité à l'échelle de l'ensemble du cortex.

##### ESTIMER LA SIGNIFICATIVITE

Le choix optimal du seuil pour définir la significativité des PECC n'a pas été tranché dans la littérature. Une manière d'estimer la significativité des connexions caractérisées par leur probabilité d'existence est de simuler des matrices de connectivité similaires en utilisant la ligne de base. La même méthodologie que celle utilisée pour traiter les réponses aux stimulations a été appliquée sur des points choisis de manière aléatoire dans la ligne de base, pour le même ensemble de patients que celui utilisé pour générer la matrice de probabilité : moyennage et transformée en z-score. Ensuite, le même nombre de signaux que celui dont nous disposons dans l'atlas entre chaque paire de parcelle a été choisi et la significativité estimée en observant la présence d'une amplitude au moins supérieure à au seuil de significativité (plusieurs seuils ont été explorés : 3, 4, 5, 6, 7). Cette analyse permet d'estimer l'impact du choix du seuil sur la connectivité à l'échelle du cortex.

##### ETUDIER L'EFFET DE PARAMETRES D'INTERET

La méthodologie de création de ces matrices nous permet d'étudier l'effet de différents paramètres d'intérêt : la charge de stimulation (produit entre la durée et l'intensité de stimulation) et la localisation du contact de stimulation dans la matière grise ou blanche ont été étudiées. Nous générons ainsi différentes matrices pour

différents niveaux de charge pour les même patients et en se restreignant aux même couples de parcelles.

#### LES PROPRIETES BIOPHYSIQUES DES FIBRES

Les métriques des PECC quantifient des propriétés biophysiques des fibres relatives à leur force et la dynamique temporelle des signaux les traversant. En plus de celles présentées dans le pipeline de traitement (Figure 3), on déduit du ratio entre la distance Euclidienne et la latence du début de la réponse significative une vitesse de conduction.

Les résultats de ces analyses sont présentés dans l'article sur l'atlas probabilistique de tractographie fonctionnelle (Résultats, partie II).

### IV.B. REPONSES LOCALES A LA STIMULATION

Les métriques des PECC quantifient certains aspects de la réponse, en un point (le pic) ou en un ensemble de points (partie significative du signal). Elles ne mesurent cependant pas l'effet plus global de la stimulation sur les oscillations. C'est ce qu'estiment les cartes temps-fréquences sur un intervalle de temps plus long.

#### IV.B.1. CARTES TEMPS-FREQUENCES MOYENNES

Les cartes temps-fréquences calculées pour chaque implantation sont, de la même manière que les métriques de PECC, regroupées par parcelles de stimulation et d'enregistrement (voire V.A.1). Pour l'analyse locale, on utilise les réponses significatives enregistrées à l'intérieur de la parcelle de stimulation. On choisit la médiane de l'ensemble des cartes correspondant à une réponse significative. Nous disposons alors d'une carte temps-fréquence médiane de réponse significative à la stimulation locale pour chaque parcelle.

#### IV.B.2. ANALYSE OSCILLATOIRE

Pour la carte médiane de chaque région, on calcule la densité de puissance correspondant à des bandes de fréquence d'intérêt :

- Delta-Theta-Alpha : [1 13] Hz, c'est la première bande de fréquence étudiée car les cartes ne permettent pas une analyse précise de fréquences inférieures.
- Low beta : [13 25] Hz, la bande beta a été sous-divisée car des différences de distribution spatiale apparaissent à l'intérieur de celle-ci.
- High beta : [25 45] Hz,
- Gamma : [45 80] Hz, l'analyse est restreinte aux fréquences inférieures à 80 Hz pour éviter la possible contamination d'un artefact de stimulation résiduel entre 80 et 90 Hz.

On calcule par parcelle la puissance relative de chaque bande de fréquence par rapport à la puissance totale dans le même intervalle de temps. Ce dernier est défini entre l'instant 0 et 5 fois la période d'oscillation de la fréquence minimale de la chaque bande, ou bien la fin de la fenêtre de temps d'analyse.

### *Conclusion*

Ces analyses permettent d'étudier les PECC sur un échantillon de données d'une taille jamais encore rapportée dans la littérature, en utilisant à la fois des méthodes de quantification temporelle et de la force de la réponse, et à la fois une analyse oscillatoire par l'estimation de la puissance médiane locale par bande de fréquences. L'application de ces méthodes a été rendue possible par l'accès à des données de stimulation dans toutes les parcelles du cortex pour la parcellisation anatomique choisie. Ces analyses de groupes ont pour but d'extraire des tendances globales sur l'effet de la stimulation sur l'ensemble du cortex.

## **PARTIE III. RESULTATS**

L'utilisation de la base de données de F-TRACT pour l'étude de PECC a donné lieu à cinq travaux originaux. La première partie décrit les nouvelles méthodes correspondant à des étapes précises des pipelines, développées pour la détection des mauvais canaux (article accepté pour publication dans *Clinical Neurophysiology*) et le traitement des artefacts de stimulation (article publié en 2016 dans *Journal of Neuroscience Methods*). La deuxième partie détaille les résultats des analyses de groupes : tout d'abord l'utilisation des caractéristiques des PECC pour la génération d'une nouvelle version de l'atlas de tractographie fonctionnelle (article soumis en 2017), une étude complémentaire illustrant la possibilité d'utiliser la mesure de probabilité de connectivité pour l'analyse connectomique du cortex cérébral, l'application de la méthodologie dans une étude sur les illusions et hallucinations auditives, et enfin les cartes temps-fréquence qui ont permis une caractérisation fonctionnelle des régions anatomiques à partir de réponses locales à la stimulation (article en préparation en 2017). Les études sont reproduites dans leur ensemble, sous forme d'articles en anglais, à l'exception de la bibliographie de chacune qui est incluse dans la bibliographie globale. La numérotation des figures des indépendante pour chaque étude.

## CHAPITRE I. DEVELOPPEMENT DE METHODES

### I.A. DETECTION AUTOMATIQUE DES MAUVAIS CANAUX EN EEG INTRACRANIEN (iEEG) AVEC UN MODELE D'APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE

L'identification des mauvais canaux, soit les canaux enregistrant un signal aberrant, d'origine non physiologique, se fait traditionnellement de manière visuelle par des experts. Pour optimiser les temps de traitement des données et dans l'optique d'inclure plusieurs centaines de patients dans les analyses de groupe, nous avons développé une méthode d'identification automatique.

Le modèle, basé sur un classificateur par apprentissage automatique, utilise des propriétés des signaux iEEG. C'est l'utilisation combinée de 7 propriétés qui permet d'identifier les différents types de mauvais canaux (électrodes déconnectées, mauvais contacts, contacts avec un haut niveau de bruit). La performance de la méthode a été testée sur les données de différents centres, acquises avec des paramètres d'enregistrement différents. Elle augmente avec le nombre de patients traités, qui sont au fur et à mesure inclus dans la base de données d'entraînement, et est très satisfaisante (>99.5% de bonne prédiction) à partir d'une centaine de patients.

La bonne identification de ces mauvais canaux est à la fois importante pour éviter les faux négatifs, qui incluraient dans notre étude des données erronées, mais aussi les faux positifs qui auraient un impact sur l'analyse de groupe en termes d'échantillonnage spatial, qui est précisément l'intérêt de notre analyse « big data ». Cette technique a été intégrée dans notre pipeline de prétraitement (voire Méthodes, partie I.A.2) et, même si elle fait toujours l'objet d'une vérification visuelle dans notre pipeline de traitement, elle permet d'homogénéiser l'identification des mauvais canaux entre les données des différents centres et les potentiels différents experts faisant la vérification. Ce type de techniques est amené à se répandre dans l'étude de données cliniques, où l'expertise humaine peut être modélisée par des algorithmes d'apprentissage automatique pour éviter un travail répétitif et traiter un nombre croissant de données.



L'article a été accepté dans *Clinical Neurophysiology* sous la forme suivante :

## **Automatic bad channel detection in intracranial electroencephalographic recordings using ensemble machine learning**

Viateur Tuyisenge<sup>a,b</sup>, Lena Trebaul<sup>a,b</sup>, Manik Bhattacharjee<sup>a,b</sup>, Blandine Chanteloup-Forêt<sup>a,b</sup>, Carole Saubat-Guigui<sup>a,b</sup>, Ioana Mîndruță<sup>c,d</sup>, Sylvain Rheims<sup>e,f,g</sup>, Louis Maillard<sup>h,i,j</sup>, Philippe Kahane<sup>a,b,k</sup>, Delphine Taussig<sup>l</sup>, Olivier David<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences, GIN, F-38000 Grenoble, France

<sup>b</sup> Inserm, U1216, F-38000 Grenoble, France

<sup>c</sup> Neurology Department, University Emergency Hospital, Bucharest, Romania

<sup>d</sup> Neurology Department, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

<sup>e</sup> Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

<sup>f</sup> Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U1028, CNRS UMR 5292, Lyon, France

<sup>g</sup> Epilepsy Institute (IDEE), Lyon, France

<sup>h</sup> Research Center for Automatic Control (CRAN), University of Lorraine, CNRS, UMR 7039, Vandoeuvre, France

<sup>i</sup> Department of Neurology, Central University Hospital, CHU de Nancy, Nancy, France

<sup>j</sup> Medical Faculty, University of Lorraine, Nancy, France

<sup>k</sup> Laboratory of Neurophysiopathology of Epilepsy, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes, Grenoble, France

<sup>l</sup> Department of Pediatric Neurosurgery, Fondation Rothschild, F-75940 Paris, France

\* Corresponding author:

Olivier David – Grenoble Institut des Neurosciences – Chemin Fortuné Ferrini – Bât  
EJ Safra, 38700 La Tronche, France

Email: [Olivier.David@inserm.fr](mailto:Olivier.David@inserm.fr) Tel: +33 4 56 52 05 86 Fax: +33 4 56 52 05 98

## **Acknowledgements**

The research leading to these results has received funding from the European Research Council under the European Union's Seventh Framework Programme (FP/2007-2013) / ERC Grant Agreement n. 616268 F-TRACT. This work was also funded by Romanian UEFISCDI Grant PN-II-ID-PCE-2011-3-0240, and by a Grenoble-Alpes University Hospital grant (DRCI 1325, EPISTIM study).

## **Conflict of interest statement**

None of the authors have potential conflicts of interest to be disclosed.

## **Contributors**

VT: Developed the methods, processed the data, wrote the report

LT: Developed the database and pre-processed the data

MB, BCF: Developed the database

CSB: Pre-processed the data

IM, SR, LM, PK, DT: Recorded the data

OD: Designed the study, developed the methods and wrote the report

## Abstract

*Objective:* Intracranial electroencephalographic (iEEG) recordings contain “bad channels”, which show non-neuronal signals. Here, we developed a new method that automatically detects iEEG bad channels using machine learning of seven signal features.

*Methods:* The features quantified signals’ variance, spatial-temporal correlation and nonlinear properties. Because the number of bad channels is usually much lower than the number of good channels, we implemented an ensemble bagging classifier known to be optimal in terms of stability and predictive accuracy for datasets with imbalanced class distributions. This method was applied on stereo-electroencephalographic (SEEG) signals recording during low frequency stimulations performed in 206 patients from 5 clinical centers.

*Results:* We found that the classification accuracy was extremely good: It increased with the number of subjects used to train the classifier and reached a plateau at 99.77% for 110 subjects. The classification performance was thus not impacted by the multicentric nature of data.

*Conclusions:* The proposed method to automatically detect bad channels demonstrated convincing results and can be envisaged to be used on larger datasets for automatic quality control of iEEG data.

*Significance:* This is the first method proposed to classify bad channels in iEEG and should allow the improvement of the data selection when reviewing iEEG signals.

**Keywords:** intracranial EEG, stereo-EEG; bad channels; feature extraction; ensemble bagging; machine learning

**Abbreviations:**

DES: direct electrical stimulation

ECoG: electrocorticography

EEG: electroencephalography

iEEG: intracranial electroencephalography

SEEG: stereo-electroencephalography

**Highlights**

- We propose a method that detects automatically bad channels from intracranial EEG (iEEG) datasets.
- It computes iEEG features specific to bad channels and uses an ensemble bagging classifier.
- The bad channel classification accuracy was demonstrated to be excellent on a large data sample.

## 1. Introduction

Intracranial electroencephalographic (iEEG) recordings, either from depth electrodes (stereo-electroencephalography, SEEG) (Kahane and Dubeau 2014) or from subdural grids and strips (electrocorticography, ECoG) (Sánchez Fernández and Loddenkemper, 2013), are used to localize the epileptogenic zone in some patients with drug-resistant focal epilepsy where other non-invasive measures are limited. These techniques provide with exceptional data for studying brain dynamics in correlation with pathophysiological and cognitive processes. Particularly, they allow to assess connectivity of the human brain by measuring intracranial responses to direct electrical stimulations (DES) (David et al., 2010; Keller et al., 2014a; Selimbeyoglu and Parvizi, 2010). In clinical routine, DES of the cortex in a given region is performed with the help of a bipolar derivation of two adjacent electrodes and electrophysiological responses are recorded with the other electrodes, using either ECoG or SEEG. The signals recorded on the two electrodes of stimulation become automatically noisy because the inputs of the amplifier are no longer measuring brain signals.

iEEG recordings thus come with non-neuronal signals from disconnected electrodes during the stimulation procedures, but also with sensors malfunctioning or other parasitic electrical activity picked up by iEEG amplifier and current drift. The channels showing these aberrant signals are classically identified as “bad channels”, after visual inspection by experts. Since bad channels can spoil the quantitative analysis and interpretation of iEEG signals, it is necessary, especially for long recordings, to develop methods that automatically detect them. Several methods have been proposed to address this challenging task for scalp electroencephalographic (EEG) signals (Alotaiby et al., 2015; Lawhern et al., 2013; Mognon et al., 2011; Mur et al., 2016; Nolan et al., 2010; Shoker et al., 2005). Most often, bad channel detection methods build upon the high spatial correlation of EEG signals and thus predict the value of each channel at each time point from the activity of all other channels at the corresponding time points. A given channel can be considered as bad if it does not correlate with other channels in its neighborhood for a certain threshold. Unfortunately, this assumption is not valid in the case for iEEG signals, where the spatial correlation is much smaller (Nolan et al. 2010).

Despite the great progress made in the literature to automatically detect various types of artifacts from EEG signals, there is still a lack of techniques that specifically handle the problem of bad channels in iEEG data, as to our knowledge no automated method has been published. In practice, the user has to navigate across all stimulation channels to visually identify the bad ones, which has a number of constraints. First of all, this procedure requires a certain level of expertise in iEEG reviewing. Second, this is a tiresome work and it needs a lot of processing time

especially for large datasets. Third, it has a poor degree of reproducibility due to intra- and inter-expert variability.

To solve those issues, we propose here a methodological approach that automatically identifies the bad channels from iEEG recordings using ensemble bagging machine learning. This approach includes feature extraction from iEEG signals, training the classifier algorithms and bad channel prediction step. We take the example of SEEG data recorded during DES and used to compute cortico-cortical evoked potentials (David et al. 2013) as we are developing a large multicentric database of such data (f-tract.eu). The method developed here consisted of quantifying several features related to the presence of artifacts from a large number of SEEG files containing DES data. Visual inspection of these data by a SEEG expert allowed to classify the channels as bad or good. From this visual classification, an ensemble bagging classifier was trained and specificity and sensitivity of the machine learning method was quantified using data resampling.

## **2. Methods**

### **2.1. Clinical procedure and data acquisition**

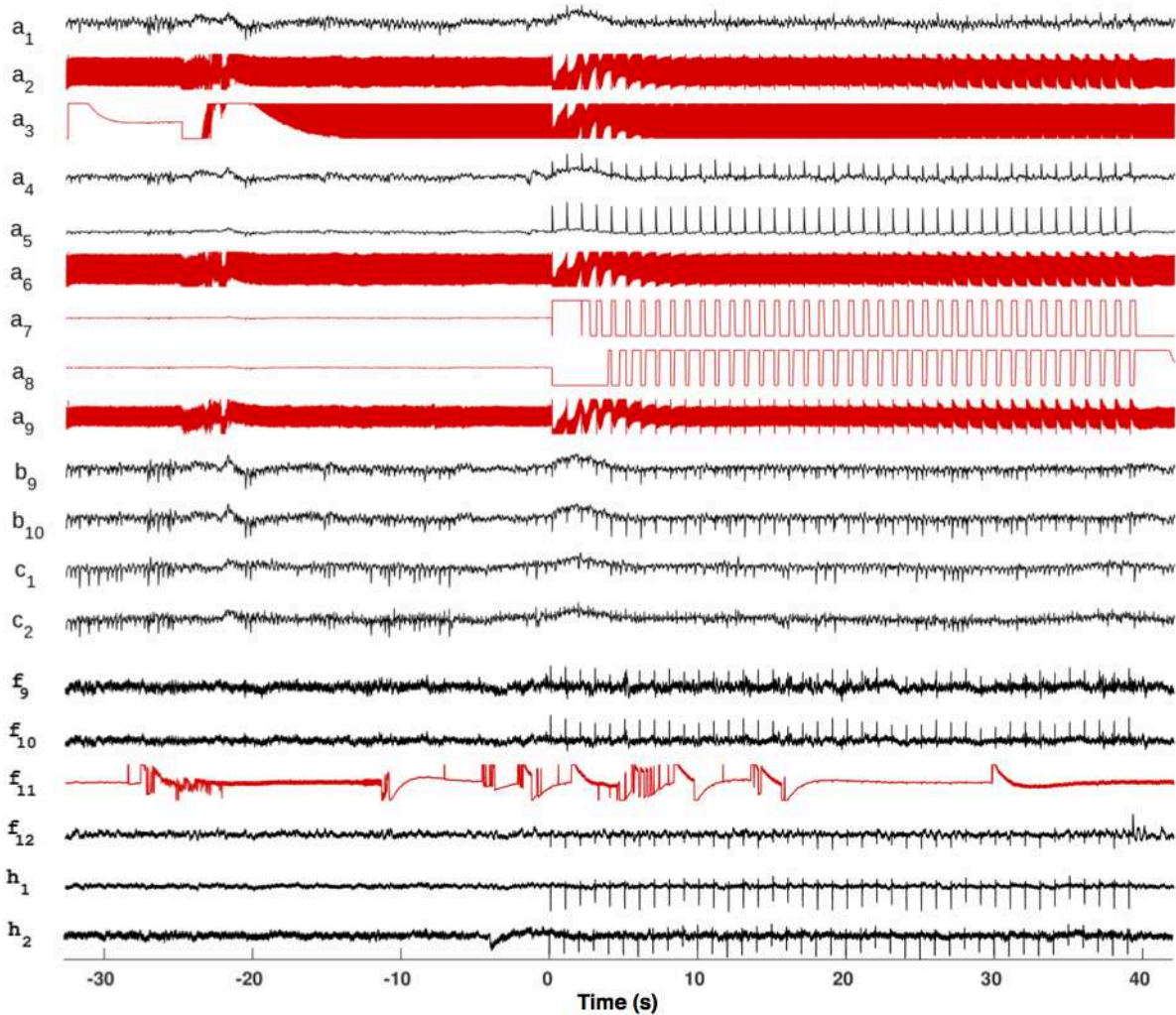
Epileptic patients (n = 206) included in this study have been recorded by five epilepsy surgery units (Grenoble University Hospital – GRE: n=67; Nancy University Hospital – NAN: n=32; Lyon University Hospital – LYO: n=11; Paris Rothschild Foundation – ROT: n=97; Bucharest University Hospital – BUC: n=3). These patients underwent SEEG recordings and stimulations as part of the presurgical evaluation of their drug-resistant epilepsy, in addition to more standard exams (high resolution structural MRI, video-EEG monitoring, neuropsychological testing). SEEG recordings and DES at 1 Hz were performed according to the routine procedure used at each clinical center to better delineate the brain areas to be resected. All the patients gave their written informed consent for their data to be used by the research protocol F-TRACT (INSERM IRB 14-140).

Eight to 17 semi-rigid intracerebral electrodes were implanted per patient, unilaterally or bilaterally, in various cortical areas depending on the suspected origin of seizures. Each electrode was 0.8 mm in diameter and included 5, 10, 15 or 18 leads 2 mm in length, 1.5 mm apart (Dixi Medical, Besançon, France), depending on the target region. SEEG recordings were performed using a video-EEG monitoring system that allowed for simultaneously recording up to 256 monopolar contacts, so that a large range of mesial and cortical areas, as well as fissural cortices, was sampled for each patient. The sampling rate was either 256, 512, 1024 or 4096 Hz. One Hz stimulations (pulse width: 1 to 3 ms) were delivered using a constant current

rectangular pulse generator, and were applied between contiguous contacts at various levels of the electrode axis, using stepwise increasing intensities up to 4 mA or until clinical subjective or objective responses or after-discharges were obtained. Each stimulation run lasted 40 seconds or less, depending on the type of the induced clinical response. Data were acquired using a referential montage with the reference electrode chosen in the white matter. A different file was created for each stimulation run, using up to 40 seconds of baseline before the start of stimulations (and less if the previous stimulation run ended less than 40 seconds before) and finishing 3 seconds after the last stimulation pulse. A total number of 10.576 files corresponded to the 206 patients (on average,  $51 \pm 49$  files/patient). A monopolar montage as recorded was used to detect bad channels visually and automatically.

## **2.2. Visual description of bad channels**

Bad channels were determined by experts using visual inspections of all stimulation files. Given a stimulation artifact present in a channel recording, different bad channel types could be identified. The Figure 1 shows an example where one can observe: (i) channels disconnected from the EEG amplifier (channels a7 and a8); (ii) channels with line noise (channels a2, a3, a6 and a9); (iii) channels with sharp transients due to bad electrical contacts (channel f11).



**Figure 1.** Typical SEEG recording during DES with different observed types of bad channels (in red): (i) channels disconnected from the EEG amplifier (channels a7 and a8); (ii) channels with line noise (channels a2, a3, a6 and a9); (iii) channels with sharp transients due to bad electrical contact (channel f11).

### 2.3. Feature extraction

The computer-assisted approach required a certain number of features to classify bad channels. Here, we selected seven features already used in the literature to remove artifacts from EEG data (Shoker et al. 2005; Nolan et al. 2010; Mognon et al. 2011; Lawhern et al. 2013) that can also be applied to SEEG recordings for detecting bad channels.

- i. *Correlation coefficient:* Due to the limited spatial resolution of iEEG, a subset of local electrodes measure spatially correlated brain activity. Therefore, a channel with a low correlation of its activity with the one of its neighbors has an increased likelihood to be bad. The first feature is thus the mean of each channel's correlation coefficients with its neighboring



channels, considered to be on the same electrode shaft, at a maximal distance of 5 contacts. The mean correlation coefficient  $\mu_{Cor}^i$  for a given channel  $X_i$  was computed as follows:

$$\mu_{Cor}^i = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Cor(X_i, X_j) \quad (1)$$

where  $Cor(X_i, X_j)$  is the Pearson correlation coefficient between channel  $X_i$  and  $X_j$ , and  $n$  the number of channels in the neighborhood of  $X_i$  (Nolan et al. 2010; Mognon et al. 2011).

- ii. *Variance*: A channel with a higher variance with respect to its neighboring channels has also a higher probability to belong to the bad channel class, under the assumption that artefacts add variance to the recorded signals. This feature was also taken into consideration for classification purpose. For this, we computed a normalized channel variance  $\sigma_i'^2$  as follows:

$$\sigma_i'^2 = \frac{\sigma_i^2}{\tilde{\sigma}^2} \quad (2)$$

where  $\sigma_i^2$  is the variance for channel  $X_i$  and  $\tilde{\sigma}^2$  represents the median of the variances of neighboring channels (Shoker et al. 2005).

- iii. *Deviation*: The electrical drift during SEEG recordings can reflect bad channels in terms of electrical impedance. The deviation of the mean amplitude for a given channel from the mean amplitude of its neighboring channels can reveal such behavior. It was computed with the following formula:

$$\Delta_A^i = \mu_A^i - \mu_A \quad (3)$$

where  $\Delta_A^i$  and  $\mu_A^i$  are respectively the deviation and mean amplitude of channel  $i$ .  $\mu_A$  is the mean of neighboring channels' amplitudes (Nolan et al. 2010).

- iv. *Amplitude*: The movement of electrodes modulates the impedance between the contact and the electrodes, which consequently affects the electrode voltage offset. This offset change contaminates the channel signal, and can be identified by its high amplitude. To detect this contamination, we computed the amplitude range normalized by the median of local channels' amplitudes  $\tilde{A}$  (Shoker et al. 2005):

$$A_i' = \frac{\max_i X_i - \min_i X_i}{\tilde{A}} \quad (4)$$

- v. *Gradient*: The gradient parameter was used to detect high-frequency activity in a channel. For this, we computed the mean gradient of channels using the following formula:

$$\mu_G^i = \frac{\mu_G^i}{\tilde{\mu}_G} \quad (5)$$

where  $\mu_G^i$  is a normalized mean gradient of channel  $i$  and  $\tilde{\mu}_G$  is the median gradient across neighboring channels (Nolan et al. 2010; Mognon et al. 2011).

- vi. *Hurst exponent*: The Hurst exponent  $H$  is used as a measure of long-range dependence of time series (Nolan et al. 2010). Typically, EEG recordings have values of  $H \approx 0.7$ , and channels that deviate from this number are

more likely to be artifacted. In the same line, the Hurst exponent can be applied to detect SEEG bad channels. Given a channel  $X$  of length  $n$  and mean amplitude  $\mu_A$ , this parameter is computed using the algorithm 1.

- vii. *Kurtosis*: An activity may appear in a single channel and none otherwise. This is reflected by a high kurtosis value in the spatial data, as kurtosis measures the peakedness of data (Mognon et al. 2011).

Note that all feature extraction scripts have been implemented using a commercial software package (MATLAB 9.0, The MathWorksInc.,Natick, MA, R2016a).

+++++

- 1: Calculate the mean amplitude  $\mu_A$  of channel:  $\mu_A = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$
- 2: Create a mean centered channel:  $Y_t = X_t - \mu_A$  for  $t = 1, 2, \dots, n$
- 3: Compute the cumulative channel deviation  $Z_t$ :  $Z_t = \sum_{i=1}^t Y_i$  for  $t = 1, 2, \dots, n$
- 4: Compute the channel amplitude range  $R_n$  :  $R_n = \max_{i \in [1, n]}(Z_i) - \min_{i \in [1, n]}(Z_i)$
- 5: Compute the standard deviation  $\sigma_n$ :  $\sigma_n = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (X_i - \mu_A)^2}$
- 6: The Hurst exponent  $H$  is given by the following equation:  $H = \log\left(\frac{R_n}{\sigma_n}\right)^{1/2}$

+++++

**Algorithm 1.** Calculation of Hurst exponent.

**2.4. Choice of classification model**

*A priori*, the datasets have imbalanced class distributions because the number of bad channels is much lower than the number of channels that belong to the class of good channels. Furthermore, the class of bad channels is the class of interest as far as the learning task is concerned. In this case, standard classifier learning algorithms, such as support vector machine, logistic regression, linear discriminative analysis, K-nearest neighbors, have a bias toward the class with greater number of instances (here, the class of good channels) (Galar et al. 2012). In general, the rules that correctly predict those instances are positively weighted in favor of the accuracy metric, whereas the specific rules that predict instances from the minority class (bad channels) are usually ignored, being considered as noise. In such a way, bad channels are more often misclassified than good channels (Galar et al. 2012).

Here, we used an ensemble classifier approach to cope with the problem of the class imbalance (Dietterich, 2000). The basic idea of the ensemble methodology is to construct several classifiers from the original data and then to aggregate their predictions when unknown instances are presented. This approach is inspired from the human natural behavior that tends to seek several opinions before making any important decision. Its objective is to try to get the best performance of single classifiers by inducing several classifiers and combining them to obtain a new classifier that outperforms every one of them. The main motivation for the combination of classifiers in redundant ensembles is to improve their generalization ability: each classifier is known to make errors, but since they are different (for instance, they have been trained on different datasets or they have different behaviors over different part of the input space), misclassified examples are not necessarily the same. Ensemble based classifiers usually refer to the combination of classifiers that are minor variants of the same base classifier, which can be categorized in the broader concept of multiple classifier systems (Dietterich 2000; Galar et al. 2012).

## 2.5. Model training and class prediction

We have chosen an ensemble bagging model because of its specific ability to improve classification in terms of stability and predictive accuracy. It also reduces the variance of the classification and helps to avoid overfitting (Galar et al., 2012). The ensemble model used here was implemented in a commercial software package (MATLAB 9.0, The MathWorks Inc., Natick, MA, R2016a). We trained the bagging model using channel features from SEEG datasets, where bad channels were previously labeled by experts. As input, this algorithm took an array of data: channels in rows  $\times$  8 columns (the first 7 feature columns and the last column for class labels). After training of the classification model, the user can use the trained model that was produced to classify new SEEG datasets. The input of the trained model is of the same form as the training dataset (table or matrix) and the trained model returns predictions.

## 2.6. Classification accuracy

The classification performance was assessed using the accuracy rate  $Acc$ :

$$Acc = \frac{TP+TN}{TP+FN+FP+TN} \quad (6)$$

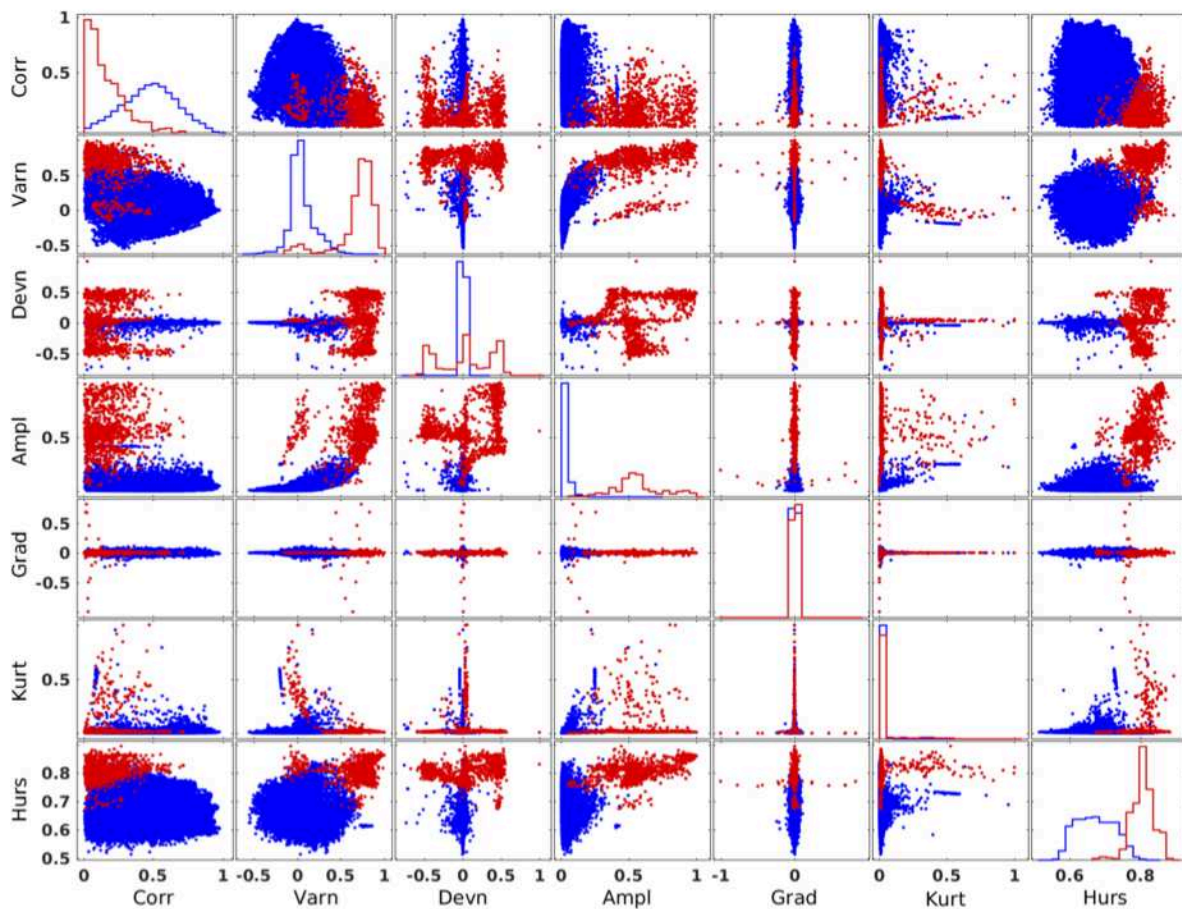
where  $TP$  (true positive) is the number of positives instances correctly classified and  $TN$  (true negative), the number of negative instances correctly classified.  $FP$  (false positive) is the number of number of negative instances misclassified and  $FN$  (false negative), the number of positive instances misclassified.

We evaluated the number of subjects required to obtain a stable classification accuracy. To that end, we trained and tested the classification model with sets of subjects of different sizes (from 10 to 200 subjects for the training set, with a regular step of 10 subjects) randomly chosen among the 206 subjects. For each size of the training datasets, the accuracy rate of classification was computed 19 times.

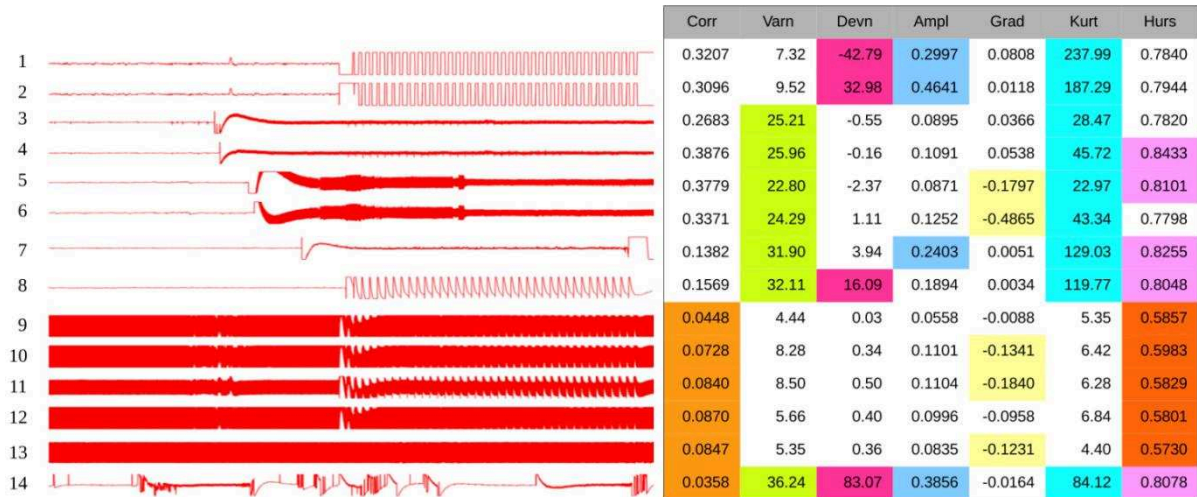
### **3. Results**

#### **3.1. Extracted features**

Figure 2 shows channel features extracted from 466 SEEG stimulations of 10 subjects where the two classes (good channels in blue and bad channels in red) can be visually discriminated. Using these features, ensemble bagging was able to detect different types of SEEG bad channels as depicted in Figure 3.



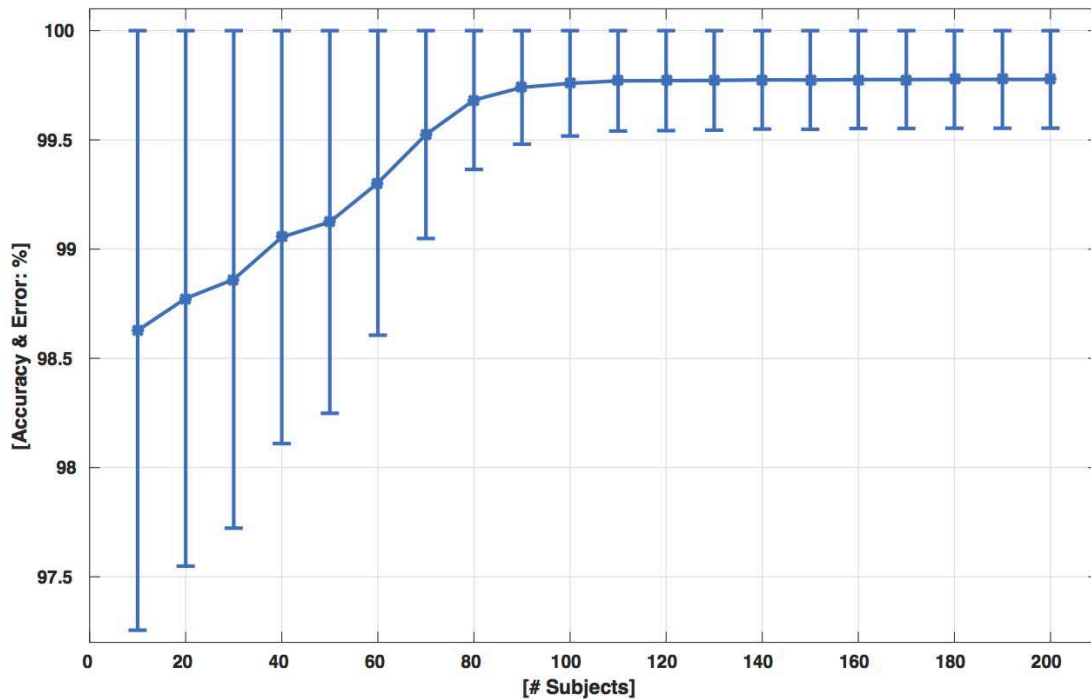
**Figure 2.** Channels features from 466 SEEG stimulations of 10 subjects. The two channel classes (good channels in blue; bad channels in red) are shown for each pair of features. Features (see Methods section) are: Correlation (Corr); Variance (Varn); Deviation (Devn); Amplitude (Ampl); Gradient (Grad); Kurtosis (Kurt); Hurst exponent (Hurs). Except for Hurs, the amplitude of features was normalized for visualization purpose.



**Figure 3.** Examples of types of bad channels detected and their respective features: stimulation channels (1:8); channels corrupted by line noise (9:13); channels with intermittent electrical contact (14). The ensemble bagging model combines the most discriminating channel features (some examples of discriminative features for bad channels are highlighted by colors) and make valid prediction.

### 3.2. Classification accuracy

Figure 4 shows the classification accuracy as a function of the number of subjects used in the training set. With 10 subjects only, the classification accuracy was on average as high as 98.63%. It then increased linearly and reached a plateau at 99.77% for 110 subjects. When more subjects were added to the training set, the accuracy remains unchanged. Therefore, the classification model could be considered as stable and readily usable for any new dataset from there on, with excellent precision. With such high values of classification accuracy, one could anticipate that the classification was robust according to the origin of the data. We explicitly tested this prediction by classifying data coming from centers that were not including in the training dataset. For a training dataset composed of 110 patients, the classification accuracy of the data from each center was very high (BUC: 99.7%; GRE: 99.6%; LYO: 99.6%; NAN: 99.5%; ROT: 99.8%).



**Figure 4.** Bad channel detection accuracy and error with ensemble bagging model, as a function of the number of subjects used for the training datasets of the model.

### 3.3. Most discriminative features selection

We evaluated the classification ability of each candidate feature to find the most discriminative among others. To achieve this goal, we have used filter methods (Kohavi 1997) which rely on general characteristics of the data to evaluate and assess the merits of features without involving the chosen learning algorithm. Under the assumption of no interaction between features, we applied the t-test on each feature and compare p-value for each feature as a measure of how effective it is at separating bad and good channel groups (Corr:  $p < 0.0001$ ; Varn:  $< 0.0001$ ; Devn: 0.0103; Ampl:  $< 0.0001$ ; Grad: 0.2306; Kurt:  $< 0.0001$ ; Hurs: 0.0078). The computed p-values of all features indicate that all features were discriminative except Grad.

## 4. Discussion

In this paper, an automatic method for the detection of bad channels in iEEG datasets was proposed. It was applied to multicentric large datasets that contained bad channels as found in standard continuous recordings, but also disconnected channels during direct electrical stimulations. The main property of the method is the use of different features and ensemble bagging classifier not only to identify the bad channels but also to cope with datasets with imbalanced class distributions. The results demonstrate a very good accuracy rate (99.77%) and stable classification performances with a training set of about 100 patients and a test set of similar size.

To the best of our knowledge, this report is the first to investigate the possibility to automatically detect bad channels from iEEG data. The methods chosen used up-to-date classification methods from features of interest that were inspired from the methods already developed for scalp EEG (Shoker et al. 2005; Nolan et al. 2010; Mognon et al. 2011; Lawhern et al. 2013). In the implementation of the model for iEEG data as compared to scalp EEG, less emphasis was put on the spatial smoothness of the data as iEEG shows weaker spatial covariance. Different features, *i.e.* Hurst and Devn, were introduced to be sensitive to highly nonlinear signals. However, it should be noted that the presence of the artifact of stimulations in both good and bad channels did not limit the accuracy of the classifier.

Our goal was to develop a method able to deal with data from multiple centers, acquired under different conditions and parameters. We addressed this objective by computing features that are relatively independent of the sampling rate, *i.e.* that do not rely in temporal derivatives and frequency contents. By testing the accuracy rate for the patients coming from the different centers, we did not find any significant difference between the centers. This suggests that the classifier can be applied with good confidence to new iEEG datasets coming from different origins.

The proposed method has no profound limitation, except that a training data set has to be prepared by visual inspection of experts. This may be difficult and cumbersome to achieve, but once it is done, the classification model is very easy to use and allows fast classification of channels. One of the advantages of the approach is that the model can be easily incremented with new data in the training set for a larger repertoire of artifacts. This technical note reports early advances of the F-TRACT project ([f-tract.eu](http://f-tract.eu)) for which we collect a large database of cortical stimulations and where an automatic classification of bad channels was required. We thus quantified the accuracy of the methods with the data of the 206 first patients ready to be processed. For the forthcoming patients, the outcome of the model will be systematically controlled visually as part of our quality control procedures. In case of false positive or false negative classification, we will update the classification model. The model is available in open access and will be regularly updated on the F-TRACT webpage ([f-tract.eu](http://f-tract.eu)).



## I.B. CORRECTION DE L'ARTEFACT DE STIMULATION POUR L'ESTIMATION DE POTENTIELS EVOQUES CORTICO-CORTICAUX PRECOCES

L'ensemble des études exploitant les PECC se contentaient jusqu'à présent, soit d'exclure les premières millisecondes suivant la stimulation des analyses, soit de considérer qu'alterner la polarité du pulse en fonction des stimulations revenait à supprimer l'artefact par moyennage (Matsumoto et al., 2004). Cependant, comme il est vraisemblable d'observer des réponses précoces (voire Introduction, Chapitre II, partie C.2), que nous ne contrôlons pas les paradigmes de stimulation des différents centres et que leurs paramètres de stimulation et d'enregistrement varient, nous avons développé une nouvelle méthode nous permettant de considérer l'ensemble du signal à partir du moment de stimulation. Il était d'autant plus utile d'utiliser une nouvelle méthode que la forme de l'artefact est variable en fonction des canaux et des pulses (à cause de la fréquence d'échantillonnage), variabilité qui n'est pas prise en compte par des méthodes de correction simples.

La méthode utilisée est basée sur une simple modélisation de l'interface électrode/tissu et de son effet sur un pulse du courant rectangulaire. Cette modélisation correspond bien aux observations faites sur nos enregistrements et prend en compte la variabilité des formes d'artefact possibles. Elle a été validée sur des signaux modélisés de manière à quantifier son efficacité, et appliquée à des enregistrements cliniques. Son efficacité sur différents paramètres de stimulation (mono- ou biphasique, durée de pulse entre 1 et 3 ms) et d'enregistrement (fréquence d'échantillonnage entre 256 Hz et 4 kHz) a pu être testée, notamment grâce à des enregistrements faits avec une fréquence d'échantillonnage exceptionnellement élevée de 4 kHz, enregistrés chez un de nos centres cliniques collaborateur (l'hôpital de Bucarest).

Les résultats sur les simulations ont montré que la performance de la méthode était d'autant meilleure que l'on visualisait bien l'artefact, donc pour une fréquence d'échantillonnage et une durée de pulses de stimulation élevées. Son efficacité a cependant été aussi prouvée dans les cas où la forme de l'artefact était moins nette, pour une fréquence d'échantillonnage supérieure à 256 Hz. Son application sur des enregistrements cliniques a montré des cas dans lesquels on pouvait identifier des réponses précoces qui n'auraient pas été détectées si les premières millisecondes du signal avaient été exclues des analyses.

Cette méthode a été intégrée au pipeline de prétraitement des données (voir Méthodes, I.B.1.b) et appliquée sur les patients de tous les centres. Les fréquences d'échantillonnage de nos données sont généralement 512 ou 1024 Hz, 256 Hz correspondant à de rares enregistrements anciens. Sur ceux-ci, nous ne serons vraisemblablement pas en mesure d'estimer les réponses les plus précoces. Sur l'ensemble du reste, cependant, nous pouvons estimer des réponses avant 10 ms

après l'instant de stimulation et les inclure dans l'atlas. Cela permet une meilleure estimation de la probabilité de connexion et des latences de réponse. De plus, les cartes temps-fréquence, de résolution temporelle inférieure à celle des signaux originaux, ne seront plus contaminées par la large déflexion de l'artefact.

L'article a été publié dans Journal of Neuroscience Methods en 2016, sous la forme suivante :

## **Stimulation artifact correction method for estimation of early cortico-cortical evoked potentials**

Lena Trebaul<sup>a,b</sup>, David Rudrauf<sup>a,b</sup>, Anne-Sophie Job<sup>b,c</sup>, Mihai Dragos Malii<sup>d</sup>, Irina Popa<sup>d</sup>, Andrei Barborica<sup>e,f</sup>, Lorella Minotti<sup>b,c</sup>, Ioana Mîndruță<sup>d,h</sup>, Philippe Kahane<sup>b,c</sup>, Olivier David<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> EA 4617 Fonctions Cérébrales et Neuromodulation, Grenoble Institut des Neurosciences, Université Grenoble-Alpes, Grenoble, France

<sup>b</sup> U836 Inserm, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France

<sup>c</sup> Laboratoire de Neurophysiopathologie de l'Epilepsie, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes, Grenoble, France

<sup>d</sup> Neurology Department, University Emergency Hospital, Bucharest, Romania

<sup>e</sup> Physics Department, University of Bucharest, Bucharest, Romania

<sup>f</sup>FHC Inc, Bowdoin ME, USA

<sup>h</sup> Neurology Department, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

\* Corresponding author:

Olivier David, PhD

Grenoble Institut des Neurosciences – Chemin Fortuné Ferrini – Bât EJ Safra – CHU Grenoble-Alpes -,38700 La Tronche, France

Email:[Olivier.David@inserm.fr](mailto:Olivier.David@inserm.fr)

Tel: +33 4 56 52 05 86

Fax: +33 4 56 52 05 98

## Abstract

Effective connectivity can be explored using direct electrical stimulations in patients suffering from drug-resistant focal epilepsies and investigated with intracranial electrodes. Responses to brief electrical pulses mimic the physiological propagation of signals within the human brain and manifest as cortico-cortical evoked potentials (CCEP). The first component of the CCEP is believed to reflect direct connectivity with the stimulated region but the stimulation artifact, a sharp deflection occurring during a few milliseconds, frequently contaminates it. In order to recover the characteristics (amplitude, latency) of early CCEP responses, we developed an artifact correction method based on electrical modelling of the electrode-tissue interface. Our approach is able to make the distinction between the physiological responses time-locked to the stimulation pulses, which can be confounded with stimulation artifacts, and the non-physiological component. We tested the correction on simulated CCEP data in order to quantify its efficiency for different stimulation and recording parameters and compared it to a correction based on the subtraction of the averaged artifact. We demonstrated the efficiency of the new correction method on simulations of single trial recordings for early responses contaminated with the stimulation artifact. The results highlight the importance of sampling frequency for an accurate analysis of CCEP. We then applied the approach to experimental data, which on visual analysis appeared artifact-free and featured early responses. This new correction method of stimulation artifact will enable investigators to better analyze early CCEP components and infer direct effective connectivity in future CCEP studies.

## Highlights

- New method for stimulation artifact removal from cortico-cortical evoked potentials
- The method is based on electrical modeling of tissue-electrode interface
- It allows disambiguation of time-locked physiological responses and artifacts
- Method validation is based on synthetic and experimental data

## 1. Introduction

Brain processing relies on interactions between systems and thus on anatomical connectivity and local dynamics. In neuroimaging and electrophysiology, we often estimate these interactions using purely observational measures of “functional connectivity”, *i.e.* the correlation of activity between brain regions, or using other more sophisticated statistical estimators of interactions (e.g. Granger Causality). Investigators generally rely on non-invasive neuroimaging techniques, ranging from functional magnetic resonance imaging (Marrelec et al., 2006, Lang et

al., 2012) to magnetoencephalography/electroencephalography (David et al., 2006). Unfortunately, none of these approaches can reliably quantify the direction and chronometry of the interactions. New approaches are warranted that would enable investigators to measure more directly effective connectivity, *i.e.* the average weight or gain of transmission between regions across anatomical pathways, with acceptable spatial resolution and adequate temporal resolutions, based on invasive techniques using intracranial electrodes (David et al, 2013).

Epileptic patients with drug-resistant epilepsy are sometimes implanted for clinical purposes with intracranial electrodes to localize the epileptogenic brain tissue that has to be removed to render the patient seizure-free. Such intracranial studies enable investigators to simultaneously perform stimulation between (adjacent) contacts and recordings over the electrodes to quantify responses, either using electrocorticography (ECoG) (with subdural strips of electrodes along the surface of the parenchyma) or stereo-electroencephalography (SEEG) (with depth electrodes implanted into the parenchyma across the meninges) depending on the cases (Luders, 2008). In some clinical centers, low frequency stimulations are systematically performed (commonly at 1 Hz), mainly in the hope of inducing seizures that resemble spontaneous seizures and identify their sources (David et al., 2008). Each electrical pulse can induce cortico-cortical evoked potentials (CCEP), which reflect the direct or indirect interactions between the stimulated and recording sites. Two major deflections, usually negative and therefore called N1 and N2 (Matsumoto et al, 2004) although they can also be positive, have been reliably reported. Beyond their importance for the basic and clinical study of epileptic networks (David et al., 2010), CCEP have been used to map functional networks, including networks for language (Enatsu et al., 2013; Koubeissi et al., 2012; Matsumoto et al, 2004), motor control (Conner et al., 2011; Enatsu et al., 2013b; Kikuchi et al., 2012; Matsumoto et al., 2012, 2006), and intra- and inter-lobar connectivity (Catenoux et al., 2005; Lacruz et al., 2007); (Entz et al., 2014; Keller et al., 2014a, 2011). The probability of measuring a significant CCEP, the peak amplitude or the latency of the response following stimulation onset have been used as metrics of connectivity.

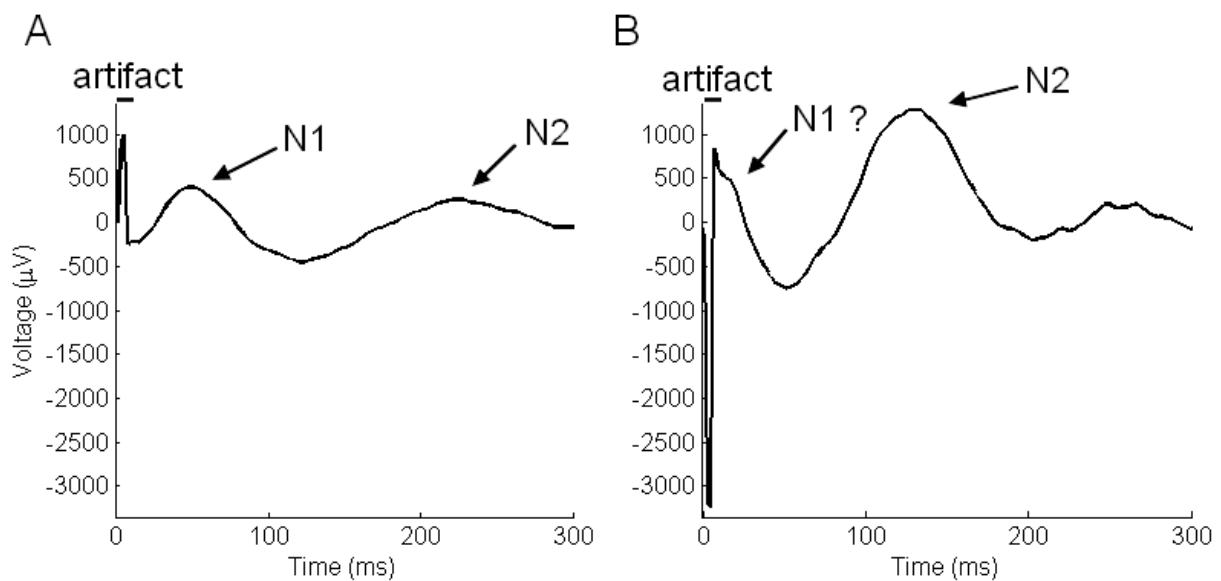
However, the presence of stimulation artifacts complicates the identification of early peaks when they overlap with the artifact. Current-injection induces a sharp deflection contaminating recordings for at least a few milliseconds, typically 1-6 ms nominally with sometimes longer lasting deflections related to capacitive effects (Figure 1). Because the use of ECoG requires a stronger current intensity for effective stimulation than SEEG, in ECoG recordings the signal can further be saturated for 5-10 ms (Keller et al., 2014a) even when the stimulation only lasts 0.5 ms. Alternating the stimulation polarity is a hardware method that is commonly used in CCEP studies in order to reduce, though not eliminate, the artifact amplitude through averaging (Matsumoto et al., 2004).

Because electrical stimulations are part of a clinical routine, either to elicit seizures or to map eloquent cortical areas, the low sampling frequency used (often 256, 512 or 1024 Hz) and the potential lack of synchronization between the recording and stimulating systems make the artifact pattern insufficiently sampled and not reproducible between pulses. Therefore, its correction is challenging and this issue has not been fully addressed in the CCEP literature yet. Past and recent CCEP studies generally exclude 5 to 20 ms of signal after stimulation in order to avoid contamination of the analyses by artifact components altogether (Catenoix et al., 2005; Enatsu et al., 2015; Kubota et al., 2013). In that case, the earliest responses occurring during the first 5-20 ms following direct stimulation (Keller et al., 2014a) are simply ignored and missed. Finding solutions to reliably quantify these early responses in addition to responses with longer latencies is key for the mapping of brain systems' interactions, *e.g.* for distinguishing interactions related to direct versus indirect anatomical connections (David et al., 2013). Recently, we proposed a preliminary solution, which corrected the artifact without excluding the concomitant signal, using local cubic spline interpolation applied across a 8 ms window around the stimulation onset (David et al., 2013). We could reconstruct smooth CCEP responses but, in some cases, the solution introduced a bias in the estimates of early CCEP latencies. Here we introduce a novel and more advanced approach capable of better separating electrophysiological signals from the artifact.

Model-driven correction are commonly used for artifact removal in micro- and macro- electrical stimulation and extracellular micro-electrode array recordings, and mainly refers to methods based on the modelling of the stimulation artifact template, which is then subtracted from the measured traces. Often though, the stimulation artifact template is not derived from an explicit biophysical model but from averaging peri-stimulus waveforms or from models including polynomial or exponential functions, and then removed from the original data by subtraction (Erez et al., 2010; Wagenaar and Potter, 2002). In a recent CCEP study (Mouthaan et al., in press), the approximation of the artifact by an average template was compensated by the use of a Wiener filter, which was applied recursively. The efficiency of a template-based method depends on the pulse-to-pulse variability of the artifact shape, which a low sampling frequency as usual for CCEP data can accentuate. It is thus important to assess the performance of methods based on different recording parameters, notably of sampling frequency. One other important limitation of previous approaches is the inability to distinguish between physiological responses of the tissue that are time-locked to the repetitive stimulation pulses and the purely artifactual component. Using a linear model whose parameters are being tuned for best fit with the data enables allowed us to go around this limitation and to recover the signal during the earliest phases of the stimulation.

In order to constrain the shape of the artifact to a realistic range, we use here a biophysical model of the artifact generation following low frequency (*e.g.* 1 Hz) direct electrical stimulation (DES). This approach uses the principle of template

subtraction based on an electrical model of the electrode-tissue interface and a down-sampling scheme. We generate the set of all possible artifact shapes within a large range of the model parameters and ad hoc sampling frequencies, then identify the best matching template and regress it out from the signal on a single-trial basis. We validate the approach based on simulations and demonstrate its utility on experimental data for different stimulation parameters. We focus especially on the preservation of the first CCEP peak shape, the possibility of extracting its latency and of correcting the signals at the single-trial level (e.g. for the study of CCEP plasticity, David et al., 2008).



**Figure 1.** Examples of CCEP responses without (A) and with (B) overlap between the stimulation artifact and the N1 component of the CCEP (recordings from Grenoble, see section 2.4). Note that the N2 component is usually unaffected by the presence of the artifact.

## 2. Methods

### 2.1. Modelling

#### 2.1.1. Sets of data

We performed simulations in order to compare sets of data with and without stimulation artifacts, with variable amplitudes and latencies of responses. Each set contained 30 channels with a response probability of 50%. The signals were generated at 50 kHz (and then down-sampled at lower frequencies (256, 512, 1064 and 2048 Hz) in order to match experimental data. Each channel  $i$  contained a signal  $D_a^i$  with a 5 s baseline followed by 40 consecutive stimulations at 1 Hz. 20 sets were

analyzed for each parameter (pulse duration and sampling frequency) value. We modeled each stimulation as a sum of three components:

$$D^{i,s} = response + noise$$

$$D_a^{i,s} = D^{i,s} + artifact \quad (1)$$

where  $D_a^{i,s}$  and  $D^{i,s}$  is respectively the response with and without artifact, corresponding to the stimulation  $s$  of the channel  $i$ .  $D_a^{i,s}$  and  $D^{i,s}$  are an  $n * m$  matrix, with  $n$  the number of channels and  $m$  the number of time samples.

The artifact was modelled as described in the next subsection, with shape, amplitude and polarity change across channels. The first response component was represented by a cosine signal, which amplitude was partially proportional to that of the artifact and the latency of the first peak was distributed between 1 and 40 ms. Its shape variations across successive stimulations were set to be small (modulation of the cosine period of less than 10%) for the same channel and much larger across different channels (modulation of the cosine period up to 66% and modulation of its amplitude up to 100%), including possible polarity change, in order to model standard electrophysiological observations. The term of noise corresponded to a Gaussian distribution of values with zero mean and a variance distributed between 1 and 50  $\mu$ V. We adjusted the response amplitude so that it exceeds three times the background level in order to estimate easily the peaks latency.

For performance analysis, we extracted the response latency as the latency of the first peak following stimulation onset. We modeled fast responses with a higher frequency (from 50 to 70 Hz) and distributed their peak latencies between 1 and 20 ms, whereas we modeled slow responses with a lower frequency (less than 50 Hz) and distributed between 20 and 40 ms after stimulation onset. When necessary, we truncated fast responses so that their onset always occurred after the stimulation onset.

### 2.1.2. Artifact

The artifact was modeled as the output of a RC circuit representing the electrode-tissue interface with a bipolar or monopolar square wave  $u_i$  as input (Figure 2). This circuit provides a simple approximation of the behavior of the electrical potential following current injection between two bipolar contacts through brain tissue. The capacitance  $C$  summarizes capacitive effects at the electrode/tissue interface. The resistance  $R$  models passive resistivity of brain tissue. In this model, the recorded signals correspond to the voltage  $u_R$  at the level of the resistance. Electrical equations of the model are:

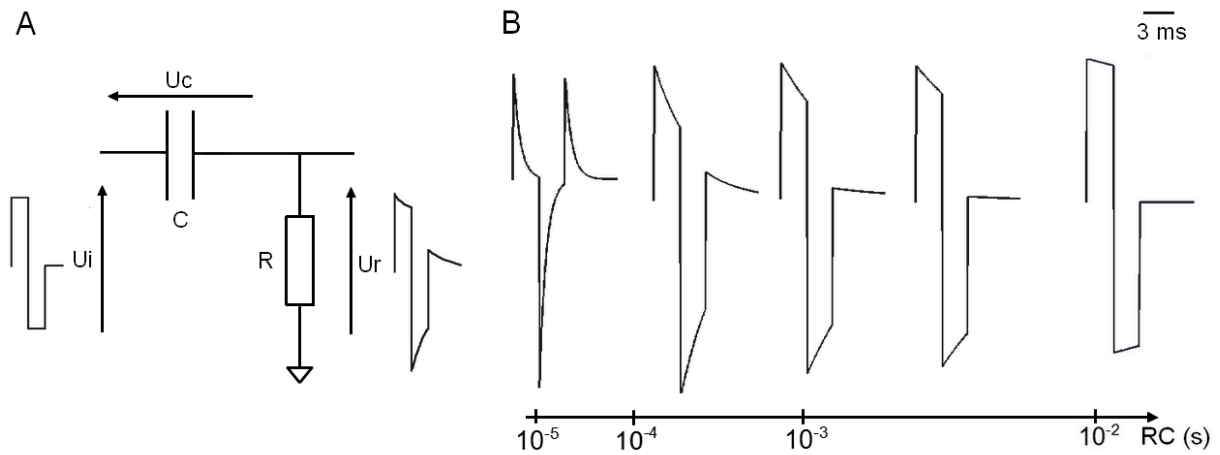


$$\frac{du_c}{dt} = \frac{1}{RC}(u_i - u_c)$$

$$u_R = u_i - u_c$$

$$artifact = u_R \quad (2)$$

We varied the time constant related to RC from  $10^{-5}$  to  $10^{-2}$  in order to sample the range of possible artifact shapes in the data (Figure 2B). According to experimental data, the input  $u_i$  was a square wave, either monophasic or biphasic. The standard biphasic artifact shape was typically comprised of two peaks followed by a small rebound with exponential decay due to capacitive effects.



**Figure 2.** A. Basic electronic circuit modelling the electrode tissue interface. The capacitance  $C$  transformed the square impulse imposed by the stimulator  $u_i$  into a damped signal  $u_r$  actually going into the brain tissue. B. The shape of  $u_r$  depends on the value of the RC product (see Equation (2)). Here are represented artifact shapes corresponding to different RC values for a biphasic artifact recorded at 500 kHz for 3 ms pulses.

## 2.2. Artifact correction

### 2.2.1. Model-based artifact correction

The correction method was based on the electrical model of artifact described above (2.1.2.). It required knowing the nominal characteristics of the injected current: its shape (e.g. mono- versus bi-phasic) and duration (e.g. from 1 to 3 ms in our experimental database). We used the equations (2) of the model of artifact to create

a basis of possible artifact shapes that were ad hoc. From our experience, RC values from  $10^{-6}$  and  $10^{-2}$ s were sufficient to cover all the possible shapes encountered in real data. Simulations were performed at 50 kHz before parametric down-sampling aimed at matching experimental sampling frequencies. The different possible shapes induced by down-sampling were generated by shifting the first sample of the high frequency model recursively and by down-sampling the signal for every shift. These different shapes were stored for every artifact template (i.e. for a given RC value) and compared by linear regression to every artifact detected in simulated or empirical data across a time window of 1.2 times the pulses duration, or corresponding to at least 3 samples. We reasoned that the actual responses are less likely to influence the part of the signal containing the artifact pulses than parts corresponding to the slow decay that can easily be mixed up with an early response. For each RC value, we selected the best fit for each one of the stimulations by minimizing the residual power between the regressed signal and the actual signal. The minimal residual power summed on each stimulation run allows the selection of the RC value corresponding to global best fit for each channel. The corresponding fitted artifacts were removed from the data using linear regression. Finally, we removed remaining frequencies above 90 Hz using a low-pass filter.

### 2.2.2. Average-based artifact correction

We compared our electrical model-driven method with such a simpler method consisting in the subtraction of the average signal around the artifact calculated for every channel as is commonly used to suppress different kinds of artifacts (Erez et al., 2010; Hashimoto et al., 2002). More specifically, the average template was calculated by selecting the signal following stimulation onset for the nominal duration of the expected artifact extended by 1 ms to correct the approximation due to down-sampling, subtracting the value of the first sample (considered as the baseline) and averaging data within this time window across the different stimulations. In the same way as for the other method, we removed remaining frequencies above 90 Hz using a low-pass filter.

## 2.3. Performance metrics

We used two different metrics to evaluate the performance of the correction methods in simulated data for which we knew the ground truth  $D$ . For each corrected data set  $D_c$ , we calculated them for each stimulation  $s$  of each channel  $i$  and then averaged them over the stimulations.

- The *residual power* ( $RPower$ ) is the ratio between the artifactual power remaining after correction and the response power :

$$RPower^i = \text{mean}_t \left( \frac{\text{power}(D_c^{i,s} - D^{i,s})}{\text{power}(D^{i,s})} \right) \quad (3)$$

It was applied from each stimulation onset to 10 ms after, which is the peak latency range considered.

- The *latency bias* ( $LBias$ ) compares first peak latencies for the simulated ( $l$ ) and corrected ( $l_c$ ) responses. The first peak latency corresponds to the latency of the first maximum that is at least two times the standard deviation of the signal.

$$LBias^i = |\text{mean}_t(l_c^{i,s} - l^{i,s})| \quad (4)$$

Where  $l_c^i$  the corrected latency and  $l^i$  the latency expected considering the sampling frequency of the channel  $i$  and the stimulation  $s$ .

Good performance implies minimizing both  $RPower$  and  $LBias$ .

## 2.4. Experimental data

Experimental data were selected from two different clinical centers (Grenoble University Hospital and Bucharest University Emergency Hospital) participating to the research protocol F-TRACT (INSERM IRB 14-140). The patients gave their consent to undergo invasive recordings and 1 Hz stimulation as part of a presurgical evaluation of their drug-resistant epilepsy (Grenoble: ID RCB 2013-A01098-37; Bucharest: Protocol No 2621/03.02.2012). In Grenoble, runs of 40 s stimulations were performed between two contiguous contacts in the grey matter using monophasic 3ms duration pulses of 3 mA. Signals were recorded at 512 Hz. For more details about the standard clinical procedure, see David et al., 2013. The procedure for data acquisition was similar in Bucharest, using a biphasic pulse of 3 ms and a high sampling rate of 4096 Hz. The full procedure is explained in Donos et al., in press.

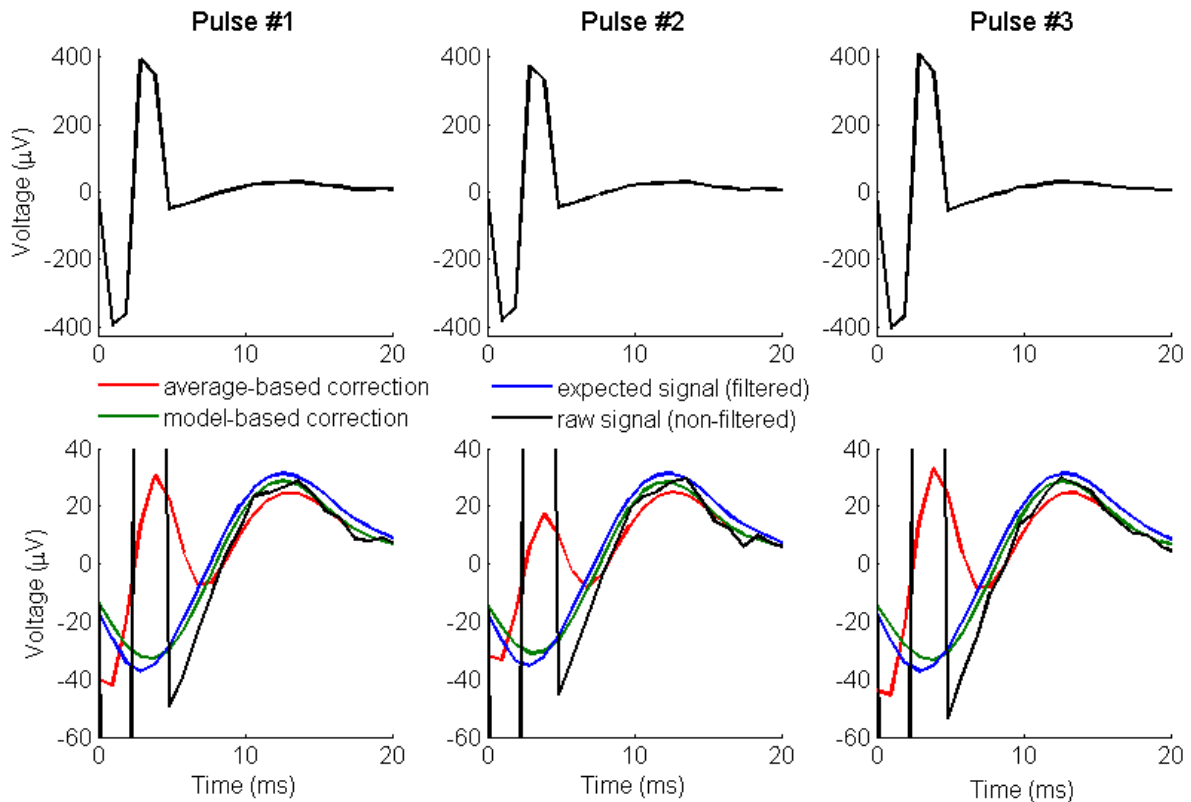
## 3. Results

### 3.1. Modelled data

#### 3.1.1. Example: correction of successive single pulses

Figure 3 represents an example of a signal with a fast response corrected using the model-based and the average-based method for a sampling frequency of 1024 Hz and a biphasic artifact with 2 ms pulse width. On the signal corrected using the average-based correction, part of the artifact remains and can be confounded with a response after low-pass filtering. With the model-based method, the

reconstructed signal exhibits a shape similar to that of the expected signal and is reproducible across successive stimulations. The peak latency extracted from the model-based corrected signal corresponds to the expected one, whereas the average-based method will clearly induce a bias.

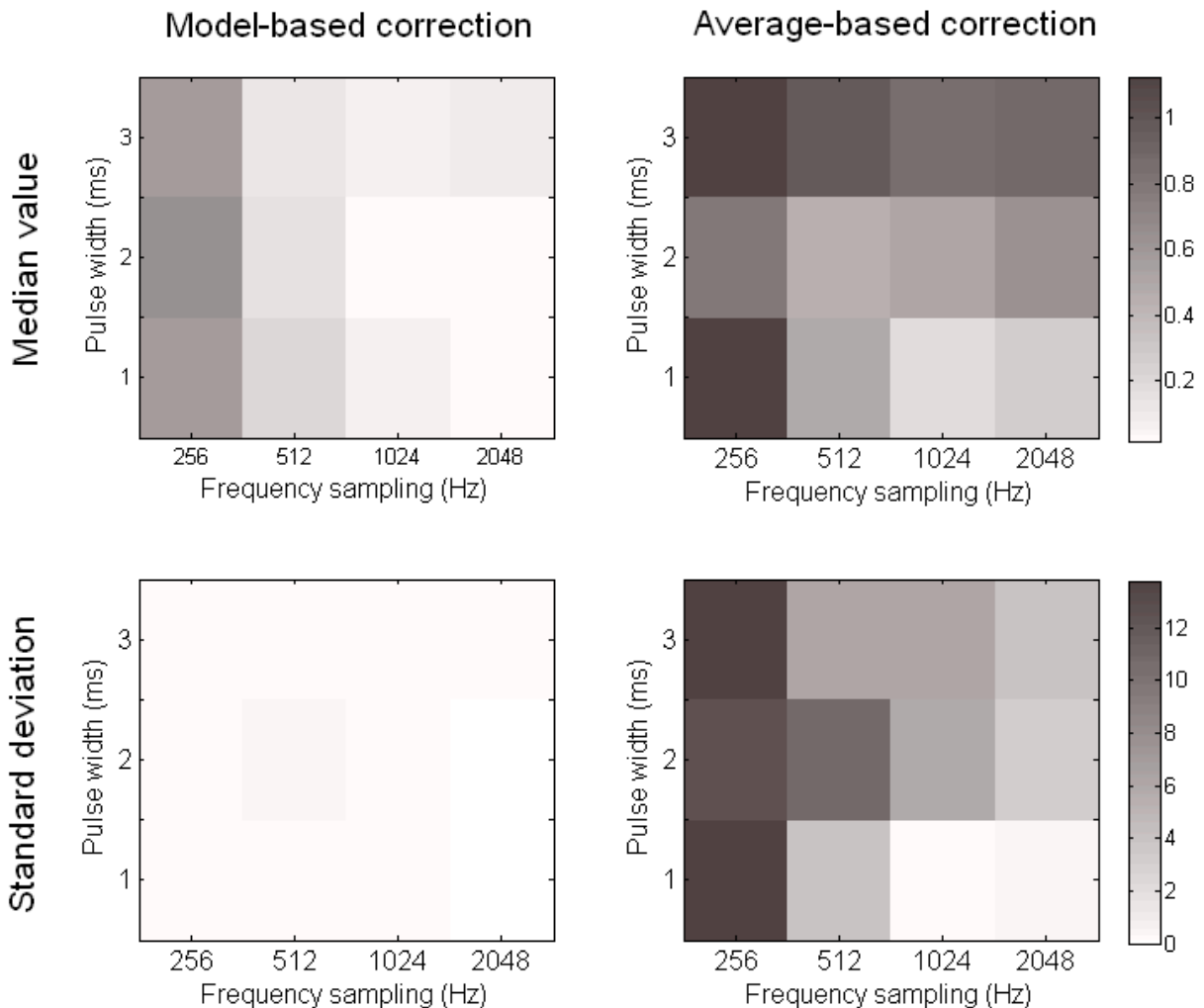


**Figure 3.** Example of modelled time series corresponding to three consecutive stimulations (the first 30 ms after the stimulations onsets) with a sampling frequency of 1024 Hz and a biphasic artifact of 2 ms pulse duration:(up) the whole signal with the artifact, (down) zoom on the response. The raw signal (black) corresponds to the simulated signal with artifact whereas the expected signal (blue) is the same without the artifact and filtered to removed high frequencies like the two corrected signals (red and green).

### 3.1.2. Influence of recording and stimulation parameters

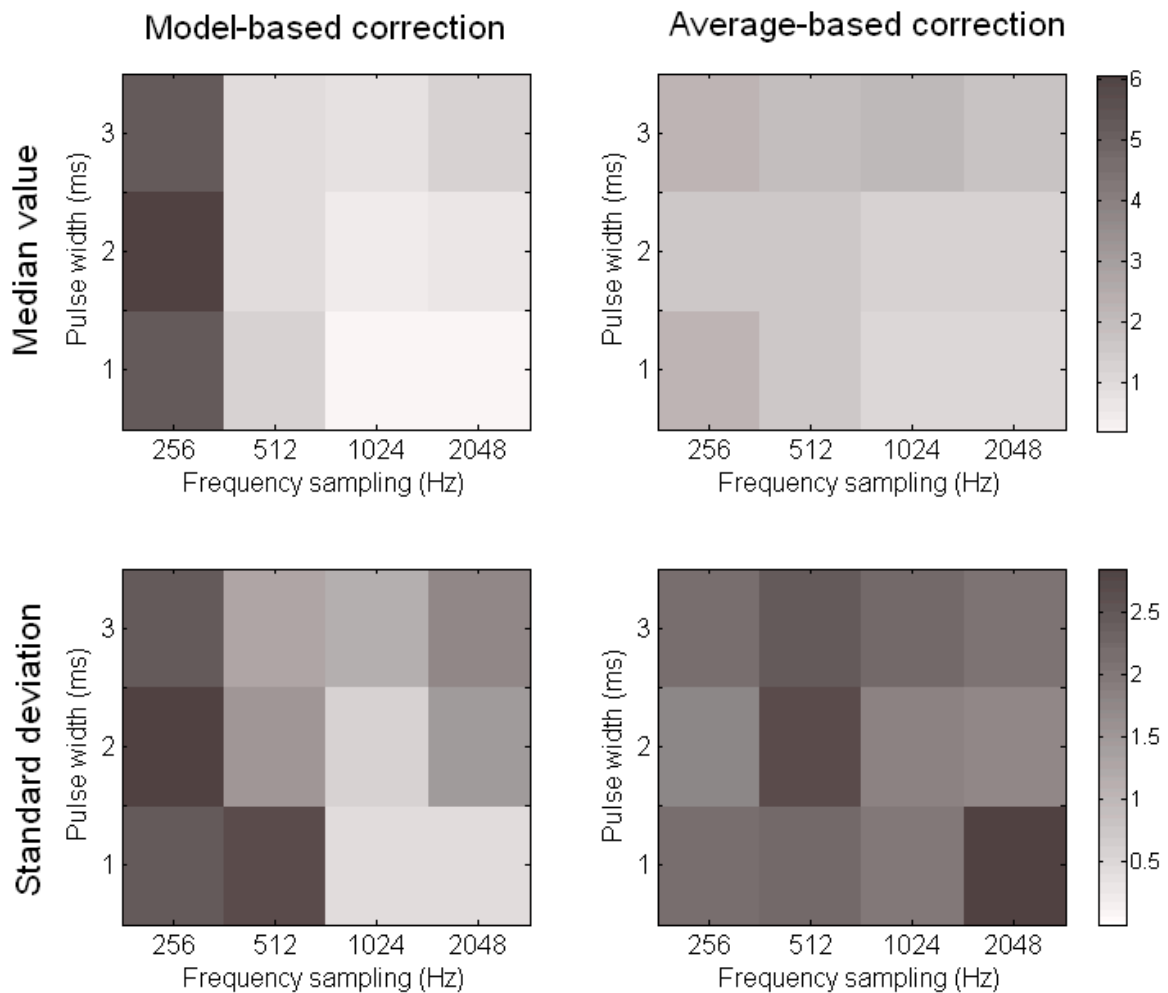
We studied the influence of sampling frequency and pulse duration on the modelled data using the performance metrics on 20 data sets for each parameters pair. We focused our analysis on fast responses with a latency peak between 1 and 10 ms (which corresponded to 84 to 89 channels depending on the stimulation parameters). We represented the median and the standard deviation of the performance metrics calculated for each considered channel.

The  $RPower$  is represented on Figure 4 for the model-based and the average-based method. The median  $RPower$  is lower for the model-based correction method than for the standard average-based done irrespective of the different parameters. It is also higher for low frequency sampling (in particular at 256 Hz) than for higher ones. The pulse duration does not remarkably influence the results for the model-based method whereas the results are worse for larger pulse duration with the average-based method. Values of 1 in the results, as obtained using the average-based method, mean that there is a remaining artifact after correction with a power scale similar to that of the response which will make the peak detection and the response analysis difficult. The low standard deviation of the  $RPower$  for the model-based method in comparison with the one obtained for the average-based method demonstrate the robustness of the correction.



**Figure 4.**  $RPower$  results for the model-based (left) and the average-based (right) corrections. On top and bottom rows are represented the median value and the standard deviation obtained for each parameters pair across the analyzed signals.

The *LBias* (Figure 5) indicates with how much precision we can extract the peak latency of fast responses. For the model-based method, the median *LBias* is in general very low (less than 1 ms) except at 256 Hz (around 5 ms). The standard deviations remain quite low, rarely exceeding 2.5 ms for the two methods and remaining around 1 ms for the model-based correction. We must analyze the results obtained for the comparison method in regards to the *RPower* results: the *LBias* measures the first sample above a given threshold so that the response can be confused with the remaining artifact if its amplitude scale is similar (see the example in the previous section 3.1.1). Therefore, these results on early responses do not really reflect the efficiency of the average-based correction to separate response peaks from the artifact.



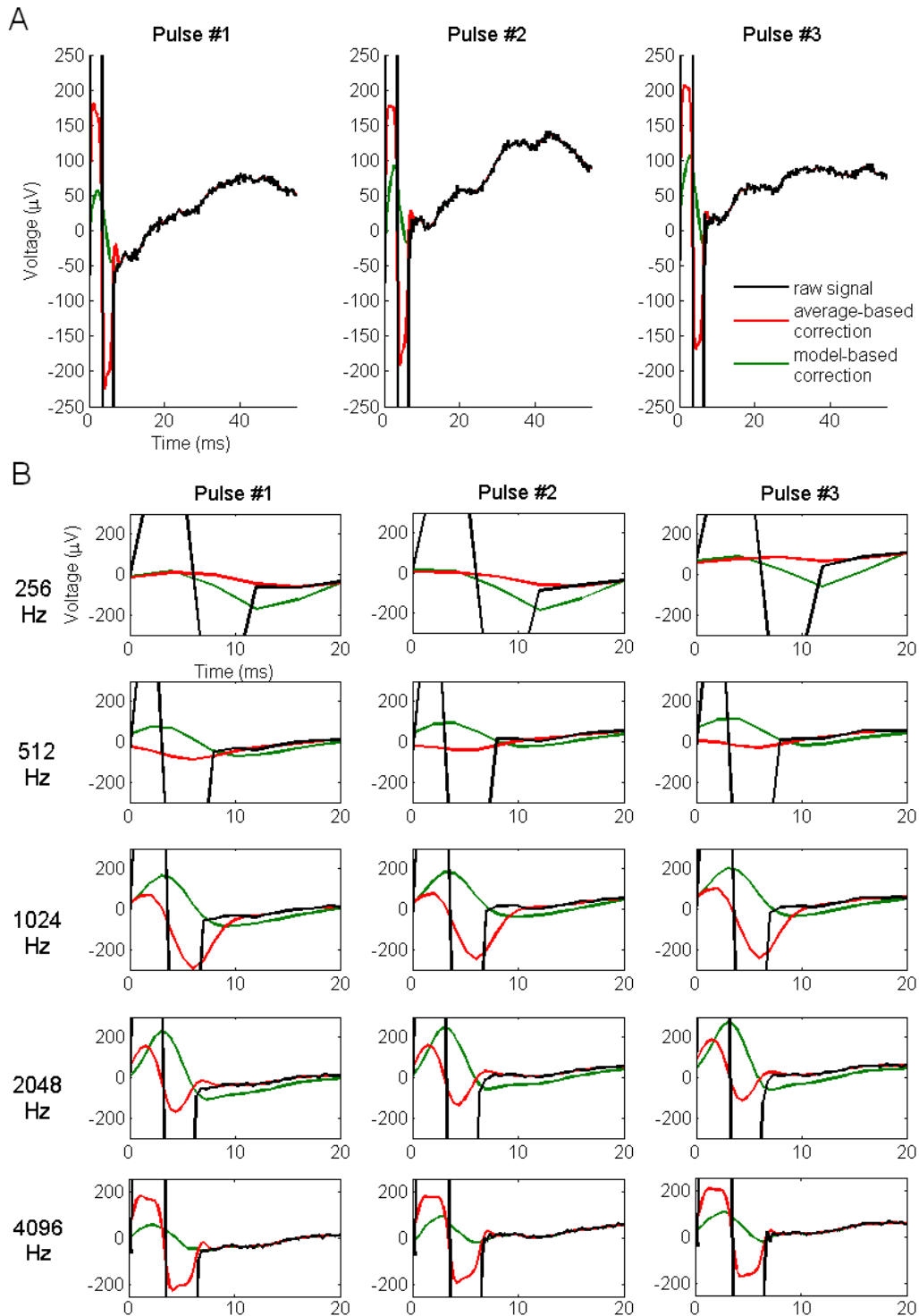
**Figure 5.** *LBias* (in milliseconds) results for the model-based (left) and the average-based(right) corrections. On top and bottom rows are represented the median value and the standard deviation obtained for each parameters pair across the analyzed signals.

### 3.2. Experimental data

We applied the two methods to experimental data, including cases in which early responses were apparent. Figure 6 shows an example of the correction results on a recording in the paracentral lobule after stimulation in the lingual gyrus with a biphasic artifact with a 3 ms pulse, at the four different sampling frequencies used for the simulations and at the initial sampling frequency (4096 Hz) that is unusual and therefore valuable (Bucharest data). Figure 7 shows the correction results on a monophasic artifact with a 3ms pulse recorded at 512 Hz (Grenoble data). Both the recording and the simulated electrodes were in the temporo-parietal junction.

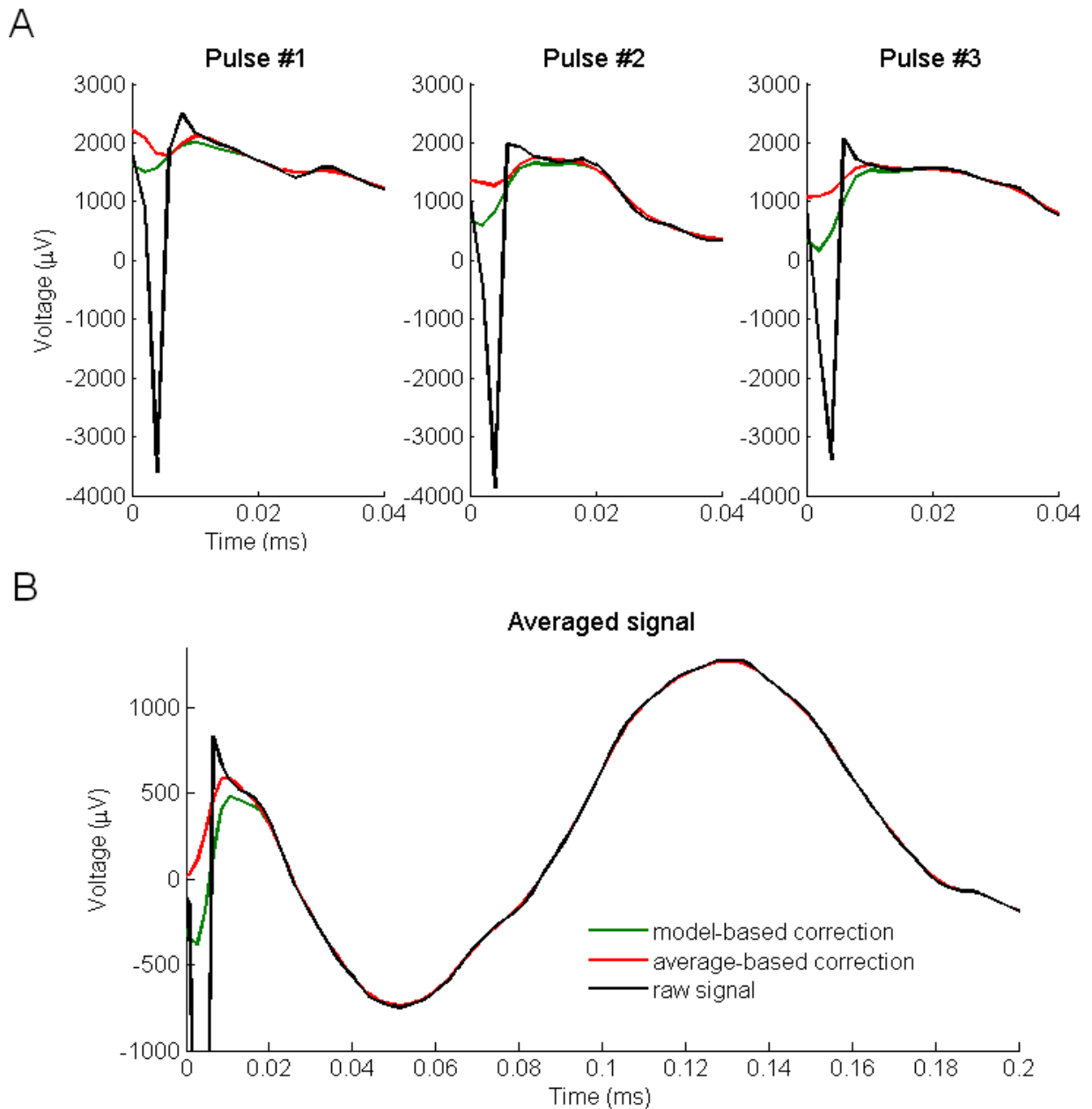
In Figure 6, we examined the corrections of a 3 ms pulse biphasic artifact for the sampling frequencies matching the ones analyzed for the modelled data. On these recordings, outside the artifact period, only a slow wave could be seen with peak latency around 40 ms (Figure 6A). The model-driven correction extracted a first positive peak around 3-4 ms with good reproducibility for signals sampled at 512, 1024, 2048 and 4096 Hz (Figure 6B). The extraction of such deflection did not occur for a sampling frequency of 256 Hz as the frequency of the responses to be extracted in this case comes close to Nyquist frequency. The shape of the first peak that was clearly distinguishable following model-based correction corresponds to a classic sharp deflection corresponding to a fast neuronal response. Because its shape was not biphasic as the stimulation artefact, it is not likely to correspond to artefact residual. This is in contrast with the average-based correction that extracted peaks with a variable shape depending on the sampling frequency and resembling to artifact one, especially at 4096 Hz. These peaks are likely to correspond to artifact residuals as observed with simulated data.

Figure 7 shows one example of Grenoble data, with a likely early response's shape with peak latency around 10 ms that the artifact partially obscured. Whereas the average-based method seemed to only remove the contaminated part of the signal, an effect that appeared clearly on the averaged signal (figure 7B), our correction method adapted the response amplitude based on the capacitive effects that induced a deflection after the pulse for each trial (figure 7A). The first early negative peak observed in the averaged signal before the positive peak occurring 20 ms after the pulse may correspond to a response shape already reported in some studies (Terada et al., 2012; Usami et al., 2015). This example shows that, even if the signal contamination by the artifact pulse seems to be small, the first peak characteristics may be affected.



**Figure 6.** Signals corresponding to three consecutive stimulations (biphasic artifact, pulse width of 3 ms), with the raw signal (black) and the recordings corrected using the model-based method (green) and the average-based method (red), for a time window of 55ms and a frequency sampling of 4096 Hz (A) and for a smallest time window (20 ms) and different sampling frequencies: 256, 512, 1024, 2048 and 4096 Hz (B).





**Figure 7.** Signals corresponding to three consecutive stimulations (monophasic artifact, pulse width of 3ms), with the raw signal (black) and the recordings corrected using the model-based method (green) and the average-based method (red) recorded at 512 Hz represented for three consecutive stimulations (A) and averaged over a run of 40 stimulations (B).

## 4. Discussion

The development of artifact correction solutions for intracranial EEG/DES is critical for methodologies and projects building-upon CCEP, as in the F-TRACT project (David et al., 2013), in order to develop large-scale atlases of connectivity. In this project, a wealth of data is collected across multiple centers around the world that are acquired in clinic routines, generally with different acquisition and stimulation parameters. In this context, one of the central goals for functional mapping is to find solutions enabling investigators to reliably detect and quantify early responses with short latencies, without changing the parameters used for clinical purpose across the centers. For this purpose, we developed a correction method based on a generative model of the artifact in order to better separate the stimulation artifact from the neuronal signal. This approach enables a disambiguation of the repetitive physiological responses from the purely artifactual components. We tested this correction on simulations with different stimulation and recording parameters, evaluated with performance coefficients and applied to experimental data. This method allowed us to extract early responses in experimental data and should allow investigators to more reliably analyze, in the majority of cases, early response shapes and first peak latencies at the single trial level, as well as on averaged signals. It is particularly important because those early CCEP components are the most reliable for the inference of direct connectivity with the stimulated site.

First, the validity of the model used to simulate and correct the artifact after down-sampling in the model-driven method is questioned. Then, the effect of the precision of the peak latency extracted after correction that has been quantified on the simulations is analyzed. Finally, we discuss the problem of low sampling frequency and how it can affect recordings and artifact correction.

We modeled the capacitive effects of the brain-electrode interface on the shape of the recorded artifact with an RC circuit. This is of course a simplistic model of what really happens to currents and potentials across electrodes implanted in the brain, with its complex conduction properties. In Merrill et al., 2005 a more sophisticated model has been developed in order to better understand what happens at the level of the electrode-tissue interface. However for the specific use-case of CCEP artifact correction, which will generally be applied on poorly sampled signals, the difference between the RC circuit and a more sophisticated model simulating artifact shape is not expected to be substantial. Moreover, when corrections are to be applied on multicentric data, practical limitations may often render difficult to envision precise modeling and stimulation of specific acquisition systems. For this reason, a simplistic model such as the RC circuit might be a good and convenient trade-off, all the more as the precise modeling of subtle effects of signal modulations related to the specifications of acquisition/stimulation systems might most of the time be ineffective in fitting highly degenerate data that are sampled at a low frequency.

A small peak latency bias induced by the correction has been quantified on the simulations for early responses with a peak latency inferior to 10 ms. For sampling frequencies above 256 Hz, the peak latency estimated after correction is close to the real peak latency with a bias generally between 0 and 2 ms in the worst case scenario. We note that such bias only corresponds to one or few samples for sampling frequencies between 256 and 2048 Hz. Such precision should be sufficient for the practical investigation of connectivity, even between regions that are anatomically close. Nevertheless, future analyses using the correction method will have to acknowledge this (rather small) limitation in the accuracy of latency estimation, of about 1 ms.

A low sampling frequency, such as 256 Hz or below, will not be able to evidence fast events that come close to the Nyquist frequency with sufficient precision. The recordings will not capture a monophasic artifact with a pulse duration that is less than 4 ms or a biphasic one with pulse duration that is less than 2 ms and thus we will not estimate the stimulation onset adequately. The precision of the stimulation onset is particularly important for the model-driven method that fits simulated artifact shapes to data based on the sample corresponding to the onset of the artifact detected in the data. The shape of the fast early responses will also be more difficult to reconstruct with only a few data samples to represent it. Investigators have to deal with data acquired at such low sampling frequencies due to yet irreducible clinical constraints, and try to develop methods that can adapt to them, but we will surely miss some information as a result. Nevertheless, based on these results, we recommend that clinical centers capable of acquiring and storing data at higher sampling frequency adopt a sampling frequency of at least 512 Hz if they wish to be able to study these data with advanced computational methods. This does not change anything in terms of clinical practice, since stimulation parameters as utilized in routine do not have to be modified– which would represent an ethical issue. The only constraint is to increase sampling frequency capacities, which obviously raises the issue of costs.

## 5. Conclusion

We developed an artifact correction method for the study of CCEP responses, based on a simple electrode-tissue model with a higher performance than a traditional method such as average subtraction. This method separates the neuronal signal from the stimulation artifact and preserves the shape of the responses at the single-trial level. With the method proposed in this study, we can reliably study CCEP responses, even early ones, in particular over large quantity of data, in a manner that will allow investigators to quantify functional connectivity and estimate effective connectivity at the large-scale.

## **Acknowledgements**

The research leading to these results has received funding from the European Research Council under the European Union's Seventh Framework Programme (FP/2007-2013) / ERC Grant Agreement n. 616268 F-TRACT. This work was also funded by Romanian UEFISCDI Grant PN-II-ID-PCE-2011-3-0240, and by a Grenoble-Alpes University Hospital grant (DRCI 1325, EPISTIM study).

## CHAPITRE II. LES ANALYSES DE GROUPES

### II.A. L'ATLAS DE TRACTOGRAPHIE FONCTIONNELLE REVISITE

Depuis la publication de la preuve de concept de l'atlas (David et al., 2013), un consortium de centres hospitaliers a été formé et plus de 500 patients ont été inclus dans l'étude. Nous avons fait évoluer les méthodes de prétraitement (méthode de correction d'artefact (Trebaul et al., 2016), identification des mauvais canaux (Tuyisenge et al., n.d.), parcellisation (Deman et al., n.d.) et de traitement (voire la Partie II. Méthodes) pour être en mesure de générer l'atlas sur une base de données toujours croissante. L'atlas comporte une mesure de probabilité de connectivité et des métriques quantifiant les PECC (voire Méthodes, partie I.C.1.) et donc extrayant des propriétés biophysiques des fibres. Des matrices de connectivité ont été calculées à partir de signaux pris dans la ligne de base pour associer une p-value à chaque valeur de probabilité de connectivité.

Cet article présente les résultats de l'atlas calculé sur 174 patients (177 implantations), mis à la disposition de la communauté scientifique ([f-tract.eu](http://f-tract.eu)), avec des résultats similaires pour différentes parcellisations. Nous fournissons des données couvrant une large partie des connexions intra-hémisphériques (en moyenne 97% pour la probabilité de connectivité et 75% pour les métriques) et nous explorons également les connexions inter-hémisphériques (60% et 12%, respectivement). Les connexions les plus significatives sont les connexions locales, bien que quelques connexions inter-hémisphériques dépassent le seuil de significativité. Il est également montré l'influence des paramètres de stimulation sur la probabilité de connectivité : une charge injectée excédant 3 mC permet, en moyenne, d'identifier des connexions plus distantes (entre 2,5 et 4 cm) qu'une charge inférieure qui activera un réseau plus local. La stimulation dans la matière blanche activerait plus probablement ces connexions locales que la stimulation dans la matière grise. Les métriques permettent de voir la propagation des signaux plus forte autour de la parcelle de stimulation, puis vers les parcelles homotopiques et celles plus éloignées avec une intensité moindre. La distribution des latences médianes pour chaque couple de parcelle comporte un pic autour de 20 ms, et quelques valeurs en-dessous de 10 ms. Ce résultat montre l'importance d'inclure les PECC précoces dans notre analyse.

Cette approche connectomique des PECC nous a permis de montrer et de confirmer des tendances globales relatives à l'étude des PECC, qui avaient pour l'instant été étudiées partiellement (influence des paramètres de stimulation) ou pas encore explorées (influence de la localisation de la stimulation dans la matière grise ou blanche). Cet atlas de tractographie fonctionnelle sera actualisé régulièrement jusqu'à la fin du projet (en 2019) en incluant d'autres patients de la base de données

en utilisant et améliorant l'infrastructure existante. Les méthodes de traitement continueront d'être raffinées, par exemple pour la détection des événements épileptiques. L'atlas sera notamment comparé à des atlas de DTI, ce qui donnera une meilleure estimation de la distance entre parcelles que la distance Euclidienne. Les métriques caractérisant les propriétés biophysiques des fibres peuvent être d'un intérêt tout particulier pour la modélisation, spécialement les données de latence. Quant à elle, la matrice de connectivité de probabilité peut servir de base à des études connectomiques. Une courte étude supplémentaire est présentée à la suite de l'article pour montrer cette dernière application.

## Probabilistic functional tractography of the human cortex revisited

Running title: F-TRACT atlas

Lena Trebault<sup>1,2</sup>, Pierre Deman<sup>1,2</sup>, Viateur Tuyisenge<sup>1,2</sup>, Maciej Jedynak<sup>1,2</sup>, Etienne Hugues<sup>1,2</sup>, David Rudrauf<sup>1,2</sup>, Manik Bhattacharjee<sup>1,2</sup>, François Tadel<sup>1,2</sup>, Blandine Chanteloup-Foret<sup>1,2</sup>, Carole Saubat<sup>1,2</sup>, Gina Catalina Reyes Mejia<sup>1,2</sup>, Claude Adam<sup>3</sup>, Anca Nica<sup>4</sup>, Martin Pail<sup>5</sup>, François Dubeau<sup>6</sup>, Sylvain Rheims<sup>7</sup>, Fabrice Bartolomei<sup>8</sup>, Haixiang Wang<sup>9</sup>, Sinclair Liu<sup>10</sup>, Thomas Blauwblomme<sup>11</sup>, Mercedes Garcés<sup>12</sup>, Luca De Palma<sup>13</sup>, Antonio Valentin<sup>14</sup>, Eeva-Liisa Metsähonkala<sup>15</sup>, Elizabeth Landré<sup>16</sup>, William Szurhaj<sup>17</sup>, Edouard Hirsch<sup>18</sup>, Luc Valton<sup>19</sup>, Rodrigo Rocamora<sup>20</sup>, Ioana Mindruta<sup>21</sup>, Stefano Francione<sup>22</sup>, Louis Maillard<sup>23</sup>, Delphine Taussig<sup>24</sup>, Philippe Kahane<sup>1,2,25</sup>, Olivier David<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Inserm, U1216, F-38000, Grenoble, France

<sup>2</sup>Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences, GIN, F-38000 Grenoble, France

<sup>3</sup>Epilepsy Unit, Dept of Neurology, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Paris, France

<sup>4</sup>Neurology department, CHU, Rennes, France

<sup>5</sup>Brno Epilepsy Center, Department of Neurology, St. Anne's University Hospital and Medical Faculty of Masaryk University, Brno, Czech Republic

<sup>6</sup>Montreal Neurological Institute and Hospital, Montreal, Canada

<sup>7</sup>Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon and University of Lyon, Lyon, France

<sup>8</sup>Service de Neurophysiologie Clinique, APHM, Hôpitaux de la Timone, Marseille, France

<sup>9</sup>Yuquan Hospital Epilepsy Center, Tsinghua University, Beijing, China

<sup>10</sup>Canton Sanjiu Brain Hospital Epilepsy Center, Jinan University, Guangzhou, China

<sup>11</sup>Department of Pediatric Neurosurgery, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris V Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

<sup>12</sup>Multidisciplinary Epilepsy Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain

<sup>13</sup>Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, IRRCS, Rome, Italy

<sup>14</sup>Department of Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN), London, UK

<sup>15</sup> Epilepsy Unit, Hospital for Children and Adolescents, Helsinki, Finland

<sup>16</sup> Department of Neurosurgery, Sainte-Anne Hospital, Paris, France

<sup>17</sup> Epilepsy Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, Lille, France

<sup>18</sup> University Hospital, Department of Neurology, Strasbourg, France

<sup>19</sup> University Hospital, Department of Neurology, Toulouse, France

<sup>20</sup>Epilepsy Monitoring Unit, Department of Neurology, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain

<sup>21</sup>Neurology Department, University Emergency Hospital, Bucharest, Romania

<sup>22</sup>Epilepsy Surgery Center Niguarda Hospital, Milan, Italy

<sup>23</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France

<sup>24</sup>Service de neurochirurgie pédiatrique, fondation Rothschild, Paris, France

<sup>25</sup>CHU Grenoble Alpes, Neurology Department, Grenoble, France

\* Corresponding author:

Olivier David, PhD

Grenoble Institut des Neurosciences – Chemin Fortuné Ferrini – Bât EJ Safra – 38700 La Tronche, France

Email: [Olivier.David@inserm.fr](mailto:Olivier.David@inserm.fr)  
56 52 05 98

Tel: +33 4 56 52 05 86

Fax: +33 4



## Abstract

In patients with pharmaco-resistant focal epilepsies investigated with intracranial electroencephalography (iEEG), direct electrical stimulations of a cortical region induce cortico-cortical evoked potentials (CCEP) in some other regions, which properties can be used to infer large scale brain connectivity. In David *et al.*, 2013, we proposed the probabilistic functional tractography methodology, which we have been revisiting in the F-TRACT project (f-tract.eu) by developing a large multicentre CCEP database of several thousand stimulation runs performed in several hundred patients and associated processing tools, to develop a probabilistic atlas of human cortico-cortical connections. Here, from a pool of 213 patients, we present a snapshot of the methods and data of F-TRACT. The CCEPs were processed using an automated pipeline with the following steps: detection of each stimulation run from stimulation artifacts in raw iEEG files, bad channels detection with a machine learning approach, model-based stimulation artifact correction, robust averaging over stimulation pulses. The effective connectivity between the stimulated and recording areas was then inferred from the properties of the first CCEP component, i.e. onset and peak latency, amplitude, duration and integral of the significant part. We then implemented group statistics of CCEP features for each brain parcel explored by iEEG electrodes. The localization (coordinates, white/gray matter relative positioning) of iEEG contacts were obtained from imaging data (anatomical MRI or CT scans before and after electrode implantation). In addition, the iEEG contacts were repositioned in different brain parcellations from the segmentation of patients' anatomical MRI or from templates in the MNI coordinate system. The F-TRACT database using the first 213 patients provided connectivity probability values for 95% of possible intra-hemispheric and 56% of interhemispheric connections and CCEP features for 78% of intrahemispheric and 14% of interhemispheric connections. In this report, we show some examples of anatomo-functional connectivity matrices, and associated directional maps. We also indicate how CCEP features, especially latencies, of CCEP are related to spatial distances, and allow estimating the velocity distribution of neuronal signals at a large scale. Finally, we describe the impact on the estimated connectivity of the stimulation charge and of the contact localization according to the white or gray matter. The most relevant maps for the scientific community are available for download on <https://f-tract.eu> and will be regularly updated during the following months with the addition of more data in the F-TRACT database. They will provide unprecedented knowledge on the dynamical properties of large fiber tracts in human.

**Keywords:** brain atlas; epilepsy; intracranial electroencephalogram; cortico-cortical evoked potentials; connectivity mapping

## 1. Introduction

Anatomical studies of the human brain connections at a large scale, particularly from diffusion tensor imaging (DTI) data (Guevara *et al.*, 2012), have described the brain as a highly connected network structured around modules connected by hubs (Hagmann *et al.*, 2007; Sporns *et al.*, 2005). This structural connectivity partly shapes the functional coupling between the different neuronal populations (Hagmann *et al.*, 2008) which can be highlighted by correlating the activity of different brain areas using non-invasive neuroimaging, such as functional magnetic resonance imaging (fMRI), electroencephalography (EEG) or magnetoencephalography (MEG). Using in silico models of the brain, it is also possible to predict neural dynamics at a large scale from underlying anatomical connectivity (Deco *et al.*, 2013). In this type of model, the directionality and propagation latencies along large fibers have a major impact on the generated dynamics (Petkoski *et al.*, 2016). These parameters are only measurable in human from electrical stimulations performed directly on the cortex (David *et al.*, 2013; Keller, Honey, Mégevand, *et al.*, 2014).

Low frequency stimulations performed in drug-resistant epileptic patients, commonly at 1 Hz or below, are often called single-pulse electrical stimulations (SPES), considering that the brain signals go back to their baseline after each pulse. The electrical stimulation is believed to depolarize a neuronal population around the stimulation site, which will transmit signals along cortico-cortical fibers and depolarize several populations of neurons in other cortical areas (Keller, Honey, Mégevand, *et al.*, 2014). Thus, this is a way to elicit signals resembling physiological propagation at the cortex level. The responses to direct electrical stimulation (DES), recorded with grids (electrocorticography, ECoG) or depth electrodes (stereo-electroencephalography, SEEG), and averaged over a set of pulses are called the cortico-cortical evoked potentials (CCEP). This single-pulse methodology has been used in a clinical routine to infer epileptogenic areas (Kahane *et al.*, 1993), to perform functional mapping of various networks, e.g. language (Conner *et al.*, 2011; Enatsu, Kubota, *et al.*, 2013; Koubeissi *et al.*, 2012; Matsumoto *et al.*, 2004) and motricity (Enatsu, Matsumoto, *et al.*, 2013; Kikuchi *et al.*, 2012; Matsumoto *et al.*, 2007), and to study intra- or inter-hemispheric connectivity (Catenoix *et al.*, 2005; David *et al.*, 2013; Lacruz *et al.*, 2007).

Connectivity studies from iEEG often suffer from the small spatial sampling available in a single patient, which is mainly focused on the epileptic network of interest. In addition, the connectivity estimated from CCEP depends on the stimulation parameters (Donos, Mîndruță, *et al.*, 2016), which largely differ between clinical groups (e.g. current intensity between 0.5 and 4 mA for SEEG, 8 and 15 mA for ECoG; pulse duration ranging from 1 to 3 ms; pulse shape: biphasic or monophasic). To avoid these two limitations when inferring the dynamical properties

of a large number of possible cortico-cortical connections, one has thus to gather multicenter data to cluster a large number of patients. Unfortunately, CCEP studies in the literature were limited regarding these two points as they involved only 1 or 2 centers and described very short series of patients from 5 to 25 patients (Boido *et al.*, 2014; Conner *et al.*, 2011; Donos, Mălîia, *et al.*, 2016; Entz *et al.*, 2014; Keller, Honey, Entz, *et al.*, 2014; Matsumoto *et al.*, 2007). Following our initial study aiming at going beyond these limitations with a probabilistic approach developed with an initial dataset of 35 patients (David *et al.*, 2013), we started a multicenter project (F-TRACT, [f-tract.eu](http://f-tract.eu)) aiming at developing a large CCEP database for describing the spatial-temporal properties of cortico-cortical connections at an unprecedented precision in humans.

The aim of this report is to present a snapshot of the methods and data of the F-TRACT project from a pool of 213 patients. We explore global tendencies that can be reliable with this snapshot (effect of distance, charge and stimulation site). The interested reader will be able to further explore the results by connecting to [f-tract.eu](http://f-tract.eu). The CCEPs were processed using an automated pipeline and the results were checked at the end to control the data quality. We then implemented group statistics of CCEP features for each brain parcel explored by iEEG electrodes. The most relevant maps for the scientific community are available for download on [f-tract.eu](http://f-tract.eu) and will be regularly updated during the following months with the addition of more data in the F-TRACT database.

## **2. Materials and Methods**

### *2.1. Data acquisition*

The F-TRACT project follows ethical guidelines for conducting international multicenter post-processing of clinical data as defined by the International Review Board at INSERM (protocol number: INSERM IRB 14-140). The F-TRACT database nowadays contain data coming from 677 patients explored by 18 clinical groups (Paris La Pitié-Salpêtrière Hospital, Rennes University Hospital, Brno Epilepsy Center, Montreal Neurological Institute, Lyon Neurological Hospital, Marseille La Timone Hospital, Yuquan Hospital Epilepsy Center, Canton Sanjiu Brain Hospital Epilepsy Center, Paris Necker Hospital, Helsinki Hospital for Children and Adolescents, Paris Saint-Anne Hospital, Lille University Medical Center, Strasbourg University Hospital, Toulouse University Hospital, Barcelona Hospital del Mar, Bucharest University Emergency Hospital, Milan Niguarda Hospital, Nancy University Hospital, Paris Rothschild Foundation, Valencia La Fe University Hospital Valencia, Rome Bambino Gesù Children's Hospital, London King's College Hospital). For this initial report, we used data from 217 implantations performed in 213 patients (108 females, 105 males; age from 2 to 58 years old – on average 22+/-14) who were

recorded in 4 different centers (Grenoble University Hospital, Paris Rothschild Foundation, Nancy University Hospital, Lyon Neurological Hospital). The patients gave their consent to undergo invasive recordings and low frequency stimulation as part of a presurgical evaluation of their drug-resistant epilepsy. In Grenoble, runs of 40 stimulations were performed at 1 Hz between two contiguous contacts in the gray matter, and sometimes in the white matter, using monophasic 1 ms duration pulses at 3 mA. Signals were recorded at 512 Hz or 1024 Hz (for more details about the standard clinical procedure, see David *et al.*, 2013). The procedure was similar for the other centers, but biphasic pulses were used at Rothschild Foundation and in Nancy, and the stimulation intensity ranged from 1 to 4 mA between or within patients. For each patient, a preoperative anatomical MRI (T1 contrast) and an image with SEEG electrodes (T1 MRI or CT scan) were obtained in order to position SEEG electrodes. The average number of recording bipolar contacts per patient was 149 +/- 31.

## *2.2. Neuroanatomy*

The electrode contacts were localized and anatomically labeled using the IntrAnat Electrodes software (Deman *et al.*, n.d.) compatible with the BrainVisa software (Rivière *et al.*, 2009). Briefly, the volumetric images acquired before (pre, 3D T1 MRI) and after (post, 3D T1 MRI, T2 MRI or CT) the electrodes implantation were co-registered using a rigid-body transformation computed either by ANTs (Avants *et al.*, 2011) or SPM12 (Ashburner, 2009) software. The gray and white matter volumes were segmented from the pre-implantation MRI using Morphologist as included in BrainVisa (<http://brainvisa.info>). The electrode contact positions were computed in the native and MNI referentials using the spatial normalization of SPM12 software. For each patient, cortical parcels were obtained for different anatomical atlases defined either in the MRI native space (MarsAtlas (Auzias *et al.*, 2016)) or in the MNI space (Brodmann (Brodmann, 1909), AAL (Tzourio-Mazoyer *et al.*, 2002) and MaxProbMap (Hammers *et al.*, 2003)). Each electrode contact was assigned to the gray or white matter and to specific anatomical parcels by taking the most frequent voxel label in a sphere of 3 mm radius around each contact center. In this report, we mainly describe results obtained with the MarsAtlas parcellation scheme, a surface-based method using the identification of sulci and a set of 41 regions of interest per hemisphere.

## *2.3. SEEG preprocessing*

The SEEG signals were preprocessed automatically using a pipeline composed of the following steps, supervised at the end for data quality check: detection of each stimulation run from stimulation artifacts in raw iEEG files (i.e. a set a pulses consecutively applied between the same pair of contacts), bad channels

detection with a machine learning approach (Tuyisenge *et al.*, n.d.), stimulation artifact correction with a model-based method (Trebault *et al.*, 2016). Briefly, the stimulation artifacts were detected from fast transients in signals and adequate template matching between events to avoid the selection of stimulation-unrelated events. The detection of bad channels was based on a supervised machine-learning model trained on a learning database with channels already classified by experts and using a set of features quantifying the signal variance, spatio-temporal correlation and non-linear properties. The stimulation artifacts were removed on single-trials using a template matching method based on an electrical model of the electrical/tissue interface stable across stimulation and recording parameters (Trebault *et al.*, 2016), allowing us to consider the first milliseconds after stimulation for the CCEP analysis. At the end of the pre-processing, the SEEG signals were re-referenced with a local bipolar montage between adjacent contacts of the same electrode to increase the spatial specificity of the effects and the re-referenced signals were band-pass filtered between 1 and 45 Hz to best identify the CCEP components.

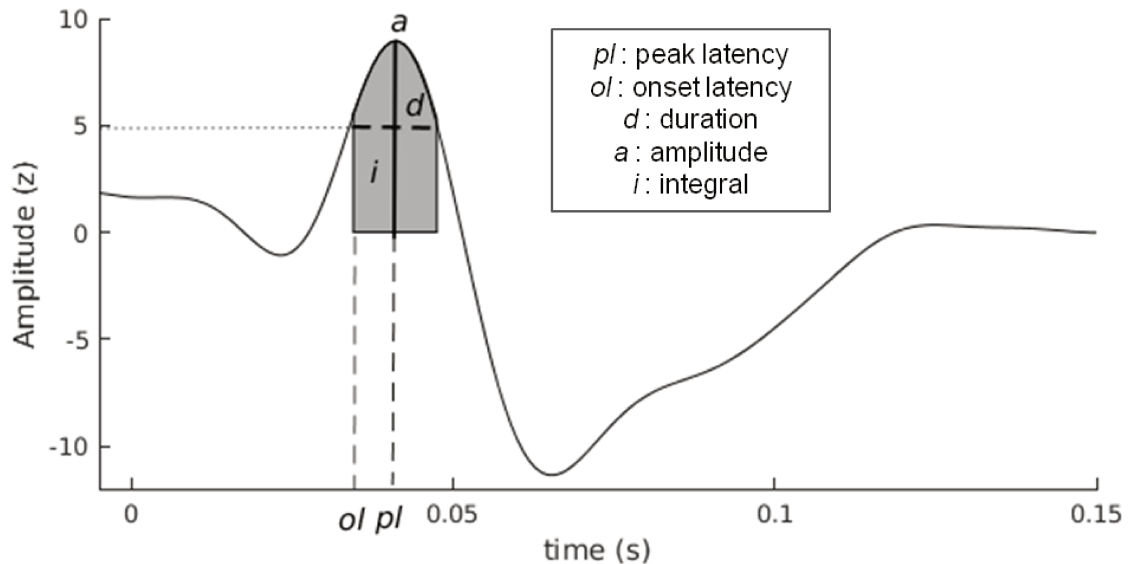
#### 2.4. CCEP processing

CCEP were obtained using a robust-averaging method aiming at removing any possible spurious component due to non-stimulation triggered events, such as interictal epileptic spikes. Responses over pulses were simply averaged together, but excluding the trials showing a response energy 3 times higher than the median response energy over the whole stimulation run (David *et al.*, 2013). After averaging, the CCEP on each channel was baseline-corrected, considering the baseline as the [-200 -10] ms interval before the pulse, and z-scored with respect to the same baseline. Z-scoring was applied because it quantifies the signal-to-noise ratio on each channel, thereby allowing easy intra- and inter-patient statistics.

The absolute value of the z-scored CCEP (z-CCEP) was used to identify the first significant component which was characterized by the following features (Figure 1):

- *Onset latency*: latency of the first sample with an amplitude exceeding the significance threshold (e.g. 5 z);
- *Peak latency*: latency of the first peak above the significance threshold;
- *Duration*: first time window with consecutive samples exceeding the significance threshold. If the signal amplitude went down this threshold but stayed above a minimal threshold ( $z=4$ ) for less than 5 ms, this signal part was still considered as significant;
- *Integral*: signal integral computed over of the first significant time window;
- *Amplitude*: amplitude of the first peak above the significance threshold.

These features extract dynamical properties (latencies and duration) and strength (integral and amplitude) of the connections.



**Figure 1.** Description of the features on a z-CCEP: onset and peak latencies, component duration, peak amplitude and component integral. The raw z-CCEP is shown on the figure but the features were computed over its absolute value.

### 2.5. Group analyses at the ROI level

Under the hypothesis that patients exhibit similar spatio-temporal patterns of the first component of the CCEP for a given pair of stimulated and recorded regions of interest (ROI), it is possible to develop simple methods to infer ROI-specific maps for each CCEP feature over all stimulations when stimulating a particular ROI, as soon as a significant response was repetitively detected. For the results shown below, we considered  $z=5$  as the significance threshold for the z-CCEP amplitude and focused on the features of the first significant CCEP component. Different thresholds, from  $z=1$  to  $z=7$ , were also explored to assess the influence of this choice on the group features.

The CCEP values from the electrode contacts were transferred to the brain parcels at the group level. According to the threshold of significance, each contact was declared as responsive or not using a binary variable (1 with a significant response during the first 200 ms; 0 with no significant response during the first 200 ms) and, when responsive, the CCEP features were stored. Then all the contacts in the database stimulated in a given ROI were used to estimate the group response from all the contacts corresponding to the same recording parcels: the CCEP features and binary responses for each contact were transferred at the parcel level

by computing the median for the features and averaging the binary response for all the contacts belonging to the same parcel. The maps of connectivity probability for each stimulated ROI correspond to the averaged binary response. For the sake of robustness, we created group values only for parcels with at least 5 response values for a given stimulated ROI.

Putting together the data from all stimulations, we were able to produce connectivity matrices from the stimulated ROIs towards the recorded ROIs, as well as matrices of CCEP features, for every parcellation scheme available. The matrices for the different parcellation schemes were created with the same anatomical ordering: the first parcels corresponded to the left hemisphere and started from the occipital lobe to the insula, through the temporal, parietal, cingulate, frontal and orbito-frontal cortex. Within a lobe, we followed the principal gyri and tried to best ensure spatial continuity between the lobes. The second part of the matrices accounted for the right hemisphere, using the same order. Some regions (subcortical structures like the amygdala and hippocampus) were not present in some parcellations. The extensive list of parcels is presented in Table S1 of Supplementary data. Furthermore, assuming hemispheric symmetry, we computed the symmetrical CCEP matrix representing the average of the connectivity measures between the two hemispheres for the ipsi- and contra-lateral stimulation side. In case of no value for a parcel pair for one hemisphere, we kept the value from the other hemisphere in the symmetrical matrix. To compute symmetrical matrices for the number of available values, we simply added the numbers of each hemisphere.

The significance of the observed connectivity probability was obtained from surrogate distributions, which allow testing the null hypothesis that such connectivity probability values could be obtained without the stimulation. Surrogate data were generated with the following procedure: time series taken during the period before each stimulation run (baseline) were processed in exactly the same way as when computing CCEPs, but with stimulation events randomly distributed during baseline. Connectivity matrices surrogates were then obtained using the exact same number of random stimulation runs. Two hundred surrogate connectivity probability matrices were generated, allowing obtaining of the null distribution of connectivity probability for each parcel pair. The p value of the measured connectivity probability was then obtained for each parcel by comparing the measured value to the surrogate distribution.

The group analyses can be performed on any variable of interest. Here, for example, we were interested in comparing CCEP patterns in response to the stimulation of the white or gray matter, i.e. considering only stimulation contacts labeled in the white matter or only in the gray matter, respectively. We also looked at the effect of the input charge level on the inferred connectivity at the group level. To do so, charge levels were defined as the product of stimulation intensity (mA) and pulse duration (ms) (Donos, Mîndruță, *et al.*, 2016). According to the same study, the injected charge was responsible for most of the variations observed in connectivity

results, independently of the stimulation mode. Four charge levels were predominant in our data, corresponding to ranges of 1, 2, 3 and 4  $\mu\text{C}$ ,  $\pm 0.250 \mu\text{C}$ . They will be referred to as the charge levels 1, 2, 3 and 4. We compared level 1 to the levels 2, 3 and 4 to analyze the change in probability when increasing the charge level and selected the same parcels pairs for the 3 comparisons. In order to best compare each level with the first one, the same patients were considered on each parcels pair and only stimulations in the gray matter were used. In total, 50 patients were used to compare level 1 with level 2, 54 for the comparison with level 3 and 43 with level 4. No threshold was used for the number of values needed to provide a probability value between each parcel pair.

We used a measure of distance computed from a fiber atlas (Guevara et al., 2012), where the fibers are described as sets of points. The algorithm used to compute the averaged distance between two contacts is composed of the following steps:

- For each pair of contacts, we find all fiber points located closer than a distance  $R$  to each contact (we chose  $R=10\text{mm}$ ).
- We identify the fibers which those fiber points belong and select the common fibers, i.e. fibers close to both contact points.
- For each common fiber, we select the fiber point located the closest to each contact point, therefore we have two fiber points for each common fiber.
- We compute the distance between the two fiber points along each common fiber by approximating it linearly between each consecutive fiber points.
- Then, we have several measures of distance between each pair of contact points, each one corresponding to a connection along a different common fiber. We average them for each pair of contact points.

Finally, we compute the distance between parcels as the average distance between contacts belonging to the parcels.

The matrix of conduction velocity was computed as the ratio between the distance and the onset latency matrix.

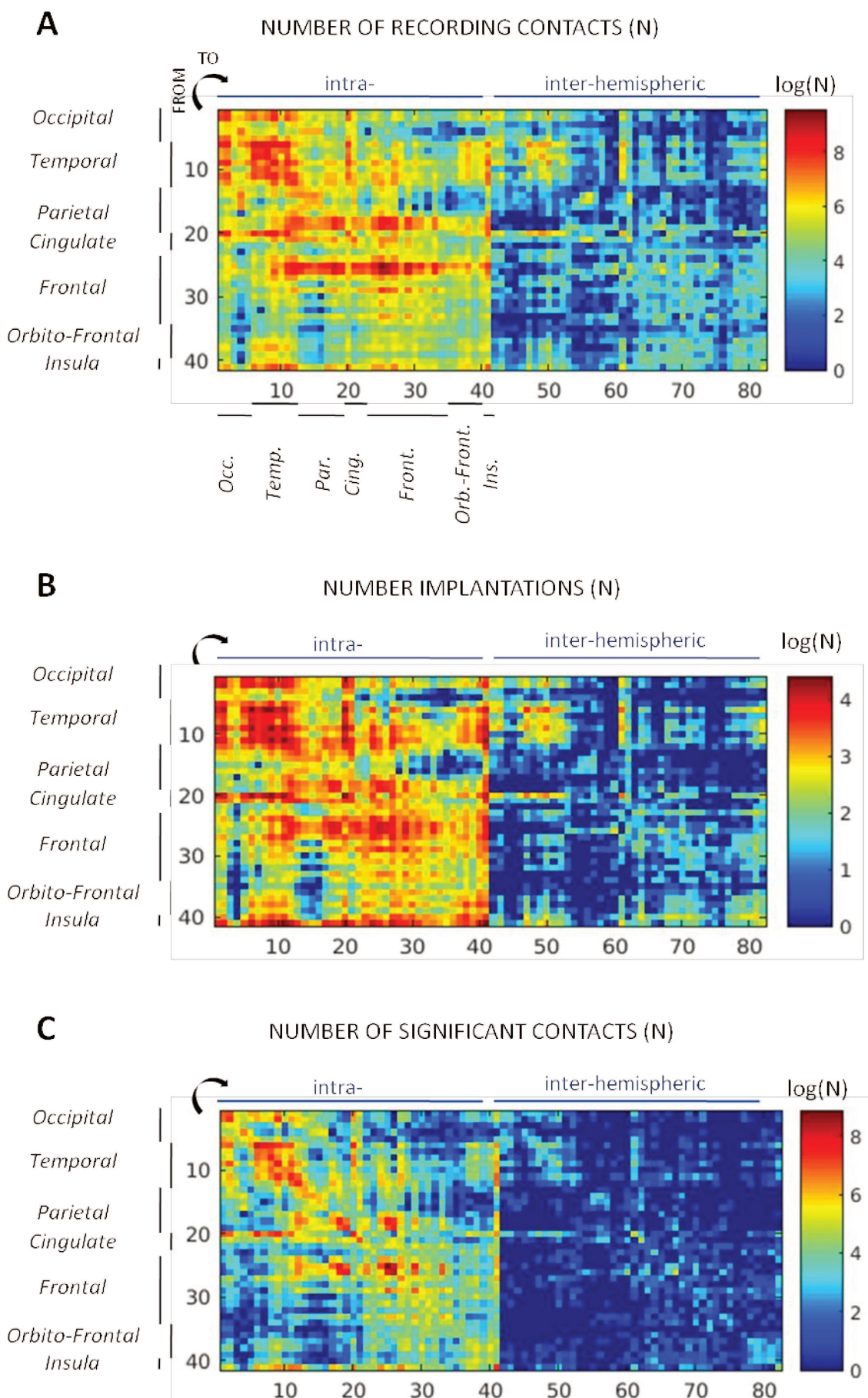
### **3. Results**

#### *3.1. Sampling matrices*

The data taken from the 217 implantations processed here include 10 850 stimulation runs, i.e. on average 50 stimulation runs per implantation. Because electrodes were placed for clinical reasons, their spatial distributions were



heterogeneous, with a high density of recordings within the temporal lobe, between the temporal and the occipital lobes, between the sensory-motor, temporal, parietal and frontal areas. Many less contacts recorded inter-hemispheric responses, but the temporal cortex was sufficiently well explored bilaterally. The spatial distribution of the contacts recording significant responses, from which CCEP features were computed, indicates high connectivity density within and between the somatosensory and motor areas as well as within the temporal cortex (Figure 2C). For the majority of intra-hemispheric recordings, data were coming from several thousand implantations (Figure 2B).

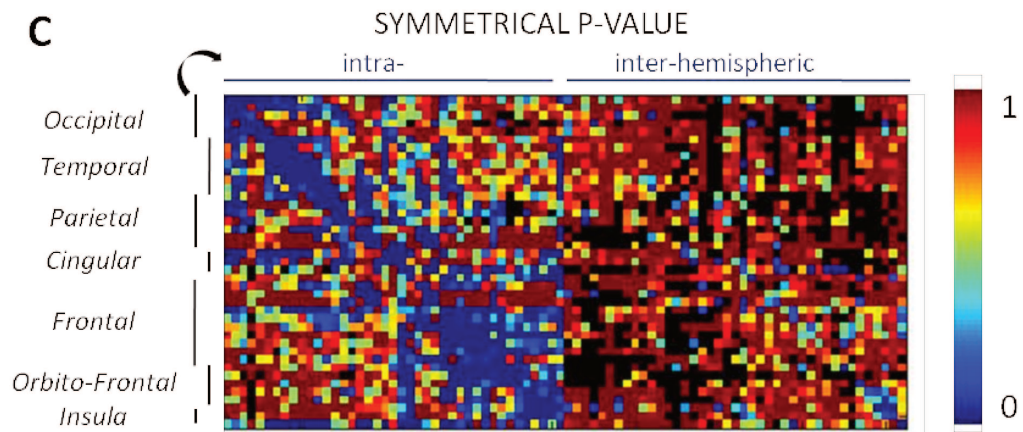
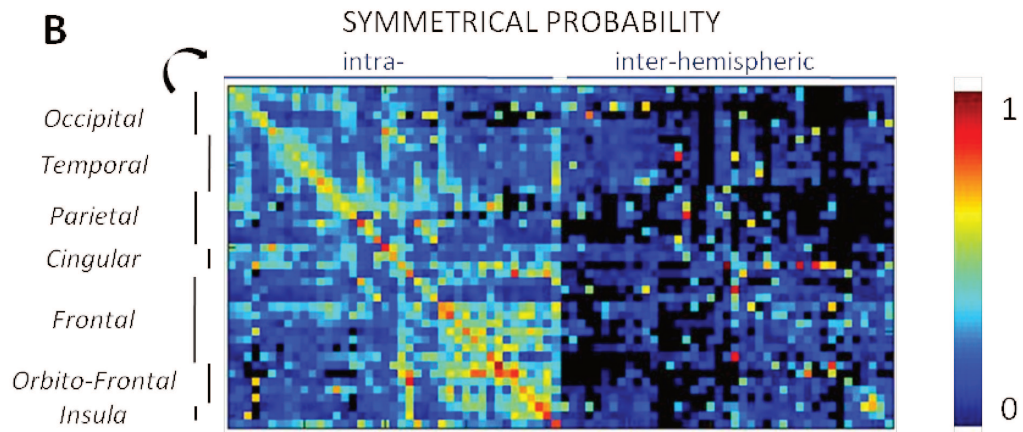
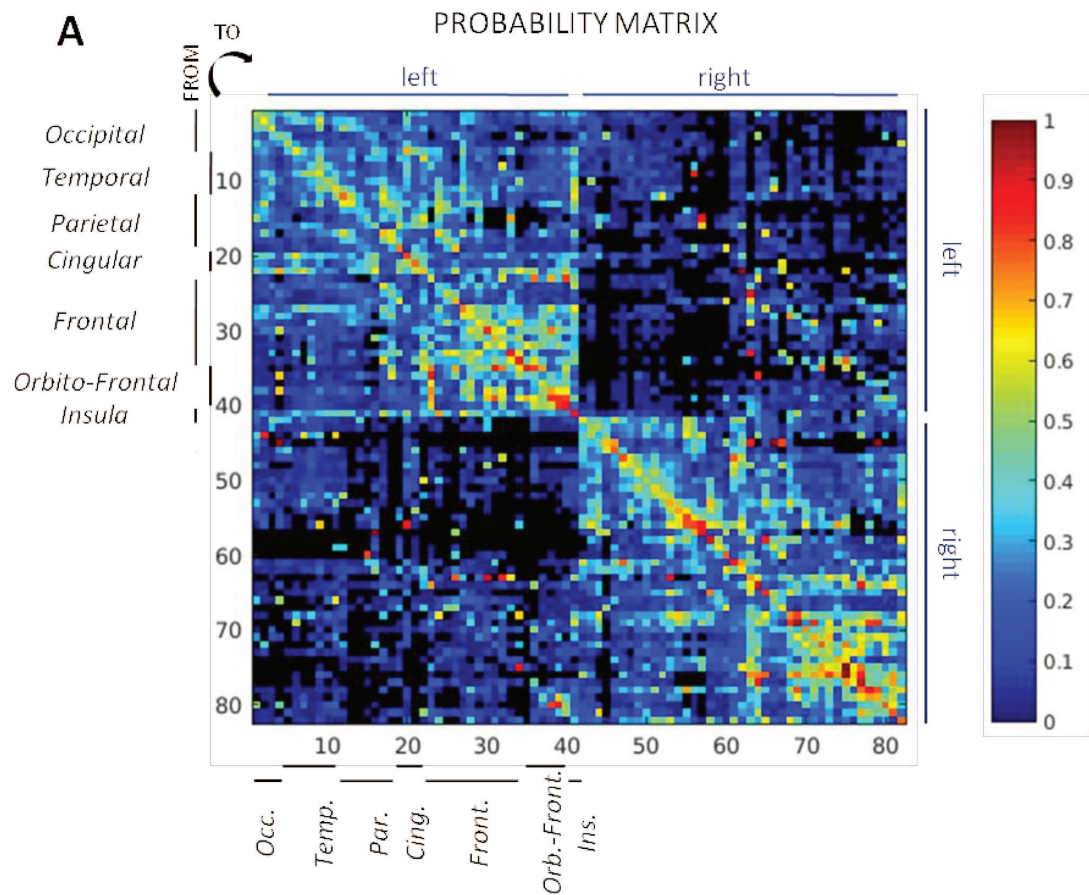


**Figure 2.** *Spatial log-distribution of the number of recording contacts (A), of contacts showing a significant CCEP (B) and of the number of implantations used for each parcels pair (C) for the MarsAtlas parcellation. The parcels were clustered by lobe and the values merged between the two hemispheres. A logarithmic scale was used for displaying the large sampling difference between parcels.*

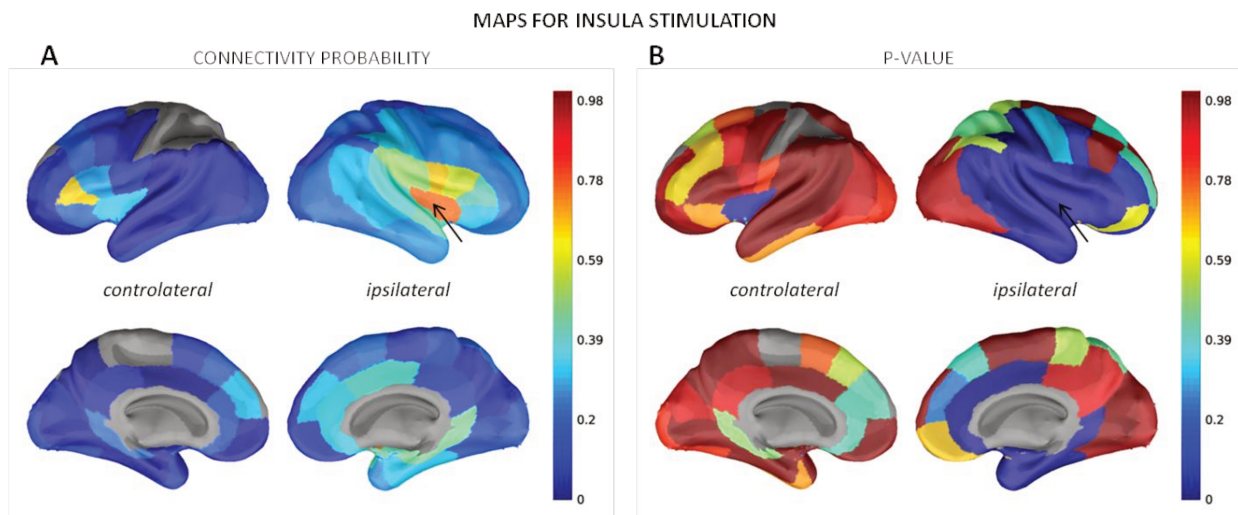
### 3.2. Connectivity probability

#### 3.2.1. General description

The connectivity probability matrix, derived with threshold  $z=5$ , was sufficiently informed (as defined by at least 5 responses per parcel pair) for 96 % of intrahemispheric connections and for 56 % of inter-hemispheric connections (symmetrical matrix: Figure 3B). One can observe high connectivity probability values and  $p$  values  $< 0.005$  (Figure 3C) within the rostro-frontal and orbito-frontal parcels. The value distribution was sparser between the other regions, although one can observe clusters formed by the temporal and the occipital parcels. In general, very few of inter-hemispheric values were significant, except for homologous parcels. The connectivity pattern between the two hemispheres was overall similar (Figure 3A). We identified significant connections ( $p$  value  $< 0.005$ ) between 25 % of the pairs for which a probability connectivity value was inferred, or 19 % of all parcels pairs. The  $i^{\text{th}}$  column of the connectivity matrix corresponds to the spatial pattern of response to the stimulation of the  $i^{\text{th}}$  ROI of the parcellation scheme. For example, the map of the insula (Figure 4A) shows the highest probability values within the stimulation parcel and then around the stimulation site toward the superior temporal, inferior parietal and frontal, the cingulate cortex and the homotopic parcels. Those were also the significant connections (Figure 4B).



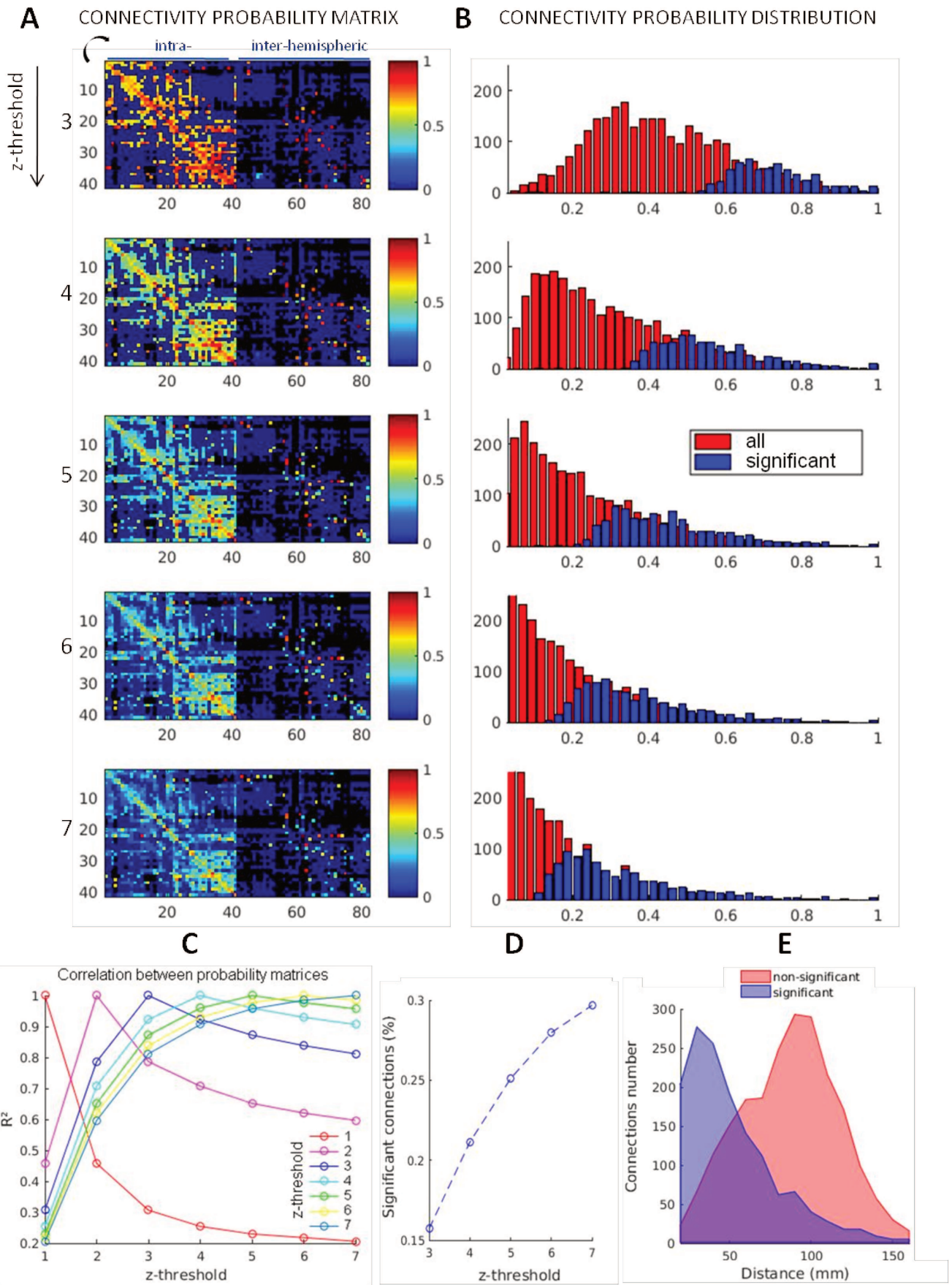
**Figure 3.** (A) Connectivity probability matrix for the MarsAtlas parcellation. The black color corresponds to parcels pair with no data., (B) the symmetrical connectivity probability with merged values across hemispheres and (C) the symmetrical p-value matrix (minimum of 0.005).



**Figure 4.** Maps of connectivity probability (A) and the associated p-value (B) for the stimulation of the insula (black arrow).

### 3.2.2. Effect of response detection threshold

In order to test the impact of the threshold on the z-score of CCEP amplitude on the group results, we computed the connectivity probability matrices for different thresholds on z, from 1 to 7 with a step of 1. We found a high correlation coefficient between the matrices computed for a threshold of at least 3 (Figures 5A and 5C). The threshold of significance at  $p < 0.005$  determined from surrogates was negatively correlated to the z threshold used to compute the connectivity matrix (Figures 5B and 5D). We found that the threshold  $z=5$  provided the best trade-off between a centered distribution range, with a mean of  $0.46 \pm 0.16$ , and the most homogeneous repartition between its minimum and maximum for the connectivity probability values. We will keep this threshold for the rest of our analysis. Plotting the distribution of significant and non-significant connections made it clear that most of non-significant connections were longer than 50 mm (Figure 5E).

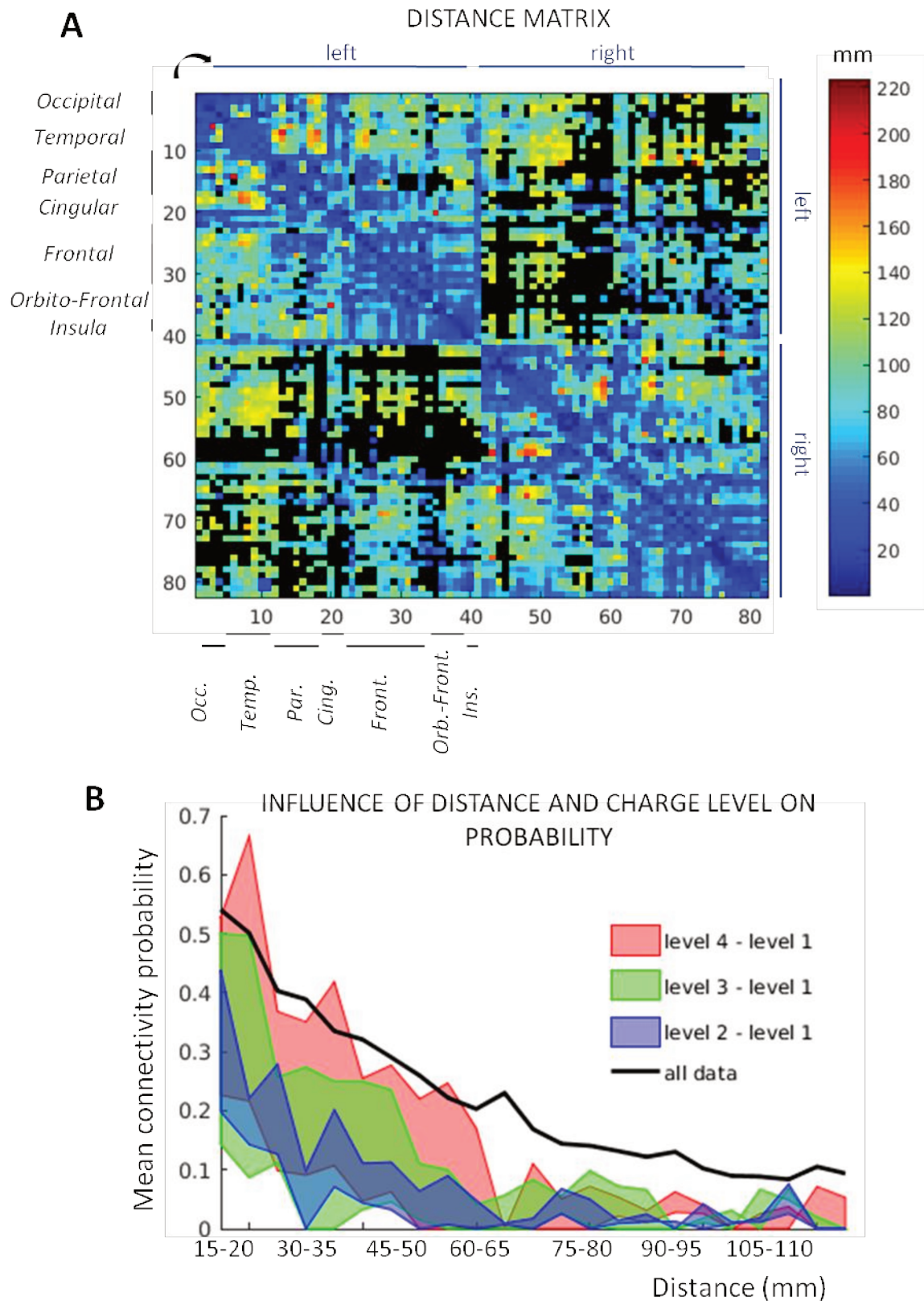


**Figure 5.** (A) Connectivity probability matrices for different  $z$  thresholds, showing only significant connections ( $p < 0.005$ ). (B) Distributions of the connectivity probability (all and only significant connections). (C) Correlation coefficients between probability matrices pairs computed for different  $z$  thresholds. (D) Number of significant connections for the different thresholds. (E) Number of connections as a function of the distance.

### 3.2.3. Effect of distance and charge levels

The matrix of distance was computed by taking the averaged fibers distance between all pairs of contacts belonging to each pair of parcels (Figure 6A). We found that the connectivity probability decreased with the distance, as demonstrated by the strong negative value (-0.62) of Spearman's correlation coefficient between the distance matrix (Figure 6A) and the connectivity probability matrix (Figure 3A). On average, a decrease was also observed in the connectivity probability values from 0.8 to less than 0.2 when the distance range increases (Figure 6B, black line).

We analyzed connectivity matrices computed for different charge levels and compared the charge levels 2, 3 and 4 to the level 1. Different patients were available for the three comparisons but the same couples of parcels were selected for each one: we found 391 joint parcel pairs, distributed in the somatosensory, motor, cingulate, prefrontal and insular cortices. The difference between the mean probability obtained for the level 1 and on corresponding data (same patients) for levels 2, 3 and 4 as a function of distance (averages computed over 5 mm ranges) is shown on Figure 6B as the surface between the two mean probability curves. The mean probability decreased in a similar way as for all the data together (black line). On average, the mean probability difference with the charge level 1 was larger for the highest charge levels: for charge level 2, the difference is 0.24 at distance = 15 mm and 0.07 at distance = 40 mm; for charge level 3 0.36 and 0.21 for the same distances and for charge level 4, 0.33 and 0.21 for the same distances. In Figure 5, we found that connections with a probability below 0.2 were not likely to be significant. For the charge level 1, we now see that for a distance higher than 20 mm (averaged for the comparison with the 3 other levels) connections probabilities did not exceed 0.2 in average. In comparison, the mean probability remained higher than 0.2 for a distance of almost 30 mm (charge level 2), around 50 mm for charge levels 3 and 60 mm for level 4. It suggests that responses between 30 mm and 60 mm could be significant for high but not for low charge levels and responses recorded less than 20 mm away from stimulation were more likely to be significant for any charge injected.



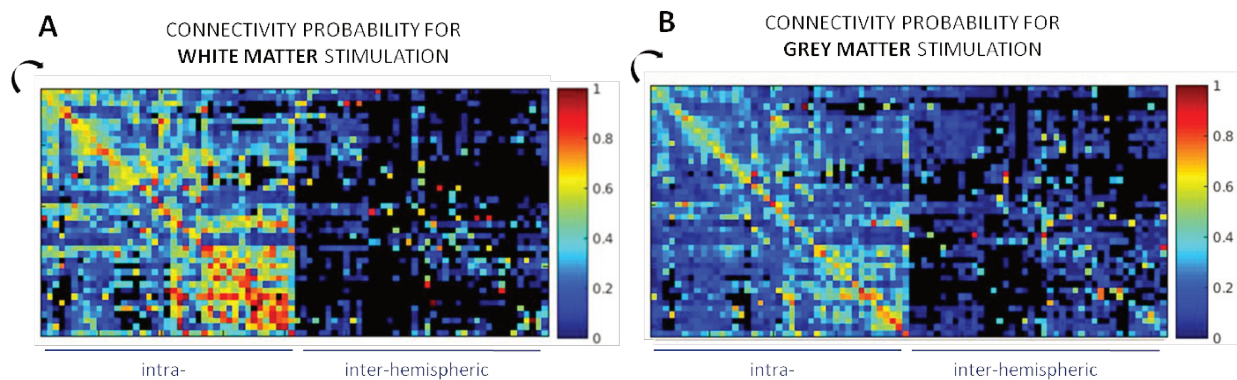
**Figure 6.** (A) Fibers distance matrix between all recorded parcels pairs. (B) Mean connectivity probability as a function of distance (black line) and charge levels: colored surfaces correspond to the difference of the mean probability between higher



charge levels (2: blue, 3: red, 4: green) and charge level 1, on the same patients and for the same parcels.

### 3.2.4. White vs. gray matter stimulation

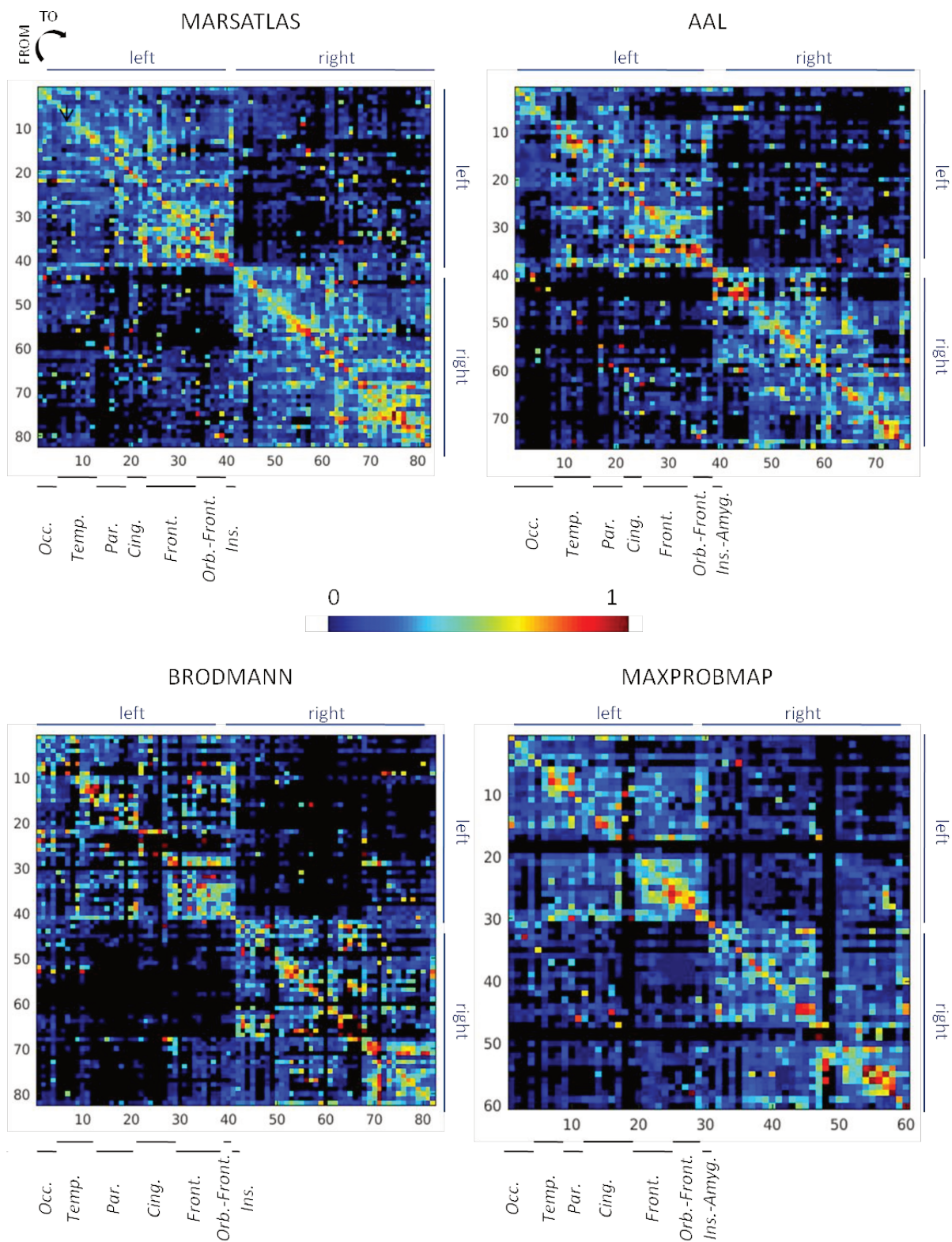
We computed the connectivity probability matrices comparing the stimulations performed in the white and gray matter (Figure 7). On average, the connectivity probability was higher for the white matter stimulation (0.29) than for the gray matter stimulation (0.18). This effect was stronger for short fibers as the difference of connectivity probability between parcels stimulated in white and the ones stimulated in gray matter was on average 0.16 for distances less than 30 mm and 0.05 for distances above 60 mm.



**Figure 7.** Connectivity probability matrices for stimulations performed in the white (A) and the gray (B) matter. The effect of distance is reflected by higher values in the white matter for parcels pairs close to the diagonal.

### 3.2.5. Parcellation schemes

All the group analyses were performed for different parcellation schemes to anticipate the future utilization of the F-TRACT atlas by the neuroimaging community. Here we show the connectivity probability maps of the different schemes, which looked similar because the spatial scales are on the same order (Figure 8). The correspondence between atlases is available as supplementary data (Table S1). Other parcellation schemes will be added in the near future, in particular to reach finer spatial resolutions.



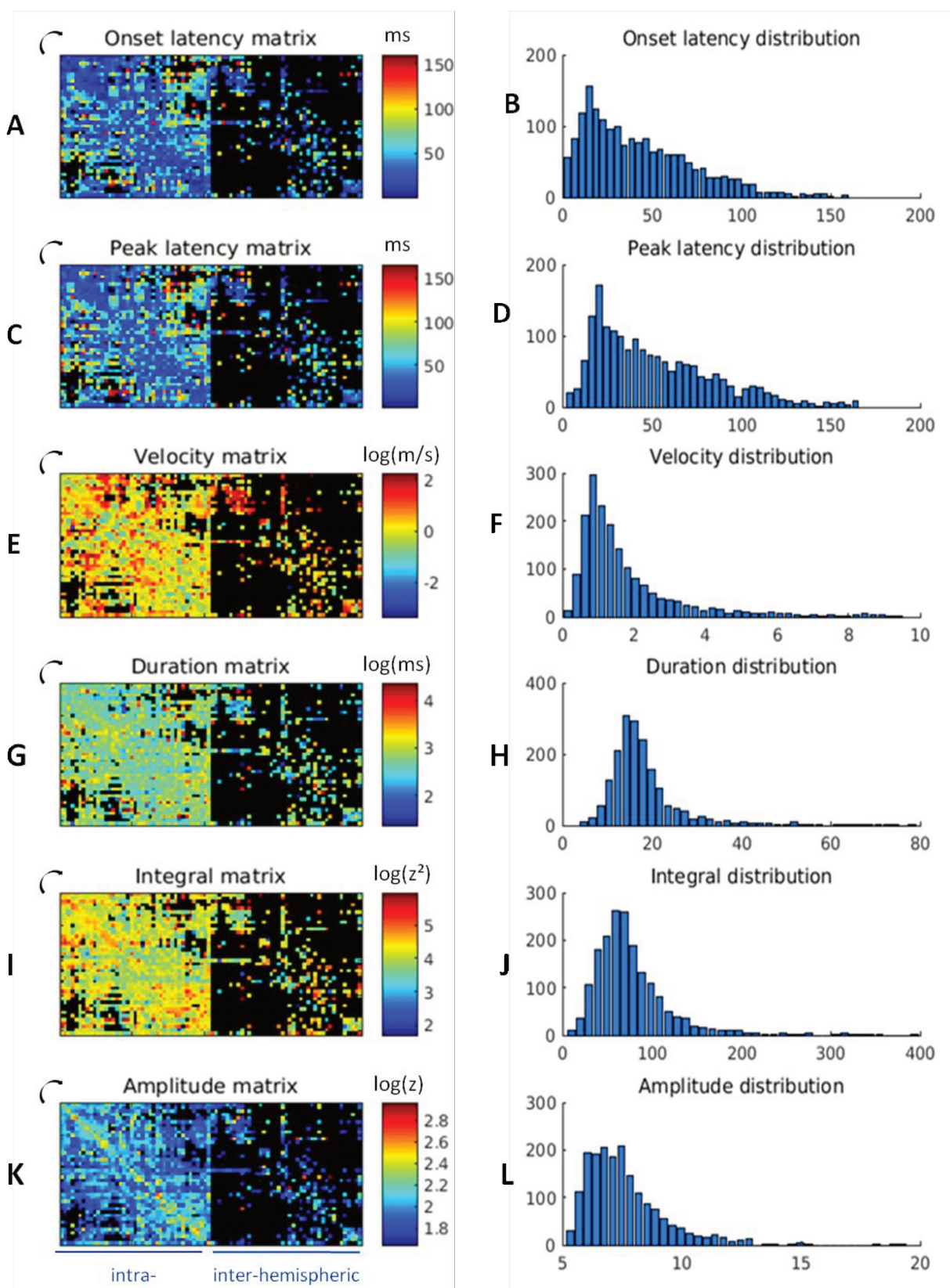
**Figure 8.** Connectivity probability matrices for different parcellations ordered in a similar way.

### 3.3. CCEP features

#### 3.3.1. General description

We provide here CCEP features values for around 75 % (73% for the left and 78% for the right hemisphere) of intra-hemispheric and 44 % of the overall connections, and 67 % of the possible connections (for which the probability value exceeded 0) for the MarsAtlas parcellation.

The closest parcels (near the matrix diagonal) had the smallest onset latency value (Figure 9A). Most of the values were below 150 ms, with a peak in the distribution around 15-20 ms (Figure 9B). We observed the same pattern but delayed (mean: 8 ms) for the peak latency (Figure 9C). The peak in the distribution of peak latency around 20 ms was more predominant than for the onset latency (Figure 9D). The velocity values, derived from the distance and the peak latency, mainly ranged between 0.2 and 6.0 m/s, with a peak around 1 m/s (Figure 9F). The highest values were found for inter-hemispheric connections (Figure 9E). The duration values mainly ranged between 5 and 25 ms, with a peak around 15 ms (Figures 9G and 9H). The first component integral was strongest between occipital and temporal parcels, as well as within rostro- and orbito-frontal ones (Figure 9I) with values usually between 10 and 200  $z^2$  (Figure 9J). Finally, the amplitude matrix revealed similar connectivity patterns as the probability matrix (Figure 9K and 3A, Spearman's correlation coefficient = 0.62,  $p < 0.001$ ) with most values remaining below 10  $z$  (Figure 9L).

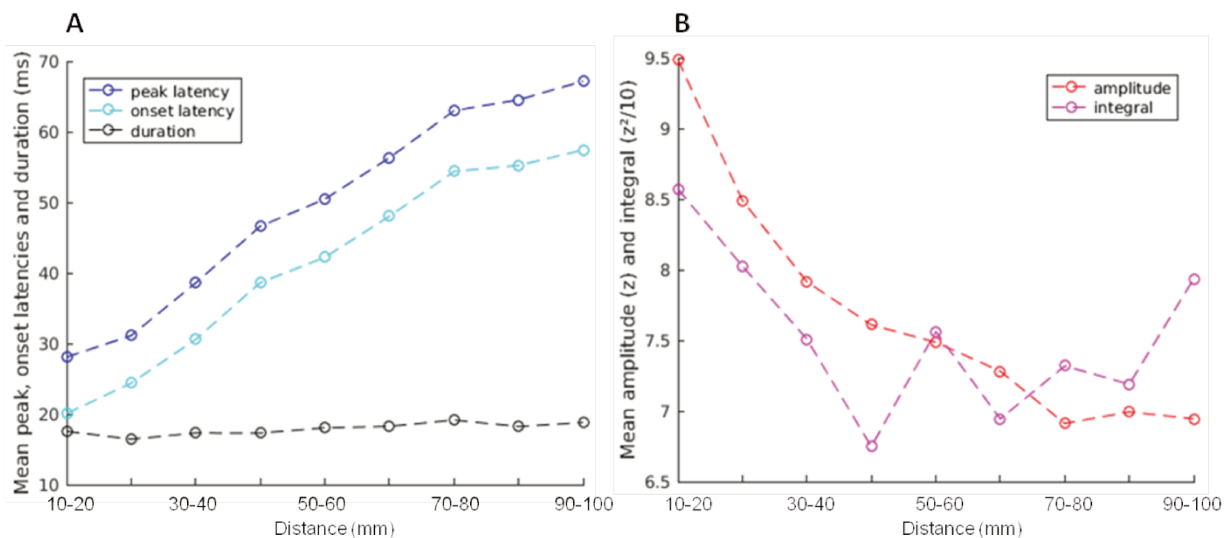


**Figure 9.** Matrices of the features and their distribution between parcels for the MarsAtlas parcellation: (A) onset latency matrix, (B) onset latency distribution, (C) peak latency matrix, (D) peak latency distribution, (E) onset latency matrix, (F) onset latency distribution, (G) velocity matrix, (H) velocity distribution, (I) integral matrix, (J) integral distribution, (K) amplitude matrix, (L) amplitude distribution.

integral distribution, (K) amplitude matrix, (L) amplitude distribution. For the velocity, the duration, the integral and the amplitude, a log scale was used and outliers (with values above the maximum displayed) have been removed to best display the overall data: they account respectively for 0.9%, 0.3%, 0.3% and 0.1% of the values.

### 3.3.2 Effect of distance

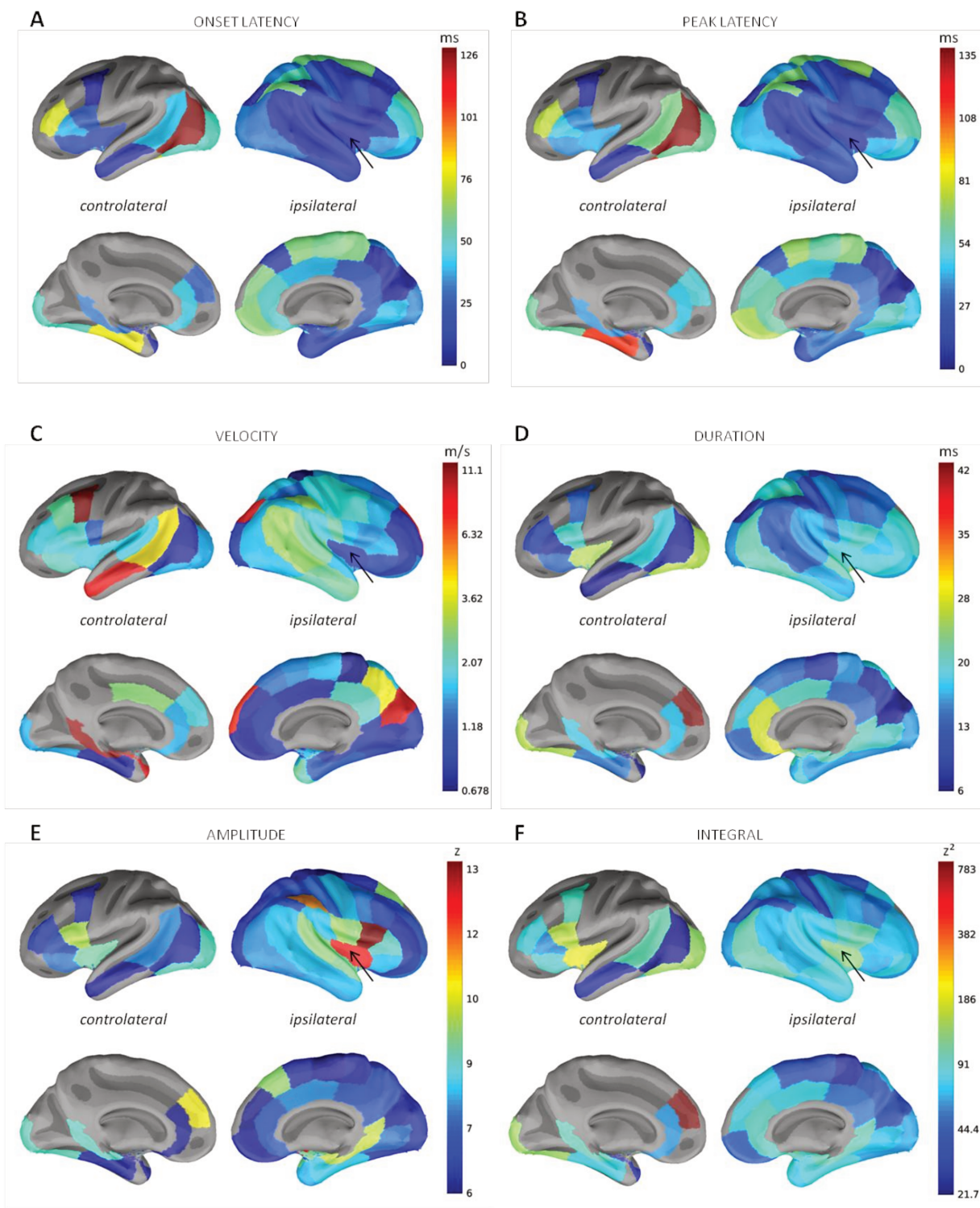
We studied the effect of distance on all the features, except the velocity since it was computed from the distance matrix itself. In general, the signals propagated first and with a higher strength around the stimulation site, the homologous areas and then to more distant regions (Figure 10C). Indeed, the distance correlated with both latencies: Spearman's correlation coefficient  $\rho$  between the distance (Figure 4A) and the onset latency matrices was 0.44 and 0.42 ( $p < 0.001$ ) between the peak and onset latency, respectively. We observed an increased mean value of latency when increasing the distance range from 20 ms for the closest parcels pairs to around 70 ms for the ones more far apart (Figure 10A). The duration of the first CCEP component was independent from distance ( $\rho = 10^{-5}$ ,  $p = 0.99$ ). Similarly to the correlation with connectivity probability (Figure 5), strength features negatively correlated with the distance:  $\rho = -0.50$  with the amplitude and  $-0.15$  with the integral ( $p$ -values  $< 0.001$  for both). On average, the response amplitude decreased from 9.5 to 7 z from 1-2 to 9-10 cm and the integral ranges from 85 to 70  $z^2$  (Figure 10B).



**Figure 10.** Mean features values as a function of distance. (A) Dynamical features: onset and peak latencies, duration), (B) Strength features: amplitude and integral.

### 3.3.3 Feature maps

Using the insula as an example, we show here the features maps that are computed for the stimulation of each ROI. Those are the symmetrical representations obtained when both hemispheres were merged together. The latency maps (onset and peak latencies: Figure 11A and 11B) showed the CCEP propagation first all around the stimulated parcel (insula), reaching the ipsilateral superior temporal, inferior parietal and frontal parcels. Then, the response propagated towards contralateral middle temporal and medial frontal areas, the ipsilateral cingulate cortex, more distant frontal, orbito-frontal and superior parietal parcels. Finally, CCEP components were observed in several distant contralateral parcels but not significantly (Figure 4B). Onset and peak latencies were similar but with an offset of around 10 ms. The latencies and velocity values were smaller for close ipsilateral parcels and homotopic areas (Figure 11C). In very close parcels, homotopic areas and also more distant regions like the ipsilateral orbito-frontal cortex, the response remained longer above the significance threshold (Figure 11D). In addition, the strength (amplitude and integral: Figures 11E and 11F) of close ipsilateral and homotopic parcels was higher than for other regions. The feature maps for all the MarsAtlas parcels are available at [f-tract.eu](http://f-tract.eu).



**Figure 11.** Features computed for the stimulation of the insula (black arrow): the results were merged between the two hemispheres to represent ipsi- and controlateral connectivity. A log-scale was used to best display the values distribution of the velocity and the integral.

## 4. Discussion

We presented the methods used for the first release of the F-TRACT functional tractography atlas (f-tract.eu) that brings new dynamical information on the cortical effective connectivity at a large scale. We developed maps of connectivity probability and of CCEP features representing biophysical properties of the tracts. We tackled several caveats in the CCEP study methodology highlighted in Keller, Honey, Mégevand, *et al.*, 2014 by including early responses in the CCEP analysis and considering a large set of patients. We provide connectivity maps of the whole cortex and symmetrical maps merged between the two hemispheres, for different parcellations so that they could easily be compared and used in the scientific community. The large amount of data, heterogeneous from a methodological point of view, allowed us to study the influence of different parameters of interest on connectivity such as stimulation charge and site.

### 4.1. Methodological comments

Our current processing pipeline includes novel methodologies that allow the processing of data acquired in multiple medical centers. The stimulations performed with variable parameters induced different shapes of artifacts, that were sometimes reduced by alternating the pulse polarity when stimulating (Matsumoto *et al.*, 2004). Alternatively, the first 5 to 20 ms after stimulation were ignored during the CCEP analysis (Entz *et al.*, 2014; Iwasaki *et al.*, 2010; Kubota *et al.*, 2013; Matsumoto *et al.*, 2004). In our case, because we did not control the acquisition protocols, we developed a model-based correction method (Trebaut *et al.*, 2016) that consider potential pulse differences across hospitals in order to include in our analysis early responses, likely to occur within the first milliseconds after stimulation. An automated detection method of bad channels (Tuyisenge *et al.*, n.d.) has also been developed to preprocess the data more efficiently.

For CCEP quantification, two kinds of approaches are currently used to identify the response components. Historically, they were defined from visual analysis and described as two peaks (N1 and N2) that can be distinguished from baseline (Matsumoto *et al.*, 2004). More recently, statistical tests (Almashaikhi *et al.*, 2014; David *et al.*, 2013) have been proposed to extract the significant responses. The baseline normalization and the use of a threshold on the z-score were chosen here because it allows intra- and inter-patient comparison. Similar studies using z-score to assess the response significance used a threshold ranging between 2 and 6 standard deviations (Entz *et al.*, 2014; Keller *et al.*, 2011; Rosenberg *et al.*, 2009). In Entz *et al.*, 2014, it was proposed that the value of  $z=6$  could guarantee the best sensibility/specificity ratio. Although the connectivity probability pattern remained similar for  $z>3$ , we found that  $z=5$  guaranteed the most centered distribution (with a



mean close to 0.5 and a range of values between 0.2 and 1). With that threshold, 25% of the connections with a connectivity probability above 0 were found significant after surrogates testing.

At the group level, we chose to pool together all the data and not to process them separately for the different patients, in contrast to Donos, Mălîia, *et al.*, 2016. Although the amplitude transform of each channel into a z-score allows the reduction of the inter-subject variability, there is still a 'patient effect' in the data that is not modeled explicitly. Critically, modeling the inter-subject variability is extremely difficult in our database because it is constituted of a large number of incomplete datasets, as the brain of each patient was only very partially explored due to the limited spatial sampling and with stimulation protocols that differed between patients. Therefore, we took a simple approach for group analyses, considering the mean for connectivity probability and the group median value for all CCEP features to limit the potential influence of outliers. As the F-TRACT database will continue to grow, we expect that the median values of the CCEP feature distribution will converge to robust estimates. For this report, taking the mean or the median of all values between parcels pair without modeling the inter-subject diversity allowed us to maximize the cortex coverage with 217 implantations, although the results were biased by patients having been stimulated a lot, e.g. 100 stimulations runs, as compared to others, e.g. 10 stimulations runs. In the future, the methodology will also be improved by taking into account the epileptogenic areas by identifying outliers in the CCEP distribution as related to the pathology, and the patients' age.

In contrast to the approach we initially proposed (David *et al.*, 2013), we chose here to cluster our data into parcels defined anatomically by several atlases, and not to use the 3D MNI positions that can be ambiguous for inter-patient matching. The MarsAtlas parcellation (Auzias *et al.*, 2016) was used as the main reference. It transforms the cortical volume into a surface before defining the parcels in the patient space according to the detection of sulci and thus can better cope with the inter-individual variability than defining ROI using a voxel-to-voxel approach. Other parcellations allow the computation of connectivity results on other areas like the amygdala, and describe the different lobes with a variable number of parcels, notably: Brodmann and MaxProbMap schemes divide the cingular cortex into more parcels, whereas the AAL scheme more precisely describes the occipital cortex.

#### *4.2. Characterizing the CCEP*

The first CCEP peak, more likely to represent direct connections (Matsumoto *et al.*, 2004), is commonly used to infer connectivity: its presence, latency or amplitude give complementary information about the connection significance, timing and strength. Its amplitude was shown to vary depending on the localization, greater around the stimulation sites (Enatsu *et al.*, 2012; Iwasaki *et al.*, 2010), and

significantly decreases with the fibers distance (Entz *et al.*, 2014). Our results confirmed these findings. The amplitude also generally increases with the injected charge per pulse (Donos, Mîndruță, *et al.*, 2016), which is in correspondence with our results on connectivity probability at the parcel level. The same study also mentioned the variability of the latency depending on the stimulation parameters, but this has not been quantified yet in our framework. Although a lot of studies chose to rely only on the response strength (its integral over a fixed time window), and mainly on the amplitude parameter (Boido *et al.*, 2014; Enatsu *et al.*, 2015; Enatsu, Kubota, *et al.*, 2013; Kubota *et al.*, 2013), we considered that the timing information adds a dimension to the representation of brain interactions that cannot be estimated using common functional connectivity measures. We thus chose to explore simultaneously both dynamical and strength related CCEP characteristics.

The peak around 20 ms in the peak latencies distribution (the median of all values recorded between each parcel pair) showed the importance of including early responses in the analysis. Depending on the localization and relative distance between stimulation and recording contacts, the latency range varied a lot: an average of 4.6 ms between the fornix and the hippocampus (Lacuey *et al.*, 2015), from 48.2 to 122.0 ms between the basal bilateral temporal regions (Umeoka *et al.*, 2009), a large range of 9 to 199 ms between different cortex areas (Enatsu *et al.*, 2012). Our results showed indeed an effect of distance on the latency values at the cortex level that can be attributed, at least partially, to the conduction time through the fibers. This corroborates the idea that, although our latency measures include synaptic integration in the stimulated and recording areas, the velocity we infer by using the fibers distance can reflect an actual conduction velocity. The conduction velocity values we found (peak distribution around 1 m/s) were comparable with those reported in human by Wilson *et al.*, 1990 (between 0.88 and 3.64 m/s) and in animals (Swadlow, 1989).

#### *4.3. Effect of distance*

The decrease of connectivity probability with the distance should not be attributed only to a loss of charge. Indeed, several studies have highlighted the high density of local anatomical connections as a way for the brain to minimize wire length (Ercsey-Ravasz *et al.*, 2013; Markov *et al.*, 2013). The small world configuration facilitates local interactions and allows remote connections through hub regions (Sporns *et al.*, 2005). In our data, the analysis of significant connections mainly removed long-range connections, meaning that these, if existent, are not reproducible enough across patients to be distinguished from noise. However, we could still observe significant connections up to 11 cm away from the stimulation parcel, which can partly be attributed to inter-hemispheric homotopic connections.

#### 4.4. Effect of charge

We showed that different charge levels, defined as the product of pulse intensity and its duration, induced different response patterns. Higher charge levels activated more connections, usually more distant from the stimulation site. Networks activated for a low charge level were also usually included in the networks activated for a high charge level. As a result, the connectivity probability values were in general higher for the largest charge levels. We also quantified the distance scale of connections easily activated (below 2.0 cm), as opposed to connections less likely to be activated (more than 4.0 cm). Including values corresponding to different charge levels in the same atlas adds to the overall statistical power. It also tends to lower probability values for parcels pairs for which we have more data acquired by injecting less charge, especially for connections with a fibers distance between stimulation and recording parcels around 3.0-5.0 cm that could be reachable with higher pulse intensities. In general, we advise that the SEEG stimulations aiming at inferring connectivity should be performed with a product of pulse intensity and duration exceeding 1  $\mu\text{C}$ : it is more likely to activate cell bodies at the stimulation site (Ranck, 1975) and, according to our results, to lead to larger brain networks activations and to reveal more functional connectivity information.

#### 4.5. CCEP generation and stimulation in the white or gray matter

Although CCEP studies generally consider only gray matter stimulations, stimulations in the white matter have also been performed, showing that the sum of subcortico-cortical evoked potentials (SCEP) latencies between two cortical areas is close to the CCEP latency between the same regions (Yamao *et al.*, 2014). Mandonnet *et al.*, 2016 also described axono-cortical evoked potentials with similar responses recorded in the gray matter and small latencies (between 11.0 and 14.8 ms).

A commonly accepted hypothesis about CCEP generation mechanisms states that the electrical stimulation activates mostly pyramidal cells, directly or indirectly through inter-neurons (Matsumoto *et al.*, 2004). The signal then propagates mainly orthodromically, but without excluding antidromic propagation, through white matter fibers (Yamao *et al.*, 2014) toward the projection site where the pyramidal cells are also activated (Keller *et al.*, 2011). White matter stimulation could activate the fibers directly, which makes the propagation direction more unlikely and can enhance the probability of antidromic activation. Our results showed an increase of connectivity probability for white matter stimulation on average on the whole matrix but especially between the closest neighboring areas, whereas we observed no difference between the latencies recorded for the two kinds of stimulation localization. We can hypothesize that white matter stimulation enhances signal propagation in two different directions, resulting in an increase of observed connectivity probability. The

locality of this effect would suggest a dissipation of signal propagating along antidromic pathways. This is an observation made at the cortex level that should be complemented by supplementary information about the connectivity at a lower scale to be able to confirm this hypothesis.

## **Conclusion**

We presented a new functional tractography atlas describing large-scale cortico-cortical connectivity of the human brain. Furthermore, we characterized dynamical properties of information flow between distant brain areas. Our results were inferred from a large database of direct cortical stimulations performed in epileptic patients who were candidates to resective surgery. Please visit [f-tract.eu](http://f-tract.eu) to access the complete maps produced by the methods described here.

## **Consortium members**

- Epilepsy Unit, Dept of Neurology, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Paris, France: Claude Adam, Vincent Navarro
- Neurology department, CHU, Rennes, France: Arnaud Biraben, Anca Nica, Dominique Menard
- Brno Epilepsy Center, Department of Neurology, St. Anne's University Hospital and Medical Faculty of Masaryk University, Brno, Czech Republic: Milan Brazdil, Robert Kuba, Jitka Kočvarová, Martin Pail, Irena Doležalová
- Montreal Neurological Institute and Hospital, Montreal, Canada: François Dubeau, Jean Gotman
- Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon and University of Lyon, Lyon, France: Philippe Ryvlin, Jean Isnard, Hélène Catenoix, Alexandra Montavont, Sylvain Rheims
- Service de Neurophysiologie Clinique, APHM, Hôpitaux de la Timone, Marseille, France: Fabrice Bartolomei, Agnès Trébuchon, Aileen McGonigal
- Yuquan Hospital Epilepsy Center, Tsinghua University, Beijing, China: Wenjing Zhou, Haixiang Wang
- Canton Sanjiu Brain Hospital Epilepsy Center, Jinan University, Guangzhou, China: Sinclair Liu, Zhang Wei, Zhu Dan, GuoQiang, Hu Xiangshu, Li Hua, Hua Gang, Wang Wensheng, Mei Xi, Feng Yigang
- Department of Pediatric Neurosurgery, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris V Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France: Rima Nabbout, Marie Bourgeois, Anna Kaminska, Thomas Blauwblomme

- Multidisciplinary Epilepsy Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain: Mercedes Garcés
- Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, IRRCS, Rome, Italy: Luca De Palma
- Department of Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN), London, UK: Antonio Valentin
- Epilepsy Unit, Hospital for Children and Adolescents, Helsinki, Finland: Liisa Metsähonkala, Eija Gaily, Leena Lauronen, Maria Peltola
- Department of Neurosurgery, Sainte-Anne Hospital, Paris, France: Francine Chassoux, Elizabeth Landré
- Epilepsy Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, Lille, France: Philippe Derambure, William Szurhaj, Maxime Chochois
- University Hospital, Department of Neurology, Strasbourg, France: Edouard Hirsch, Maria Paola Valenti, Julia Scholly
- University Hospital, Department of Neurology, Toulouse, France: Luc Valton, Marie Denuelle, Jonathan Curot
- Epilepsy Monitoring Unit, Department of Neurology, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain: Rodrigo Rocamora, Alessandro Principe, Miguel Ley
- Neurology Department, University Emergency Hospital, Bucharest, Romania: Ioana Mindruta, Andrei Barborica
- Epilepsy Surgery Center Niguarda Hospital, Milan, Italy: Stefano Francione, Roberto Mai, Lino Nobili, Ivana Sartori, Laura Tassi
- Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France: Louis Maillard, Jean-Pierre Vignal, Jacques Jonas, Louise Tyvaert
- Service de neurochirurgie pédiatrique, Fondation Rothschild, Paris, France: Mathilde Chipaux, Delphine Taussig
- CHU Grenoble Alpes, Neurology Department, Grenoble, France: Philippe Kahane, Lorella Minotti, Anne-Sophie Job
- University Hospital, Department of Neurology, Bordeaux, France: Véronique Michel, Marie de Montaudoin, Jérôme Aupy
- CHU Bicêtre, Clinical Neurophysiology and Epileptology Unit, Kremlin-Bicêtre, France: Viviane Bouilleret, Ana Maria Petrescu, Pascal Masnou, Claire Dussaule, Marion Quirins

### **Acknowledgements**

The research leading to these results has received funding from the European Research Council under the European Union's Seventh Framework Programme (FP/2007-2013) / ERC Grant Agreement n. 616268 "F-TRACT".

**Supplementary data**

*Table S1. List of parcels*

<b>Lobe</b>	<b>MarsAtlas</b>	<b>AAL</b>	<b>Brodmann</b>	<b>MaxProbMap</b>
Occipital	VCcm	Fusiform, Lingual	37, 36	G_occtem_la, OL_ling_G
Occipital	VCl	Occipital_Inf	19, 20	OL_rest_lat
Occipital	VCs	Occipital_Mid		PosteriorTL
Occipital	Cuneus	Cuneus	17	OL_cuneus
Occipital	VCrm	Calcarine, Occipital_Sup	18	
Temporal	ITCm	Temporal_Inf	28, 34	G_tem_midin
Temporal	ITCr		38	Ant_TL_inf_lat
Temporal	MTCr	Temporal_Pole_Mid		Ant_TL_med
Temporal	MTCc	Temporal_Mid	21	
Temporal	STCr	Temporal_Pole_Sup		G_sup_temp_ant
Temporal	STCc	Heschl, Temporal_Sup	22, 41, 42	G_sup_temp_cent
Parietal	IPCv	SupraMarginal	40	PL_rest
Parietal	IPCd	Parietal_Inf	39	
Parietal	SPC	Parietal_Sup	7	PL_sup_pa_G
Parietal	SPCm		5	
Parietal	PCm	Precuneus		
Parietal	Sv	Postcentral	43, 1, 2	PL_postce_G
Parietal	Sdl	Angular	3	
Parietal	Sdm			
Cingular	ICC	Hippocampus	30, 35, 27	G_paraH_amb, Hippocampus
Cingular	PCC	ParaHippocampal, Cingulum_Post	26, 29, 23	G_cing_post
Cingular	MCC	Cingulum_Mid	24	G_cing_ant_sup
Cingular	ACC	Cingulum_Ant	32, 25	Subgen_antCing, Presubgen_ant_Cing

Frontal	Mv	Precentral		FL_precen_G
Frontal	Mdl		4	
Frontal	Mdm	Paracentral_Lobule		
Frontal	PMrv	Rolandic_Oper	44	FL_inf_fr_G
Frontal	PFrvl		6	FL_inf_Tri
Frontal	PMdl	Frontal_Inf_Oper		FL_mid_fr_G
Frontal	Pfrdli	Frontal_Inf_Tri	45	
Frontal	PFcdl			
Frontal	Pfrdls	Frontal_Mid	46	
Frontal	PMdm	Frontal_Sup		FL_sup_fr_G
Frontal	PFcdm	Suppl_Motor_Area	8	
Frontal	PFrd		9	
Frontal	PFrm	Frontal_Sup_Med	10	
Orbito-Frontal	OFCvl	Frontal_Inf_Orb	47	FL_OFC_LOG
Orbito-Frontal	OFCv	Frontal_Mid_Orb	11	FL_OFC_POG
Orbito-Frontal	OFCvm	Frontal_Sup_Orb		FL_OFC_AOG
Orbito-Frontal	PFCvm	Rectus		FL_OFC_MOG, FL_strai_G
Insula	Insula	Insula	48	Insula
		Amygdala		Amygdala

## Probabilistic functional tractography of the human cortex revisited: *analyse complémentaire*

### Contexte

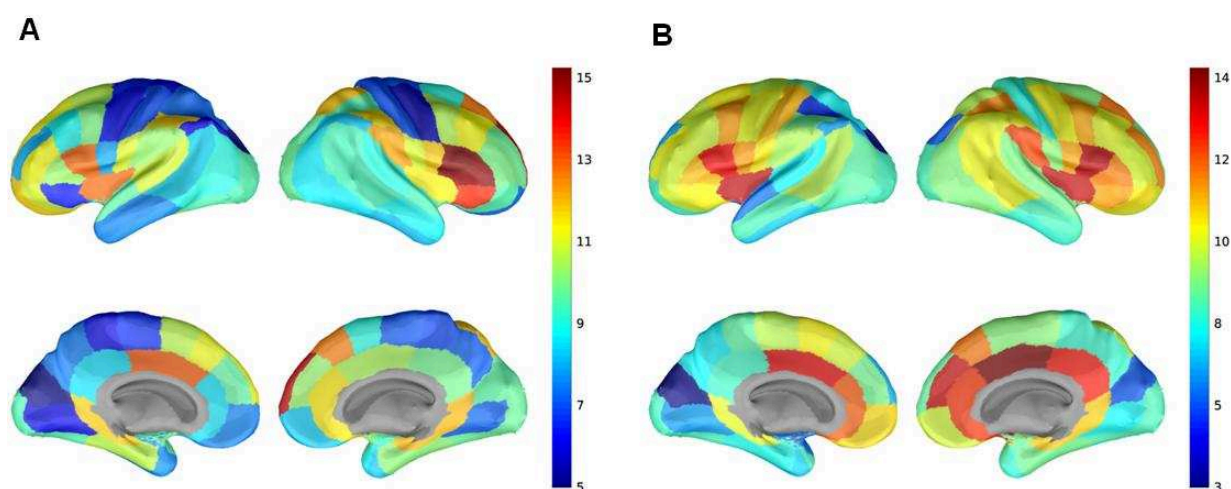
Le cortex cérébral peut être assimilé à un graphe dont les nœuds sont les parcelles et les arêtes les connexions entre elles. L'utilisation de mesures de théorie des graphes sur les matrices de connectivité de probabilité peut servir à identifier des propriétés sur le traitement de l'information par le réseau cortical à large échelle.

### Méthode

Pour décrire le flux d'information directionnel, on peut utiliser les mesures de degré entrant et sortant, quantifiant pour chaque parcelle le nombre de connexions afférentes et efférentes (Keller et al. 2014 et Entz et al. 2014). La probabilité de connectivité nous donne une mesure pondérée des connexions et, en sommant pour chaque parcelle les probabilités intra-hémisphériques afférentes et efférentes, on obtient les degrés pondérés entrant et sortant. Les données utilisées sont celles présentées dans l'article *Probabilistic functional tractography atlas revisited* (213 patients, 217 implantations). La matrice de probabilité de connectivité utilisée est celle calculée pour la parcellisation de MarsAtlas.

### Résultats

Les degrés pondérés entrant et sortant sont représentés sur la Figure 1.



**Figure 1.** Cartes (A) du degré entrant, (B) du degré sortant, en utilisant la probabilité de connectivité calculée pour la parcellisation de MarsAtlas, pour les données présentées dans l'article.



Ces mesures de degrés pondérés sont reproductibles entre les deux hémisphères pour une large majorité de parcelles. On observe un fort degré entrant et sortant autour de l'insula, des régions frontales ventrales et pariétales inférieures. Les parcelles préfrontales et orbito-frontales ont un degré sortant plus élevé que la moyenne, et pour certaines un degré entrant élevé également. Le cortex temporal se caractérise par des degrés moyens en entrée comme en sortie, sa partie caudale moyenne ayant un degré sortant un peu plus élevé. Les cortex moteur et sensorimoteur latéro-supérieur, tout comme le reste du cortex pariétal, ont un degré entrant faible par rapport aux autres régions, alors que leur degré sortant est moyen à élevé. Le cortex cingulaire se caractérise globalement par un degré sortant élevé, particulièrement pour sa partie antérieure, reproductible entre les deux hémisphères, et un degré entrant moyen à élevé. Finalement, les degrés entrant et sortant sont faibles à moyens pour le cortex occipital.

### *Discussion*

Ces résultats diffèrent de ceux de Keller et al. 2014, qui identifient, avec l'ECOG, les aires motrices et sensorimotrices comme les principaux projecteurs (degré sortant forts) du cortex, avec quelques parties du cortex temporal. Toujours selon cette étude, les intégrateurs (degré entrant fort) seraient principalement situés au niveau du cortex frontal antérolatéral et pariétal supérieur. Ces résultats semblent préférentiellement mettre en valeurs les régions les plus implantées. D'après nos résultats calculés sur une matrice de probabilité de connectivité décrivant en moyenne 97% des connexions intra-hémisphériques, les intégrateurs seraient plutôt l'insula, les régions ventrales qui l'entourent, le pariétal inférieur et une partie du cortex cingulaire. La partie antérieure de ce dernier a également été caractérisée dans Entz et al. 2014 par un fort degré entrant. Nos résultats montrent que les projecteurs corticaux incluraient ces mêmes intégrateurs, en ajoutant le reste du cortex frontal, dont la zone motrice, et l'ensemble du cingulaire. Entz et al. 2014 a en effet également identifié l'aire de Broca et le cingulaire antérieur comme des régions avec les connexions sortantes les plus consistantes.

### *Conclusion*

Nos données mettent en avant le rôle central de l'insula, des aires frontales péri-insulaires et du cortex cingulaire dans le flux d'informations corticales. Une étude plus complète utilisant d'autres mesures de graphes permettrait de mieux analyser le réseau. Il est nécessaire pour cela d'exploiter l'ensemble des données du projet F-TRACT pour améliorer la puissance statistique des valeurs de probabilité de connectivité. En effet, si celle-ci est parfois calculée sur plusieurs centaines d'enregistrements, pour certains couples de parcelles nous ne disposons que de moins d'une dizaine de valeurs.

## II.B. UTILISATION DES PECC POUR CARACTERISER LES ILLUSIONS DES HALLUCINATIONS AUDITIVES

La méthodologie utilisée pour l'atlas de tractographie fonctionnelle (partie II.A), a été appliquée à une sous-population de patients, chez qui ont été observés des symptômes auditifs au cours de leur évaluation clinique lors de stimulations à haute fréquence (50 Hz). Ces symptômes sont des événements rares pouvant être classés en deux catégories : des illusions (perception d'une modification d'un son existant) et des hallucinations (perception d'un son non-existant). Peu étudiés dans la littérature, leur étude avec les PECC peut permettre de mieux comprendre les réseaux impliqués dans leur génération, en faisant l'hypothèse que les PECC mettent en évidence le même substrat neuroanatomique que celui modulé par les stimulations à haute fréquence.

Des matrices de connectivité de probabilité ont été calculées, pour les parcellisations de MarsAtlas et de Brodmann, pour les deux types de symptômes. Leur comparaison montre des différences de connectivité en réponse à la stimulation du cortex pariétal inférieur ventral, temporal supérieur caudal et rostral. La stimulation du pôle temporal supérieure induit une connectivité de probabilité plus grande dans les aires adjacentes du système auditif, l'insula et certaines aires parahippocampiques pour le groupe des illusions, alors que la stimulation du cortex temporal supérieur caudal et pariétal inférieur induit de plus fortes valeurs de connectivité de probabilité dans ces mêmes aires pour les hallucinations.

Ces résultats montrent que les circuits des connexions impliqués dans la génération des hallucinations et des illusions sont différents et laissent à penser que celui des hallucinations impliquerait préférentiellement le pôle temporal supérieur alors que les illusions impliqueraient plus la partie caudale du cortex temporal supérieur. Cette étude montre également l'importance d'avoir une large cohorte de patients pour utiliser cette méthodologie : la comparaison de deux groupes ne peut se faire que pour des mêmes couples de parcelles, pour lesquelles on dispose d'une puissance statistique correcte (fixée ici à au moins 5 valeurs). Ici, seul le réseau local a pu être analysé, découpé en un nombre de parcelles limité, ne permettant pas de conclure sur l'ensemble des réseaux impliqués. Nos résultats laissent à supposer que la stimulation à 50 et à 1 Hz modulent un réseau anatomique similaire.

## **Cortico-cortical evoked potentials in auditory illusions and hallucinations**

Amorim-Leite, Ricardo; Trebault, Lena; Tuyisenge, Viateur; Deman, Pierre; David, Olivier; Job, Anne-Sophie; Hoffmann, Dominique; Abel, Taylor; Minotti, Lorella; Kahane, Philippe.

### **Introduction**

Recent advances in electrophysiological techniques, especially the possibility to record cortico-cortical evoked potentials (CCEPs) with intracranial electrodes, have increased our understanding of human brain networks by enabling the examination of cortico-cortical connectivity on physiological timescales (Matsumoto et al., 2017).

Electrical stimulation has been used to study human brain physiology for more than 50 years, since the first description of Wilder Penfield (Mazzola et al., n.d.). However technical advances in the last decades in chronic intracranial recording and cortical stimulation techniques have enabled direct *in vivo* examination of human brain networks (Greenlee, 2004; Keller et al., 2011; Lacruz et al., 2007; Wilson et al., 1990) and direct evaluation of cortical excitability (Flanagan et al., 2009; Valentin et al., 2005) through electrical stimulation. For example, (Matsumoto et al., 2004) reported *in vivo* connections between classical language areas: Broca's and Wernicke's areas, using cortico-cortical evoked potential (CCEP), that neurophysiologically confirms the existence of neuronal connections that used to be still in question. Subsequently, numerous other CCEP studies have demonstrated different functional circuits, for example: primary motor network (Matsumoto et al., 2006), bilateral sensorimotor connectivity (Umeoka et al., 2009), the basal temporal language network (Koubeissi et al., 2012), supplementary motor area (Kikuchi et al., 2012), the parieto-frontal network (Matsumoto et al., 2012), ictal propagation pathways (Enatsu et al., 2012a), reorganized language network (Enatsu et al., 2013a) and cortical excitability (Enatsu et al., 2012b; Iwasaki et al., 2010). Furthermore, CCEPs are not only physiologically-relevant, but have also shown consistency with anatomical data, with previous reports demonstrating correlation between CCEPs measures and the estimation of fibers number with diffusion tensor images (DTI) tractography (Conner et al., 2011; Rosenberg et al., 2009). Rosenberg et al., 2009 also recorded evoked responses to electrical thalamic stimulation from stereoelectroencephalogram (SEEG) in a similar fashion to reveal thalamocortical connectivity (Kubota et al., 2013).

Therefore, CCEPs offer a promising mechanism to investigate cortical connectivity patterns of both normal and pathophysiologic (e.g. epileptic) brain networks (Lega et al., 2015). Prior CCEP studies have reported lower response thresholds to elicit significant responses in epileptogenic cortex and higher CCEP amplitudes near to the ictal onset zones. In these previous reports, high responses to electrical stimulation near ictal zones were thought to reflect an increase of excitability or a decrease of inhibition in the cortical regions associated with the epileptogenic zone (Enatsu et al., 2012b). Clinically, direct electrical stimulation (DES) of the cortex in a given region using a bipolar derivation of two adjacent electrodes is used to record electrophysiological responses with the other electrodes. In addition to identifying induced behavioural changes to create a functional mapping, presence of post-stimulation discharge can be used for the mapping of epileptic circuits.

Epileptic auditory symptoms are rare events with few descriptions in the literature (Pippucci et al., 2015). With the purpose to better understand the brain networks involved in the generation of these symptoms, we used a functional tool (CCEPs during low frequency DES) to understand the connections involved in auditory illusions and hallucinations generation.

## Material and methods

All patients were evaluated at University Hospital of Grenoble-Alpes (CHUA) SEEG program as part of diagnosis and treatment of drug-resistant epilepsy. SEEG evaluation comprises the following steps:

1. Pre-implantation: investigation and planning of implantation.
2. Semirigid intracerebral electrodes were implanted unilaterally or bilaterally in various cortical brain areas depending on the suspected origin of seizures. Each electrode was 0.8 mm of diameter and included 5, 8, 10, 12, 15 or 18 leads 2 mm in length, 1.5 mm apart (Dixi medical, Besançon, France), depending on the target region with routine SEEG technique.
3. Long term SEEG: recording of spontaneous seizures and inter-ictal activity with a video-EEG monitoring system (Micromed, Treviso, Italy) that allowed the simultaneous recording of up to 128 monopolar contacts. A large range of mesial and cortical areas, as well as fissural cortices, was then sampled for each patient. Sampling rate was either 512, 1024 or 2.048 Hz, with a possibility of filter acquisition in low band pass between 0.1 and 90 Hz and high band pass filter between 0.1 and 200 Hz, depending on amplifier capacities at the data of recordings. Data were recorded with a monopolar referential montage with reference electrodes chosen in the white matter. All other recording sites were chosen in the grey matter or in the limit of white matter still capturing electrical signals from the grey matter.
4. Direct electrical stimulation (see below).
5. Thermocoagulation: optional procedure for some epilepsies, mostly for non-surgical focal epilepsies on the primary physiological areas, like pre-central gyrus or dominant language areas.

Direct electrical stimulation proceeds for several days after the implantation of electrodes, commonly between one to three weeks. The protocol of CHUA is to perform electrical stimulations in different brain areas with the patient in bed, awake and relaxed. All stimulations procedures are performed by a trained neurologist and patients provide informed consent prior to the procedure. Patients are tested with different tasks chosen according to the brain area stimulated. To characterized auditory responses, the examining neurologist records in an audio-visual system all the details about the symptoms: beginning, type, lateralization, associated symptoms (any other symptoms different of auditory), similarity with regular seizures and end. Both low and high frequency stimulations are performed. The protocol of CHUA is initiated with low frequency stimulations: 1 Hz, intensity of 3 mA and pulse width of 1050  $\mu$ sec. Then, the frequency was increased to reach what are called high frequency stimulations: 50 Hz, with varying amplitudes (generally 1, 2 and 3 mA) and

pulse width of 525  $\mu$ sec if there was no response (except when there was an uncertainty about the response significance).

### Patient-subjects

Between March 2009 and December 2015, a total of 109 patients with drug-resistant epilepsy were implanted with depth electrodes as part of the SEEG program CHU Grenoble. Auditory symptoms were detected in 24 patients with 25 SEEG electrodes implantations (one of those patients had two implantations): 78 auditory illusions and hallucination had been observed during DES. The patient selection includes 14 woman and 10 men, which age at the time of the SEEG implantation ranged between 14 to 51 years old (mean of 30.6 years old) . The total number of electrodes implanted ranged from 7 to 18 electrodes per patient bilaterally for 10 patients and unilaterally for 14 patients. The inclusion criteria were: 1) auditory symptom observed during high frequency stimulation; 2) performance of low frequency stimulation on the same region (the same dipole or a common contact); 3) MRI images like 3DT1 pre-implantation and MRI 3DT1 or CT-scan with electrodes available; and 4) presence of clearly-defined auditory symptoms. Patients not meeting those criteria were not included in this study. After rigorous analyses, it was included 15 patients with a total of 51 stimulations in this study.

### Responses characterization

Positive responses (reports auditory perceptions), which included both auditory illusions and hallucinations. For the purpose of this investigation, auditory illusion was considered as the modification of an existing sound. For example, an increase or decrease in tonality or modulation of sounds, like an echo. In contrast, auditory hallucination was defined as the creation of a non-existent sound. For example, the subject hears the sound of wash machine or music, which are not present.

### Neuroanatomy

The electrode contacts were localized and anatomically labeled using the IntrAnat Electrodes software (Deman et al., n.d.), compatible with the BrainVisa software (Rivière et al., 2009). Briefly, the volumetric images acquired before (pre, 3D T1 MRI) and after (post, 3D T1 MRI, T2 MRI or CT) the electrodes implantation were co-registered using a rigid-body transformation computed either by ANTs (Avants et al., 2011) or SPM12 (Ashburner, 2009) software. The gray and white matter volumes were segmented from the pre-implantation MRI using Morphologist as included in BrainVisa (<http://brainvisa.info>). The electrode contact positions were computed in

the native and MNI referentials using the spatial normalization of SPM12 software. For each patient, cortical parcels were obtained for different anatomical atlases defined either in the MRI native space (MarsAtlas (Auzias et al., 2016)) or in the MNI space (Brodmann (Brodmann, 1909)). In this report, we mainly describe results obtained with the MarsAtlas parcellation scheme, a surface-based method using the identification of sulci and a set of 41 regions of interest per hemisphere, and the classical Brodmann parcellation scheme.

### SEEG processing

After selection of patients and stimuli (inclusion criteria, described in the Patients-subjects section), recordings of low frequency stimulations were processed using a similar method than the one described in Trebaul et al., n.d..

Pre-processing includes the following steps: automatic identification of bad channels (Tuyisenge et al., n.d.) that were excluded from the analysis, switch from the monopolar to a bipolar montage to identify local activity changes, correction of the stimulation artifacts using a model-based method (Trebaul et al., 2016) and finally the recordings were filtered between 1 and 45 Hz to extract the characteristic CCEP deflections.

The SEEG recordings are then processed to obtain the CCEP using a robust-averaging method aiming at removing any non-stimulation triggered events by averaging the pulses together but excluding the trials showing a response energy 3 times higher than the median response energy over the whole stimulation run (David et al., 2013). Z-score of the CCEP were computed from the baseline considered as the [-200 -5] ms interval before the pulse. Response significance was defined as the presence or not of a deflection that differs from baseline by at least 5 standard deviations in the [0 50] ms time period after the pulse. We clustered significance binary variables from different patients according to the stimulation and recording parcels using Brodmann's areas (Amunts and Zilles, 2015) or MarsAtlas parcellation (Auzias et al., 2016).

### Connectivity probability maps

The connectivity probability map is the result of binary significance averaging over each recording parcel for each stimulation parcel. For the two groups of responses (i.e. hallucinations or illusions), different connectivity probability maps were generated. For the sake of robustness, we created group values only for parcels pairs (couples of stimulated and recorded parcels) with at least 5 responses values. The connectivity probability matrices are the clustering of connectivity probability maps for the different stimulated parcels. Assuming hemispheric symmetry, we computed symmetrical connectivity matrices representing the average of the connectivity probability between the two hemispheres for the ipsilateral

stimulation side. In case of no value for a parcel pair for one hemisphere, we kept the value from the other hemisphere in the symmetrical matrix.

We display the maps representing the connectivity probability for all the recording parcels with more than 5 values for each of the two groups. For the quantitative comparison, for each parcellation scheme (Brodmann and MarsAtlas), we focused in the results in the pairs of parcels with a probability connectivity value available for the two groups.

## Results

### 1. Clinical results

The clinical results are described in the Table 1. Between all 78 positives auditory responses, a total of 36 hallucinations and 42 illusions were detected. Lateralization in relation to the site of stimulation was defined bilateral or non-lateralized in 41 responses, contralateral for 36 responses and ipsilateral in one response. The presence of associated symptoms was observed in 18 electrical stimuli. Presence of post-discharges was observed for 18 stimulations.

**Table 1:** Description of all patients by age, gender, parameters of stimulation, clinical responses and electrical activity.

Patient	Gender	Age in years	Number of electrodes	Dipole	Anatomical position	Type of response	Clinical response	Lateralization	Associated symptom	Post-discharge
1	Male	31	13 R and 2 L	Ax 12-13	middle T1	Hallucination	whistle and voice	Contralateral	paraesthesia in the left foot	Yes
				Q 7-8	Frontal operculum	Illusion	mouthed ears	Contralateral	-	-
				T 1-2	posterior insular cortex	Hallucination	Tingling	Contralateral	-	-
				T 3-4	posterior insular cortex	Illusion	mouthed ears	Contralateral	-	-
				T 8-9	posterior T1	Illusion	echo and distant sounds	Contralateral	-	-
				S 8-9	supra-marginal gyrus	Hallucination	Whistle	Contralateral	-	-
2	Male	49	12 L	U' 1-2	Heschl's gyrus	Hallucination	Buzzing	Bilateral	-	-
				U'7-8	posterior T1	Illusion	decreasing volume and tonality	Bilateral	-	Yes



## RESULTATS – Chapitre II

### *Caractérisation des illusions et hallucinations auditives*

				P' 6-7	frontal operculum	Illusion	decrease in tonality	Bilateral	"jamais vecu"	-	-
3	Female	27	10 L and 4 R	U' 1-2	Heschl's gyrus	Illusion	Echo	Contralateral	-	-	-
				U' 7-8	posterior T1	Illusion	mouthed ear	Contralateral	-	-	-
				U' 4-5	posterior T1	Hallucination	strong unspecific sound	Contralateral	-	-	-
				U' 5-6	posterior T1	Hallucination	strong unspecific sound	Contralateral	-	-	-
4	Male	37	14 L	Y' 2-3	posterior insular cortex	Hallucination	echo and decrease in volume	Bilateral	-	-	-
				W' 3-4	middle T1	Hallucination	acute noise	Bilateral	-	-	-
				T' 3-4	posterior insular cortex	Illusion	increase in volume	Bilateral	-	Yes	-
				U' 2-3	Heschl's gyrus	Hallucination	acute unspecific noise	Bilateral	-	-	-
5	Male	47	13 L	U' 7-8	Heschl's gyrus	Illusion	distant sounds	Bilateral	-	-	-
				T' 6-7	middle T1	Hallucination	acute unspecific sound	Bilateral	Hot sensation in body and paraesthesia in tongue	Yes	-
6	Female	16	9 R and 6 L	U' 7-8	posterior T1	Illusion	mouthed ear	Contralateral	-	-	-
				T' 1-2	posterior insular cortex	Illusion	Echo	Bilateral	-	-	-
				T' 7-8	posterior T1	Illusion	decrease in volume	Bilateral	verbal aphasia	Yes	-
				U' 2-3	Heschl's gyrus	Hallucination	acute unspecific sound	Contralateral	-	Yes	-
7	Male	51	13 R	U' 7-8	posterior T1	Hallucination	moving furniture sound	Bilateral	-	Yes	-
				A 3-4	supra-marginal gyrus	Illusion	echo with mouthed ear	Contralateral	-	-	-
8	Female	27	14 L	U' 2-3	Heschl's gyrus	Illusion	Echo	Bilateral	-	-	-
				T' 1-2	posterior insular cortex	Illusion	Echo	Contralateral	-	-	-
				T' 4-5	middle T1	Illusion	Echo	Contralateral	-	-	-
9	Male	30	15 R and 3 L	U' 7-8	posterior T1	Illusion	Echo	Bilateral	-	-	-
				Q 4-5	anterior insular cortex	Illusion	mouthed ear	Contralateral	Blurring in the left eye and difficult to move the left arm	-	-
10	Female	22	14 L	U' 8-9	middle T1	Illusion	Mouthed ears	Bilateral	-	Yes	-

RESULTATS – Chapitre II

Caractérisation des illusions et hallucinations auditives

				I' 14-15	Post-central gyrus	Illusion	Increase in volume	in	Contralateral	Tactile sensation in the right face and neck	-	-
11	Female	23	14 L and 4 R	U' 7-8	posterior T1	Illusion	shift sounds	in	Bilateral		-	-
12	Female	31	15 R and 2 L	U' 4-5	Heschl's gyrus	Illusion	Echo		Contralateral		-	-
13	Female	38	12 L	U' 1-2	Heschl's gyrus	Illusion	Echo		Contralateral		-	-
				U' 6-7	posterior T1	Illusion	Echo		Contralateral		-	Yes
				T' 4-5	posterior insular cortex	Illusion	Echo		Contralateral		-	Yes
				V' 13-14	supra-marginal gyrus	Illusion	Echo		Contralateral		-	Yes
14a	Male	14	15 L	Q' 7-8	frontal operculum	Illusion	increase in volume	in	Bilateral		-	-
				U' 2-3	posterior insular cortex	Illusion	increase in volume	in	Bilateral		-	Yes
				R' 8-9	frontal operculum	Hallucination	Buzzing		Bilateral	anaesthesia in the mouth		-
				V' 10-11	inferior parietal lobe	Illusion	Echo		Bilateral		-	-
				U' 4-5	posterior insular cortex	Hallucination	unspecific noise		Bilateral	aphasia type anomia	Yes	
				U' 5-6	posterior insular cortex	Hallucination	acute noise		Bilateral		-	-
14b	Male	16	7 L	U' 1-2	posterior insular cortex	Hallucination	Buzzing		Bilateral		-	-
				U' 5-6	posterior insular cortex	Illusion	Echo		Bilateral	Aphasia		-
				U' 8-9	middle T1	Hallucination	Sizzling		Contralateral	Aphasia		-
				Z' 8-9	posterior insular cortex	Hallucination	Buzzing		Bilateral		-	-
				Z' 9-10	posterior insular cortex	Hallucination	Sizzling		Bilateral		-	-
				P' 3-4	Heschl's gyrus	Hallucination	Buzzing		Ipsilateral		-	-
				P' 5-6	posterior T1	Illusion	Echo		Bilateral		-	-
15	Female	51	12 R and 2 L	T' 7-8	Middle T1	Illusion	Echo		Bilateral		-	-
16	Female	23	14 R	V 1-2	posterior cingulate gyrus	Illusion	decrease in volume	in	Bilateral		-	-
				U 1-2	Heschl's gyrus	Hallucination	Buzzing		Contralateral	Jerks of the left arm and mouth		-
				U 5-6	posterior T1	Hallucination	Buzzing		Contralateral	Hot sensation in all body		-

## RESULTATS – Chapitre II

### *Caractérisation des illusions et hallucinations auditives*

				U 7-8	posterior T1	Illusion	decrease in volume and increase in tonality	Bilateral	Sensation of gravitation	-
				Y 1-2	posterior insular cortex	Illusion	Echo	Contralateral	Hot sensation in the left side of the head and paraesthesia in the left hand	-
				T 8-9	frontal operculum	Illusion	Deafness	Bilateral	Cephalic sensation	-
17	Female	39	17 L	U' 8-9	posterior T1	Illusion	Echo	Bilateral	Aphasia type anomia	Yes
				T' 7-8	middle T1	Illusion	Echo	Bilateral		- Yes
18	Female	20	10 L and 5 R	U 1-2	Heschl's gyrus	Illusion	Echo	Bilateral		- -
				U 7-8	posterior T1	Hallucination	acute unspecific noise	Contralateral		- Yes
				' 1-2	Heschl's gyrus	Hallucination	grave unspecific noise	Bilateral		- -
				' 2-3	Heschl's gyrus	Hallucination	unspecific noise	Contralateral		- -
19	Female	16	16 R	I 1-2	temporal pole	Hallucination	Music	Bilateral	Tachycardia	-
				D 5-6	lateral temporo-occipital junction	Illusion	Echo	Bilateral	visual blurring	-
				T 6-7	middle T1	Hallucination	dialogue of a film	Bilateral		- -
				U 2-3	posterior insular cortex	Hallucination	Music	Contralateral		- Yes
				U 6-7	middle T1	Hallucination	Music	Contralateral		- Yes
20	Male	48	9 R and 7 L	T 1-2	middle T1	Hallucination	Whistle	Contralateral		- -
				T' 1-2	middle T1	Illusion	mouthed ear	Contralateral		- -
21	Male	30	15 R	U 1-2	Heschl's gyrus	Hallucination	cicadas sound	Contralateral		- -
22	Female	34	12 R and 4 L	T 1-2	posterior insular cortex	Hallucination	Buzzing	Contralateral		- -
23	Male	29	13 L	U' 1-2	Heschl's gyrus	Hallucination	unspecific noise	Contralateral		- -
				U' 4-5	posterior T1	Hallucination	Whistle	Contralateral		- -
24	Female	16	14 L	U' 2-3	Heschl's gyrus	Hallucination	Sizzling	Contralateral		- -
				U' 6-7	posterior T2	Illusion	Echo	Contralateral		- -
				A' 1-2	posterior insular cortex	Hallucination	unspecific noise	Contralateral		- -

- Patient 14 was implanted twice (14a and 14b).

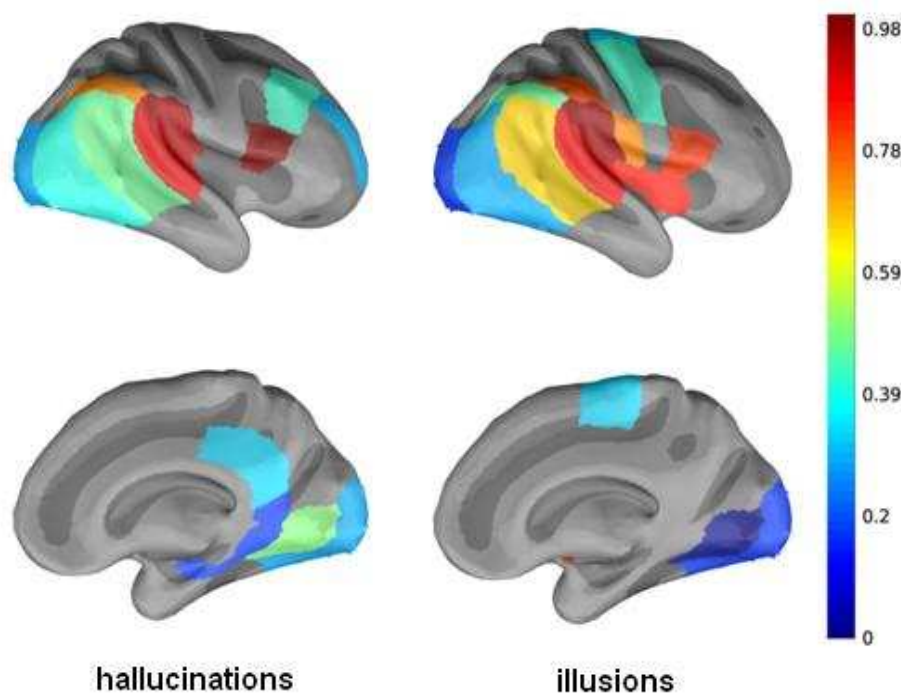
## 2. Overview of the connectivity results

The connectivity analysis performed with the CCEP showed that some recording cortical areas exhibited significant responses after stimulation of several temporal or parietal regions. Here we present the intra-hemispheric connectivity probability maps computed from the symmetrical connectivity matrices.

We display the maps generated with the MarsAtlas parcellation, for the stimulation of: rostral superior temporal cortex (STCr), caudal superior temporal cortex (STCc) and ventral inferior parietal cortex (IPCv).

In the group of auditory hallucinations during stimulation on the IPCv parcel, we found a high connectivity probability value within the stimulated parcel, in the the rostral ventral premotor cortex and in the caudal superior temporal cortex and low connectivity probability values in the occipital and cingulate cortex (Figure 1 Left) .

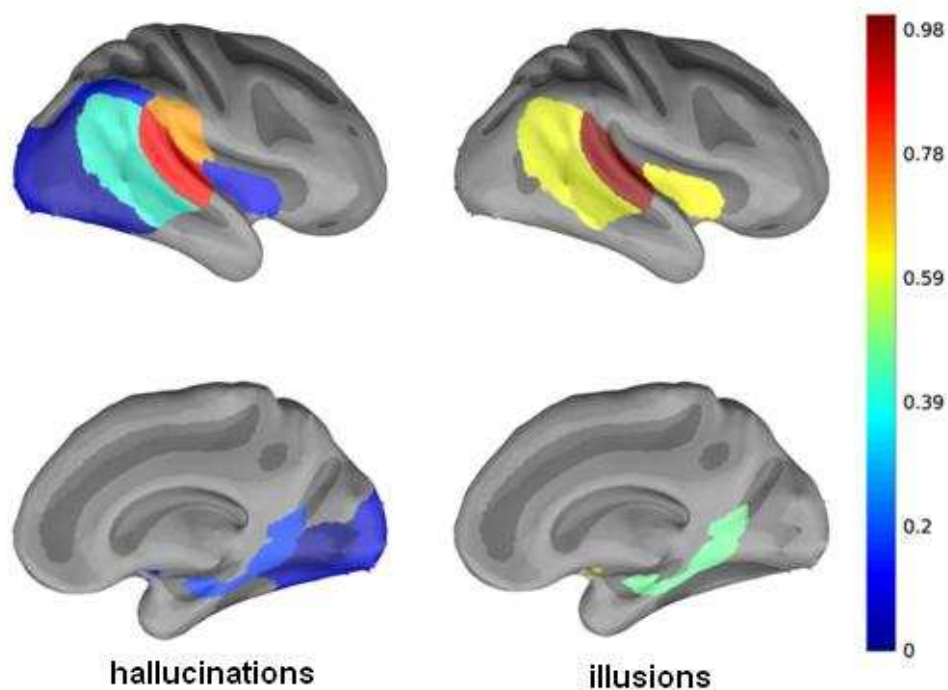
For the illusion group, we observed high connectivity probability within the stimulated parcel, in the caudal superior temporal cortex, the insula and the rostral ventral premotor cortex (Figure 1 Right). The probability is also lower in the occipital cortex.



**Figure 1.** Intra-hemispheric connectivity probability maps for the stimulation of IPCv: Left – in the auditory hallucination group, Right - in the auditory illusion group.

When the STCc was stimulated, we found in the group of auditory hallucination high probability values in the inferior parietal and low values in other occipito-temporal areas and the insular cortex (Figure 2 Left).

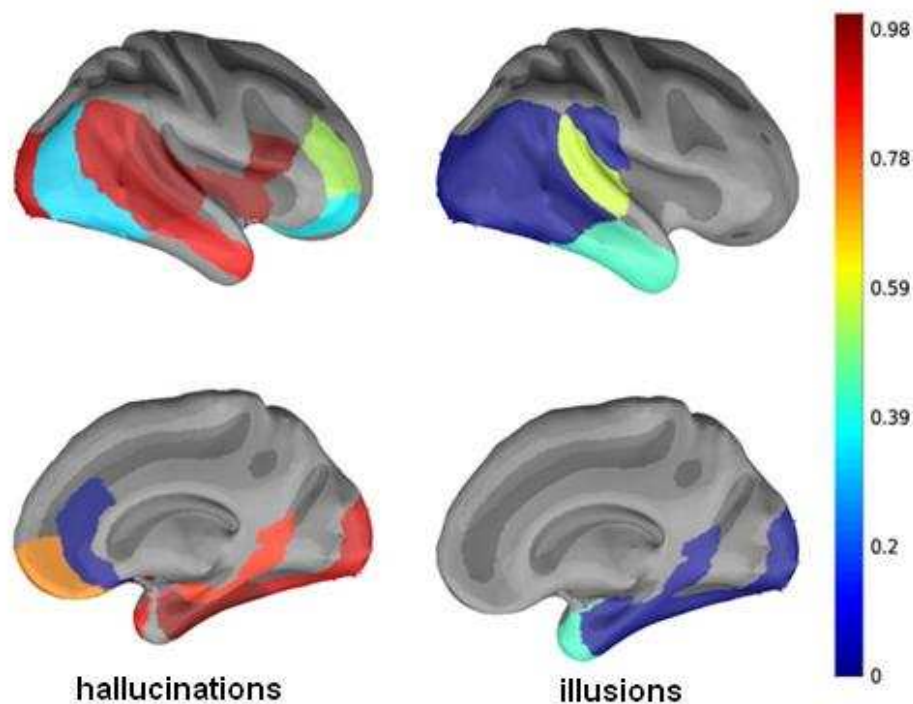
The group of auditory illusions showed a rather high connectivity with the insula, the caudal middle temporal cortex and the isthmus cingulate cortex (Figure 2 Right).



**Figure 2.** *Intra-hemispheric connectivity probability maps for the stimulation of STCc: Left - in the auditory hallucination group, Right - in the auditory illusion group.*

Analysis of stimulation in STCr in the group of auditory hallucination showed a strong activation in a frontal ventral parcel and temporo-insular regions (temporal pole, anterior middle temporal gyrus, entorhinal cortex and insular cortex) and weak activation of the lateral visual cortex (Figure 3 - Left).

We found medium probability values in the posterior caudal temporal gyrus and in the temporal pole in auditory illusion group (Figure 3 Right).



**Figure 3.** Intra-hemispheric connectivity probability maps for the stimulation of STCr: Left - in the auditory hallucination group, Right - in the auditory illusion group.

## 2. Quantitative analysis of connectivity

A quantitative analysis of the connectivity probability allows to extract significant differences (at least 0.1) between the two groups (Table 2). The highest differences in connectivity probability values were found for the stimulation of STCr. We found a higher connectivity probability of rostral middle, caudal superior and medial inferior temporal cortex (MTCc, STCc and ITCm), isthmus cingulate cortex (ICC), lateral and medial caudal visual cortex (VCI and VCcm) in the hallucination group versus illusions group. After stimulation of the caudal superior temporal cortex (STCc), we found a prevalence of illusions in the caudal middle temporal cortex (MTCc), the caudal superior temporal cortex (STCc) and the insula. Stimulation of ventral inferior parietal cortex (IPCv) showed mixed prevalence, like: hallucinations on the superior and rostral medial visual cortex (Vcs and VCrm) and rostral ventral premotor cortex (PMrv); Illusions at the caudal middle temporal cortex (MTCc) (table 2).

**Table 2.** Comparison of connectivity probability between Illusions versus Hallucinations using MarsAtlas parcelation.

Stimulated parcel	Parcels with difference of connectivity probability > 0,1					
	(Connectivity probability Illusions – connectivity probability Hallucinations)					
STCr	MTCr (-0,44)	STCc (-0,43)	ITCm (-1,0)	ICC (-0,84)	VCI (-0,33)	VCcm (-0,92)
STCc	MTCc (0,19)	STCc (0,13)		Insula (0,52)		
IPCv	MTCc (0,19)	VCs (-0,27)		PMrv (-0,17)	VCrm (-0,5)	

Blue: higher connectivity probability for the hallucination group compared to the illusion group, the opposite is in red.

Abbreviations: STCr – rostral superior temporal cortex; STCc – caudal superior temporal cortex; ITCm – medial inferior temporal cortex; ICC – isthmus cingulated cortex; IPCv – ventral inferior parietal cortex; MTCr – rostral middle temporal cortex; MTCc – caudal middle temporal cortex; VCI – lateral visual cortex; VCs – superior visual cortex; VCcm – caudal medial visual cortex; PMrv – rostral ventral premotor cortex.

The same analysis was performed using the Brodmann parcellation. When stimulating Brodmann area 21 (middle temporal gyrus), we found a strong prevalence of hallucinations at the Brodmann area 20 (inferior temporal gyrus) and a less strong prevalence at Brodmann 21 (middle temporal gyrus) and Brodmann 48 (retrosubicular area). Stimulation of Brodmann area 22 (superior temporal gyrus) showed a prevalence of illusions at the Brodmann 48 (retrosubicular area) (table 3).

**Table 3** - Comparison of connections between Illusions versus Hallucinations using Brodmann parcelation.

Parcel stimulated	Parcels with difference of connection probability > 0,1		
	(Connectivity probability Illusions – Connectivity probability Hallucinations)		
21	20 (-0,61)	21 (-0,22)	48 (-0,24)
22	48 (0,18)		

Blue: higher connectivity probability for the hallucination group compared to the illusion group, the opposite is in red.

Abbreviations: BA 20 – inferior temporal gyrus; BA 21 – middle temporal gyrus; BA 22 – superior temporal gyrus; BA 48 – retrosubicular area.

## **Discussion**

We studied auditory symptoms experienced by epileptic patients: illusions and hallucinations. The group analysis was performed using a CCEP-based connectivity measure of probability. We found some differences for the stimulation of superior temporal and inferior parietal parcels. The methodology is first discussed in this section, followed by the analysis of connectivity results.

The analysis of connectivity probability measures requires having a homogeneous spatial coverage in order to be able to distinguish between two groups. The recordings depend on each patient implantation that was chosen for clinical purposes, therefore we will not necessarily have a lot of recordings in our areas of interest and not necessarily the same spatial coverage for the two groups. For this reason, we were not able to analyse all of the networks involved in the auditory symptoms generation for all the stimulated parcels. This network is likely to include temporal and inferior parietal areas, which parcellation is finer in Brodmann's atlas than in MarsAtlas, but our spatial sampling was higher for the latter one.

The results of connectivity probability computed for the Brodmann parcellation suggest a larger involvement of the middle temporal gyrus for the generation of hallucinations and of the superior temporal gyrus for the illusions. The highest connectivity probability differences between the two groups were found, with the MarsAtlas parcellation, between the superior temporal pole and the caudal superior and middle temporal cortex, showing a higher connectivity for the hallucination group. In comparison, the stimulation of the caudal superior temporal cortex shows a strongest connectivity for the illusion. This suggests a strongest involvement of the pole for the hallucinations and of the caudal area of the temporal cortex for the illusions.



## II.C. CARACTERISATION DES REPONSES LOCALES A LA STIMULATION

L'analyse dans le domaine temps-fréquence des réponses aux stimulations est complémentaire à celle des métriques des PECC : elle analyse la réponse dans son ensemble et inclus les oscillations avec une fréquence supérieure à celle des PECC, mais avec une précision temporelle moindre. Elle est donc plus à même d'identifier les plus grandes tendances des effets locaux de la stimulation. Les types d'oscillations enregistrées au repos ou dans des tâches cognitives variant en fonction de l'anatomie, on peut supposer que les réponses à la stimulation basse-fréquence en dépendent également.

La base de données F-TRACT a donc été utilisée pour analyser les oscillations intra-parcelles (contacts stimulation et enregistrement situés dans la même parcelle) sur 180 patients. Cela nous fournit une couverture complète des aires corticales telles que définies par la parcellisation de MarsAtlas, avec tout de même une puissance statistique largement variable. La carte temps-fréquence médiane intra-parcelle est utilisée pour quantifier le changement de puissance pendant la stimulation par rapport à la ligne de base dans les différentes bandes de fréquence. Cette méthode permet de caractériser le motif oscillatoire moyen induit par la stimulation : une plus forte augmentation de l'activité dans les hautes fréquences par rapport à l'état de base. Des différences locales peuvent également être identifiées : les réseaux sensori-moteur, péri-insulaire, le système limbique, le cortex temporal et pariétal inférieur, le cortex préfrontal caudal et celui rostral se distinguent par des variations spécifiques.

La reproductibilité inter-hémisphère tend à valider le regroupement de certaines parcelles dans un même réseau, mais on observe tout de même des différences entre hémisphères : par exemple le cortex occipital et le cortex préfrontal dorsal, se caractérisent soit par un changement de puissance relativement élevé dans le haut beta, soit dans le gamma. Les réseaux, identifiés par des variations similaires entre les différentes bandes de fréquences au sein de chaque hémisphère, sont tout de même consistants. Ils mettent en évidence une ségrégation intra-lobaire spécifique. L'ensemble des résultats vise à être consolidé par plus de données dans les régions encore peu couvertes par notre analyse : les cortex orbito-frontal, préfrontal et cingulaire et par une meilleure précision fréquentielle pour distinguer les bandes en basses-fréquences.

## **Anatomy drives the local oscillations pattern induced by low-frequency direct electrical stimulation**

Lena Trebaul <sup>1,2</sup>, Pierre Deman <sup>1,2</sup>, Viateur Tuyisenge <sup>1,2</sup>, Maciej Jedynak <sup>1,2</sup>, David Rudrauf <sup>1,2</sup>, Manik Bhattacharjee <sup>1,2</sup>, François Tadel <sup>1,2</sup>, Blandine Chanteloup-Foret <sup>1,2</sup>, Carole Saubat <sup>1,2</sup>, Gina Catalina Reyes Mejia <sup>1,2</sup>, Sylvain Rheims <sup>3</sup>, Louis Maillard <sup>4</sup>, Delphine Taussig <sup>5</sup>, Philippe Kahane <sup>1,2,6</sup>, Olivier David <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Inserm, U1216, F-38000, Grenoble, France

<sup>2</sup> Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences, GIN, F-38000 Grenoble, France

<sup>3</sup> Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon and University of Lyon, Lyon, France

<sup>4</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France

<sup>5</sup> Service de neurochirurgie pédiatrique, fondation Rothschild, Paris, France

<sup>6</sup> CHU Grenoble Alpes, Neurology Department, Grenoble, France

\* Corresponding author:

Olivier David, PhD

Grenoble Institut des Neurosciences – Chemin Fortuné Ferrini – Bât EJ Safra – 38700 La Tronche, France

Email: [Olivier.David@inserm.fr](mailto:Olivier.David@inserm.fr)

Tel: +33 4 56 52 05 86

Fax: +33 4

56 52 05 98

### **Abstract**

Direct electrical stimulation performed at low-frequency in epileptic patients with drug-resistant epilepsy induces physiological-like responses, cortico-cortical evoked potentials (CCEP), recorded with depth electrodes. We hypothesized that brain anatomical areas could be further characterized by the oscillations induced by the stimulation. Using the F-TRACT database that gathers recordings from multiple hospital centers, we analyzed the data of 180 patients in the time-frequency domain to compute local maps of power change after stimulation. The analysis of the amount of power change in specific frequency bands (delta, theta, alpha, beta and gamma) allowed us to characterize the classical pattern of response to stimulation over parcels and to extract networks exhibiting similar oscillatory patterns with a correct inter-hemispheric reproducibility: the sensori-motor, peri-insular networks, the limbic system, the occipital, temporal and inferior parietal and the lateral prefrontal cortex. The knowledge of how anatomy drives patterns of response to direct electrical stimulation could help us to best interpret CCEPs' shape.

## 1. Introduction

The study of brain oscillations emerges from the possibility to record electrical neuronal activity with electroencephalography (EEG) (Berger, 1929). The spectral activity is commonly divided into 5 major frequency bands: the delta- (0-3 Hz), theta (4-7 Hz), alpha- (8-12 Hz), beta- (13-40 Hz) and gamma- (40-200 Hz) band. Oscillatory rhythms in these frequency-bands play an important role in cortical computations (Uhlhaas et al., 2008), as the synchronization between neuronal populations of different structures allows to identify networks involved in specific functions. Each of these bands can be associated with brain anatomy and function: theta activity has been observed in hippocampal structures and proposed to support large-scale integration of subsystems serving the formation and recall of memories (Buzsáki and Moser, 2013), the alpha activity has been recorded in hypo-thalamic and sensori-motor areas and associated with inhibitory functions (Klimesch, 2012) and long-distance coordination of gamma oscillations, and the high frequency bands beta and gamma have been associated with all cortical and brain structure respectively, and play a role in several functions such as attention, perception, motor control, memory and conscience (Uhlhaas et al., 2008).

Direct electrical stimulation induces a change in a brain area that can be involved in several networks from which emerge functions. Low-frequency stimulations performed in drug-resistant epileptic patients implanted with depth electrodes (stereo-electroencephalography (SEEG)) induce cortico-cortical evoked potentials (CCEP) (Matsumoto et al., 2004) on recording contacts of the electrodes. These CCEP, commonly depicted as one sharp deflection followed by a slow wave, are believed to propagate along cortico-cortical fibers and to represent functional connectivity of cortical areas (David et al., 2013; Keller et al., 2014b; Matsumoto et al., 2004). Nevertheless, CCEP waveforms varies in polarity (Keller et al., 2014a), shape, and number of phase changes (Enatsu et al., 2015; Rosenberg et al., 2009; Umeoka et al., 2009) and the causes have not been investigated yet. Furthermore, the stimulation seems to induce high-gamma activity (70-150 Hz: Corey J. Keller et al. 2017), that correlates with the CCEP amplitude (100- 200 Hz: Usami et al. 2015; 80-150 Hz: Matsuzaki, Juhász, and Asano 2013). In addition, Kobayashi et al. 2015 showed that high-frequency oscillations (HFO) characterize the stimulation mode: the cortical stimulation induced HFO during the time-period of the CCEP first peak, similar to the one observed during cognitive function and different from the one recorded after median nerve stimulation.

We hypothesized here that oscillations induced by direct electrical stimulation, both the CCEP and higher frequency waves, can be used to characterize the brain cortical areas. We analyzed local responses to stimulation, defined by intra-parcel SEEG recordings, in the time-frequency domain. We used the F-TRACT database to perform group analysis (David et al. 2013; Trebaul et al., n.d.) on 191 patients,

allowing us to compute time-frequency maps with a satisfactory statistical power for each cortical area available in the MarsAtlas parcellation (Auzias et al., 2016). The stimulation induces a general common pattern of spectral power change in all cortical parcels, but frequency-bands analysis shows that anatomy drives specific variations in spectral power distribution, with a correct inter-hemispheric reproducibility.

## 2. Methods

### 2.1. Data acquisition

The F-TRACT project follows ethical guidelines for conducting international multicentric post-processing of clinical data as defined by the International Review Board at INSERM (protocol number: INSERM IRB 14-140). We used data from 191 implantations performed in 187 patients (96 females, 91 males; age from 2 to 58 years old – on average 20 +/- 14) who were recorded in 4 different centers (Grenoble University Hospital, Paris Rothschild Foundation, Nancy University Hospital, Lyon Neurological Hospital). The patients gave their consent to undergo invasive recordings and low frequency stimulation as part of a presurgical evaluation of their drug-resistant epilepsy. In Grenoble, runs of 40 stimulations were performed at 1 Hz between two contiguous contacts in the gray matter, and sometimes in the white matter, using monophasic 1ms duration pulses at 3 mA. Signals were recorded at 512 Hz or 1024 Hz (for more details about the standard clinical procedure, see David et al., 2013). The procedure was similar for the other centers, but biphasic pulses were used at Rothschild Foundation and in Nancy, and the stimulation intensity ranged from 1 to 4 mA between or within patients. For each patient, a preoperative anatomical MRI (T1 contrast) and an image with SEEG electrodes (T1 MRI or CT scan) were obtained in order to position SEEG electrodes.

### 2.2 Neuroanatomy

The electrode contacts were localized and anatomically labeled using the IntraAnat Electrodes software (Deman et al. in preparation) compatible with the BrainVisa software (Geffroy et al. 2011). Briefly, the volumetric images acquired before (pre, 3D T1 MRI) and after (post, 3D T1 MRI, T2 MRI or CT) the electrodes implantation were co-registered using a rigid-body transformation computed either by ANTs (Avants et al. 2011) or SPM12 (Ashburner, 2009) software. The gray and white matter volumes were segmented from the pre-implantation MRI using Morphologist (<http://brainvisa.info>). The electrodes contacts position were computed in the native and MNI referentials using the spatial normalization of SPM12 software. For each patient, cortical parcels were obtained for the MarsAtlas anatomical atlas (Auzias et al. 2016) defined in the MRI native space. This surface-based method uses the identification of sulci to divide cortical areas in a set of 41 regions of interest per hemisphere.

### *2.3 SEEG preprocessing*

The SEEG signals were preprocessed automatically using a pipeline composed of the following steps, supervised at the end for data quality check: detection of each stimulation run from stimulation artifacts in raw iEEG files, bad channels detection with a machine learning approach (Tuyisenge et al., submitted), stimulation artifact correction with a model-based method (Trebault et al., 2016). Briefly, the stimulation artifacts were detected from fast transients in signals and adequate template matching between events to avoid the selection of stimulation-unrelated events. The detection of bad channels was based on a supervised machine-learning model trained on a learning database with channels already classified by experts and using a set of features quantifying the signal variance, spatio-temporal correlation and non-linear properties. The stimulation artifacts were removed using a template matching method based on an electrical model of the electrical/tissue interface stable across stimulation and recording parameters (Trebault et al., 2016), allowing us process the data up to the first milliseconds after stimulation. This method includes filtering the frequencies above 90 Hz to avoid any spurious high-frequency oscillation caused by the removal of the artifact template. At the end of the pre-processing, the SEEG signals were re-referenced with a local bipolar montage between adjacent contacts of the same electrode to increase the spatial specificity of the effects.

### *2.4 SEEG processing*

The re-referenced SEEG signals were then averaged across stimulations, between the [-0.4 0.7] s time-window (referenced from the stimulation time), using a robust method aiming at removing any possible spurious components due to non-stimulation triggered events, such as interictal epileptic spikes. Responses over pulses were simply averaged together, but excluding the trials showing a response energy 3 times higher than the median response energy over the whole stimulation run (David et al., 2013). Significance of a response is then assessed by thresholding the z-scored CCEP, computed from the [-200 -5] ms time-window considered as the baseline, at 5z.

### *2.5 Time-frequency maps*

The oscillatory analysis of the processed SEEG was then performed using a sliding discrete Fourier transform with a Hanning taper, to quantify the frequency power between 1 and 90 Hz on the [-0.4 0.7]s time window with a 4 ms time-resolution. The time-frequency maps were z-scored compared to the [-0.250 -0.05] s time-window (baseline) to analyze the frequency power changes after the stimulation.

Local time-frequency maps were defined as the maps of contacts recording in the same parcel as the stimulated contact. Time-frequency maps computed at the contact level were transferred at the parcel level by taking the median of the maps of all the contacts recording in a parcel. Only the maps of significant responses recorded in the stimulated parcel were selected. When we had maps with a different time sampling frequency because of different SEEG recording parameters, we down-sampled them to the lowest sampling frequency. We still have a 5 ms time-resolution.

## 2.6 Frequency bands power change

The measure of power change  $PC$  for several frequency bands is defined as the sum of the median local map power computed over the time window corresponding to 5 oscillations of the low cutoff frequency for each parcel, or the maximum of our analysis time window (700 ms). For each parcel  $p$ , the power change is computed for the following frequency bands:

- Delta: [1 3] Hz,

$$PC_{p,\delta} = \text{sum}(PC_p)_{[0\ 700]ms}$$

- Theta: [4 7] Hz;

$$PC_{p,\theta} = \text{sum}(PC_p)_{[0\ 700]ms}$$

- Alpha bands: [8 12] Hz;

$$PC_{p,\alpha} = \text{sum}(PC_p)_{[0\ 700]ms}$$

- Beta band: [13 39] Hz,

$$PC_{p,\beta} = \text{sum}(PC_p)_{[0\ 80]ms}$$

- Gamma band: [40 80] Hz.

$$PC_{p,\gamma} = \text{sum}(PC_p)_{[0\ 22]ms}$$

Our frequency resolution, constrained by the sampling frequency of our time series, did not enable us to distinguish between the low frequency bands (delta, theta and alpha), that we analyzed together. Furthermore, in order to make sure that we avoided any artifact-related contamination, we did not consider the power change in the 80-90 Hz range.

The relative power change  $RPC$  for each frequency band is the ratio between the power change and the maximum value over all frequencies for each parcel, i.e. for each parcel  $p$  and each frequency band  $B$ :

$$RPC_{p,B} = \frac{PC_{p,B}}{\text{sum}(PC_p)}$$

### 3. Results

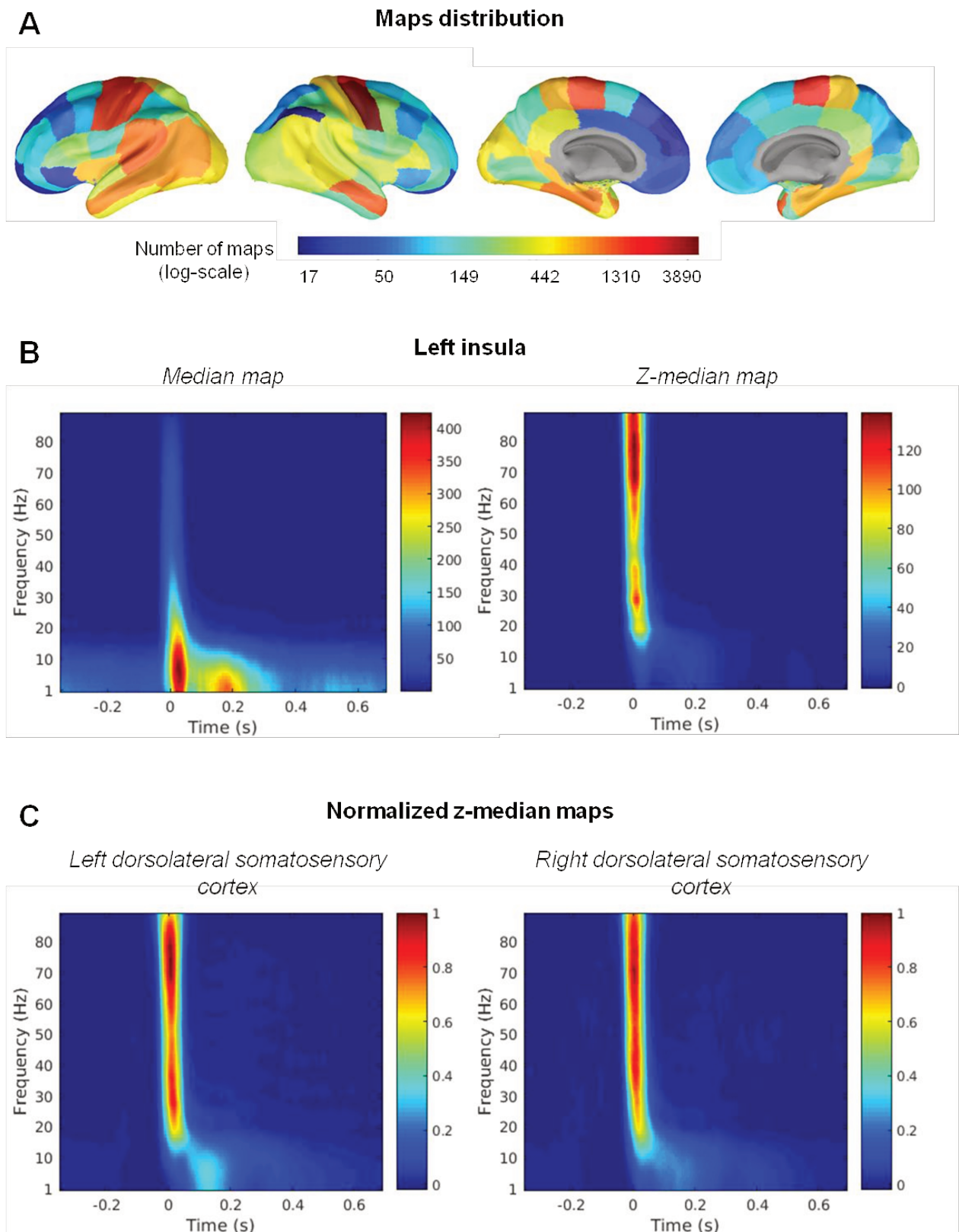
#### *3.1 Data distribution and median maps description*

We had more intra-parcels time-frequency maps within the parcels often implanted and stimulated for clinical reasons: the temporal lobe, the motor and somatosensory cortex (Figure 1A). The spatial distribution is similar for both hemispheres, with a noticeable high data number within the lateral motor cortex in the right hemisphere. Although frontal and cingulate regions were not as well represented, we had at the very least 17 time-frequency maps to compute the median.

An example of median time-frequency map is showed on Figure 1B for the left insula. On the raw median image (left panel), we can observe a high power increase within the first 50 ms after stimulation, followed by a second increase in lower frequency bands around 200 ms after stimulation. These increases appear quite high in the low frequency bands (below 20 Hz) but also in higher ones, for which the baseline power is lower than for the low frequencies. This was highlighted by the z-median image (right panel): the highest power difference between the time-windows corresponding to the stimulations and the baseline was observed above 60 Hz and was also high around 30 Hz. The high power in the low frequencies can also be noticed, but differs not as much from the baseline as for the high frequencies.

A similar spectral distribution of *PC* was also observed for other parcels: within the dorsolateral somatosensory cortex (Figure 1C), we also observe a highest *PC* in the highest frequencies (from 20 to 90 Hz), and a smaller but longer (until around 200 ms after stimulation) one in the low frequencies after the stimulation compared to the baseline. This figure shows that the pattern observed in the z-median time-frequency maps in the left (left panel) and right (right panel) hemispheres was similar. Compared to the left insula, the level of *PC* in the dorsolateral somatosensory cortex is more homogeneous across the frequencies above 30 Hz for both hemispheres and higher in the frequencies inferior to 20 Hz.





**Figure 1.** (A) Spatial distribution of the number of time frequency maps used to compute the median intra-parcel time-frequency map. (B) Example the median maps computed for the left insula: without normalization (left), and z-scored from the baseline (right). (C) Example of the dorsolateral somatosensory cortex: left hemisphere (left) and right hemisphere normalized z-median image (right).

### 3.2 Relative power change

The *RPC* is mostly distributed over the gamma band, as illustrated by the averaged spectral distribution of *RPC* computed over all the parcels (Table 1). The highest standard deviation was found in the beta band (4.4), with also high values in the low frequency bands relatively to the mean.

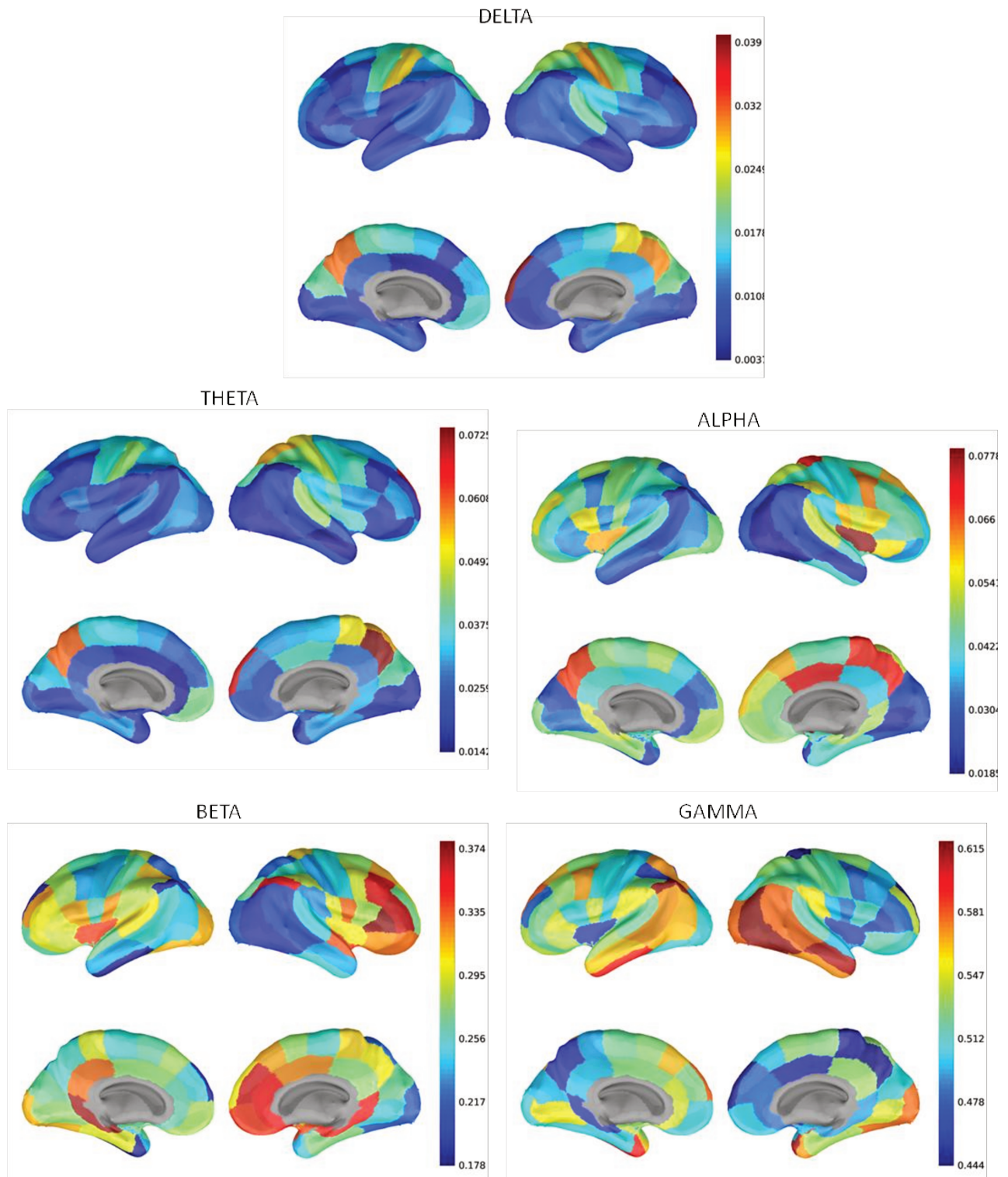
	<i>Delta</i>	<i>Theta</i>	<i>Alpha</i>	<i>Beta</i>	<i>Gamma</i>
<i>Spatial average of RPC (%)</i>	1.5 ± 0.8	3.3 ± 1.2	4.7 ± 1.3	29.3 ± 4.4	53.9 ± 3.6

**Table 1.** Average of the relative power change of the five frequency bands of interest computed across parcels.

The spatial distribution of the *RPC* computed for the four frequency bands is represented on Figure 2. We made the following observations for the 5 frequency bands (when there is no difference between hemispheres, we don't specify the hemisphere):

- *Delta band*: the highest values were observed in the lateral somatosensory, as well as in the medial parietal cortex, and medium  $RPC_{\delta}$  in lateral and superior motor areas, the premotor, superior parietal cortex and the cuneus. On the right hemisphere, a high  $RPC_{\delta}$  was also found in the rostral dorsal prefrontal cortex and a medium value in the superior caudal temporal parcel.
- *Theta band*:  $RPC_{\theta}$  exhibits a pattern very similar to the one observed for  $RPC_{\delta}$ , with the same parcels exhibiting high and low values, with an overall higher level in the theta band compared to the delta band.
- *Alpha band*: medial parietal parcels also exhibits a high  $RPC_{\alpha}$ , as well as the insula as well and ventral frontal areas, especially for the right hemisphere (with the lateral ventral orbito-frontal and the superior temporal cortex). The lowest values were found in the temporal and occipital cortex.
- *Beta band*: the regions around the insula, including the ventral frontal, and the caudal superior temporal cortex for the left hemisphere also exhibit a high  $RPC_{\beta}$ , as well as the lateral prefrontal, the orbito-frontal cortex and the isthmus cingulate cortex and parahippocampal regions. High values were also found in other cingulate areas, toward its anterior part for the right hemisphere.
- *Gamma band*: middle and inferior temporal areas are characterized by a high  $RPC_{\gamma}$ . A high  $RPC_{\gamma}$  was also observed in the occipital cortex, especially for the right hemisphere, in the ventral inferior parietal cortex and some frontal

parcels.  $RPC_{\gamma}$  is low for the medial parietal parcels, the peri-insular areas and the cingulate cortex.



**Figure 2.** Power distribution of the RPC induced by the stimulation over 5 frequency bands: delta, theta, alpha, beta, and gamma.

## 4. Discussion

The group analysis of responses to direct electrical stimulations, performed on 180 patients, allowed us to exhibit local oscillatory patterns for all MarsAtlas cortical parcels. We found a common pattern of power change induced by the stimulation compared to the baseline in all cortical areas: the highest change was observed toward the highest frequencies we were able to analyze. Local variations can still be highlighted and we identified several networks emerging from the relative power change in the different frequency bands compared to other cortical areas. Because our measure compares the response to electrical stimulation to the baseline, we can expect different results from recordings at rest. Furthermore, we use a relative measure that will highlight the contribution of specific frequency bands at the expense of the others.

The following networks are discussed in this section: the sensori-motor, peri-insular networks, the limbic system, the occipital, temporal and inferior parietal, lateral prefrontal cortex. We compare our results with tasks studies recording electrophysiological signals (with EEG, stereo-EEG or electrocorticography (ECoG)), with anatomical cytoarchitectonics (Brodmann, 1909; Heuvel et al., 2015) and functional cytoarchitectonics (Harquel et al., 2016) that identify cortical networks based on oscillatory patterns induced by transcranial magnetic stimulation (TMS). We also discuss the choice of the parcellation scheme.

### 4.1 Functional networks

#### *Sensori-motor network*

The sensori-motor network that we identified includes the lateral and superior motor, premotor and somatosensory cortex, associated with the parietal medial areas and the cuneus. The first regions belong to the motor network, whereas the parietal medial areas are related to visuo-motor integration and the cuneus is involved in visual processing. The relative power change of this network in response to stimulation is located, far more than the other cortical regions, in the low frequencies, in the delta and theta bands. The theta band is associated with integration and maintenance of information but also with spatial navigation (Uhlhaas et al., 2009) and recorded in the hippocampus. The beta band is more characteristic of the motor network (Uhlhaas et al., 2008) but we found a relatively high power change in beta only for some premotor parcels.

If the segregation between the frontal and parietal cortex is well identified by the central sulcus and anatomical cytoarchitectonic highlights the separation between the two lobes, functional cytoarchitectonic showed that several parietal and frontal areas could be included in the same networks (Harquel et al., 2016).

### *Peri-insular network*

We include in the peri-insular network the insula, the superior temporal cortex and ventral frontal parcels. Those areas are involved in emotions, learning, memory and inhibition. This network exhibits a high power change in the alpha and beta bands. Whereas anatomical cytoarchitectonics classify the insula with its own pattern (Heuvel et al., 2015), the peri-insular area, including the superior temporal cortex toward its pole and ventral prefrontal regions, was also characterized with a specific oscillatory pattern in response to TMS (Harquel et al., 2016).

The alpha activity is generally related to cognitive integration, attention, inhibition and memory (Uhlhaas et al., 2008).

### *Cingulate and hippocampal cortex*

The cingulate cortex and the inferior temporal medial area can specifically be characterized by their high relative power change in the beta band, and to a lower extend in the alpha band. This network exhibits similar cytoarchitectonic properties (Heuvel et al., 2015). The isthmus of the cingulate cortex, corresponding to the parahippocampal zone commonly associated with memory, exhibits a high value. Such activity has been recorded in local field potentials in the prefrontal cortex during tasks involving working-memory (Pipa et al., 2009; Tallon-Baudry et al., 1998) and also in long-term memory (Gruber and Müller, 2006), so we can hypothesize the involvement of such oscillations in brain areas involved in memory processing. Its presence in the cingulate cortex, mainly related to emotions, is still unexplained.

### *Prefrontal lateral cortex*

The lateral prefrontal and orbito-frontal parcels exhibits higher power change in the beta band, and some parcels in the gamma band also. This region is also characterized by a specific network in functional cytoarchitectonic (Harquel et al., 2016) and its difference with the ventral areas of the same lobe is also highlighted by anatomical cytoarchitectonics (Heuvel et al., 2015).

### *Occipital cortex*

The occipital cortex, excluding the cuneus, proportionally emits higher power change in the gamma band, and in medial regions of the left hemisphere in the beta band. Indeed, gamma oscillations have been recorded using ECoG in occipito-temporal regions involved in visual and auditory processing (Crone et al., 1998; Edwards et al., 2005). The occipital cortex also exhibits a specific pattern in response to TMS stimulation (Harquel et al., 2016).

### *Temporal and inferior parietal cortex*

The middle and inferior temporal cortex exhibits higher power change in the gamma band. The inferior temporal gyrus has been associated with visual processing, objects, face and numbers representation, its middle gyrus also with faces recognition and accessing words while reading, while the inferior parietal cortex is part of the dorsal language network (Friederici, 2011). Lachaux et al. 2005

recorded gamma activity around the intraparietal sulcus. The recording of higher gamma activity was less expected toward the temporal pole.

The differences highlighted by our results between the superior gyrus of the rest of the temporal cortex correlate with anatomical cytoarchitectonics (Heuvel et al., 2015), functional cytoarchitectonics shows there is a common pattern of response between the temporal and inferior parietal cortex (Harquel et al., 2016).

### *Summary*

These networks identify a functional segregation within the different lobes: the temporal lobe is highly divided between its pole, its superior, inferior and medial parts; the frontal lobe can be segregated in its ventral part, the motor, premotor, lateral (including the orbito-frontal areas) and medial regions; the parietal lobe is mostly divided between its somatosensory, associated with its medial area, and its inferior part; the cingulate cortex seems to be segregated between its posterior and anterior regions; as for the occipital, we were not able to consistently distinguish between their different areas. Some regions of different lobes were associated in the same networks: peri-insular areas of the temporal, parietal and frontal lobes, and the motor and somatosensory cortex of the parietal and frontal lobes.

### 4.2 Choice of the parcellation

Different other parcellations scheme could have been chosen for the study. We used the MarsAtlas parcellation because it could be computed in each patient referential and because it has been proven to be relevant for functional studies (Auzias et al., 2016). Each lobe is divided using its sulci both in the dorsoventral and the rostro-caudal direction. Therefore, it does not rely only on the principal orientation of sulci, and should not bias the functional segregation of each lobe, that we deduced from our results, in a specific direction. The parcellation of some areas can still be questioned: the lateral visual cortex, considered as part of the occipital cortex, includes parts of the inferior temporal cortex.

## **Conclusion**

We identified several functional networks based on the oscillations induced by direct electrical stimulation in specific anatomical brain areas. This study also contributes to the understanding of the CCEP morphology and the effects of stimulation on brain areas.

## ***Acknowledgements***

The research leading to these results has received funding from the European Research Council under the European Union's Seventh Framework Programme (FP/2007-2013) / ERC Grant Agreement n. 616268 "F-TRACT".

## **PARTIE IV. DISCUSSION**

Les PECC ont été utilisés pour cartographier des réseaux locaux de manière fonctionnelle, dans le contexte clinique de la chirurgie de l'épilepsie. Leur résolution spatio-temporelle en fait un outil exceptionnel pour explorer la connectivité in-vivo. Les limites principales de cette méthode sont essentiellement le faible échantillonnage spatial et la difficulté à interpréter clairement les réponses.

Cette thèse, dans le contexte du projet F-TRACT, visait à améliorer la méthodologie pour combler cette première limitation et proposer un atlas probabiliste de tractographie fonctionnelle. Des méthodes ont en effet été développées pour le traitement des signaux SEEG et une méthodologie d'analyse de groupe a été proposée.

Dans cette partie, on discutera de la problématique de la variabilité des données et de comment la méthodologie proposée s'y adapte techniquement et tente d'analyser son influence sur les résultats obtenus. Ensuite, on analysera les éléments fournis par cette thèse pour mieux interpréter les PECC et les questions qui restent à étudier. Enfin, on discutera de l'apport et des limites des analyses de groupes dans l'étude des interactions cortico-corticales.

## I. DE LA VARIABILITE DES DONNEES

Un cadre de traitement a été développé pour traiter l'ensemble des données multicentriques de la même manière, tout en s'adaptant aux spécificités de chaque centre. La mise en place technique d'une base de données, indispensable pour facilement sélectionner des données en fonction de critères de recherche, nécessite une bonne gestion du flux des informations, qui peuvent être disponibles sous une forme différente ou à un endroit différent en fonction du patient. Ces difficultés sont propres à un projet multicentrique non-interventionnel : nous ne contrôlons pas les choix cliniques ou techniques de stimulation, d'enregistrement et de stockage de l'information. Il en résulte une variabilité des données en termes d'acquisition, de stimulation et de couverture spatiale.

### I.A. ACQUISITION

Dans l'optique de traiter un maximum de données, nous avons voulu inclure toutes celles disponibles, avec les potentiels biais suivants :

- une basse fréquence d'échantillonnage (~256 Hz) : cela concerne principalement pour les implantations anciennes, les centres hospitaliers ayant acquis des dispositifs d'enregistrements plus performants ces dernières années. Il est plus difficile dans ce cas de bien estimer la forme à la fois de l'artefact de stimulation et donc de le corriger en préservant la forme du signal neural sous-jacent, et des réponses (ce qui impacte principalement les mesures de latence par exemple). En comparaison, nous disposons également de données enregistrées avec une résolution exceptionnelle de 4 kHz (centre de Bucarest).

- des paramètres de stimulation incertains : si généralement les experts cliniciens se tiennent à des paramètres de stimulation constants, ils peuvent faire varier l'amplitude du pulse de courant injecté (couramment de 1 à 3 mA) pour tester si une intensité plus forte peut faire apparaître des réponses. Lorsqu'un stimulateur automatique est utilisé, cette information est indiquée sur les enregistrements, et lorsque la stimulation est « manuelle », l'amplitude est en général mentionnée également. Le cas où l'intensité n'est pas indiquée peut tout de même se produire, et on se base alors sur l'hypothèse que les paramètres de stimulation utilisés sont ceux généralement appliqués par le centre hospitalier.

Les données acquises récemment sont donc en général plus fiables, car les stimulations sont faites avec des systèmes automatisés de bonne résolution.

### I.B. AUTOMATISATION

La quantité de données à traiter pousse à développer un maximum de méthodes automatiques visant à se passer du contrôle visuel d'un expert. Chaque



étape de traitement n'est en effet pas vérifiée. Les vérifications des fichiers SEEG se font au début du premier pipeline pour s'assurer :

- de la bonne présence des informations de stimulation dans les fichiers. Dans le cas contraire, elles sont importées.
- du bon découpage des fichiers complets comprenant l'enregistrement d'un ensemble de stimulations, et de l'identification des mauvais canaux. Le découpage contient également la détection des stimulations. Tous les traitements sont ensuite faits sur ces fichiers, il est donc d'une importance cruciale de s'assurer que les enregistrements vont pouvoir être exploités et que les pulses ont été détectés de manière correcte pour que le moyennage soit fiable.

Si les fichiers SEEG ne sont pas contrôlés par la suite, les algorithmes de traitement ont été vérifiés sur des échantillons de données provenant de différents centres. En particulier, la méthode de correction de l'artefact de stimulation a été validée en prenant en compte la variabilité des paramètres d'enregistrement et de stimulation.

L'ensemble des choix pris pour la conception des pipelines s'est basé sur la volonté de trouver le meilleur compromis entre un traitement automatique qui permet l'efficacité et le contrôle des possibles aberrations, en amont lors du développement et en aval lors des contrôles stratégiques. On peut considérer que, dans le cadre des travaux qui ont été réalisés pour cette thèse, les potentielles erreurs issues de traitements automatiques non vérifiés sont négligeables à l'échelle du groupe grâce à la méthode de vérification mise en place. Pour la suite, on peut imaginer développer d'autres outils pour rendre la vérification visuelle de l'ensemble des données plus rapide, et vérifier l'allure des PECC après le moyennage par exemple.

### I.C. ARTEFACTS

Les méthodes originales de prétraitement développées pour le projet se sont concentrées sur l'élimination des artefacts pouvant être enregistrés en SEEG : ceux induits par un mauvais contact, rendant le canal non-exploitable pour l'ensemble des stimulations ou bien pour une stimulation spécifique (Tuyisenge et al., n.d.), et ceux induits par le courant injecté par chaque pulse, impliquant une correction du signal pour chaque canal sur un intervalle de temps restreint (Trebaut et al., 2016).

Une autre source de contamination des signaux physiologiques utilisés pour calculer les PECC est l'activité d'origine épileptique, qui peut dans certains endroits être soutenue. Elle peut être caractérisée par des événements inter-critiques isolés, qui sont exclus de la moyenne par des techniques adaptatives qui vont exclure les événements de forte amplitude mais isolés entre les stimulations (David et al., 2013). Cette méthode de moyennage « intelligent » n'a pas été améliorée dans le cadre de cette thèse et l'ensemble des PECC ont été inclus dans l'analyse de groupe. La comparaison entre les réseaux épileptiques et ceux pouvant être considérés comme sains mérite d'être faite et, en présence de plus de données, l'atlas devrait prendre

en compte ce paramètre soit en excluant les canaux impactés de manière importante par la maladie, soit en quantifiant et en fournissant des cartes associées à cet impact. C'est dans le programme de travail du projet F-TRACT mais va au-delà de ce travail de doctorat.

#### I.D. INFLUENCE DE LA CHARGE

Si la variabilité des données est un défi technique, elle permet également d'étudier l'impact des paramètres de stimulation sur les analyses de groupes.

Les premières versions de l'atlas incluent l'ensemble des PECC obtenus pour des charges (intensité\*durée de pulse) variables, de manière à maximiser la couverture spatiale (Trebaul et al., n.d.). C'est pourquoi l'influence de cette charge est également discutée dans cette étude, montrant qu'une charge plus élevée (>3000  $\mu\text{C}$ ) a plus de chance d'induire une réponse significative dans des régions plus éloignées de la zone de stimulation. Si ce résultat était attendu, il n'avait pas été quantifié jusqu'à présent sur des matrices de connectivité à l'échelle du cortex. Les prochaines versions de l'atlas devraient prendre en compte ce facteur, en corrigeant les valeurs de connectivité de probabilité, en ajoutant pour chaque paire de parcelles un indice de charge moyenne/médiane, ou en proposant différents atlas pour différents niveaux de charge.

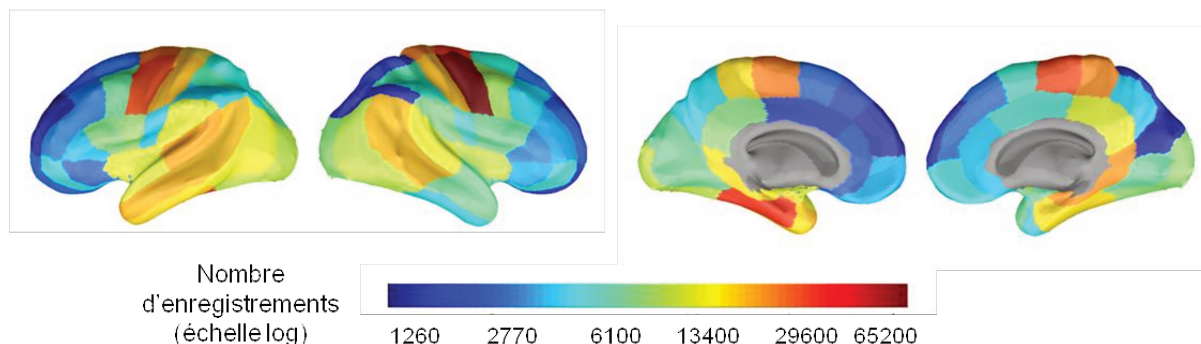
L'ensemble des données utilisées pour l'étude des oscillations induites par la stimulation regroupe également les réponses obtenues pour des charges injectées différentes (Trebaul et al., n.d.). La quantification relative du changement de puissance par bande de fréquence devrait avoir tendance à effacer les différences par rapport à une mesure en valeur absolue. Le peu de données disponibles pour certaines parcelles rend la quantification de l'influence du paramètre de charge difficile, la variabilité entre les différentes cartes pouvait provenir des différences inter-patients ou bien de la distance au sein de la même parcelle.

#### I.E. VARIABILITE ENTRE MATIERE GRISE ET BLANCHE

Si les médecins ciblent principalement la matière grise lors de l'implantation des électrodes, des contacts peuvent également se trouver dans la matière blanche qui capte une partie du signal électrique enregistré dans la matière grise. En fonction de la profondeur dans laquelle le contact se trouve, le signal d'origine neuronale est plus ou moins atténué. Nous avons remarqué que la probabilité de connectivité était en général supérieure lorsque le contact stimulé se trouvait dans la matière blanche par rapport à quand il se trouvait dans la matière grise, et que cet effet semblait plus prononcé pour les régions corticales les plus proches. Il serait aussi important de quantifier les différences en termes de probabilité de connectivité en fonction de la localisation du contact d'enregistrement.

## I.F. VARIABILITE SPATIALE

A la variabilité en termes de charge injectée s'ajoute donc la variabilité des régions implantées qui à la fois motive et influence les analyses de groupes. L'étude sur les PECC et celle sur les oscillations locales mettent toutes deux en évidence une distribution maximale des enregistrements au niveau des aires motrices, somatosensorielles et du lobe temporal (Figure 1).



**Figure 1.** Cartes de répartition des enregistrements, pour les données de l'article *Probabilistic functional tractography atlas revisited* pour la parcellisation de MarsAtlas.

En plus de seuiller nos résultats par un seuil minimal pour s'assurer une puissance statistique correcte pour chaque paire de régions, nous tentons de nous abstraire des valeurs aberrantes pour les régions les moins couvertes par nos données. Le calcul des valeurs p dans l'étude sur l'atlas (Trebaul et al., n.d.) prend en compte la différence de puissance statistique en se basant sur des substituts de matrices de connectivité de probabilité calculées à partir du nombre de valeurs disponibles dans les matrices de connectivité de probabilité. Cette méthode de calcul modélise la sensibilité plus grande aux aberrations des paires de régions pour lesquelles on ne dispose que de peu de valeurs. Pour les métriques des PECC et les cartes temps-fréquence intra-parcelles, on se base sur la médiane pour limiter l'influence de ces aberrations lorsque la distribution ne comporte qu'un nombre limité de points.

Cette méthode atteint ses limites lorsqu'on considère des populations restreintes, par exemple pour étudier les événements rares que sont les symptômes auditifs. Le seuillage des matrices de connectivité de probabilité à au moins 5 valeurs (qui est un seuil relativement bas à l'échelle de l'atlas et devrait être augmenté par la suite) restreint l'étude car les deux sous-groupes identifiés n'ont pas forcément, pour chaque parcelle de stimulation, assez d'enregistrements de réponse dans les mêmes parcelles.

## II. INTERPRETATION DES PECC

Les PECC sont utilisés comme une caractérisation fonctionnelle des fibres de la matière blanche, la stimulation électrique directe activant les axones des neurones autour d'une sphère d'environ 3 mm de diamètre. Son premier pic est traditionnellement interprété comme reflétant la connectivité directe, bien que la caractérisation des connexions directes/indirectes n'ait pas été tranchée.

### II.A. SIGNIFICATIVITE

Si les PECC ont été définis par Matsumoto et al. 2004 et sont utilisés en clinique comme des déflexions se différenciant clairement de la ligne de base, l'automatisation de leur détection pose la question de trouver un critère de significativité fiable. L'utilisation de PECC centrés et réduits par rapport à la ligne de base correspond bien à cette définition, mais laisse la problématique du choix du seuil. L'utilisation d'un z-score permet en général d'associer à un seuil une valeur p, mais sous l'hypothèse d'une distribution gaussienne des données (un seuil de 2z correspond à une valeur p de 0.05), ce qui n'est pas démontré dans le cas des enregistrements SEEG, dont la variabilité autour de la valeur moyenne semble plus grande.

La méthode proposée pour analyser l'effet de ce seuil était d'estimer la significativité au niveau des connexions entre parcelles, comme expliqué en I.F. De manière intéressante, un seuil élevé permettait d'estimer un plus grand nombre de connexions significatives : en effet, un seuil faible considère comme significatives un bien plus grand nombre de réponses se distinguant moins du bruit. Si nous avons choisi le seuil de 5z comme le meilleur compromis, cette analyse montre que la matrice de connectivité de probabilité change peu à fonction du seuil de significativité à partir de 3z. Les résultats rapportés dans la littérature peuvent donc être considérés comparables au-dessus de ce seuil.

### II.B. VARIABILITE INTER-PATIENTS

Dans l'atlas F-TRACT (Trebault et al., n.d.), les statistiques sont calculées sur l'ensemble des valeurs disponibles, sans prendre en compte une potentielle variabilité due au patient. Alors que Donos et al. 2016 proposait de regrouper les patients ne considérant pour chacun que 1/4 des enregistrements comme significatifs, nous n'avons pas modélisé cet effet que nous ne savons pas définir de façon rationnelle. Le nombre de réponses significatives par patient doit en effet dépendre de l'excitabilité de son tissu cortical mais aussi de la pertinence de son implantation.

Une manière d'effacer le potentiel effet de la variabilité inter-individuelle serait de calculer les matrices de connectivité pour chaque implantation, sans seuil statistique minimal, avant de les moyenniser ensemble. En gardant un seuil statistique minimal de 5 valeurs par paire de connexion, cela signifierait un minimum de 5

implantations pour chacune. Cette méthode serait intéressante à appliquer avec un nombre plus important de patients inclus dans l'atlas.

## II.C. CONNEXIONS DIRECTES ET INDIRECTES

Le premier pic des PECC est le plus susceptible de représenter la connectivité directe, par rapport au second pic résultant de mécanismes plus complexes. Il est généralement considéré jusqu'aux alentours de 100 ms après la stimulation car le deuxième pic peut apparaître après cette latence. Cependant, nous avons enregistré dans nos données une proportion non négligeable de réponses entre 100 et 200 ms. Elles ont été incluses dans l'atlas, et correspondent en moyenne à des connexions plus distantes que celles ayant des latences inférieures (Trebaut et al., n.d.). La modélisation des réponses pourrait nous permettre de distinguer entre connectivité directe et indirecte en fournissant un seuil de latence séparant les premières des secondes.

## III. DU LOCAL AU CORTICAL

Les différentes études de groupe ont mis en avant quelques résultats globaux sur l'organisation du cortex. Si une analyse minutieuse de l'atlas devra être faite après le traitement de l'ensemble des patients inclus dans l'étude (plus de 700 à ce jour), les travaux de cette thèse ont mis en avant quelques grandes tendances.

### III.A. TENDANCES GLOBALES SUR LE CORTEX

Les connexions locales sont plus facilement et rapidement activables (probabilité de connectivité et amplitude supérieures, latence inférieure) que les connexions longue-distance. Les régions homotopiques sont aussi en général bien connectées.

L'insula et les aires péri-insulaires ont un motif oscillatoire de réponse à la stimulation qui leur est propre (étude oscillatoire). L'insula en particulier a une probabilité de connectivité significative avec la majorité des régions (atlas) et un degré pondéré entrant et sortant plus élevé que le reste des aires corticales (étude connectomique).

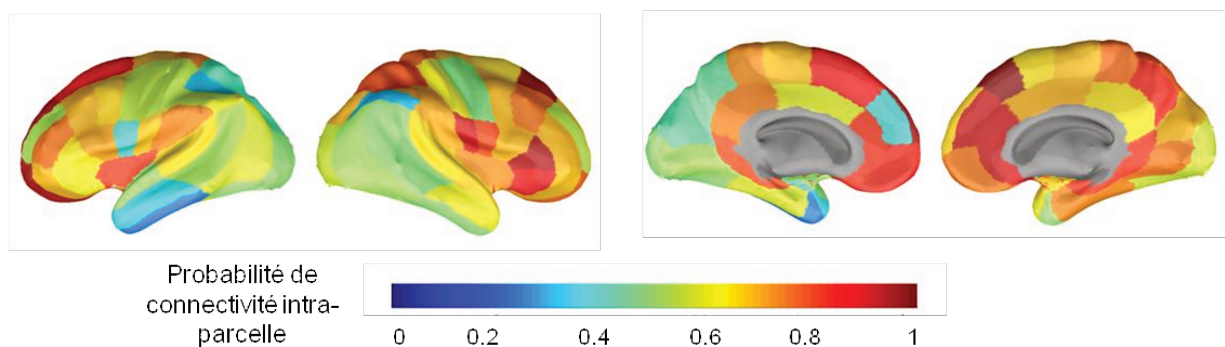
Le cortex orbito-frontal est plus connecté que les autres aires corticales. La probabilité de connectivité est également élevée à l'intérieur du cortex temporal. Il semble également correspondre, pour sa partie dorsale, à un réseau ayant un motif oscillatoire caractéristique (étude oscillatoire).

Le cortex cingulaire se caractérise également par un motif d'oscillations propre et un degré pondéré sortant élevé.

Certaines parcellisations comme celle de MaxProbMap mettent en avant le peu de connexions du cortex occipital avec les autres régions du cortex (Trebault et al., n.d.), cortex qui se caractérise aussi par un motif d'oscillations propre.

### III.B. LIMITES DES ANALYSES DE GROUPE

Ces analyses de groupes ont permis d'extraire de grands motifs de connectivité et d'oscillation corticale, de confirmer des tendances attendues sur l'effet de la charge de stimulation et d'autres non étudiées sur l'impact de la localisation dans la matière grise/blanche. L'intérêt de ce type d'études a été souligné dans cette thèse, mais elles ne remplacent pas les analyses plus fines faites sur des réseaux précis. Une plus grande précision pourrait notamment être apportée par l'utilisation d'une parcellisation plus fine. La pertinence d'une telle parcellisation est suggérée par le fait que la probabilité de connectivité intra-parcelle soit, dans certains cas, seulement autour de 0.4-0.5, notamment pour les parcelles des cortex temporal, pariétal et occipital (Figure 2). Un redécoupage des parcelles devrait s'accompagner de l'inclusion de plus de données dans l'atlas pour préserver une couverture spatiale satisfaisante.



**Figure 2.** Carte de la probabilité de connectivité intra-parcelle, basée sur les données de l'article *Probabilistic functional tractography atlas revisited* pour la parcellisation de MarsAtlas.

## IV. PERSPECTIVES

### IV.A. CONTEXTE INTERNATIONAL

Le projet F-TRACT se situe dans la philosophie d'association des centres et des données pour faire des découvertes sur le fonctionnement du cerveau. De grandes initiatives ont été lancées dans ce sens ces dernières années, comme le projet européen Human Brain Project et l'américain BRAIN, visant pour le premier à simuler le fonctionnement du cerveau en développant de nouvelles technologies computationnelles, et pour le deuxième voulant également développer des techniques pour mieux comprendre les troubles neurologiques.

La recherche en neurosciences du XXIème siècle va en effet dans le sens d'un partage libre et gratuit de résultats pour l'ensemble de la communauté scientifiques. Les premiers à diffuser des atlas complets de cerveaux, les atlas du Allen Brain Institute, ont proposé une description génomique et cellulaire de cerveaux de différentes espèces (souris, primate, humain). La variabilité anatomo-fonctionnelle du cerveau humain nécessitant l'agrégation d'un maximum de données pour obtenir des résultats moyens les plus représentatifs possibles de la population, les atlas probabilistes se développent avec l'aide des technologies computationnelles. Par exemple, le Human Connectome Project ambitionne de construire une carte de l'ensemble des connexions structurelles et fonctionnelles en utilisant l'imagerie IRM de centaines de sujets. L'atlas F-TRACT rend également ses résultats de connectivité et d'estimation de propriétés biophysiques des fibres visibles à la communauté internationale.

### IV.B. POURSUITE DU PROJET

Plusieurs études sont en cours dans le cadre du projet F-TRACT et s'inscrivent dans la continuité de ces travaux. Un volet modélisation se penche sur la simulation des données de SEEG en ligne de base et de la stimulation, et sur l'intégration des valeurs de latence dans des modèles de Dynamic Causal Modelling. Cette partie permettra de mieux interpréter les données, et de les appliquer dans d'autres contextes comme l'étude des réseaux fonctionnels. Un deuxième volet traite de l'étude des réseaux épileptiques pour différencier la connectivité saine de celle pathologique. Enfin, une troisième partie doit s'intéresser à la comparaison de l'atlas de tractographie fonctionnelle avec des atlas de DTI.

### IV.C. APPLICATIONS DE L'ATLAS DE TRACTOGRAPHIE FONCTIONNELLE

#### IV.C.1 LA METHODOLOGIE

Nous proposons une méthodologie et des méthodes pour le traitement et l'analyse des PECC. Nous mettons notamment à disposition deux nouvelles

méthodes de prétraitement, pour l'identification des mauvais canaux et la correction des artefacts de stimulation, par le biais de la toolbox Matlab ImaGIN (diffusée sur [f-tract.eu](http://f-tract.eu)). Ces méthodes sont applicables sur des données d'enregistrements SEEG de stimulation à basse fréquence.

La méthodologie d'analyse de groupe, de projection de résultats statistiques des métriques des PECC et de mesures extraites des cartes temps-fréquence sur des parcelles corticales, pourrait également s'adapter à d'autres types d'enregistrements intracrâniens (stimulation haute-fréquence, repos), desquels on peut extraire des métriques différentes et les projeter de manière similaire sur le cortex.

#### IV.C.2. LES INFORMATIONS DE L'ATLAS DE TRACTOGRAPHIE FONCTIONNELLE

Les matrices de probabilité de connectivité de cet atlas pourront être comparées à des mesures de connectivité anatomique et fonctionnelle obtenues avec d'autres modalités pour mieux comprendre les relations entre les mesures (travail initié par (Conner et al., 2011; Keller et al., 2011)). Particulièrement, leur combinaison (Donos et al., 2016a) ou analyse parallèle avec des données de DTI semble pertinente car les deux mesures caractérisent les fibres de la matière blanche. Ces matrices peuvent également être analysées en elles-mêmes avec des mesures de la théorie des graphes pour estimer des propriétés de traitement de l'information du cortex (voir l'analyse connectomique de cette thèse, et Entz et al. 2014; Keller et al. 2014). La publication d'un atlas à l'échelle corticale peut compléter diverses initiatives prises ces dernières années par les différents centres travaillant sur des données de réponses à des stimulations intracrâniennes, en fournissant des données plus complètes.

Les informations sur les propriétés des fibres peuvent avoir d'autres utilisations. Les données de latence peuvent tout d'abord être utilisées pour informer des modèles utilisant des temps de propagation entre les aires corticales. Disposer de ces temps de propagation peut également être utile comme élément de comparaison dans des études fonctionnelles basées sur des potentiels évoqués. Les autres propriétés des fibres, comme celles de « force », peuvent également être utilisées pour mieux comprendre les réseaux impliqués dans des tâches spécifiques, par exemple pour identifier les connexions préférentiellement utilisées dans un ensemble de régions identifiées.

#### IV.C.3. LA CYTOARCHITECTONIE FONCTIONNELLE

La cytoarchitectonie fonctionnelle, introduite par Harquel et al. 2016 et développé en SEEG dans cette thèse de manière à couvrir l'ensemble du cortex, étudie l'effet de la stimulation sur les aires corticales. La caractérisation fonctionnelle de réseaux corticaux peut donner des éléments pour mieux comprendre et modéliser les réseaux corticaux. Etudier les effets locaux de la stimulation peut également avoir



des applications dans le traitement des maladies neurologiques dans lesquelles ce type de thérapie est utilisé (épilepsie, Parkinson, troubles psychologiques).

## CONCLUSION

Cette thèse a permis le développement d'une méthodologie pour l'analyse des PECC à large échelle. La quantité de données a nécessité la mise en place d'une infrastructure informatique conséquente visant à maximiser l'automatisation des traitements tout en gérant le contrôle qualité des données, et continuera de faire l'objet de développements. L'avancement majeur de cette thèse est la génération d'un atlas de tractographie fonctionnelle sur un échantillon des patients inclus dans l'étude F-TRACT, le plus important relevé dans la littérature pour ce type de données. Le traitement de données de stimulation à une si large échelle ouvre des perspectives pour étudier la connectivité cortico-corticale à large échelle avec une information de directionnalité, de manière à compléter les analyses de connectivité anatomique et fonctionnelle faites à partir de données IRM par exemple. L'atlas est amené à être amélioré jusqu'à la fin du projet (2019) grâce à de nouvelles méthodes et en incluant l'ensemble des données disponibles. A terme, cet atlas pourra servir de référence pour mieux comprendre les réseaux corticaux et créer des modèles à large échelle de l'activité corticale.

## BIBLIOGRAPHIE

- Almashaikhi, T., Rheims, S., Jung, J., Ostrowsky-Coste, K., Montavont, A., De Bellescize, J., Arzimanoglou, A., Keo Kosal, P., Guénot, M., Bertrand, O., Ryvlin, P., 2014a. Functional connectivity of insular efferences. *Hum. Brain Mapp.* 35, 5279–5294. <https://doi.org/10.1002/hbm.22549>
- Almashaikhi, T., Rheims, S., Ostrowsky-Coste, K., Montavont, A., Jung, J., De Bellescize, J., Arzimanoglou, A., Keo Kosal, P., Guénot, M., Bertrand, O., Ryvlin, P., 2014b. Intra-insular functional connectivity in human. *Hum. Brain Mapp.* 35, 2779–2788. <https://doi.org/10.1002/hbm.22366>
- Alotaiby, T., El-Samie, F.E.A., Alshebeili, S.A., Ahmad, I., 2015. A review of channel selection algorithms for EEG signal processing. *EURASIP J. Adv. Signal Process.* 2015, 66. <https://doi.org/10.1186/s13634-015-0251-9>
- Amunts, K., Zilles, K., 2015. Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron* 88, 1086–1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.001>
- Araki, K., Terada, K., Usui, K., Usui, N., Araki, Y., Baba, K., Matsuda, K., Tottori, T., Inoue, Y., 2015. Bidirectional neural connectivity between basal temporal and posterior language areas in humans. *Clin. Neurophysiol.* 126, 682–688. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.07.020>
- Arslan, S., Ktena, S.I., Makropoulos, A., Robinson, E.C., Rueckert, D., Parisot, S., 2017. Human brain mapping: A systematic comparison of parcellation methods for the human cerebral cortex. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.04.014>
- Ashburner, J., 2009. Computational anatomy with the SPM software. *Magn. Reson. Imaging* 27, 1163–1174. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2009.01.006>
- Auzias, G., Coulon, O., Brovelli, A., 2016. MarsAtlas: A cortical parcellation atlas for functional mapping. *Hum. Brain Mapp.* 37, 1573–1592. <https://doi.org/10.1002/hbm.23121>
- Auzias, G., Lefèvre, J., Troter, A.L., Fischer, C., Perrot, M., Régis, J., Coulon, O., 2013. Model-Driven Harmonic Parameterization of the Cortical Surface: HIP-HOP. *IEEE Trans. Med. Imaging* 32, 873–887. <https://doi.org/10.1109/TMI.2013.2241651>
- Avants, B.B., Tustison, N.J., Song, G., Cook, P.A., Klein, A., Gee, J.C., 2011. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage* 54, 2033–2044. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.025>
- Balestrini, S., Francione, S., Mai, R., Castana, L., Casaceli, G., Marino, D., Provinciali, L., Cardinale, F., Tassi, L., 2015. Multimodal responses induced by cortical stimulation of the parietal lobe: a stereo-electroencephalography study. *Brain* awv187. <https://doi.org/10.1093/brain/awv187>
- Bartholow, R., 1874. Experimental Investigations into the Functions of the Human Brain. *Amer J Med Sci* 305–313.
- Berger, H., 1929. Ueber das Electrocephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 527–570.

- Bilello, M., Lao, Z., Krejza, J., Hillis, A.E., Herskovits, E.H., 2006. Statistical atlas of acute stroke from magnetic resonance diffusion-weighted-images of the brain. *Neuroinformatics* 4, 235–242. <https://doi.org/10.1385/Nl:4:3:235>
- Boido, D., Kapetis, D., Gnatkovsky, V., Pastori, C., Galbardi, B., Sartori, I., Tassi, L., Cardinale, F., Francione, S., de Curtis, M., 2014. Stimulus-evoked potentials contribute to map the epileptogenic zone during stereo-EEG presurgical monitoring. *Hum. Brain Mapp.* 35, 4267–4281. <https://doi.org/10.1002/hbm.22516>
- Brill, J., Huguenard, J., 2009. Robust short-latency perisomatic inhibition onto neocortical pyramidal cells detected by laser-scanning photostimulation. *J. Neurosci.* 29, 7413–7423.
- Brodmann, K., 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. J.A. Barth, Leipzig.
- Brugge, J.F., 2003. Functional Connections Between Auditory Cortex on Heschl's Gyrus and on the Lateral Superior Temporal Gyrus in Humans. *J. Neurophysiol.* 90, 3750–3763. <https://doi.org/10.1152/jn.00500.2003>
- Burgund, E.D., Kang, H.C., Kelly, J.E., Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Petersen, S.E., Schlaggar, B.L., 2002. The Feasibility of a Common Stereotactic Space for Children and Adults in fMRI Studies of Development. *NeuroImage* 17, 184–200. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1174>
- Buser, P., Bancaud, J., 1983. Unilateral connections between amygdala and hippocampus in man. A study of epileptic patients with depth electrodes. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 55, 1–12. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90141-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90141-4)
- Buzsáki, G., Moser, E.I., 2013. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat. Neurosci.* 16, 130–138. <https://doi.org/10.1038/nn.3304>
- Cardinale, F., Cossu, M., Castana, L., Casaceli, G., Schiariti, M.P., Miserocchi, A., 2013. Stereoelectroencephalography: surgical methodology, safety, and stereotaxic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery* 72, 353–66.
- Catani, M., Howard, R.J., Pajevic, S., Jones, D.K., 2002. Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain. *NeuroImage* 17, 77–94. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1136>
- Catani, M., Thiebaut de Schotten, M., 2008. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex, Special Issue on "Brain Hodology - Revisiting disconnection approaches to disorders of cognitive function"* 44, 1105–1132. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>
- Catenoix, H., Magnin, M., Guénot, M., Isnard, J., Mauguière, F., Ryvlin, P., 2005. Hippocampal-orbitofrontal connectivity in human: An electrical stimulation study. *Clin. Neurophysiol.* 116, 1779–1784. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.03.016>
- Catenoix, H., Magnin, M., Mauguière, F., Ryvlin, P., 2011. Evoked potential study of hippocampal efferent projections in the human brain. *Clin. Neurophysiol.* 122, 2488–2497. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.05.007>

- Caviness, V.S., Meyer, J., Makris, N., Kennedy, D.N., 1996. MRI-Based Topographic Parcellation of Human Neocortex: An Anatomically Specified Method with Estimate of Reliability. *J. Cogn. Neurosci.* 8, 566–587. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.6.566>
- Chenevert, T.L., Brunberg, J.A., Pipe, J.G., 1990. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology* 177, 401–405. <https://doi.org/10.1148/radiology.177.2.2217776>
- Conner, C.R., Ellmore, T.M., DiSano, M.A., Pieters, T.A., Potter, A.W., Tandon, N., 2011. Anatomic and electro-physiologic connectivity of the language system: A combined DTI-CCEP study. *Comput. Biol. Med.* 41, 1100–1109. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2011.07.008>
- Crone, N.E., Miglioretti, D.L., Gordon, B., Lesser, R.P., 1998. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain J. Neurol.* 121 ( Pt 12), 2301–2315.
- David, O., Bastin, J., Chabardès, S., Minotti, L., Kahane, P., 2010. Studying Network Mechanisms Using Intracranial Stimulation in Epileptic Patients. *Front. Syst. Neurosci.* 4. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00148>
- David, O., Job, A.-S., De Palma, L., Hoffmann, D., Minotti, L., Kahane, P., 2013. Probabilistic functional tractography of the human cortex. *NeuroImage* 80, 307–317. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.075>
- David, O., Kilner, J.M., Friston, K.J., 2006. Mechanisms of evoked and induced responses in MEG/EEG. *NeuroImage* 31, 1580–1591. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.034>
- David, O., Woźniak, A., Minotti, L., Kahane, P., 2008. Preictal short-term plasticity induced by intracerebral 1 Hz stimulation. *NeuroImage* 39, 1633–1646. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.005>
- Deman, P., Batthacharjee, M., Rivière, D., Cointepas, Y., David, O., n.d. *IntrAnat Electrodes*: a free database software to visualize intracranial electroencephalographic data in patient's referential and to initiate group studies.
- Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., Halgren, E., 2010. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage* 53, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>
- Dietterich, T.G., 2000. Ensemble Methods in Machine Learning, in: *Multiple Classifier Systems, Lecture Notes in Computer Science*. Presented at the International Workshop on Multiple Classifier Systems, Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 1–15. [https://doi.org/10.1007/3-540-45014-9\\_1](https://doi.org/10.1007/3-540-45014-9_1)
- Donos, C., Măliia, M.D., Mîndruță, I., Popa, I., Ene, M., Bălănescu, B., Ciurea, A., Barborica, A., 2016a. A connectomics approach combining structural and effective connectivity assessed by intracranial electrical stimulation. *NeuroImage* 132, 344–358. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.054>

- Donos, C., Mîndruță, I., Ciurea, J., Mălîia, M.D., Barborica, A., 2016b. A comparative study of the effects of pulse parameters for intracranial direct electrical stimulation in epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.013>
- Donos, C., Mîndruță, I., Ciurea, J., Mălîia, M.D., Barborica, A., n.d. A comparative study of the effects of pulse parameters for intracranial direct electrical stimulation in epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.013>
- Edwards, E., Soltani, M., Deouell, L.Y., Berger, M.S., Knight, R.T., 2005. High Gamma Activity in Response to Deviant Auditory Stimuli Recorded Directly From Human Cortex. *J. Neurophysiol.* 94, 4269–4280. <https://doi.org/10.1152/jn.00324.2005>
- Enatsu, R., Gonzalez-Martinez, J., Bulacio, J., Kubota, Y., Mosher, J., Burgess, R.C., Najm, I., Nair, D.R., 2015. Connections of the limbic network: A corticocortical evoked potentials study. *Cortex* 62, 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.06.018>
- Enatsu, R., Jin, K., Elwan, S., Kubota, Y., Piao, Z., O'Connor, T., Horning, K., Burgess, R.C., Bingaman, W., Nair, D.R., 2012a. Correlations between ictal propagation and response to electrical cortical stimulation: A cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy Res.* 101, 76–87. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.03.004>
- Enatsu, R., Kubota, Y., Kakisaka, Y., Bulacio, J., Piao, Z., O'Connor, T., Horning, K., Mosher, J., Burgess, R.C., Bingaman, W., Nair, D.R., 2013a. Reorganization of posterior language area in temporal lobe epilepsy: A cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy Res.* 103, 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.07.008>
- Enatsu, R., Matsumoto, R., Piao, Z., O'Connor, T., Horning, K., Burgess, R.C., Bulacio, J., Bingaman, W., Nair, D.R., 2013b. Cortical negative motor network in comparison with sensorimotor network: A cortico-cortical evoked potential study. *Cortex* 49, 2080–2096. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.08.026>
- Enatsu, R., Piao, Z., O'Connor, T., Horning, K., Mosher, J., Burgess, R., Bingaman, W., Nair, D., 2012b. Cortical excitability varies upon ictal onset patterns in neocortical epilepsy: A cortico-cortical evoked potential study. *Clin. Neurophysiol.* 123, 252–260. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.06.030>
- Entz, L., Tóth, E., Keller, C.J., Bickel, S., Groppe, D.M., Fabó, D., Kozák, L.R., Erőss, L., Ulbert, I., Mehta, A.D., 2014. Evoked effective connectivity of the human neocortex: Evoked Effective Connectivity of Neocortex. *Hum. Brain Mapp.* n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/hbm.22581>
- Erez, Y., Tischler, H., Moran, A., Bar-Gad, I., 2010. Generalized framework for stimulus artifact removal. *J. Neurosci. Methods* 191, 45–59. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.06.005>
- Evans, A.C., Collins, D.L., Milner, B., 1992. An MRI-based stereotactic atlas from 250 young normal subjects. Presented at the Journal Soc. Neurosci. Abstr., p. 408.
- Ferrari-Marinho, T., Perucca, P., Mok, K., Olivier, A., Hall, J., Dubeau, F., Gotman, J., 2015. Pathologic substrates of focal epilepsy influence the generation of high-frequency oscillations. *Epilepsia* 56, 592–598. <https://doi.org/10.1111/epi.12940>

- Fischl, B., 2012. FreeSurfer. *NeuroImage* 62, 774–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- Fischl, B., Sereno, M.I., Dale, A.M., 1999. Cortical Surface-Based Analysis. *NeuroImage* 9, 195–207. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>
- Flanagan, D., Valentín, A., García Seoane, J.J., Alarcón, G., Boyd, S.G., 2009. Single-pulse electrical stimulation helps to identify epileptogenic cortex in children. *Epilepsia* 50, 1793–1803. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02056.x>
- Flechsig, P., 1920. Anatomie des menschlichen Gehirns und Rückenmarks. Thieme Verl.
- Fonov, V., Evans, A.C., Botteron, K., Almli, C.R., McKinstry, R.C., Collins, D.L., 2011. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage* 54, 313–327. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.033>
- Friederici, A.D., 2011. The Brain Basis of Language Processing: From Structure to Function. *Physiol. Rev.* 91, 1357–1392. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2011>
- Friston, K.J., Harrison, L., Penny, W., 2003. Dynamic causal modelling. *NeuroImage* 19, 1273–1302.
- Fritsch, G., Hitzig, E., 1870. Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch. Für Anat. Physiol. Wiss. Med.* 300–332.
- Galar, M., Fernández, A., Tartas, E.B., Bustince, H., Herrera, F., 2012. A Review on Ensembles for the Class Imbalance Problem: Bagging-, Boosting-, and Hybrid-Based Approaches. *IEEE Trans Syst. Man Cybern. Part C* 42, 463–484. <https://doi.org/10.1109/TSMCC.2011.2161285>
- Galvani, L., 1791. De viribus electricitatis in motu musculari commentarius. *Acad. Delle Sci.*
- Geffroy, D., Rivière, D., Denghien, I., Souedet, N., Laguitton, S., Cointepas, Y., 2011. BrainVISA: a complete software platform for neuroimaging. Presented at the Python in Neuroscience workshop.
- Godschalk, M., Lemon, R.N., Kuypers, H.G.J.M., Van Der Steen, J., 1985. The involvement of monkey premotor cortex neurones in preparation of visually cued arm movements. *Behav. Brain Res.* 18, 143–157. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(85\)90070-1](https://doi.org/10.1016/0166-4328(85)90070-1)
- Gousias, I.S., Rueckert, D., Heckemann, R.A., Dyet, L.E., Boardman, J.P., Edwards, A.D., Hammers, A., 2008. Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest. *NeuroImage* 40, 672–684. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.034>
- Greenlee, J.D.W., 2004. A Functional Connection Between Inferior Frontal Gyrus and Orofacial Motor Cortex in Human. *J. Neurophysiol.* 92, 1153–1164. <https://doi.org/10.1152/jn.00609.2003>
- Greenlee, J.D.W., Oya, H., Kawasaki, H., Volkov, I.O., Severson, M.A., Howard, M.A., Brugge, J.F., 2007. Functional connections within the human inferior frontal gyrus. *J. Comp. Neurol.* 503, 550–559. <https://doi.org/10.1002/cne.21405>
- Gruber, T., Müller, M.M., 2006. Oscillatory brain activity in the human EEG during indirect and direct memory tasks. *Brain Res.* 1097, 194–204. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.04.069>

- Guenot, M., Isnard, J., Ryvlin, P., Fischer, C., Ostrowsky, K., Mauguiere, F., 2001. Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. *StereoElectroEncephalography*. Indications, results, complications and therapeutic applications in a serie of 100 consecutive cases. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 77, 29–32.
- Guevara, P., Duclap, D., Poupon, C., Marrakchi-Kacem, L., Fillard, P., Le Bihan, D., Leboyer, M., Houenou, J., Mangin, J.-F., 2012. Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas. *NeuroImage* 61, 1083–1099. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.071>
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C.J., Wedeen, V.J., Sporns, O., 2008. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.* 6, e159. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>
- Hammers, A., Allom, R., Koeppe, M.J., Free, S.L., Myers, R., Lemieux, L., Mitchell, T.N., Brooks, D.J., Duncan, J.S., 2003. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum. Brain Mapp.* 19, 224–247. <https://doi.org/10.1002/hbm.10123>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.009>
- Hashimoto, T., Elder, C.M., Vitek, J.L., 2002. A template subtraction method for stimulus artifact removal in high-frequency deep brain stimulation. *J. Neurosci. Methods* 113, 181–186.
- Hebb, D.O., 1949. *The organization of behavior*. Wiley.
- Heuvel, M.P. van den, Scholtens, L.H., Barrett, L.F., Hilgetag, C.C., Reus, M.A. de, 2015. Bridging Cytoarchitectonics and Connectomics in Human Cerebral Cortex. *J. Neurosci.* 35, 13943–13948. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2630-15.2015>
- Hickok, G., Poeppel, D., 2004. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition* 92, 67–99. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.10.011>
- Horsley, V., 1886. Brain-Surgery. *Brit Med J* 2, 670–675.
- Horsley, V., 1884. Case of occipital encephalocele in which a correct diagnosis was obtained by means of an induced current. *Brain* 228–243.
- Horsley, V., Clarke, R.H., 1908. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain* 31, 45–124.
- Houdé, O., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2002. *Cerveau et psychologie*, Presses Universitaires de France.
- Iwasaki, M., Enatsu, R., Matsumoto, R., Novak, E., Thankappen, B., Piao, Z., O'Connor R, T., Horning, K., Bingaman, W., Nair, D., 2010. Accentuated cortico-cortical evoked potentials in

- neocortical epilepsy in areas of ictal onset. *Epileptic. Disord.* 12, 292–302. <https://doi.org/10.1684/epd.2010.0334>
- Jacobs, B., Schall, M., Prather, M., Kapler, E., Driscoll, L., Baca, S., Jacobs, J., Ford, K., Wainwright, M., Trembl, M., 2001. Regional dendritic and spine variation in human cerebral cortex: A quantitative golgi study. *Cereb. Cortex* 11, 558–571.
- Jasper, H., Hawke, W., 1938. Electroencephalography. IV Localization of seizure waves in epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 39, 885–901.
- J Talairach, G Szikla, P Tournoux, A Prosalentis, M Bordas-Ferrier, 1967. Atlas d'anatomie stéréotaxique du téléencéphale.
- Jiménez-Jiménez, D., Abete-Rivas, M., Martín-López, D., Lacruz, M.E., Selway, R.P., Valentín, A., Alarcón, G., 2015. Incidence of functional bi-temporal connections in the human brain in vivo and their relevance to epilepsy surgery. *Cortex* 65, 208–218. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.01.011>
- Kaiser, K., Zilberter, Y., Sakmann, B., 2001. Back propagating action potentials mediate calcium signalling in dendrites of bitufted interneurons in layer 2/3 of rat somatosensory cortex. *J. Physiol.* 535, 17–31.
- Keller, C.J., Bickel, S., Entz, L., Ulbert, I., Milham, M.P., Kelly, C., Mehta, A.D., 2011. Intrinsic functional architecture predicts electrically evoked responses in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 10308–10313. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019750108>
- Keller, C.J., Davidesco, I., Megevand, P., Lado, F.A., Malach, R., Mehta, A.D., 2017. Tuning face perception with electrical stimulation of the fusiform gyrus: Tuning Face Perception with ES of the FG. *Hum. Brain Mapp.* 38, 2830–2842. <https://doi.org/10.1002/hbm.23543>
- Keller, C.J., Honey, C.J., Entz, L., Bickel, S., Groppe, D.M., Toth, E., Ulbert, I., Lado, F.A., Mehta, A.D., 2014a. Corticocortical Evoked Potentials Reveal Projectors and Integrators in Human Brain Networks. *J. Neurosci.* 34, 9152–9163. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4289-13.2014>
- Keller, C.J., Honey, C.J., Megevand, P., Entz, L., Ulbert, I., Mehta, A.D., 2014b. Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 369, 20130528–20130528. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0528>
- Kikuchi, T., Matsumoto, R., Mikuni, N., Yokoyama, Y., Matsumoto, A., Ikeda, A., Fukuyama, H., Miyamoto, S., Hashimoto, N., 2012. Asymmetric bilateral effect of the supplementary motor area proper in the human motor system. *Clin. Neurophysiol.* 123, 324–334. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.06.011>
- Klimesch, W., 2012. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn. Sci.* 16, 606–617. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.007>
- Kobayashi, K., Matsumoto, R., Matsushashi, M., Usami, K., Shimotake, A., Kunieda, T., Kikuchi, T., Mikuni, N., Miyamoto, S., Fukuyama, H., Takahashi, R., Ikeda, A., 2015. Different Mode of Afferents Determines the Frequency Range of High Frequency Activities in the Human Brain:



- Direct Electrographic Comparison between Peripheral Nerve and Direct Cortical Stimulation. *PLoS ONE* 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130461>
- Koubeissi, M.Z., Lesser, R.P., Sinai, A., Gaillard, W.D., Franaszczuk, P.J., Crone, N.E., 2012. Connectivity between Perisylvian and Bilateral Basal Temporal Cortices. *Cereb. Cortex* 22, 918–925. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr163>
- Krause, F., Schum, H., 1931. *Die spezielle Chirurgie der Gehirnkrankheiten*. Enke-Verl.
- Krieg, J., Koessler, L., Jonas, J., Colnat-Coulbois, S., Vignal, J.-P., Bénar, C.G., Maillard, L.G., 2017. Discrimination of a medial functional module within the temporal lobe using an effective connectivity model: A CCEP study. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.061>
- Kubota, Y., Enatsu, R., Gonzalez-Martinez, J., Bulacio, J., Mosher, J., Burgess, R.C., Nair, D.R., 2013. In vivo human hippocampal cingulate connectivity: A corticocortical evoked potentials (CCEPs) study. *Clin. Neurophysiol.* 124, 1547–1556. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.024>
- Lachaux, J.-P., George, N., Tallon-Baudry, C., Martinerie, J., Hugueville, L., Minotti, L., Kahane, P., Renault, B., 2005. The many faces of the gamma band response to complex visual stimuli. *NeuroImage* 25, 491–501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.052>
- Lachaux, J.-P., Rudrauf, D., Kahane, P., 2003. Intracranial EEG and human brain mapping. *J. Physiol.-Paris* 97, 613–628.
- Lacruz, M.E., García Seoane, J.J., Valentin, A., Selway, R., Alarcón, G., 2007. Frontal and temporal functional connections of the living human brain: Connections of the human brain. *Eur. J. Neurosci.* 26, 1357–1370. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05730.x>
- Lacuey, N., Zonjy, B., Kahrman, E.S., Kaffashi, F., Miller, J., Lüders, H.O., 2014. Functional connectivity between right and left mesial temporal structures. *Brain Struct. Funct.* 220, 2617–2623. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0810-0>
- Lancaster, J.L., Tordesillas-Gutiérrez, D., Martínez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., Mazziotta, J.C., Fox, P.T., 2007. Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Hum. Brain Mapp.* 28, 1194–1205. <https://doi.org/10.1002/hbm.20345>
- Lang, E.W., Tomé, A.M., Keck, I.R., Górriz-Sáez, J.M., Puntonet, C.G., 2012. Brain Connectivity Analysis: A Short Survey. *Comput. Intell. Neurosci.* 2012, 1–21. <https://doi.org/10.1155/2012/412512>
- Lawes, I.N.C., Barrick, T.R., Murugam, V., Spierings, N., Evans, D.R., Song, M., Clark, C.A., 2008. Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *NeuroImage* 39, 62–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.06.041>
- Lawhern, V., Hairston, W.D., Robbins, K., 2013. DETECT: A MATLAB Toolbox for Event Detection and Identification in Time Series, with Applications to Artifact Detection in EEG Signals. *PLOS ONE* 8, e62944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062944>

- Lega, B., Dionisio, S., Flanigan, P., Bingaman, W., Najm, I., Nair, D., Gonzalez-Martinez, J., 2015. Cortico-cortical evoked potentials for sites of early versus late seizure spread in stereoelectroencephalography. *Epilepsy Res.* 115, 17–29. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.04.009>
- Leisman, G., Moustafa, A.A., Shafir, T., 2016. Thinking, Walking, Talking: Integratory Motor and Cognitive Brain Function. *Front. Public Health* 4. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00094>
- Llinas, R., Nicholson, C., 1974. Analysis of field potential in the central nervous system. *Handb. Electroencephalography Clin. Neurophysiol.* 2B, 61–83.
- Lüders, H., 2008. Textbook of epilepsy surgery. Inf. Healthc.
- Lüders, H., Lesser, R.P., Dinner, D.S., Morris, H.H., Wyllie, E., Godoy, J., 1988. Localization of Cortical Function: New Information from Extraoperative Monitoring of Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 29, S56–S65. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1988.tb05799.x>
- Luders, H.O., 2008. Textbook of Epilepsy Surgery, 1st ed. CRC Press, London; Boca Raton, FL.
- Magill, P.J., Sharott, A., Bevan, M.D., Brown, P., Bolam, J.P., 2004. Synchronous Unit Activity and Local Field Potentials Evoked in the Subthalamic Nucleus by Cortical Stimulation. *J. Neurophysiol.* 92, 700–714. <https://doi.org/10.1152/jn.00134.2004>
- Magill, P.J., Sharott, A., Bolam, J.P., Brown, P., 2006. Delayed synchronization of activity in cortex and subthalamic nucleus following cortical stimulation in the rat. *J. Physiol.* 574, 929–946. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.110379>
- Mandonnet, E., Dadoun, Y., Poisson, I., Madadaki, C., Froelich, S., Lozeron, P., 2015. Axono-cortical evoked potentials: A proof-of-concept study. *Neurochirurgie.* <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.09.003>
- Mangin, J.-F., Régis, J., Poline, J.-B., Rivière, D., Poupon, C., Poupon, F., Papadopoulos, D., Delaye, F., Pizzato, O., Coulon, O., Crozier, S., Belin, P., Remy, P., Zilbovicius, M., Clark, C., Lebihan, D., Hasboun, D., Lehericy, S., Dormont, D., de Dreuille, O., Foehrenbach, H., Gaillard, J.-F., Bloch, I., Samson, Y., Frouin, V., 1998. Place de l'anatomie dans la cartographie fonctionnelle du cerveau. *Ann. Inst. Pasteur* 243–258.
- Markov, N.T., Ercsey-Ravasz, M., Lamy, C., Ribeiro Gomes, A.R., Magrou, L., Misery, P., Giroud, P., Barone, P., Dehay, C., Toroczkai, Z., Knoblauch, K., Van Essen, D.C., Kennedy, H., 2013a. The role of long-range connections on the specificity of the macaque interareal cortical network. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 5187–5192. <https://doi.org/10.1073/pnas.1218972110>
- Markov, N.T., Ercsey-Ravasz, M., Van Essen, D.C., Knoblauch, K., Toroczkai, Z., Kennedy, H., 2013b. Cortical high-density counterstream architectures. *Science* 342, 1238406. <https://doi.org/10.1126/science.1238406>
- Matsumoto, R., Nair, D.R., Ikeda, A., Fumuro, T., LaPresto, E., Mikuni, N., Bingaman, W., Miyamoto, S., Fukuyama, H., Takahashi, R., Najm, I., Shibasaki, H., Lüders, H.O., 2012. Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. *Hum. Brain Mapp.* 33, 2856–2872. <https://doi.org/10.1002/hbm.21407>

- Matsumoto, R., Nair, D.R., LaPresto, E., Bingaman, W., Shibasaki, H., Luders, H.O., 2006. Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 130, 181–197. <https://doi.org/10.1093/brain/awl257>
- Matsumoto, R., Nair, D.R., LaPresto, E., Najm, I., Bingaman, W., Shibasaki, H., Lüders, H.O., 2004. Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 127, 2316–2330. <https://doi.org/10.1093/brain/awh246>
- Matsuzaki, N., Juhász, C., Asano, E., 2013. Cortico-cortical evoked potentials and stimulation-elicited gamma activity preferentially propagate from lower- to higher-order visual areas. *Clin. Neurophysiol.* 124, 1290–1296. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.02.007>
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Iacoboni, M., Schormann, T., Amunts, K., Palomero-Gallagher, N., Geyer, S., Parsons, L., Narr, K., Kabani, N., Le Goualher, G., Boomsma, D., Cannon, T., Kawashima, R., Mazoyer, B., 2001. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B* 356, 1293–1322. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0915>
- Mazziotta, J.C., Toga, A.W., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., 1995. A Probabilistic Atlas of the Human Brain: Theory and Rationale for Its Development. *NeuroImage* 2, 89–101. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1012>
- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., Mauguière, F., n.d. Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain* 631–640. <https://doi.org/10.1093/brain/awr265>
- Meisel, C., Schulze-Bonhage, A., Freestone, D., Cook, M.J., Achermann, P., Plenz, D., 2015. Intrinsic excitability measures track antiepileptic drug action and uncover increasing/decreasing excitability over the wake/sleep cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 201513716.
- Merrill, D.R., Bikson, M., Jefferys, J.G.R., 2005. Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. *J. Neurosci. Methods* 141, 171–198. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.10.020>
- Messé, A., Rudrauf, D., Giron, A., Marrelec, G., 2015. Predicting functional connectivity from structural connectivity via computational models using MRI: an extensive comparison study. *NeuroImage* 111, 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.001>
- Mognon, A., Jovicich, J., Bruzzone, L., Buiatti, M., 2011. ADJUST: An automatic EEG artifact detector based on the joint use of spatial and temporal features. *Psychophysiology* 48, 229–240. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01061.x>
- Mouthaan, B.E., van 't Klooster, M.A., Keizer, D., Hebbink, G.J., Leijten, F.S.S., Ferrier, C.H., van Putten, M.J.A.M., Zijlmans, M., Huiskamp, G.J.M., n.d. Single Pulse Electrical Stimulation to identify epileptogenic cortex: Clinical information obtained from early evoked responses. *Clin. Neurophysiol.* <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.07.031>

- Mur, A., Dormido, R., Vega, J., Duro, N., Dormido-Canto, S., 2016. Unsupervised Event Characterization and Detection in Multichannel Signals: An EEG application. *Sensors* 16. <https://doi.org/10.3390/s16040590>
- Nishida, M., Korzeniewska, A., Crone, N.E., Toyoda, G., Nakai, Y., Ofen, N., Brown, E.C., Asano, E., 2017. Brain network dynamics in the human articulatory loop. *Clin. Neurophysiol.* 128, 1473–1487. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.05.002>
- Nolan, H., Whelan, R., Reilly, R.B., 2010. FASTER: Fully Automated Statistical Thresholding for EEG artifact Rejection. *J. Neurosci. Methods* 192, 152–162. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.07.015>
- Ochoa, J.G., Riche, W., 2016. Antiepileptic Drugs.
- Ookawa, S., Enatsu, R., Kanno, A., Ochi, S., Akiyama, Y., Kobayashi, T., Yamao, Y., Kikuchi, T., Matsumoto, R., Kunieda, T., Mikuni, N., n.d. Frontal fibers connecting the superior frontal gyrus to Broca's area: A cortico-cortical evoked potential study. *World Neurosurg.* <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.166>
- Penfield, W., 1954. Temporal lobe epilepsy. *Br. J. Surg.* 41, 337–343. <https://doi.org/10.1002/bjs.18004116802>
- Penfield, W., Boldrey, E., 1937. Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as Studied by Electrical Stimulation. *Brain* 60, 389–443. <https://doi.org/10.1093/brain/60.4.389>
- Penfield, W., Perot, P., 1963. The Brain's Record of Auditory and Visual Experience. *Brain* 86, 595–696. <https://doi.org/10.1093/brain/86.4.595>
- Penfield, W., Steelman, H., 1947. The Treatment of Focal Epilepsy by Cortical Excision. *Ann. Surg.* 126, 740–761.
- Piallat, B., Chabardes, S., Devergnas, A., Torres, N., Allain, M., Barrat, E., Benabid, A.L., 2009. Monophasic but not biphasic pulses induce brain tissue damage during monopolar high-frequency deep brain stimulation. *Neurosurgery* 64, 156–162.
- Pipa, G., Städtler, E.S., Rodriguez, E.F., Waltz, J.A., Muckli, L.F., Singer, W., Goebel, R., Munk, M.H.J., 2009. Performance- and Stimulus-Dependent Oscillations in Monkey Prefrontal Cortex During Short-Term Memory. *Front. Integr. Neurosci.* 3. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.025.2009>
- Pippucci, T., Licchetta, L., Baldassari, S., Palombo, F., Menghi, V., D'Aurizio, R., Leta, C., Stipa, C., Boero, G., d'Orsi, G., Magi, A., Scheffer, I., Seri, M., Tinuper, P., Bisulli, F., 2015. Epilepsy with auditory features. *Neurol. Genet.* 1. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000005>
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., LaMantia, A.-S., White, L.E., 2012. *Neuroscience*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts.
- Ranck, J.B., 1975. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Res.* 98, 417–440. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90364-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90364-9)

- Rodionov, R., Vollmar, C., Nowell, M., Miserocchi, A., Wehner, T., Micallef, C., 2013. Feasibility of multidimotal 3D neuroimaging to guide implantation of intracranial EEG electrodes. *Epilepsy Res.* 107, 91–100.
- Rosenberg, D.S., Mauguiere, F., Catenoix, H., Faillenot, I., Magnin, M., 2009. Reciprocal Thalamocortical Connectivity of the Medial Pulvinar: A Depth Stimulation and Evoked Potential Study in Human Brain. *Cereb. Cortex* 19, 1462–1473. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn185>
- Rughani, A., 2015. *Brain Anatomy*.
- Saito, T., Tamura, M., Muragaki, Y., Maruyama, T., Kubota, Y., Fukuchi, S., Nitta, M., Chernov, M., Okamoto, S., Sugiyama, K., Kurisu, K., Sakai, K.L., Okada, Y., Iseki, H., 2014. Intraoperative cortico-cortical evoked potentials for the evaluation of language function during brain tumor resection: initial experience with 13 cases. *J. Neurosurg.* 121, 827–838. <https://doi.org/10.3171/2014.4.JNS131195>
- Sánchez Fernández, I., Loddenkemper, T., 2013. *Electrocorticography for Seizure Foci Mapping in Epilepsy Surgery*.
- Sarikcioglu, L., 2007. Otfried FOerster (1873-1941): one of the distinguished neuroscientists of his time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 650.
- Sarkisov, S.A., et al, 1955. *Atlas of the Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex*.
- Selimbeyoglu, A., Parvizi, J., 2010. *Electrical Stimulation of the Human Brain: Perceptual and Behavioral Phenomena Reported in the Old and New Literature*.
- Shimada, S., Kunii, N., Kawai, K., Matsuo, T., Ishishita, Y., Ibayashi, K., Saito, N., 2017. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: Detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. *Clin. Neurophysiol.* 128, 549–557. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>
- Shoker, L., Sanei, S., Chambers, J., 2005. Artifact removal from electroencephalograms using a hybrid BSS-SVM algorithm.
- Sieradzan, K., Sandeman, D., Smith, S., Trippick, K., Johnson, C., 2013. Robotic stereo EEG in epilepsy surgery assessment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:e2.
- Stuart, G., Schiller, J., Sakmann, B., 1997. Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurons. 505, 617–632.
- Talairach, J., Bancaud, J., 1973. Stereotaxic approach to epilepsy. Methodology of anatomic-functional stereotaxic investigations. *Progr Neurol Surg* 5, 297–354.
- Talairach, J., Tournoux, P., 1988. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Thieme.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Peronnet, F., Pernier, J., 1998. Induced  $\gamma$ -Band Activity during the Delay of a Visual Short-Term Memory Task in Humans. *J. Neurosci.* 18, 4244–4254.

- Taussig, D., Montavont, A., Isnard, J., 2015. Invasive EEG explorations. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 45, 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2014.11.006>
- Terada, K., Umeoka, S., Usui, N., Baba, K., Usui, K., Fujitani, S., Matsuda, K., Tottori, T., Nakamura, F., Inoue, Y., 2012. Uneven interhemispheric connections between left and right primary sensori-motor areas. *Hum. Brain Mapp.* 33, 14–26. <https://doi.org/10.1002/hbm.21189>
- Terada, K., Usui, N., Umeoka, S., Baba, K., Mihara, T., Matsuda, K., Tottori, T., Agari, T., Nakamura, F., Inoue, Y., 2008. Interhemispheric connection of motor areas in humans. *J. Clin. Neurophysiol.* 25, 351–356.
- Thompson, P.M., Moussai, J., Zohoori, S., Goldkorn, A., Khan, A.A., Mega, M.S., Small, G.W., Cummings, J.L., Toga, A.W., 1998. Cortical variability and asymmetry in normal aging and Alzheimer's disease. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 8, 492–509.
- Trebaul, L., Deman, P., Tuyisenge, V., Jedynak, M., Batthacharjee, M., Tadel, F., Chanteloup-Forêt, B., Saubat, C., Reyes-Mejia, G.C., Rheims, S., Maillard, L., Taussig, D., Kahane, P., David, O., n.d. Anatomy drives the pattern of local oscillations induced by low-frequency direct electrical stimulation.
- Trebaul, L., Deman, P., Tuyisenge, V., Jedynak, M., Hughes, E., Rudrauf, D., Batthacharjee, M., Tadel, F., Chanteloup-Forêt, B., Saubat, C., Reyes-Mejia, G.C., Adam, C., Nica, A., Pail, M., Dubeau, F., Rheims, S., Bartolomei, F., Wang, H., Liu, S., Blauwblomme, T., Metsähonkala, E.-L., Landré, E., Szurhaj, W., Rocamora, R., Hirsch, E., I. Mindruta, Francione, S., Maillard, L., Taussig, D., Kahane, P., David, O., n.d. Probabilistic tractography of the human cortex revisited.
- Trebaul, L., Rudrauf, D., Job, A.-S., Măliia, M.D., Popa, I., Barborica, A., Minotti, L., Mîndruță, I., Kahane, P., David, O., 2016. Stimulation artifact correction method for estimation of early cortico-cortical evoked potentials. *J. Neurosci. Methods* 264, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.03.002>
- Tuyisenge, V., Trebaul, L., Batthacharjee, M., Chanteloup-Forêt, B., Saubat, C., Mindruta, I., Rheims, S., Maillard, L., Kahane, P., Taussig, D., David, O., n.d. Automatic intracranial EEG bad channel detection using ensemble machine learning.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15, 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Uhlhaas, P.J., Haenschel, C., Nikolić, D., Singer, W., 2008. The Role of Oscillations and Synchrony in Cortical Networks and Their Putative Relevance for the Pathophysiology of Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34, 927–943. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn062>
- Uhlhaas, P.J., Pipa, G., Lima, B., Melloni, L., Neuenschwander, S., Nikolić, D., Singer, W., 2009. Neural Synchrony in Cortical Networks: History, Concept and Current Status. *Front. Integr. Neurosci.* 3. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.017.2009>

- Umeoka, S., Terada, K., Baba, K., Usui, K., Matsuda, K., Tottori, T., Usui, N., Nakamura, F., Inoue, Y., Fujiwara, T., Mihara, T., 2009. Neural connection between bilateral basal temporal regions: cortico-cortical evoked potential analysis in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 64, 847–855; discussion 855. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000344001.26669.92>
- Usami, K., Matsumoto, R., Kobayashi, K., Hitomi, T., Shimotake, A., Kikuchi, T., Matsushashi, M., Kunieda, T., Mikuni, N., Miyamoto, S., Fukuyama, H., Takahashi, R., Ikeda, A., 2015. Sleep modulates cortical connectivity and excitability in humans: Direct evidence from neural activity induced by single-pulse electrical stimulation: SPES-Induced CCEP & High Gamma in Sleep. *Hum. Brain Mapp.* n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/hbm.22948>
- Valentin, A., Alarcon, G., Garcia-Seoane, J.J., Lacruz, M.E., Nayak, S.D., Honavar, M., Selway, R.P., Binnie, C.D., Polkey, C.E., 2005. Single-pulse electrical stimulation identifies epileptogenic frontal cortex in the human brain. *Neurology* 65, 426–435. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000171340.73078.c1>
- van den Heuvel, M., Sporns, O., 2013. Network hubs in the human brain. *Trends Cogn. Sci.* 17, 683–96.
- Van Essen, D.C., Drury, H.A., Joshi, S.H., Miller, M.I., 2000. Functional and structural mapping of the human cerebral cortex: Solutions are in the surfaces. *Adv. Neurol.* 84, 23–34.
- van 't Klooster, M.A., Zijlmans, M., Leijten, F.S.S., Ferrier, C.H., van Putten, M.J.A.M., Huiskamp, G.J.M., 2011. Time-frequency analysis of single pulse electrical stimulation to assist delineation of epileptogenic cortex. *Brain* 134, 2855–2866. <https://doi.org/10.1093/brain/awr211>
- Von Economo, C., 1929. *The cytoarchitectonics of the human cortex.* Oxf. Univ. Press.
- Wagenaar, D.A., Potter, S.M., 2002. Real-time multi-channel stimulus artifact suppression by local curve fitting. *J. Neurosci. Methods* 120, 113–120.
- Wernicke, C., Hahn, E., Schroeder, P., Foerster, O., 1897. *Schnitte durch das menschliche Gehirn in photographischen Originalen.* Karger.
- Wilson, C.L., Isokawa, M., Babb, T.L., Crandall, P.H., 1990. Functional connections in the human temporal lobe. *Exp. Brain Res.* 82, 279–292.
- Wozniak, R., 1876. David Ferrier. *The Functions of the Brain.* Class. Psychol.
- 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., 2014. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation: Intraoperative Language Network Mapping. *Hum. Brain Mapp.* 35, 4345–4361. <https://doi.org/10.1002/hbm.22479>
- Yamao, Y., Suzuki, K., Kunieda, T., Matsumoto, R., Arakawa, Y., Nakae, T., Nishida, S., Inano, R., Shibata, S., Shimotake, A., Kikuchi, T., Sawamoto, N., Mikuni, N., Ikeda, A., Fukuyama, H., Miyamoto, S., 2017. Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the

dorsal language white matter pathway. *Hum. Brain Mapp.* n/a-n/a.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.23498>

Zuluaga, M.A., Rodionov, R., Nowell, M., Achhala, S., Zombori, G., Cardoso, M.J., 2014. SEEG trajectory planning: combining stability, structure and scale in vessel extraction. *Med. Image Comput. Comput.-Assist. Interv.* 17, 651–658.