



**HAL**  
open science

# Estimation des propriétés dynamiques des réseaux cérébraux à large échelle par modèles de masse neurale de potentiels évoqués cortico-corticaux

Jean-Didier Lemaréchal

► **To cite this version:**

Jean-Didier Lemaréchal. Estimation des propriétés dynamiques des réseaux cérébraux à large échelle par modèles de masse neurale de potentiels évoqués cortico-corticaux. Biotechnologies. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2020. Français. NNT : 2020GRALS007 . tel-03123178

**HAL Id: tel-03123178**

**<https://theses.hal.science/tel-03123178>**

Submitted on 27 Jan 2021

**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 L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

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

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

**Jean-Didier LEMARECHAL**

Thèse dirigée par **Olivier DAVID**, Université Grenoble Alpes  
et codirigée par **Nathalie GEORGE**, CNRS

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

**Estimation des propriétés dynamiques des réseaux cérébraux à large échelle par modèles de masse neurale de potentiels évoqués cortico-corticaux**

**Estimation of dynamical properties of large-scale cerebral networks using neural mass models of cortico-cortical evoked potentials.**

Thèse soutenue publiquement le **15 septembre 2020**,  
devant le jury composé de :

**Monsieur OLIVIER DAVID**

DIRECTEUR DE RECHERCHE, INSERM DELEGATION ALPES,  
Directeur de thèse

**Madame NATHALIE GEORGE**

DIRECTRICE DE RECHERCHE, CNRS DELEGATION PARIS-CENTRE,  
Co-directrice de thèse

**Madame LEILA REDDY**

CHARGE DE RECHERCHE HDR, CNRS DELEGATION OCCITANIE  
OUEST, Rapportrice

**Monsieur VIKTOR JIRSA**

DIRECTEUR DE RECHERCHE, CNRS DELEGATION PROVENCE ET  
CORSE, Rapporteur

**Madame SOPHIE ACHARD**

DIRECTRICE DE RECHERCHE, CNRS DELEGATION ALPES,  
Examinatrice, Présidente du jury

**Monsieur PIERRE MEGEVAND**

DOCTEUR EN SCIENCES, HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENEVE  
SUISSE, Examineur

Merçi Nathalié, Denis, Laurent

Merçi Olivier

Merçi à tous ceux qui ont échangé autour de ce travail

Merçi aux membres du jury

Merçi à l'équipe F-TRACT de Grenoble

Merçi à l'équipe du CENIR de l'ICM

Merçi Céline, Romani, Lydia, Fred, Jean, Maxime, Ludo

Merçi Lena, Maiej, Blandine, Viateur, Carole

Merçi Leïla

Merçi Jon, Audrey, Thomas

Merçi Thibaut, l'équipe Valdig

Merçi Florian, Diane, Maïa, Théa, Dominique, Yves

Merçi Jean-Paul, Kristel, Maggie, Michèle, Edo, Hiu, Michel

Merçi Natacha, Matthieu, Louise, Mahaut, Ivan

Merçi à mes parents

Merçi !

## Résumé

Ce travail de thèse porte sur la modélisation des potentiels évoqués cortico-corticaux (PECCs) induits par stimulation électrique intracérébrale lors de procédures de chirurgie de l'épilepsie en stéréo-électroencéphalographie. Nous utilisons pour cela des modèles de masse neurale de type modèles causaux dynamiques (*Dynamic causal modeling, DCM*).

Dans un premier temps, nous démontrons l'importance d'utiliser une technique d'intégration précise pour résoudre le système d'équations différentielles formalisant la dynamique du modèle (Lemaréchal et al., 2018), en particulier pour une estimation précise des paramètres neuronaux du modèle.

Dans une seconde étude, nous développons cette méthodologie pour l'appliquer aux PECCs de la base de données du projet F-TRACT. Les délais et les vitesses de propagation axonale entre régions cérébrales ainsi que les constantes de temps synaptiques locales sont estimés et projetés sur des parcellisations corticales validées par la communauté internationale en neuroimagerie. Le nombre important de jeux de données utilisés dans cette étude (>300) permet en particulier de mettre en évidence des différences de propriétés dynamiques de connectivité en fonction de l'âge des populations considérées (Lemaréchal et al., soumis).

Enfin, le dernier travail montre comment, dans le contexte Bayésien de DCM, un atlas de connectivité peut servir à améliorer la spécification et l'estimation d'un modèle de masse neurale pour l'explication de données électrophysiologiques de surface de type électroencéphalographique ou magnétoencéphalographique, en fournissant des distributions *a priori* sur ses paramètres de connectivité (Lemaréchal et al., en préparation).

Dans l'ensemble, cette thèse propose de nouvelles estimations des propriétés dynamiques des interactions cortico-corticales. Grâce à la publication et à la mise à disposition de nouveaux atlas regroupant ces propriétés neuronales, les résultats générés peuvent dès à présent servir à une meilleure spécification et une estimation plus précise de modèles neuronaux de cerveau entier.

**Mots clés** : connectivité cérébrale, modélisation neuronale, stéréo-électroencéphalographie, stimulation électrique directe, potentiels évoqués cortico-corticaux

## Abstract

This thesis work aims at modeling cortico-cortical evoked potentials (CCEPs) induced by intracortical direct electrical stimulation in epileptic patients being recorded with stereo-electroencephalography during epilepsy surgery. Neural mass models implemented within the dynamic causal modeling (DCM) framework are used for this purpose.

We first demonstrate the importance of using an accurate integration scheme to solve the system of differential equations governing the global dynamics of the model, in particular to obtain precise estimates of the neuronal parameters of the model (Lemaréchal et al., 2018).

In a second study, this methodology is applied to a large dataset from the F-TRACT project. The axonal conduction delays and speeds between brain regions, as well as the local synaptic time constants are estimated and their spatial mapping is obtained based on validated cortical parcellation schemes. Interestingly, the large amount of data included in this study allow to highlight brain dynamics differences between the young and the older populations (Lemaréchal et al., submitted).

Finally, in the Bayesian context of DCM, we show that an atlas of connectivity can improve the specification and the estimation of a neural mass model, for electroencephalographic and magnetoencephalographic studies, by providing *a priori* distributions on the connectivity parameters of the model (Lemaréchal et al., in preparation).

To sum up, this work provides novel insights on dynamical properties of cortico-cortical interactions. The publication of our results in the form of an atlas of neuronal properties already provides an effective tool for a better specification of whole brain neuronal models.

**Keywords** : brain connectivity, neuronal modeling, stereo-electroencephalography, direct electrical stimulation, cortico-cortical evoked potentials

## Table des matières

Résumé .....	3
Abstract.....	4
Table des matières .....	5
Abbréviations .....	8
Introduction .....	9
Partie I. Revue de la littérature.....	11
Chapitre I. Stimulation électrique intracérébrale en épilepsie.....	12
I.1. Contexte .....	13
I.2. Implantation des électrodes et évaluation clinique .....	16
I.2.1. Implantation des électrodes.....	16
I.2.2. Evaluation clinique .....	18
I.3. Paramètres de stimulation .....	19
I.3.1. Polarité .....	19
I.3.2. Onde de stimulation.....	19
I.3.3. Quantité de charge .....	19
I.3.4. Fréquence de stimulation.....	22
I.4. Réponses à la stimulation à basse fréquence .....	24
I.4.1. Caractérisation des réponses à impulsion unique.....	24
I.4.2. Potentiels évoqués cortico-corticaux.....	26
I.5. Intérêt de la modélisation neuronale en épilepsie .....	30
Chapitre II. La modélisation neuronale .....	35
II.1. Présentation générale de la modélisation neuronale .....	35
II.1.1. Principes et enjeux de la modélisation neuronale .....	35
II.1.2. Construction, ajustement et utilisation d'un modèle.....	38
II.2. Modélisation de la cellule neuronale .....	40
II.2.1. Le modèle "Leaky Integrate-and-fire" .....	41
II.2.2. Le modèle Hodgkin-Huxley.....	43
II.3. Vers une échelle mésoscopique : modélisation de population de neurones.....	45
II.3.1. Description de l'activité par densité d'ensemble .....	46
II.3.2. Description réduite par les premiers moments de la densité d'ensemble.....	54
II.4. Modèles macroscopiques et cerveau entier .....	57
II.4.1. Modèles biophysiques.....	57
II.4.2. Modèles d'oscillateurs.....	60

II.4.3. Couplage par champ neural.....	64
II.5. Ajustement aux données .....	66
II.5.1. Du modèle vers la modalité d'observation .....	66
II.5.2. Prédiction de l'activité d'un modèle .....	69
II.5.3. Estimation des paramètres.....	76
Chapitre III. Objectifs du travail .....	79
Partie II. Matériel et méthodes.....	81
Chapitre I. Le projet F-TRACT .....	82
I.1. Un protocole multicentrique.....	83
I.2. L'analyse des potentiels évoqués cortico-corticaux.....	87
I.2.1. Données cliniques .....	87
I.2.2. Données anatomiques .....	90
I.2.3. Données fonctionnelles.....	91
I.3. La construction d'atlas .....	97
Chapitre II. Dynamic Causal Modeling.....	100
II.1. Le modèle neuronal .....	102
II.2. Estimation du modèle .....	105
II.3. Comparaison de modèles.....	107
II.3.1. Analyse individuelle .....	108
II.3.2. Analyse de groupe.....	109
Partie III. Résultats .....	112
Chapitre I. Comparaison de deux méthodes d'intégration pour la modélisation causale dynamique de données électrophysiologiques .....	112
Chapitre II. Création d'atlas de paramètres neuronaux par la modélisation causale dynamique de potentiels évoqués cortico-corticaux.....	122
Chapitre III. Introduction d' <i>a priori</i> anatomo-fonctionnels pour la modélisation causale dynamique de potentiels évoqués en LFP-MEG .....	164
Partie IV. Discussion .....	182
Chapitre I. Evolutions de la base de données F-TRACT .....	183
I.1. Développement des méthodes d'analyse des PECCs .....	183
I.2. Développement d'analyses de groupe spécifiques .....	185
Chapitre II. Modélisation neuronale des PECCs.....	191
II.1. Limites et extensions du modèle neuronal .....	191
II.2. Alternatives de modélisation .....	192
Chapitre III. Perspectives .....	195

III.1. Développement <i>d'a priori</i> anatomo-fonctionnels pour la modélisation causale dynamique de potentiels évoqués en LFP-MEG .....	196
III.2. Mise à disposition et fusion d'atlas cérébraux .....	197
Conclusion.....	201
Annexes .....	202
Annexe I. Modèles neuronaux et solutions logicielles .....	202
A.I.1. Human Neocortical Neurosolver .....	202
A.I.2. The Virtual Brain .....	204
Annexe II. Développements récents de DCM .....	207
A.II.1. Modèle neuronal de comportement .....	207
A.II.2. Un design de modèle flexible et évolutif .....	211
Bibliographie .....	214

## Abbréviations

DCM : Dynamic Causal Modeling

ECoG : électrocorticographie

EEG : électroencéphalographie

EEGi : électroencéphalographie intra-cérébrale

iEEG : électroencéphalographie intracrânienne

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRMa : imagerie par résonance magnétique anatomique

IRMd : imagerie par résonance magnétique de diffusion

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LFP : potentiel de champ local (*local field potential*)

MEG : magnétoencéphalographie

PEC : potentiel évoqué cortical

PECC : potentiel évoqué cortico-cortical

SEEG : stéréo-électroencéphalographie

TEP : tomographie par émission de positrons

## Introduction

Les techniques d'imagerie cérébrale montrent que les opérations complexes réalisées par le cerveau humain résultent de traitements distribués, impliquant des interactions entre aires cérébrales, organisées en réseaux. La *connectivité anatomique* est caractérisée par la distribution des fibres de matière blanche et sert de support essentiel à la propagation de l'information (Guevara et al., 2017). Des dynamiques d'activités spécifiques et localisées, comme des périodes de synchronisation transitoire (Varela et al., 2001) mises en évidence par l'électroencéphalographie (EEG) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), sont des marqueurs de *connectivité fonctionnelle* et de l'intégration de l'information dans le cerveau. Pour simuler ces observations expérimentales, la modélisation neuronale implémente un ensemble de processus génératifs, décrivant de manière explicite et réaliste les mécanismes de formation de l'activité cérébrale et la circulation de l'information au sein des réseaux cérébraux, en tenant compte de la direction dans lequel l'information circule d'une région à l'autre. Elle rend compte de la *connectivité effective* (Friston, 2011).

La stimulation électrique directe en stéréo-électroencéphalographie (SEEG), pratiquée chez les patients épileptiques dans le cadre d'un bilan pré-chirurgical pour localiser le foyer épileptique, contribue aussi à la compréhension de la connectivité cérébrale. Grâce à des électrodes implantées dans le cerveau du patient, il est possible d'appliquer une stimulation localement et de mesurer la propagation spatio-temporelle de cette activité. L'analyse de ces réponses électrophysiologiques à la stimulation, les potentiels évoqués cortico-corticaux (PECCs), permet alors de tester l'existence de liens de causalité *anatomo-fonctionnelle* directe entre les régions cérébrales.

L'objectif du projet multicentrique F-TRACT, qui rassemble les données de SEEG de plus de 1000 patients, est d'extraire de chaque PECC une série de caractéristiques neuronales, puis de les cartographier à l'échelle du groupe sur le cerveau entier (David et al., 2013; Trebaul et al., 2018). La thèse de Lena Trebaul, intitulée "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" a déjà permis de réaliser une première série d'atlas, incluant notamment les probabilités de connexion entre les régions cérébrales (<https://f-tract.eu>).

Dans cette thèse, nous poursuivons cette approche par l'estimation d'une série de paramètres neurophysiologiques supplémentaires, fondée sur une modélisation neuronale des PECCs. Le modèle dynamique utilisé intègre les différents aspects de la connectivité cérébrale pour reproduire au mieux les mécanismes de génération des PECCs. L'ajustement du modèle aux observations expérimentales permet alors d'estimer les paramètres de connectivité du modèle qui peuvent être des propriétés régionales intrinsèques (constantes de temps synaptiques) ou extrinsèques (délais de propagation axonaux entre régions distantes).

La présentation de cette thèse est découpée suivant quatre parties.

1) *Revue de la littérature* : Cette première partie introduit la SEEG et la stimulation électrique directe en épilepsie, l'acquisition des PECCs, leur analyse et leur interprétation. Les principes généraux de la modélisation neuronale, depuis l'échelle microscopique de la cellule jusqu'à celle macroscopique du cerveau entier sont ensuite abordés, ainsi que les techniques d'ajustement aux données.

2) *Matériels et Méthodes* : Cette deuxième partie décrit le projet F-TRACT, les méthodes utilisées pour analyser les PECCs et extraire leurs caractéristiques fonctionnelles, ainsi que la construction d'atlas. Le modèle neuronal utilisé dans notre travail est ensuite présenté, suivi des techniques bayésiennes servant à estimer ses paramètres à partir des données de PECCs.

3) *Résultats* : Cette troisième partie présente les résultats expérimentaux obtenus dans cette thèse. Une première étude démontre l'importance d'utiliser une méthode numérique précise pour estimer la dynamique du modèle neuronal (Lemaréchal et al., 2018). Dans une seconde étude, nous proposons une estimation des délais et des vitesses de propagation axonale entre régions cérébrales ainsi que des constantes de temps synaptiques locales à partir des PECCs de la base de données du projet F-TRACT (Lemaréchal et al., soumis). Une troisième étude montre comment un atlas de connectivité peut servir à mieux spécifier et estimer un modèle neuronal de données électrophysiologiques de type électroencéphalographique ou magnétoencéphalographique, en fournissant des distributions *a priori* sur ses paramètres de connectivité (Lemaréchal et al., en préparation).

4) *Discussion* : La dernière partie de ce manuscrit discute d'une série d'évolutions méthodologiques et d'alternatives envisageables pour l'analyse des PECCs et leur modélisation. Enfin, des perspectives sont apportées concernant l'utilisation des atlas pour la modélisation et la fusion multimodale d'atlas cérébraux.

## Partie I. Revue de la littérature

Cette partie introduit et replace dans un contexte général le type de données et les méthodes utilisés dans cette thèse pour estimer les caractéristiques temporelles de propagation axonale et de transmission synaptique dans le cerveau humain.

Le premier chapitre présente la stimulation électrique profonde en épilepsie et l'analyse des potentiels évoqués cortico-corticaux (PECC) comme un outil efficace pour caractériser la connectivité cérébrale *in vivo* chez l'homme. Le contexte général, l'implantation des électrodes et les différents paramètres de la stimulation sont passés en revue. L'utilisation de fréquences de stimulation spécifiques pour caractériser la connectivité effective (David et al., 2013; Trebault et al., 2018) et identifier des réseaux fonctionnels est décrite. Les mécanismes de génération des PECCs sont ensuite présentés, en particulier à travers des études portant sur leur modélisation.

Le second chapitre traite de la modélisation neuronale, qui peut être réalisée à différentes échelles spatiales : neurone individuel, population de neurones et cerveau entier. Des modèles physiologiques, ainsi que plusieurs options de couplage entre régions cérébrales, sont présentés et illustrés par des exemples. Le problème de l'ajustement des prédictions d'un modèle à des observations expérimentales est ensuite considéré, avec un focus sur les modèles de masse neurale. Cet ajustement est examiné d'abord du point de vue de l'activité générée par le modèle (mise en correspondance avec la modalité d'imagerie, domaine temporel ou fréquentiel) puis sous l'angle de l'estimation des paramètres neuronaux utilisés par le modèle.

## Chapitre I. Stimulation électrique intracérébrale en épilepsie

La stimulation électrique intracérébrale est une technique électrophysiologique invasive pratiquée in vivo chez l'animal comme chez l'homme. En perturbant l'activité neuronale corticale et sous-corticale, elle représente un outil à la fois diagnostique et thérapeutique.

Elle permet d'affiner la localisation et l'exploration de régions d'intérêt. Dans le contexte d'un bilan préchirurgical en épilepsie, elle contribue à identifier les zones épileptogènes, qui pourront ensuite être réséquées chirurgicalement (Kahane, 2016). Dans la maladie de Parkinson, elle guide le choix de la région précise du noyau sous-thalamique à stimuler, et des paramètres optimaux à utiliser pour diminuer la manifestation des symptômes. Pendant des opérations chirurgicales du cerveau, elle aide à la préservation des fonctions cognitives essentielles du patient (Tate et al., 2014).

En plus de son efficacité du point de vue médical, la stimulation électrique intracérébrale apporte un certain nombre de réponses en neurosciences fondamentales, en particulier sur les mécanismes d'activation des populations neuronales, ainsi que de propagation et d'intégration de l'activité cérébrale.

## I.1. Contexte

Dans le cas des épilepsies focales, et quand les médicaments ne suffisent pas à réduire la fréquence des crises, une intervention chirurgicale est envisageable, par exemple la résection du foyer épileptique (réseau épileptogène) à l'origine de l'initiation des crises.

Avant de planifier ce type d'intervention, des techniques d'électroencéphalographie intracérébrale (EEGi) peuvent être utilisées pour mieux localiser le réseau épileptogène et estimer les éventuels risques en cas de résection (pertes de fonctions cognitives, dégradation du comportement). Comme l'électroencéphalographie (EEG) de scalp classique, ces techniques utilisent des électrodes pour enregistrer l'activité cérébrale. En outre, ces électrodes permettent d'effectuer des stimulations électriques. Ces procédures sont invasives et lourdes pour le patient mais permettent d'optimiser la suite à apporter au traitement (Blauwblomme, 2016), soit en validant la possibilité de résection chirurgicale, soit en envisageant d'autres solutions (déconnexion, thermocoagulation, neurostimulation).

Deux techniques sont principalement utilisées en EEGi. Dans la première, l'électrocorticographie (ECoG), les électrodes sont placées à la surface du cortex. Dans la seconde, la stéréoelectroencéphalographie (SEEG), les électrodes sont implantées en profondeur à travers les couches corticales, et éventuellement dans des régions sous-corticales. Comparée à l'ECoG limitée à la surface corticale, la SEEG permet une exploration plus complète du cerveau, en particulier des structures profondes et médiales.

### *Localisation de la zone épileptogène par stimulation à basse fréquence*

Dès sa mise en place par Bancaud et Talairach dans les années 1960 à l'hôpital Saint-Anne (Bancaud et al., 1965), la SEEG a montré l'importance de considérer l'épilepsie, même focale, comme l'émergence d'une activité pathologique provenant d'interactions entre plusieurs réseaux. Aujourd'hui, une distinction est faite entre les régions responsables de l'initiation d'une crise, le réseau épileptogène, et les régions dans lesquelles la crise se propage, le réseau de propagation (Fig. 1, (Bartolomei et al., 2017)). Dans le réseau épileptogène, l'apparition de la crise se manifeste par l'apparition d'oscillations rapides, souvent considérée comme reflétant une hyperexcitabilité des tissus et éventuellement due à la présence de lésions anatomiques. Après quelques secondes, la crise peut s'étendre à un ensemble d'autres régions, le réseau de propagation. Ces régions se mettent à osciller de manière synchrone,

avec une forte amplitude et une fréquence plus lente que celle observée dans le réseau épileptogène.

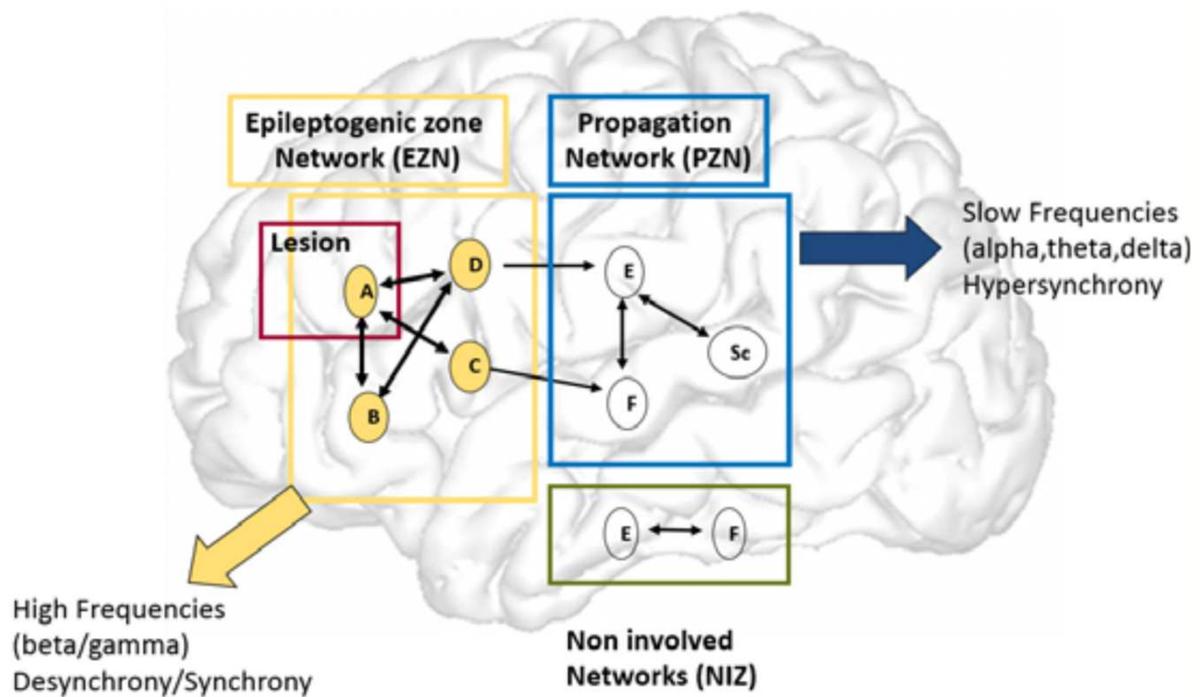


Fig. 1 Le concept de réseaux en épilepsie focale. Les régions (A, B, C, D), fortement épileptogènes, constituent le réseau responsable de l'initiation de la crise (apparition d'oscillations rapides). La crise se propage ensuite dans un réseau de régions (E, F, Sc) moins épileptogènes (synchronisation d'oscillations plus lentes). D'autres régions (E, F) ne manifestent aucune activité épileptique. (Bartolomei et al., 2017).

En stimulant les régions implantées (en générale à basse fréquence, < 2 Hz), le neurologue cherche à déclencher des crises épileptiques. Le déclenchement d'une crise ne signifie pas nécessairement que la région stimulée fait partie du réseau épileptogène. En effet, la stimulation d'une région appartenant au réseau de propagation peut se transmettre au réseau épileptogène, qui va alors initier la crise. C'est donc l'observation et l'analyse des enregistrements simultanés aux stimulations qui permettent de comprendre le déroulement chronologique d'une crise et de mettre en évidence les réseaux épileptogènes et de propagation. La confirmation d'un réseau épileptogène focal (absence de bilatéralité par exemple) et peu étendu sera une condition favorable à une résection chirurgicale.

### *Méthodes complémentaires à la stimulation*

Bien que la SEEG soit une pratique strictement clinique chez l'être humain, la technique bénéficie de plus en plus de ses interactions avec les développements méthodologiques réalisés dans les laboratoires de recherche (Cardinale et al., 2019).

Des outils de traitement du signal adaptés et complémentaires à une inspection visuelle des données, peuvent en particulier aider les cliniciens à prendre des décisions. De nombreuses métriques classiques (linéaires, non-linéaires, utilisées dans le domaine temporel, fréquentiel) sont en effet pertinentes pour mettre en évidence des corrélations fonctionnelles ou des relations de causalité, en précisant alors la directionnalité des interactions (Wendling et al., 2010; Bartolomei et al., 2017). Par exemple, l'apparition d'oscillations à haute fréquence, pendant les périodes inter-ictales ou pré-ictales, semble être un indicateur robuste et caractéristique du tissu épileptogène (Schevon et al., 2009; Jiruska et al., 2017). L'index d'épileptogénicité (Bartolomei et al., 2008), qui quantifie l'apparition des oscillations rapides en début de crise, est une métrique permettant de comparer les régions entre elles. Par ailleurs, l'analyse en temps-fréquence, suivie d'une cartographie statistique paramétrique (*Statistical Parametric Mapping, SPM*) détecte les régions et les instants auxquels se produisent des modifications significatives d'activité dans une bande de fréquence donnée ([ 60 100 ] Hz par exemple) (David et al., 2011).

Une approche par la théorie des systèmes dynamiques non-linéaires est une alternative d'étude qui interprète une crise épileptique comme la transition d'un état relativement stable (chaos dans un espace de grande dimension) vers un attracteur de type cycle-limite (oscillations dans un espace de dimension réduite). Ces phénomènes complexes ne reposent pas uniquement sur les connexions anatomiques. L'identification des propriétés physiologiques, synaptiques en particulier, qui sous-tendent cette transition, ainsi que leur évolution, sont des éléments clés à identifier pour comprendre les mécanismes de déclenchement (Proix et al., 2014) et pouvoir anticiper la venue des crises. Cette théorie est la base d'une approche récente pour modéliser la dynamique cérébrale d'ensemble chez les patients épileptiques. Basée sur l'Epileptor, un modèle mathématique neuronal régional reproduisant les transitions possibles entre les différents états (inter-ictal, pré-ictal, crise, fin de crise) à différentes échelles temporelles et intégrant les données individuelles anatomiques et cliniques du patient, cette méthode permet de prédire la propagation spatio-temporelle d'une crise (Jirsa et al., 2014, 2017; Proix et al., 2017). Validé par simulations et comparaison

avec les données de SEEG du patient, ce "Virtual Epileptic Patient" permet une évaluation personnalisée de différentes hypothèses diagnostiques et de différentes stratégies interventionnelles.

### *Analyses rétrospectives*

Depuis quelques années, des études rétrospectives paraissent sur les pratiques de la SEEG et les résultats obtenus dans différents centres (Jehi et al., 2015; Mullin et al., 2016; Cardinale et al., 2019). C'est d'autant plus intéressant que les pratiques ne sont pas identiques à travers les centres. Par exemple, les 742 procédures de SEEG effectuées pendant 20 ans au centre de chirurgie en épilepsie 'Claudio Munari' à Milan ont été passées en revue (Cardinale et al., 2019). Dans ce centre, la SEEG a été suivie d'une chirurgie de résection pour 79.9 % des patients et 59.4 % des patients opérés ont eu des résultats favorables (absence de crises majeures, classes 1 et 2 suivant les critères de l'International League Against Epilepsy). Dans ce centre, il y a eu une baisse générale de recours à la SEEG pour les patients présentant une lésion visible sur l'IRM qui ont été opérés directement. En revanche, la pratique de la SEEG est en hausse pour les cas les plus compliqués (absence d'anomalie visible sur l'IRM, bilatéralité, foyers étendus et complexes), pour lesquels une chirurgie est maintenant envisageable. En outre, les auteurs de l'étude insistent sur la nécessité d'utiliser les dernières technologies d'imagerie (acquisitions multimodales, méthodes avancées de traitement de signal) et de robotique. Ces outils permettent d'une part de rendre la procédure encore plus sûre (seulement 1.8 % de complications). D'autre part, ils participent directement de l'efficacité de la procédure, à savoir l'élaboration d'hypothèses plus précises quant à la caractérisation du réseau épileptogène et à la réalisation d'un schéma d'implantation adapté.

## I.2. Implantation des électrodes et évaluation clinique

### *I.2.1. Implantation des électrodes*

En ECoG comme en SEEG, le positionnement des électrodes se fait dans le but de localiser l'origine et la propagation de l'activité épileptique tout en identifiant les fonctions sensibles, motrices, cognitives (langage, mémoire) dans lesquelles le réseau épileptogène est impliqué. En ECoG, les électrodes sont arrangées sous forme de grilles (typiquement de 1x4 à 8x8

électrodes) positionnées à la surface du cortex. Les électrodes, plates, ont une taille de 2 et 5 mm, et sont espacées de 5 à 10 mm. En SEEG, une électrode porte de 5 à 18 contacts cylindriques (diamètre : 0.8 mm, longueur : 2 mm), espacés de 1.5 à 3.5 mm (Lhatoo et al., 2018).

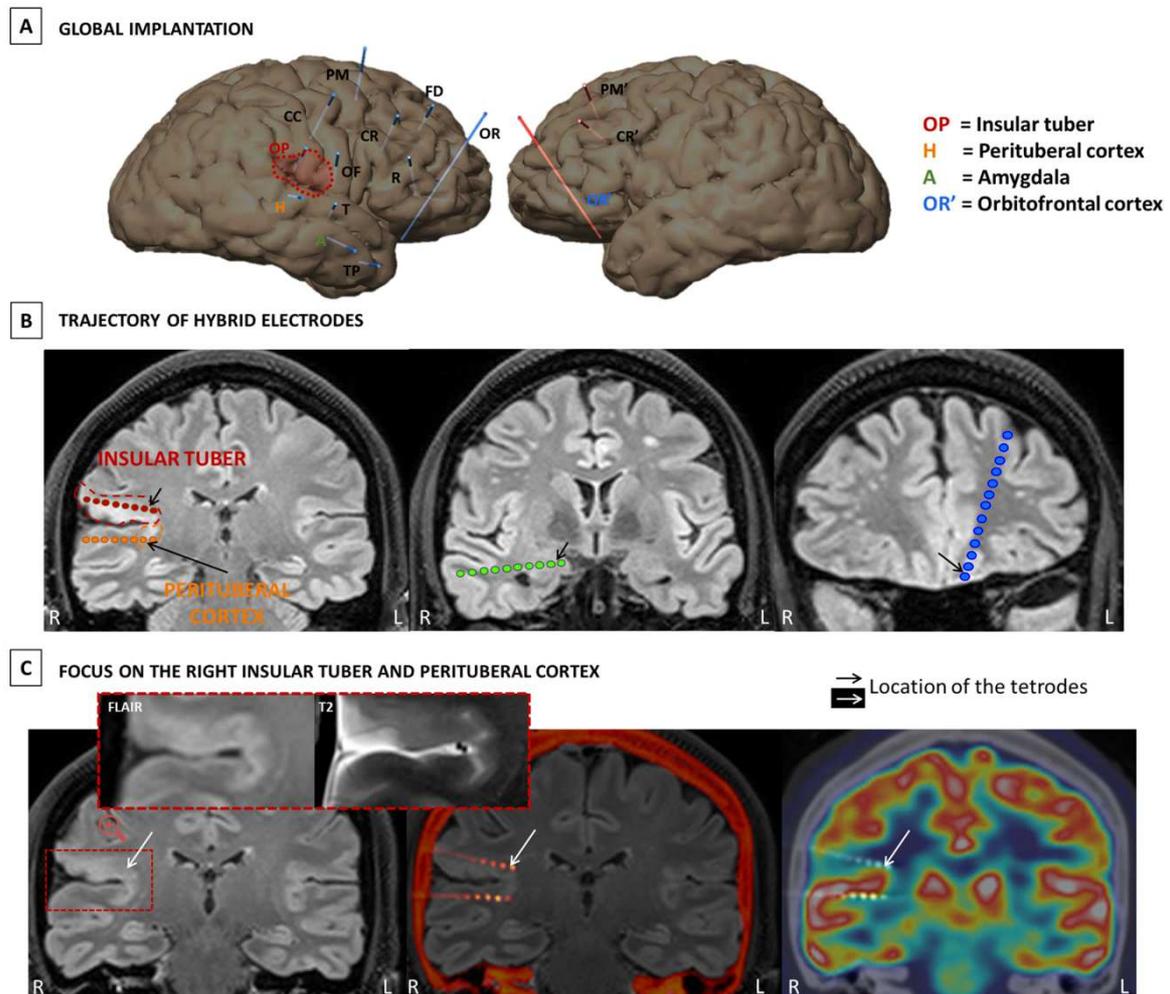


Fig. 2 Exemple de schéma d'implantation. (A) L'activité épileptique est suspectée provenir de l'insula (OP). Les 4 macroélectrodes colorées (OP, H, A, OR') sont hybrides : 4 microélectrodes (tétrode) sont ajoutées à leur extrémité. (B) Les macroélectrodes hybrides OP et H sont implantées dans la région suspectée, l'insula. Les cercles colorés correspondent aux contacts des macroélectrodes et les microélectrodes, invisibles à cette échelle, sont indiquées par des flèches noires. (C) IRM anatomique (gauche) avec agrandissement de l'insula, fusion de l'IRM et du CT-scan post-implantation (milieu), TEP (droite). (Despouy et al., 2019).

Depuis quelques années, les macroélectrodes traditionnelles peuvent par ailleurs s'accompagner de microélectrodes (20 à 50 microns de diamètre) positionnées à leur extrémité. Ces dernières complètent l'approche multi-échelle à une résolution microscopique en permettant d'enregistrer l'activité de neurones individuels (Fig. 2). D'une part, en détectant

de l'activité épileptique, elles permettent de délimiter plus précisément la zone à réséquer (Despouy et al., 2019). D'autre part, particulièrement en cas de survenue de crise, elles permettent de détailler la dynamique des mécanismes de recrutement des populations neuronales. Par exemple, des changements d'activité détectables sur les microélectrodes mais absents des enregistrements EEG, peuvent être prédictifs du déclenchement d'une crise dans les minutes suivantes (Lambreccq et al., 2017). Pendant l'initiation et la propagation de la crise, la présence surprenante d'une activité neuronale très hétérogène et qui n'est pas hypersynchrone a également été observée grâce aux microélectrodes (Truccolo et al., 2011). Après la mise en place chirurgicale des électrodes, le patient reste à l'hôpital plusieurs jours pendant lesquels son activité intra-cérébrale est observée, enregistrée et analysée. Les épiléptologues établissent un diagnostic en utilisant l'activité spontanée de repos (avec éventuellement des crises) et l'activité induite par les stimulations électriques intracérébrales locales. La vidéo et l'EEG du patient sont également enregistrés. Après plusieurs jours, les électrodes sont retirées. Si les neurologues sont parvenus à localiser le foyer et qu'une résection est possible, le patient pourra être opéré.

Pendant cette période, si les conditions le permettent et en minimisant la pénibilité pour le patient, certaines expériences cognitives (sur la perception du langage par exemple) peuvent être réalisées, avec d'autant plus d'intérêt que les régions implantées font partie du réseau fonctionnel étudié (Parvizi and Kastner, 2018).

### *1.2.2. Evaluation clinique*

Des examens cliniques complémentaires, non invasifs, permettent également de former des hypothèses sur le réseau épileptique et d'établir une localisation préalable (éventuellement approximative) du foyer épileptique : l'EEG et la MEG (permettant la reconstruction spatio-temporelle des sources corticales et sous-corticales de l'activité épileptique, (Pizzo et al., 2019)), l'IRM anatomique (IRMa, permettant de détecter la présence de lésion), l'IRM fonctionnelle (IRMf, permettant d'analyser les anomalies de connectivité fonctionnelle), l'IRM de diffusion (IRMd, permettant d'examiner l'altération des fibres de matière blanche), la tomographie par émission de positrons (TEP, permettant l'observation d'éventuels hypométabolismes) et les évaluations neuropsychologiques (lecture/écriture, perception, calcul, mémoire, fonctions exécutives).

### 1.3. Paramètres de stimulation

Les paramètres de stimulation sont essentiels, d'une part pour la sécurité du patient, d'autre part car ils déterminent le volume de tissu neuronal autour de l'électrode qui sera affecté. Ils dépendent souvent des centres où la stimulation est pratiquée mais des études existent maintenant pour permettre de les évaluer (Donos et al., 2016) et de les comparer (Prime et al., 2017).

#### 1.3.1. Polarité

La stimulation consiste à faire passer un courant entre 2 électrodes (anode et cathode). Le champ électrique créé est d'autant plus étendu que la distance entre les 2 électrodes est grande. La stimulation bipolaire, quand les 2 électrodes sont adjacentes, et donc relativement proches (<1cm), est préférée car elle permet d'obtenir des stimulations beaucoup plus focales, comparée à une stimulation monopolaire.

#### 1.3.2. Onde de stimulation

Les stimulations biphasiques, contrairement aux stimulations monophasiques, alternent le sens du courant. Même si les stimulations monophasiques sont plus efficaces pour exciter les populations neuronales, les stimulations biphasiques sont privilégiées car en équilibrant les charges, elles limitent l'endommagement des tissus et favorisent le retour des populations neuronales à leur potentiel d'équilibre (Merrill et al., 2005). Les ondes les plus utilisées sont de forme rectangulaire, même si d'autres formes sont possibles (Foutz and McIntyre, 2010).

#### 1.3.3. Quantité de charge

Paramètre essentiel de la stimulation (Donos et al., 2016), la quantité de charge électrique déposée (en coulomb, C) est égale à l'intensité de la stimulation (en ampère, A) multipliée par la durée de la stimulation (*pulse width*, en seconde, s). Pour franchir le seuil d'excitabilité des neurones et avoir un effet significatif, la stimulation doit délivrer un courant d'intensité minimale (Fig. 3a), d'autant plus important que le neurone est éloigné du site de stimulation.

Une augmentation du courant a pour effet d'augmenter le volume de populations recrutées et d'amplifier l'amplitude des réponses mesurées.

Dans le contexte de la SEEG en épilepsie, les stimulations courtes (< 3 ms) sont préférées pour éviter des mécanismes d'adaptation (plasticité) et permettre l'utilisation d'une charge plus faible (Fig. 3b). Néanmoins, dans un contexte plus expérimental, la durée de la stimulation peut être modulée pour exercer une sélectivité sur les populations recrutées. Les axones de grand diamètre (dont les nœuds de Ranvier sont plus espacés) sont plus sensibles à la stimulation que ceux de petit diamètre. Cette propriété peut par exemple être utilisée avec des pulses suffisamment long qui ont pour effets de bloquer les neurones pyramidaux par hyperpolarisation et d'activer spécifiquement les interneurons de plus petit diamètre (Merrill et al., 2005).

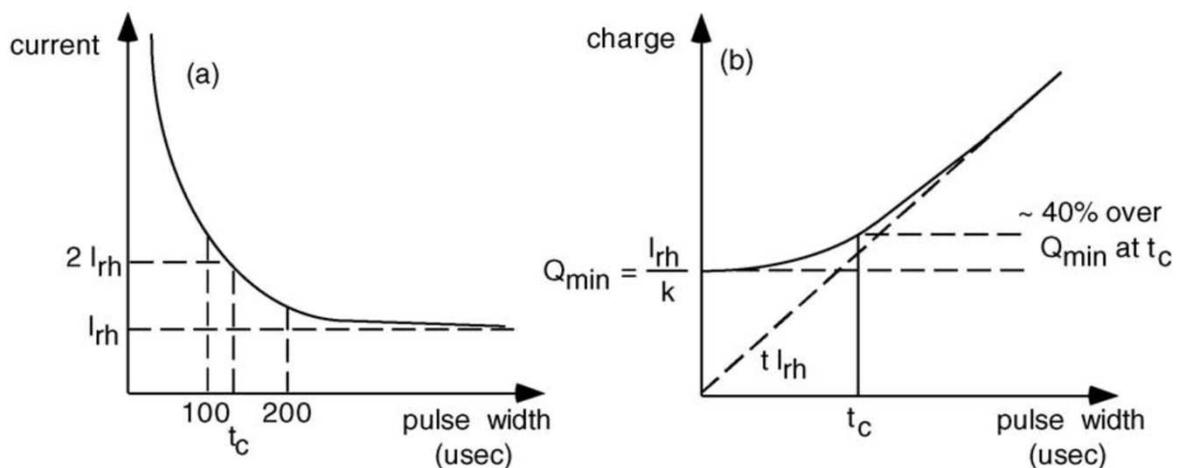


Fig. 3 Courant et charge nécessaires au déclenchement d'un potentiel d'action (PA) en fonction de la durée de la stimulation ("pulse width" mesurée ici en microseconde). (a) La rhéobase,  $I_{rh}$ , est le courant minimal susceptible de déclencher un PA après une stimulation de durée "infinie". La chronaxie,  $t_c$ , est le temps nécessaire pour déclencher un PA avec un courant d'intensité  $I=2.I_{rh}$ . Cette courbe est déterminée expérimentalement pour chaque élément neuronal (corps cellulaire, axone) car elle dépend de la constante de temps membranaire. (b) La charge minimale (current \* pulse width) augmente avec la durée de la stimulation. Cela reflète la dispersion spatiale des charges et les mécanismes d'adaptation qui apparaissent quand la durée de la stimulation s'allonge (à partir de quelques millisecondes, correspondant à la dynamique temporelle d'inactivation des canaux sodium). (Merrill et al., 2005).

En pratique, un compromis entre une stimulation brève et un courant minimal est obtenu en débutant la stimulation à une intensité minimale qui est ensuite graduellement augmentée jusqu'à obtenir des réponses, tout en restant sous le seuil permettant de garantir une stimulation suffisamment focale, et bien sûr de ne pas endommager les tissus.

Dans (Prime et al., 2017), la liste des paramètres de stimulation utilisés dans 29 études (ECoG et SEEG), et moyennés dans la Table 1, montre une tendance générale à utiliser des charges plus élevées en SEEG (à une intensité plus faible mais pendant une durée plus longue).

	Intensité (mA)	Largeur de pulse (ms)	Charge ( $\mu\text{C}$ )
SEEG	5.6 [1-10]	1.6 [0.2-3]	7.0 [1-15]
ECoG	9.4 [2-15]	0.4 [0.1-1]	3.9 [0.2-8]

Table 1 Paramètres moyens et valeurs [min-max] de stimulation. Adapté de (Prime et al., 2017).

Une raison pour laquelle les charges utilisées en stimulation bipolaire sont moins importantes en ECoG, en comparaison à la SEEG, vient de l'espacement plus important entre les électrodes (ECoG : 5 à 10 mm; SEEG : 1.5 à 3.5 mm), qui détermine le volume d'extension des lignes de champ. Illustré pour des électrodes superficielles (Fig. 4, (Vincent et al., 2017)), cet effet s'applique aussi aux électrodes profondes utilisées en SEEG.

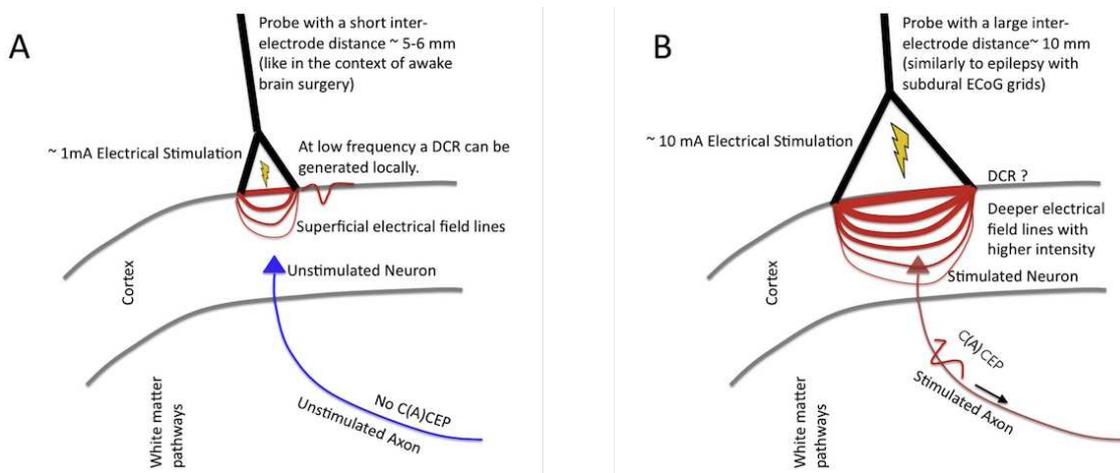


Fig. 4 Effet de la distance entre les électrodes de stimulation bipolaire. (A) Avec une sonde de stimulation utilisée dans un contexte de chirurgie éveillée, l'espacement entre les électrodes et la charge de stimulation sont insuffisants pour atteindre les couches profondes du cortex : une réponse locale (direct cortical response, DCR) est enregistrée mais ne se propage pas. (B) En ECoG, l'espacement entre les électrodes et la charge de stimulation sont suffisants pour atteindre les couches profondes du cortex (neurones et axones) : la stimulation se propage à distance pour générer des potentiels évoqués cortico-(axono)-corticaux. (Vincent et al., 2017).

#### 1.3.4. Fréquence de stimulation

##### Stimulation à basse fréquence

Pratiquées généralement de 0.1 à 2 Hz (par exemple, pendant 40 secondes à 1 Hz), les stimulations à basse fréquence, ou stimulations par chocs, servent avant tout à identifier les régions épileptogènes. Quelques pulses d'intensité suffisante dans la zone épileptogène ou de propagation peuvent déclencher une crise, dont l'apparence est très similaire à celle d'une crise spontanée (Fig. 5).

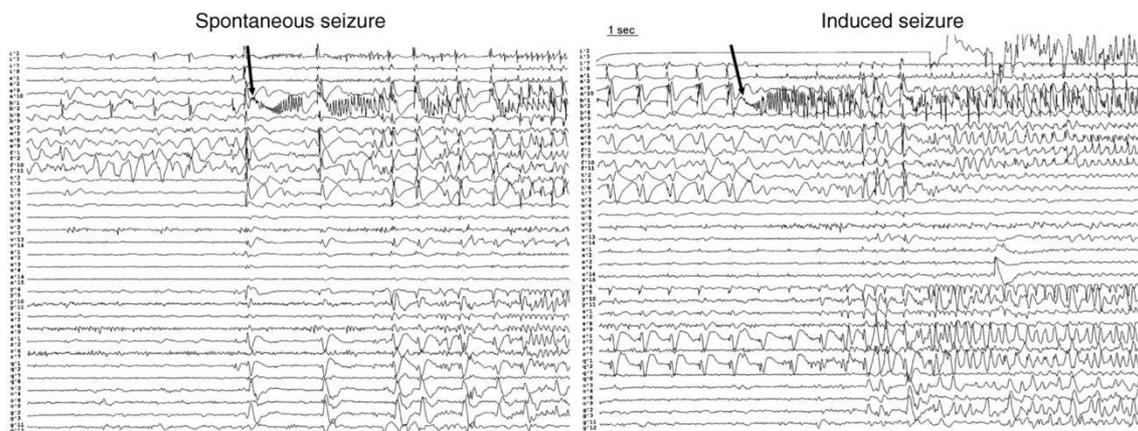


Fig. 5 Crise d'épilepsie spontanée (à gauche) et induite (à droite) par une stimulation bipolaire à 1 Hz des électrodes i'2 et i'3 situées dans le pôle temporal gauche (en haut à droite, le tracé est plat car les électrodes qui servent à la stimulation ne sont pas enregistrées). Dans les 2 types de crise, le début de la crise (flèche noire) apparaît d'abord sur l'électrode bipolaire b'1-b'2 et se manifeste par des oscillations rapides. La crise s'étend ensuite à une sous-partie de régions, dans lesquelles se forment des oscillations plus lentes. Il est intéressant de noter que l'électrode bipolaire i'2-i'3 (première ligne) utilisée pour la stimulation présente, avant l'apparition de la crise spontanée (à gauche) une activité très corrélée à l'électrode b'1-b'2 (ligne indiquée par la flèche noire) où la crise est initiée par stimulation. (David et al., 2008).

La stimulation à 1 Hz est particulièrement intéressante parce qu'elle donne l'opportunité de caractériser les réponses sur un intervalle relativement long de presque une seconde (la durée de l'impulsion électrique, et de l'artéfact associé, étant seulement de quelques millisecondes), contrairement à la stimulation à 50 Hz où cet intervalle est restreint à moins de 20 millisecondes. Elle est de plus suffisamment lente pour laisser aux populations neuronales le temps de revenir à un état d'équilibre. Elle peut néanmoins mettre en évidence des changements relativement lents, induits par la répétition des stimulations (David et al., 2008). Cette plasticité est considérée comme un facteur déterminant qui conduit au déclenchement d'une crise dans le réseau épileptogène (David et al., 2008; Proix et al., 2014; Prime et al., 2017).

Une caractérisation détaillée des réponses à la stimulation à basse fréquence est présentée dans la suite du manuscrit (Partie I.I.4. ).

### *Stimulation à haute fréquence*

Les stimulations à haute fréquence, ou stimulations par train, sont en général pratiquées de 20 à 50 Hz (typiquement pendant 5 s à 50 Hz) car à plus basse fréquence, des intensités plus élevées, et donc de potentiels risques pour le patient, sont nécessaires pour obtenir des effets fonctionnels. De plus, comme le risque de post-décharges (témoin d'une hyperexcitabilité du cortex) augmente avec la fréquence de stimulation, il est préférable de commencer à 5 Hz et d'augmenter progressivement (Zangaladze et al., 2008). Pour l'obtention de réponses fonctionnelles (en général hors de la zone épileptogène), la fréquence de stimulation peut également dépendre de l'excitabilité générale de la région stimulée : les régions sensori-motrices seront préférablement stimulées à basse fréquence pour éviter la génération de réponses toniques, alors que des stimulations à haute fréquence seront nécessaires pour les régions associatives ou pré-motrices comme par exemple l'aire de Broca dans laquelle une stimulation à 50 Hz a comme effet de stopper la production de la parole (Vignal and Chauvel, 2008).

Ces stimulations à haute fréquence servent à identifier les réseaux fonctionnels auxquels appartiennent les contacts des électrodes implantées (Mandonnet et al., 2010). L'intérêt clinique est l'évaluation de l'impact d'une éventuelle résection d'une région identifiée comme épileptogène sur le comportement du patient. En perturbant ou en provoquant un comportement particulier chez le patient, la stimulation peut mettre en évidence l'influence, le rôle et l'importance de la région stimulée dans l'accomplissement d'une fonction sensitive, motrice ou cognitive. Elle peut aussi s'accompagner d'un retour d'expérience subjectif du patient (impressions de déjà-vu suite à la stimulation de structures du lobe temporal médian impliquées dans la mémoire, par exemple). Les fonctions d'intention, d'exécution et de conscience motrice peuvent ainsi clairement être distinguées (Desmurget et al., 2009). Dans cette étude menée sur 7 patients, une stimulation du cortex pariétal inférieur gauche entraîne chez les patients la volonté de bouger les lèvres (et de parler). Quand l'intensité de la stimulation est augmentée, les patients rapportent avoir effectué les mouvements, bien qu'aucune activité musculaire ne soit détectée. En revanche, stimulés dans le cortex prémoteur, les patients rapportent ne pas avoir effectué de mouvements, alors qu'ils les ont

effectivement réalisés. Un ensemble d'effets perceptifs et comportementaux induits chez l'homme par la stimulation électrique focale a ainsi été détaillé pour chacun des lobes corticaux, ainsi que pour la région du noyau sous-thalamique (Selimbeyoglu, 2010).

Une hypothèse pouvant en partie expliquer les effets fonctionnels de la stimulation électrique est l'inhibition de la région stimulée (Logothetis et al., 2010). A 50 Hz, un pulse de stimulation arrive toutes les 20 ms, ce qui correspond à la latence de la réponse observée quand la stimulation est faite à 5 Hz (Vincent et al., 2017). A partir d'une certaine fréquence, il est donc possible qu'entre 2 pulses successifs, les populations neuronales n'aient plus le temps de revenir à leur état d'équilibre, entraînant alors une hyperpolarisation progressive et une baisse de l'amplitude des réponses, un blocage progressif (et partiel) de la région stimulée et la perturbation générale de tous les réseaux fonctionnels dans lesquels cette région est impliquée, conduisant à des effets cliniques "négatifs" (aphasie, inhibition motrice). Cela dit, des effets opposés "positifs" ont aussi été constatés en stimulant les cortex primaires moteurs ou sensoriels (production de mouvements, hallucinations). L'inhibition de la stimulation pourrait dans ce cas se traduire indirectement par une désinhibition locale, liée à l'inhibition des circuits locaux inhibiteurs. Des différences dans la cytoarchitecture des régions stimulées sont une explication possible de ce phénomène (Vincent et al., 2017) mais restent à vérifier.

#### I.4. Réponses à la stimulation à basse fréquence

##### *I.4.1. Caractérisation des réponses à impulsion unique*

En utilisant un seul pulse de stimulation dans les régions du réseau épileptogène, Valentin et al. (2002) ont mis en évidence 2 types de réponses : des réponses précoces (< 100 ms) dans la plupart des régions et des réponses plus tardives (> 100 ms) localisées spécifiquement dans le réseau épileptogène. Alors que la réponse précoce reflète une propagation normale de l'activité corticale, les réponses plus tardives sont considérées comme un biomarqueur indiquant l'hyperexcitabilité du cortex épileptique (Fig. 6). Par la suite, d'autres études ont proposé d'utiliser comme biomarqueur complémentaire l'apparition, dans la limite des premières 100 ms, d'oscillations à haute fréquence (> 50 Hz) induites par la stimulation (Fig. 7, (van 't Klooster et al., 2011; Donos et al., 2017)).

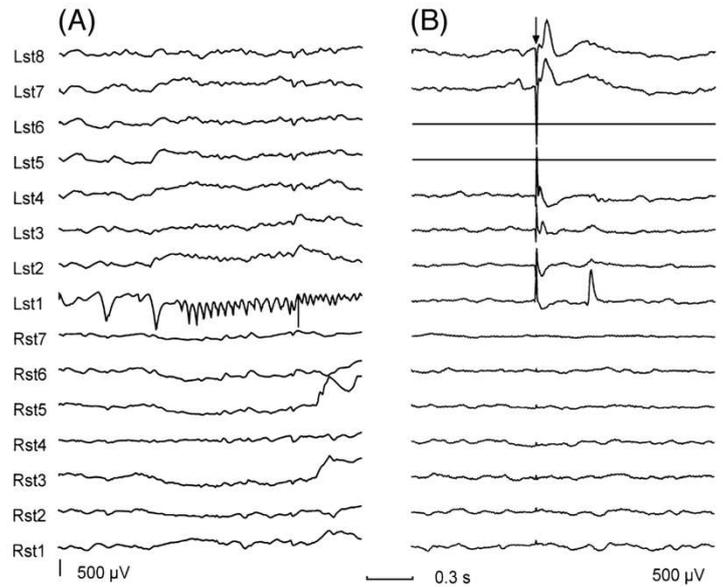


Fig. 6 Réponses précoces et tardives induites par une seule stimulation (ECoG). (A) Le début de crise épileptique focale est bien visible sur l'électrode Lst1 (lobe sous-temporal gauche). (B) Suite à une stimulation bipolaire entre les électrodes Lst6 et Lst5 (l'artéfact de stimulation, indiqué par la flèche noire, est visible sur presque toutes les électrodes), des réponses précoces ( $< 100\text{ms}$ ) apparaissent sur les électrodes proches de la stimulation (Lst8, Lst7, Lst4, Lst3). En revanche, seule l'électrode Lst1, potentiel foyer épileptique, présente également une réponse plus tardive vers 300 ms. (Valentin et al., 2002).

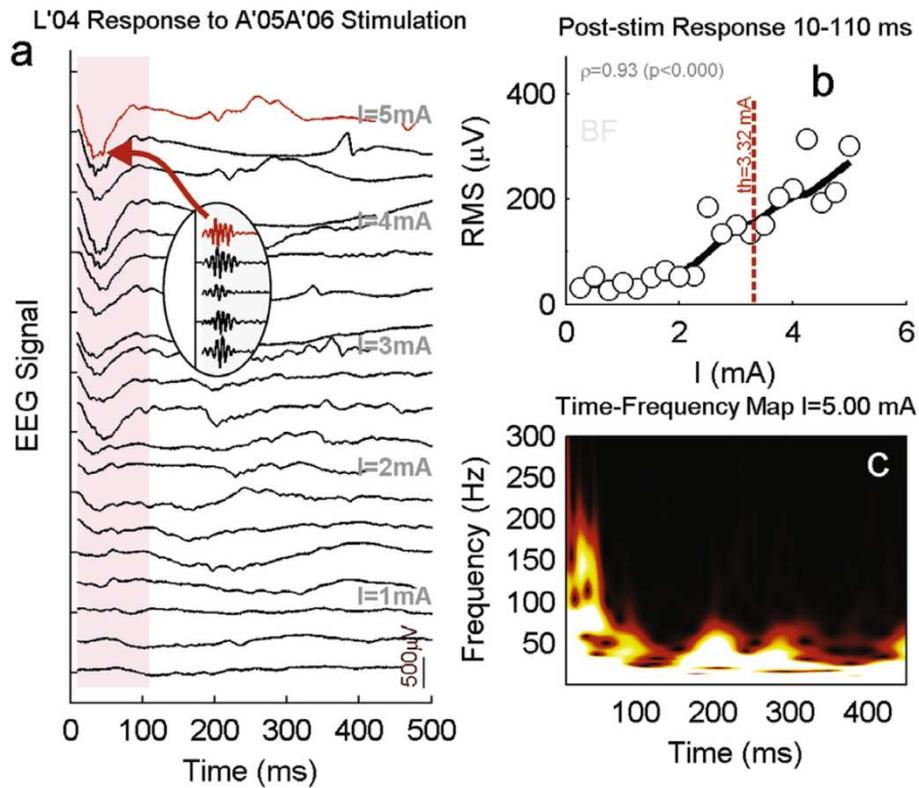


Fig. 7 Oscillations induites par la stimulation. (a) La réponse précoce est formée d'une composante à basse fréquence reflétant la connectivité anatomique et d'une composante haute fréquence, pathologique. (b) L'amplitude de la réponse augmente avec l'intensité du courant. (c) Représentation temps-fréquence de la réponse. (Donos et al., 2017).

#### 1.4.2. Potentiels évoqués cortico-corticaux

Même quand la stimulation ne déclenche pas d'activité épileptique (soit parce que l'intensité est trop faible, soit parce que la région stimulée se trouve en dehors des réseaux épileptogène et de propagation), elle fournit, grâce aux composantes précoces à basse fréquence présentes dans les réponses, des informations sur la connectivité anatomique et fonctionnelle des régions implantées (David et al., 2010). Un potentiel évoqué cortico-cortical (PECC) est une réponse électrophysiologique (significative) enregistrée dans une région précise du cerveau, suite à la stimulation électrique d'une autre région (*single pulse electrical stimulation, SPES*). Le terme *évoqué* vient du fait que la stimulation est répétée plusieurs fois (en général de 10 à 40) et que le PECC représente la moyenne des réponses à travers les répétitions, alignées sur l'instant de la stimulation. L'intérêt de cette procédure de répétition, suivie d'un moyennage, est d'augmenter le rapport signal sur bruit. Le terme *cortico-cortical* signifie que l'activité de la région corticale stimulée s'est propagée par les axones des neurones pyramidaux pour produire une dépolarisation postsynaptique dans la région corticale enregistrée. Un PECC est donc le reflet d'une connexion anatomo-fonctionnelle (et non pathologique) entre 2 sites distants. En cela, ils sont parfois distingués des *potentiels évoqués locaux* (enregistrés à proximité de la stimulation, dans un rayon de 2 à 5 mm, et servant à caractériser la cytoarchitecture locale ou à rendre compte de l'évolution temporelle de l'excitabilité de la région stimulée) et des *potentiels évoqués par stimulation axonale* (utilisés par exemple pendant la chirurgie de résection de tumeurs).

Les PECC correspondent donc à des réponses précoces mesurées aussi bien dans le cortex normal que dans le cortex épileptique. Ils se décomposent en général en une composante très précoce, la N1 et une composante un peu plus tardive, la N2 (Fig. 8). En pratique, les PECC sont souvent résumés aux caractéristiques de la N1 (amplitude et latence du pic).

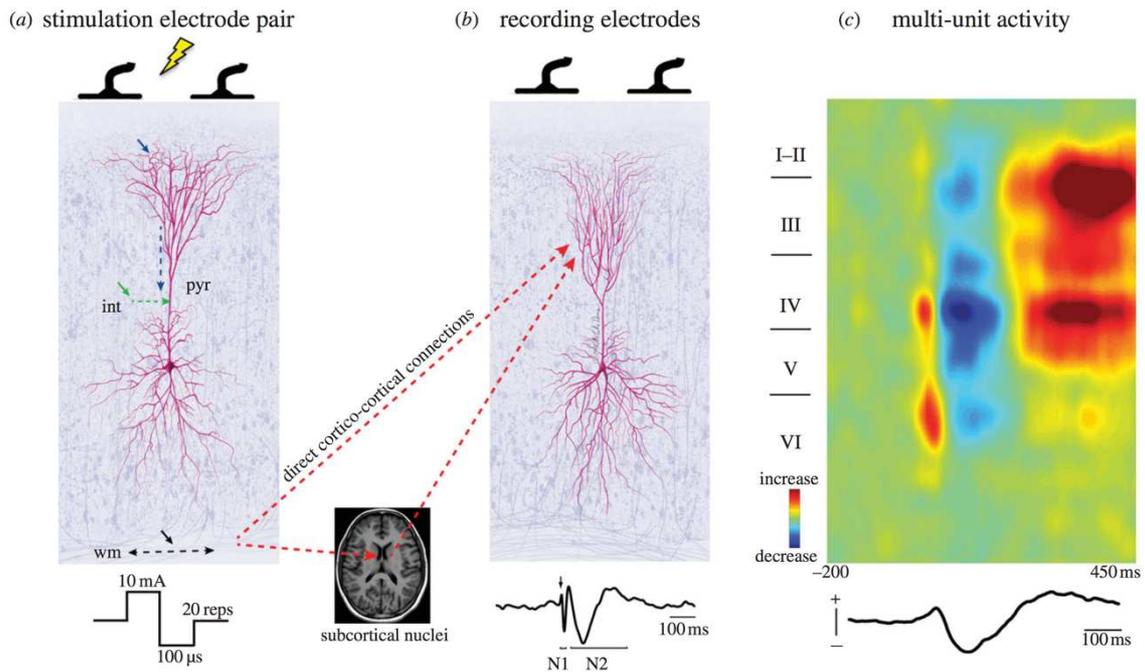


Fig. 8 Mécanismes de génération des PECC (en ECoG). (a) Haut : Une stimulation électrique peut activer les dendrites pyramidales (flèche bleue), les interneurons (flèche verte) ou les axones pyramidaux (flèche noire). Les flèches pointillées indiquent la direction de propagation de l'activité induite, qui peut être orthodromique (du soma vers le bouton axonal) ou antidromique dans les axones pyramidaux. Bas : Profil type d'une stimulation biphasique. (b) Haut : La propagation de la stimulation vers la région enregistrée se fait par une connexion corticale directe ou par un relai sous-cortical. Bas : Profil type d'un PECC : l'artéfact de stimulation (flèche noire), qui indique l'instant de la stimulation, est suivi d'une réponse précoce (N1) et d'une réponse plus tardive (N2). (c) Haut : Activité multi-unitaire (neurones individuels) enregistrée dans les différentes couches corticales (axe vertical, couches de I à VI) au cours du temps (axe horizontal, de -200 ms à 450 ms autour de l'instant de la stimulation). La couleur rouge (resp. bleue) signifie une augmentation (resp. une diminution) de l'activité par rapport à une activité de référence (vert). Bas : Décours temporel d'une réponse dans une couche profonde. (Keller et al., 2014b).

### Mécanismes de génération des PECC

Les mécanismes mis en œuvre pour générer les PECC dépendent des caractéristiques physiques de la charge appliquée. De manière générale, chaque élément neuronal (dendrite, corps cellulaire, axone et par extension une population neuronale) est d'autant plus facilement excitable qu'il se trouve proche des électrodes de stimulation.

Quand un seul pulse (biphasique) de stimulation est envoyé dans une région de cortex non pathologique, trois mécanismes principaux, non exclusifs, peuvent se produire (Keller et al., 2014) : l'activation des neurones pyramidaux par une dépolarisation de leurs dendrites apicales ou basales, l'activation d'interneurones excitateurs et inhibiteurs, l'activation directe des axones pyramidaux (Fig. 8). Les neurones pyramidaux (et leurs ramifications) représentant 70 à 90% des neurones du cortex, il est raisonnable de considérer l'activation des interneurones comme une modulation (excitatrice ou inhibitrice) de l'activation des neurones pyramidaux.

En ECoG, la position des électrodes surfaciques et leur proximité avec les dendrites apicales bien alignées des neurones pyramidaux favorise une activation de type "physiologique" : une intégration spatio-temporelle dans les dendrites pyramidales suivie de la génération d'un potentiel d'action (PA) dans le corps cellulaire qui se propage ensuite à distance *via* les axones pyramidaux. En SEEG, la situation est différente. Chez l'homme, l'épaisseur corticale moyenne est de 2.5 mm (Fischl and Dale, 2000). Les macroélectrodes utilisées en SEEG mesurant environ 2 mm de longueur, le champ électrique généré par une stimulation bipolaire va donc traverser les 6 couches corticales, rendant équipossibles les 3 mécanismes évoqués (Fig. 8). Plusieurs études ont montré, soit directement en comparant la chronaxie<sup>1</sup> de stimulations intra- et extra-cellulaires *in vitro* dans le cortex visuel du rat (Nowak and Bullier, 1998), soit par une approche basée sur un modèle de neurone à plusieurs compartiments (Rattay, 1999), que les axones étaient plus facilement et rapidement excitables que les corps cellulaires ou les dendrites. L'activation préférentielle des axones a également été démontrée par des microstimulations (impulsions biphasiques de 200  $\mu$ s) couplées à de l'imagerie calcique pour décompter le nombre de neurones activés (Histed et al., 2009). Grâce à la résolution spatio-temporelle atteinte par les grilles de microélectrodes à haute densité, Radivojevic et al. (2016) expliquent cette propriété par le fait que le segment initial d'un axone a besoin de moins de courant que le corps cellulaire pour initier des potentiels d'action de manière rapide et reproductible. Suite à une stimulation axonale, un PA peut se propager vers la synapse (propagation orthodromique) ou au contraire vers le corps cellulaire (propagation antidromique), pouvant alors conduire à une interprétation erronée sur l'existence d'une connexion anatomo-fonctionnelle depuis la région stimulée vers la région enregistrée (alors qu'en réalité, c'est l'inverse). Les PAs se propageant de façon antidromique vont néanmoins se trouver limités par les PAs se propageant de façon orthodromique dans les mêmes axones. Ce phénomène de fausses alarmes est d'autant plus atténué que les charges utilisées pour la stimulation sont faibles.

Même si une stimulation axonale semble être probable pour des stimulations courtes (200  $\mu$ s), comme l'indique la différence de chronaxie mesurée entre les corps cellulaires (6.8 ms), et les axones (363.9  $\mu$ s) par Nowak et Bullier (1998), la durée moyenne des

---

<sup>1</sup> La chronaxie est le temps nécessaire pour déclencher un potentiel d'action (PA) avec un courant d'intensité  $I=2 \cdot I_{rh}$  où  $I_{rh}$ , la rhéobase, est le courant minimal susceptible de déclencher un PA après une stimulation de durée "infinie" (Fig. 3).

stimulations utilisée en SEEG (1.6 ms, Table 1) permet de considérer également la dépolarisation des dendrites et des corps cellulaires des neurones pyramidaux comme étant à l'origine des activités postsynaptiques enregistrées dans les sites distants de la stimulation (Basu et al., 2018).

### *Identification de réseaux anatomo-fonctionnels*

En fonction de la localisation des électrodes, les PECCs peuvent être utilisés pour caractériser la connectivité d'un réseau anatomo-fonctionnel particulier. Certains réseaux ont été plus étudiés que d'autres (Fig. 9), en particulier le réseau du langage (Matsumoto et al., 2004; David et al., 2013) avec ses régions antérieures et postérieures (aires de Broca et de Wernicke) et le système limbique (Kubota et al., 2013; Enatsu et al., 2015), en raison de la prévalence des épilepsies temporales et de l'implantation des structures associées (gyrus temporal supérieur, hippocampe, amygdale).

**Table 1**  
CCEP connectivity studies to probe functional brain networks.

Direct cortical responses	
Functional cortical characterization	Goldring et al. [8]
Language system	
Dorsal language network	Matsumoto et al. [12], Conner et al. [33], Keller et al. [23], Enatsu et al. [65] David et al. [15], Yamao et al. [25] <sup>a</sup> , Saito et al. [26] <sup>a</sup> , Tamura et al. [27] <sup>a</sup>
Ventral language network	Matsumoto et al. [12], Umeoka et al. [1], Koubeissi et al. [2], Araki et al. [22]
Cognitive motor system	
preSMA/SMA-lateral PM/MI	Matsumoto et al. [19], Kikuchi et al. [49] <sup>a</sup> , Swann et al. [3]
Negative motor network	Enatsu et al. [71]
Interhemispheric connections	Terada et al. [20,21]
Frontal lobe network	
IFG connectivity	Greenlee et al. [67,68], Garell et al. [34]
Fronto-parietal connectivity	Matsumoto et al. [29]
Fronto-temporal connectivity	Lacruz et al. [60]
Limbic network	
Limbic pathways	Wilson et al. [9], Catenoix et al. [66], Kubota et al. [19], Koubeissi et al. [43], Lacuey et al. [42], Enatsu et al. [5]
Interhemispheric connections	Wilson et al. [10], Umeoka et al. [1], Jimenez-Jimenez et al. [6]
Insular connectivity	Almashaikhi et al. [8]
Auditory system	
A1-pSTG connectivity	Howard et al. [13], Brugge et al. [64], Oya et al. [70]
Visual system	
V1-higher visual cortices	Matsuzaki et al. [69]
Thalamo-cortical network	
Pulvinar-cortices	Rosenberg et al. [16]
Connectivity maps	
BA parcellation map	Entz et al. [44]
Comparison with ECoG broadgamma envelope	Keller et al. [24,61]
Comparison with resting state fMRI	Keller et al. [23]
Comparison with diffusion tractography	Donos et al. [45]

SMA = supplementary motor area; PM = premotor area; MI = primary motor area; IFG = inferior frontal gyrus; A1 = primary auditory cortex; V1 = primary visual cortex; BA = Brodmann's area.

<sup>a</sup> Intraoperative studies.

*Fig. 9 Liste des systèmes fonctionnels investigués en stimulation intra-cérébrale. Les réseaux du langage et le système limbique sont les structures les plus étudiées. (Matsumoto et al., 2017).*

Avec suffisamment de données (nombre de patients, sites d'implantation), ce type d'analyse peut amener à proposer une cartographie fonctionnelle complète des connexions dans le cerveau (David et al., 2013; Trebault et al., 2018). La connexion directionnelle entre 2 régions cérébrales (et les différences avec la connexion réciproque) pourra alors être décrite avec une série d'attributs tels que la probabilité d'existence et la vitesse de propagation (Fig. 10).

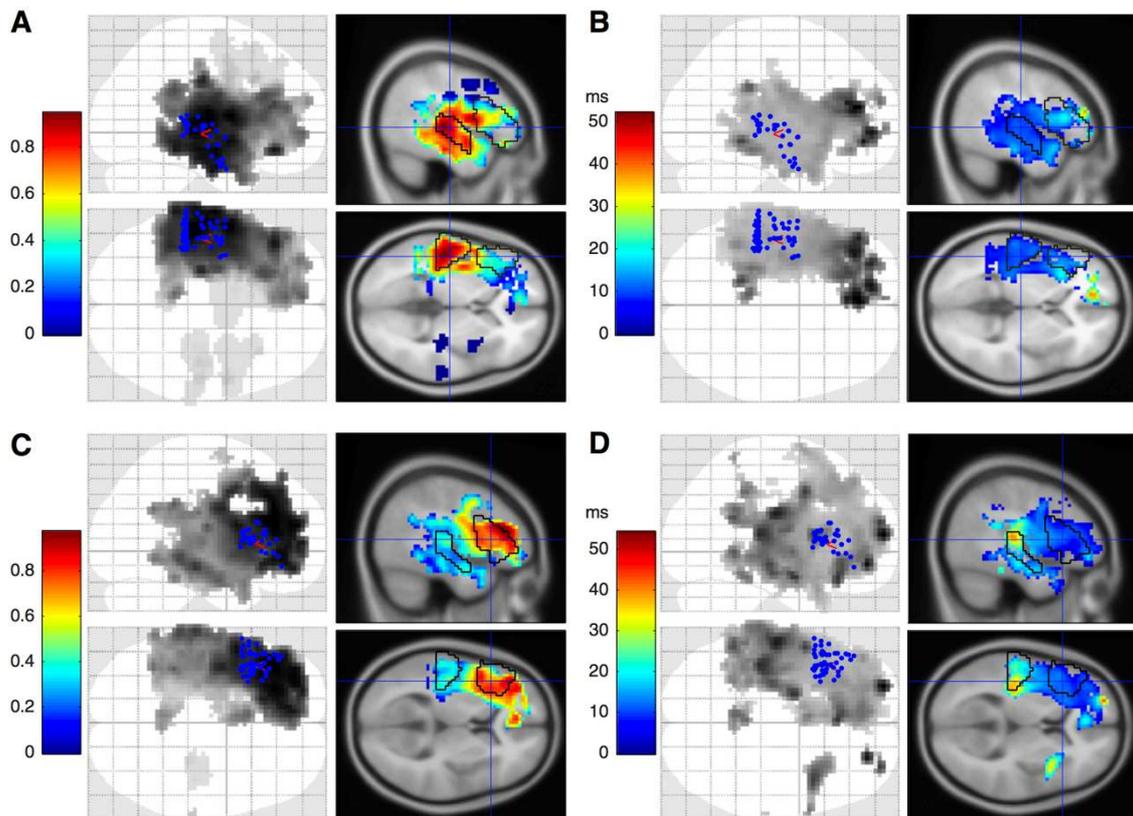


Fig. 10 Tractographie fonctionnelle probabiliste estimée à partir de 35 patients entre la partie postérieure du gyrus temporal supérieur (PSTG) et le gyrus frontal inférieur (IFG) de l'hémisphère gauche. Les sites de stimulation sont indiqués par des points bleus et chacune des 2 structures est délimitée par un contour noir. A) Probabilité de connexion et B) latence médiane de la réponse après stimulation du PSTG gauche. C) Probabilité de connexion et D) latence médiane de la réponse après stimulation de l'IFG gauche. (David et al., 2013).

### 1.5. Intérêt de la modélisation neuronale en épilepsie

Beaucoup d'études se sont intéressées à la modélisation multi-échelle de l'activité épileptique (Lyttton, 2008; Destexhe, 2014; Jirsa et al., 2014), en particulier celle enregistrée chez l'homme en SEEG (Wendling et al., 2016). Plusieurs modèles neuronaux ont été proposés pour reproduire, aussi bien qualitativement que quantitativement, les patterns spécifiques de cette activité. Ces principaux patterns sont les états interictaux (spikes, oscillations haute fréquence

de type *ripples* (120-250 Hz) et *fast ripples* (250-600 Hz)) et ictaux (oscillations de type pointes-ondes), mais aussi les transitions entre ces états, comme le début de crise (apparition d'oscillations rapides), la propagation et la fin de la crise (Fig. 11).

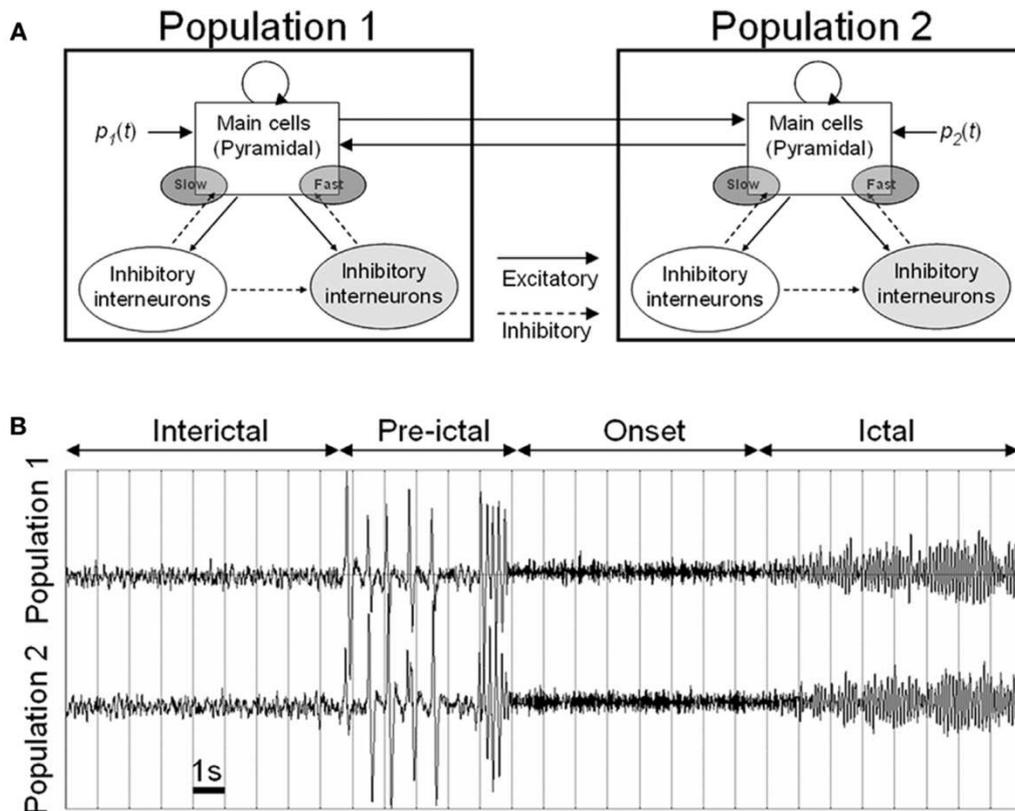


Fig. 11 Modèle neuronal physiologique d'activité épileptique. A) Deux populations neuronales couplées par une connexion excitatrice. Chaque population est composée de 3 sous-populations en interaction : neurones pyramidaux et interneurons excitateurs et interneurons inhibiteurs. B) En diminuant progressivement l'efficacité synaptique des interneurons inhibiteurs (désinhibition des neurones pyramidaux), le modèle reproduit les principales dynamiques observées dans l'activité épileptique, ainsi que les transitions entre ces états. (Wendling et al., 2010).

Plusieurs métriques (David et al., 2004) développées pour caractériser des interactions entre aires cérébrales (corrélacion, délai, directionnalité) peuvent être appliquées aux signaux simulés, répétées en faisant varier les paramètres du modèle (excitabilité, couplage des populations neuronales) puis comparées aux observations. L'interprétation des résultats permet alors de formuler des hypothèses sur le réseau épileptogène et les mécanismes conduisant à la crise (Wendling et al., 2010).

Beaucoup moins d'études en revanche se sont intéressées à la modélisation neuronale des PECC induits par stimulation électrique directe, du point de vue des paramètres physiologiques permettant d'expliquer une partie de la variabilité observée dans ces réponses

(amplitude, latence) comme du point de vue des mécanismes de génération (comparaison de modèles).

Une de ces études (David et al., 2008) a par exemple étudié la modulation des réponses observée pendant une stimulation à 1 Hz, juste avant l'apparition d'une crise chez 20 patients (Fig. 12). Les auteurs ont montré que, dans la région épileptogène, la modulation des réponses était due à un changement d'efficacité synaptique concernant à la fois les connexions extrinsèques (afférentes à la région) et intrinsèques (internes à la région).

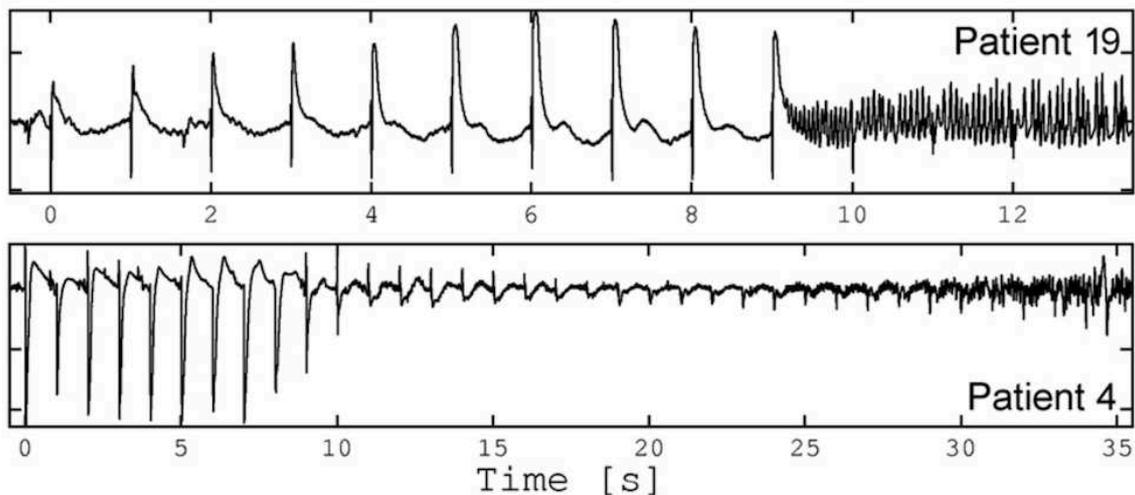


Fig. 12 Plasticité neuronale induite par une stimulation répétée à 1 Hz. Pour le patient 19 (en haut, électrode dans l'hippocampe postérieur), l'amplitude des réponses augmente ("short-term potentiation") alors que pour le patient 4 (en bas, électrode dans l'hippocampe antérieur), elle diminue ("short-term depression"). (David et al., 2008).

La modélisation des mécanismes de génération des potentiels évoqués corticaux (PEC) moteurs obtenus par stimulation cérébrale profonde (SCP) du noyau sous-thalamique (NST) représente également une approche intéressante dans la mesure où cette problématique concerne aussi les PECCs enregistrés en SEEG. En effet, même si la SCP du NST montre des effets thérapeutiques bénéfiques, les voies anatomiques empruntées par la stimulation du NST pour moduler l'activité corticale restent incertaines. Parmi les voies possibles, la première est physiologique, c'est-à-dire que la stimulation se propage de façon orthodromique : NST → Ganglions de la base → Thalamus → Cortex moteur. En comparant les réponses d'un modèle neuronal très détaillé de colonne corticale (Fig. 13) aux PECs enregistrés chez le rat pendant la SCP du NST (4.5-130 Hz), Kumaravelu et al. (2018) ont démontré la validité d'une hypothèse

alternative, à savoir une propagation rapide et antidromique des PAs : NST → Cortex moteur, suivie d'interactions Cortex moteur ↔ Thalamus.

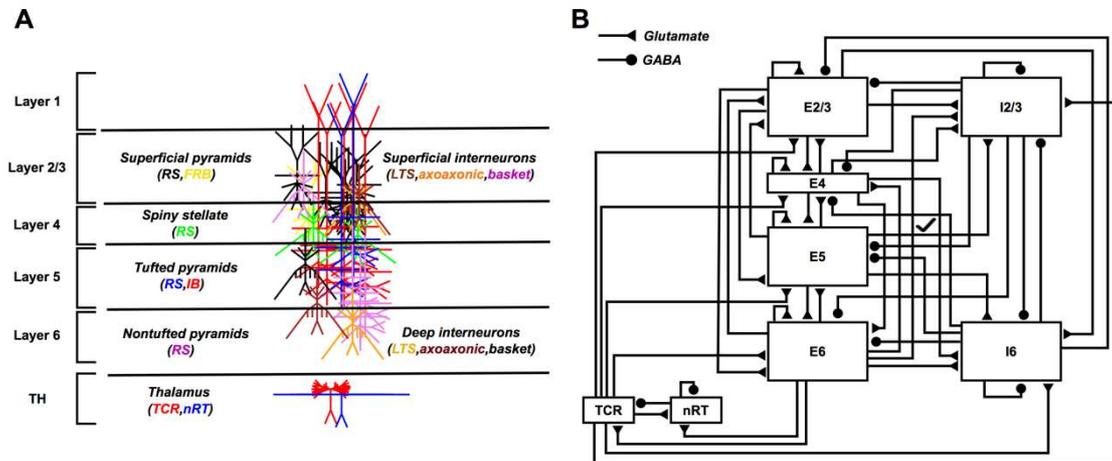


Fig. 13 Modélisation neuronale de la stimulation du noyau sous-thalamique. A) La colonne corticale est modélisée par un ensemble de neurones différents, chacun identifié par sa position à travers les couches corticales et caractérisé par une dynamique spécifique. B) Schéma des connexions synaptiques excitatrices (E, glutamate) et inhibitrices (I, GABA) intrinsèques dans la colonne corticale. (Kumaravelu et al., 2018).

Enfin, un dernier exemple illustre comment la modélisation neuronale permet de tester des hypothèses sur la manière dont les caractéristiques des PECCs (latence et amplitude du premier pic) sont modulées par la fréquence de stimulation (Fig. 14a). En enregistrant 5 patients épileptiques avec des électrodes profondes (400 ms de stimulation bipolaire, de 10 à 160 Hz, utilisant des impulsions biphasiques de 1 à 8 mA et de 233  $\mu$ s), Basu et al. (2018) ont montré qu'une augmentation de la fréquence de stimulation introduisait un décalage temporel (retard du pic de la réponse) dans les PECCs. Le modèle neuronal de base utilisé dans cette étude est celui d'une colonne corticale constituée de 3 populations neuronales : neurones pyramidaux excitateurs, interneurons excitateurs et inhibiteurs (Jansen and Rit, 1995). L'ajustement de ce modèle à un PECC consiste alors à estimer les paramètres synaptiques (efficacité et constante de temps) utilisés dans sa formulation mathématique pour décrire les interactions entre ces populations neuronales. A basse fréquence (20 Hz), un PECC est modélisé par une seule colonne corticale (modèle initial). Deux hypothèses sont ensuite proposées pour expliquer le décalage temporel observé dans les PECCs à haute fréquence. La première consiste à coupler une seconde colonne corticale au modèle initial, correspondant à une extension spatiale de la région recrutée. La seconde consiste à utiliser le

modèle initial (une seule colonne corticale) mais avec des paramètres synaptiques différents, correspondant alors à une "reconfiguration", i.e. une adaptation fonctionnelle, de la région en fonction de la fréquence de stimulation (Fig. 14b).

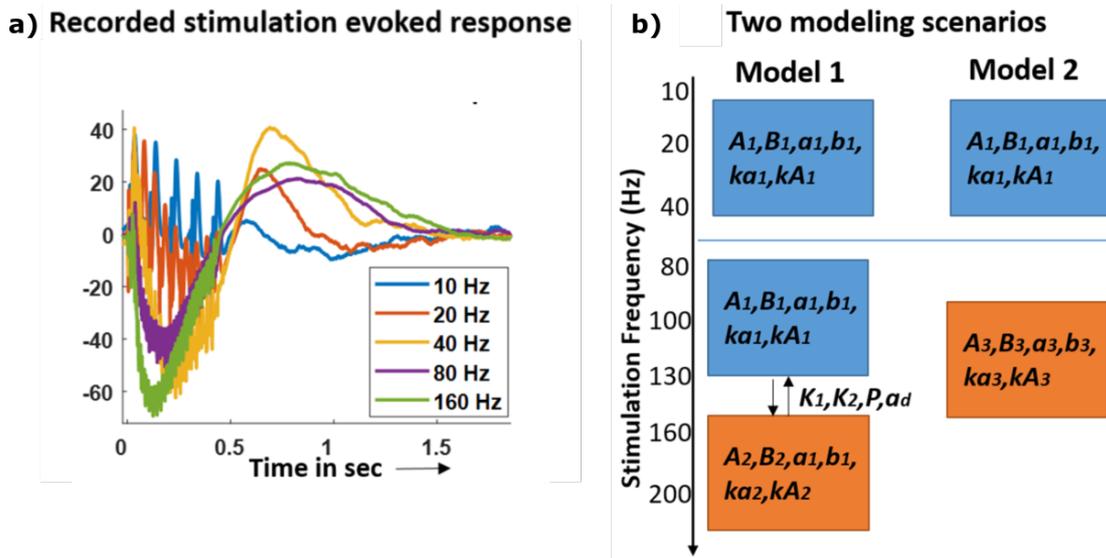


Fig. 14 Modulation des PECCs induite par la fréquence de stimulation. (a) Exemples de réponses enregistrées dans l'amygdale pour différentes fréquences de stimulation. (b) Deux hypothèses sont proposées pour expliquer la modulation des PECCs observée en augmentant la fréquence de stimulation (ligne bleue horizontale). Dans la première hypothèse (colonne gauche), le même modèle utilisé à basse fréquence (bleu) recrute un second modèle (orange). Dans la seconde hypothèse, c'est le même modèle que celui utilisé à basse fréquence (bleu) qui est re-paramétrisé à haute fréquence (orange). Chaque carré (bleu ou orange) représente un modèle élémentaire de colonne corticale (Jansen and Rit, 1995). Il est paramétré par  $A, B$  et  $kA$  (resp.  $a, b$  et  $ka$ ) qui sont les efficacités (resp. les constantes de temps) synaptiques de chacune des 3 sous-populations qui le composent : neurones pyramidaux, interneurons excitateurs et interneurons inhibiteurs. (Basu et al., 2018).

En comparant l'ensemble des observations et des prédictions faites dans chacune des hypothèses, c'est le modèle impliquant le recrutement de populations neuronales supplémentaires lors de stimulation à haute fréquence (première hypothèse) qui montre le plus fort pouvoir explicatif. Les auteurs montrent aussi une différence intéressante de variabilité (à travers les patients) des efficacités synaptiques estimées qui sont plus homogènes dans les structures sous-corticales et plus variables dans les régions corticales.

Ces 3 exemples (plasticité synaptique induite par la stimulation répétée à 1 Hz ; propagation antidromique NST → Cortex moteur de la SCP du NST ; effets de la fréquence de stimulation sur la latence des PECCs) permettent de mettre en évidence comment la modélisation neuronale peut servir d'outil pour comprendre les mécanismes à l'origine des PECCs.

## Chapitre II. La modélisation neuronale

La modélisation et la simulation neuronale sont parmi les outils les plus utilisés, développés et encouragés en neurosciences aujourd'hui pour déchiffrer les liens existant entre structures et fonctions cérébrales (Einevoll et al., 2019). Défi théorique, expérimental, méthodologique et informatique, la modélisation neuronale offre un environnement unique pour élaborer de nouvelles hypothèses scientifiques, les tester, et faire des prédictions pouvant ensuite être confrontées à la réalité d'observations empiriques.

### II.1. Présentation générale de la modélisation neuronale

#### *II.1.1. Principes et enjeux de la modélisation neuronale*

Un des enjeux majeurs de la modélisation consiste à intégrer l'ensemble des mécanismes neuronaux connus, relatifs à des échelles spatio-temporelles différentes, et à proposer un fonctionnement d'ensemble cohérent (Fig. 15). Avec une résolution voisine du mm, l'IRM permet d'obtenir l'anatomie précise d'un cerveau individuel en quelques minutes (IRMa), de localiser les principales aires fonctionnelles (IRMf) et de réaliser la tractographie des fibres de matière blanche (IRMd). Des techniques plus invasives apportent un niveau de détails (et de complexité) supplémentaires. Sur des coupes histologiques, le projet "BigBrain" utilise des mesures de similarité entre profils cytoarchitectoniques pour caractériser l'anatomie cérébrale et différencier des structures corticales homogènes à une résolution spatiale de 20  $\mu\text{m}$  (Amunts et al., 2013; Amunts and Zilles, 2015). Les processus à l'œuvre dans le cerveau se présentent également avec des dynamiques temporelles très différentes. Alors que les mécanismes cellulaires permettent aux neurones d'intégrer les activités présynaptiques et d'émettre des potentiels d'action en quelques millisecondes, la synchronisation entre régions cérébrales distantes, mise en évidence au niveau macroscopique en MEG et en EEG, fluctue sur des périodes beaucoup plus lentes, de l'ordre de la centaine de millisecondes à la seconde (Varela et al., 2001; Brookes et al., 2011). La plasticité synaptique, qui permet par exemple à un neurone d'adapter (de baisser) son taux de décharge en quelques dizaines de millisecondes en réponse à un stimulus régulier et constant, peut aussi avoir des effets beaucoup plus

durables quand elle sous-tend la mémorisation ou l'apprentissage. Ainsi, la potentialisation à long terme, découverte dans l'hippocampe du lapin en 1966 (Lømo, 2003), renforce l'efficacité synaptique sur une période allant de quelques minutes à plusieurs mois (Abraham, 2003).

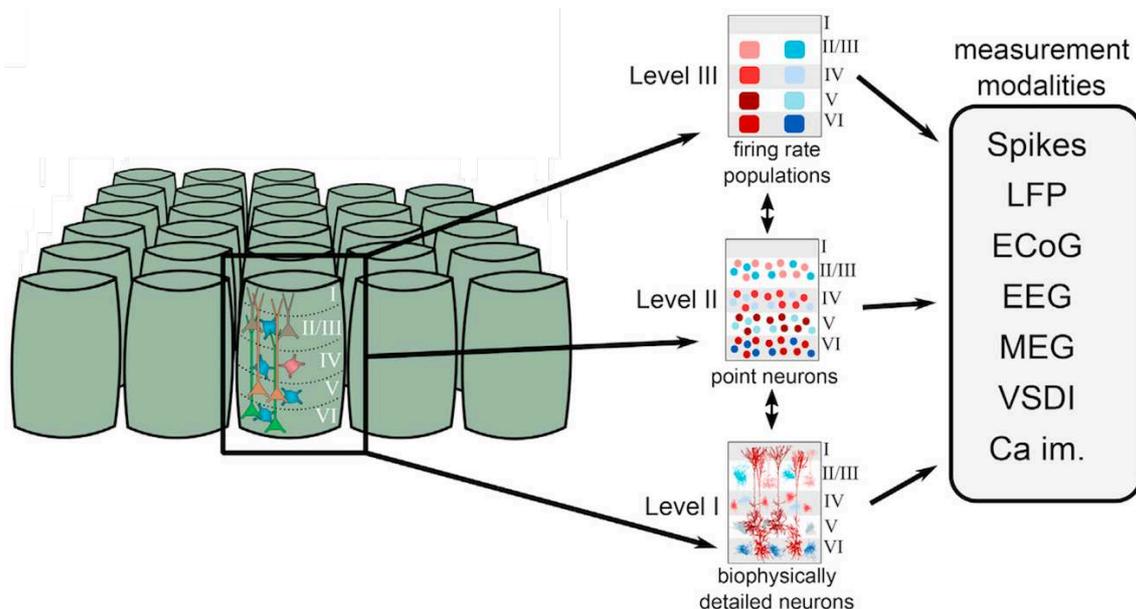


Fig. 15 Modélisation neuronale d'une colonne corticale à différentes échelles spatio-temporelles. Le niveau I consiste à modéliser avec un maximum de détails les propriétés biophysiques de neurones individuels (dynamique des canaux ioniques, géométrie spatiale des arbres dendritiques). Au niveau 2, des neurones (similaires) ne sont plus individualisés, c'est la dynamique globale de la population à laquelle ils appartiennent qui est étudiée. Le niveau III décrit la dynamique d'une colonne corticale par l'interaction entre plusieurs populations. A chaque niveau de modélisation, les prédictions du modèle doivent pouvoir s'ajuster aux observations d'un ensemble de modalités d'imagerie. Adapté de (Einevoll et al., 2019).

Incorporer ces connaissances au sein d'un même modèle prenant en compte les différents niveaux d'organisation du cerveau, depuis la génétique jusqu'à la cognition, est l'objectif ambitieux que s'est fixé le Blue Brain Project<sup>1</sup> depuis 2005. Dans notre approche, les modèles abordés vont essayer de répondre à des questions (relativement) plus simples, en adoptant un degré de complexité intermédiaire (principe de parcimonie). Ils cherchent à expliquer l'origine des signaux physiologiques (potentiels de champ local (LFP, MEG, EEG, IRMf), enregistrés dans des conditions expérimentales précises, par des interactions entre un ensemble d'aires cérébrales. Leur utilisation permet déjà d'apporter des réponses à un certain nombre d'interrogations. Comment, à partir d'une connectivité anatomique donnée (faisceaux de fibres de matière blanche), émerge une dynamique spontanée caractéristique de l'activité de repos, observable en MEG ou en IRMf (Cabral et al., 2011) ? Est-ce que la prise

<sup>1</sup> <https://www.epfl.ch/research/domains/bluebrain>

en compte des données individuelles d'un patient peut aider à prédire la propagation d'une crise épileptique (Proix et al., 2017) ? Dans quelles régions corticales et sous-corticales et sur quelles connexions agit le traitement dopaminergique administré aux patients parkinsoniens pour supprimer les oscillations beta (van Wijk et al., 2018) ? De quels types d'anomalie de connectivité proviennent les différences observées entre des sujets sains et des patients schizophrènes, lors de la présentation de stimuli répétitifs et prédictibles (Fogelson et al., 2014) ? Dans tous ces exemples, des modèles neuronaux sont utilisés comme des processus générateurs qui permettent d'établir des liens de causalité effective entre l'activité de populations neuronales communiquant entre elles grâce à des connexions anatomiques d'une part et les données fonctionnelles observées d'autre part (Woolrich and Stephan, 2013).

De nombreux modèles ont été développés, en réponse à des questions spécifiques. Les modèles biophysiques s'inspirent directement d'observations expérimentales, comme celui de Hodgkin-Huxley qui formalise mathématiquement la dynamique de conductance des canaux ioniques pour reproduire la génération et la propagation des PA dans l'axone géant de calmar (qui mesure jusqu'à 1 mm de diamètre et 1 m de longueur et est utilisé pour la propulsion sous-marine). D'autres, au comportement simplifié, s'avèrent très efficaces quand ils sont utilisés pour construire des réseaux de neurones artificiels. C'est le cas du modèle d'Hopfield (1982) ou des techniques d'apprentissage profond, qui apprennent à stocker en mémoire ou à reconnaître des représentations visuelles en modulant les poids affectés aux connexions entre neurones. Enfin, certains modèles, phénoménologiques, s'attachent avant tout à reproduire une dynamique cérébrale particulière, sans que les paramètres du système ne traduisent explicitement des phénomènes ou des grandeurs physiques mesurables, comme un potentiel ou un courant membranaire. Dans le modèle Epileptor (Jirsa et al., 2014), la théorie des systèmes dynamiques non linéaires, et son principe de séparation des échelles temporelles, servent de cadre général pour décrire qualitativement l'enchaînement de patterns caractéristiques observés au cours d'une crise épileptique (début de crise, décharges rapides, pointes-ondes, fin de crise) et caractériser les transitions entre ces états par différents types de bifurcation.

Malgré la diversité des modèles neuronaux existants, il est possible de dégager des similitudes dans les principales étapes de conception et dans les configurations d'utilisation des modèles (Fig. 16).

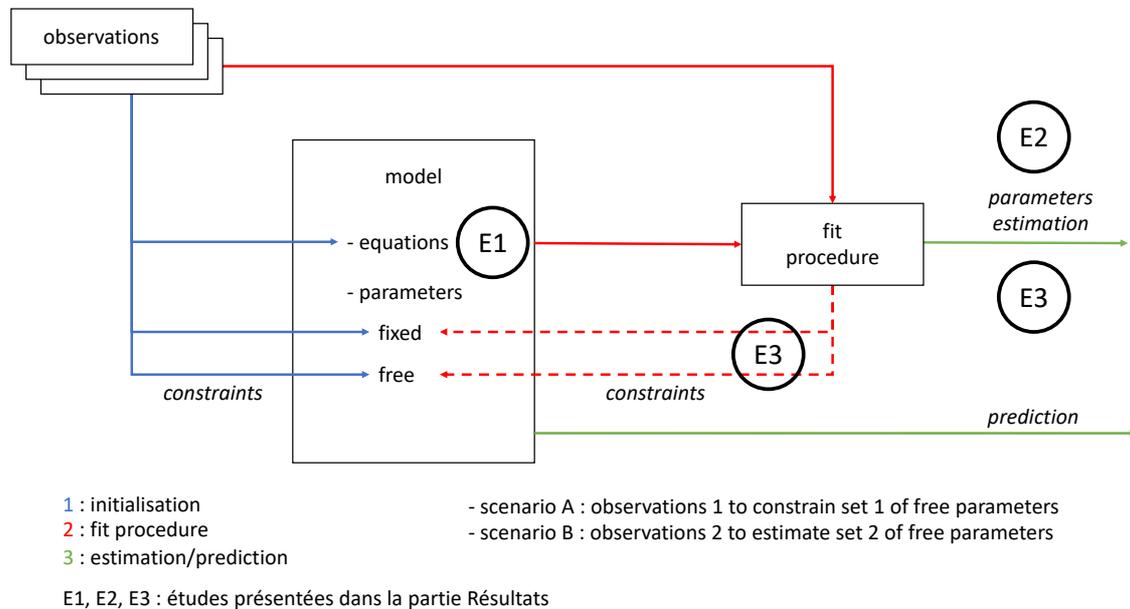


Fig. 16 Conception et utilisation d'un modèle neuronal. Le modèle est construit à partir de données expérimentales qui servent à définir sa dynamique générale par un ensemble d'équations et de paramètres (fixés ou libres). Une fois validé, le modèle peut être ajusté à de nouvelles observations. Qualifiée sans distinction par les termes "inversion", "estimation", "ajustement" ou "fit", cette procédure consiste à estimer les paramètres libres du modèle de manière à ce que ses prédictions soient aussi proches que possible des observations. Ces paramètres estimés peuvent alors être utilisés directement pour des inférences (par exemple pour comparer des conditions expérimentales entre elles ou des patients avec des sujets contrôle) ou/et servir de contraintes pour les prochaines estimations. Enfin, si tous ses paramètres sont fixés, le modèle peut tout simplement réaliser des prédictions.

### II.1.2. Construction, ajustement et utilisation d'un modèle

Un modèle est généralement construit à partir d'un ensemble d'équations mathématiques (qui reflètent souvent des lois de la physique, comme les équations de Maxwell en électromagnétisme) et de paramètres fixés (modalité des observations, nombre de régions cérébrales) ou à estimer (efficacité synaptique, délais de conduction axonaux). Même lorsque les paramètres sont libres, des contraintes (*a priori*) provenant d'observations préalables sont imposées, pour garantir une estimation physiologiquement acceptable.

Les modèles sont utilisés pour extraire des paramètres à partir d'observations expérimentales (ajustement, inversion, *fit*) ou, si tous les paramètres sont fixés (connus), pour faire des prédictions (simulation d'une lésion, de l'effet d'une augmentation d'inhibition).

L'ajustement du modèle (non-linéaire) aux données est en général une procédure itérative. Elle consiste à simuler le modèle, c'est-à-dire à résoudre ses équations, à comparer les prédictions aux observations puis à mettre à jour les paramètres jusqu'à ce que l'erreur de prédiction soit réduite (minimale). Les paramètres estimés peuvent alors être directement utilisés pour répondre à une question scientifique posée. Par exemple, l'efficacité synaptique d'une connexion donnée entre 2 régions cérébrales est-elle modulée par un facteur expérimental ? L'ajustement aux données peut aussi servir à extraire les valeurs de certains paramètres du modèle qui ne sont pas directement accessibles à l'observation (délais de propagation axonale ou constantes de temps synaptiques chez l'homme). Une fois estimés, ces paramètres peuvent être fixés (ou contraints) lors des prochaines utilisations du modèle. Réduire l'incertitude de ces paramètres contribue ainsi à améliorer le modèle en lui apportant plus de réalisme.

Même si un modèle est généralement conçu et adapté pour représenter un comportement bien précis, il est aussi important qu'il soit suffisamment flexible pour pouvoir être étendu et généralisable à des comportements similaires. La situation typique rencontrée en neurosciences est la comparaison entre une population de sujets sains et une population de patients (Fogelson et al., 2014). Que ce soit pour identifier les paramètres pathologiques dans le modèle ou faire des prédictions, il est indispensable que le modèle utilisé soit le même pour les 2 populations.

La Fig. 16 permet également d'introduire et de situer les études qui constitueront la Partie III. Résultats de ce manuscrit. La première étude souligne l'importance de la méthode utilisée pour intégrer le système d'équations (différentielles) et calculer la dynamique générale du modèle. En effet, le choix de la méthode a des conséquences directes sur la précision d'estimation des paramètres. Cette méthode sera utilisée, dans la deuxième étude, pour ajuster le modèle à un vaste ensemble de données expérimentales (PECCs) et fournir une estimation localisée (spécifique à chaque région cérébrale) des délais neuronaux axonaux et synaptiques. Dans la troisième étude, nous montrerons sur des simulations comment des *a priori* réalistes (contraintes) sur certains paramètres (poids des connexions entre régions)

permettent d'obtenir de meilleurs modèles. Dans l'ensemble, ces 3 études visent une meilleure spécification du modèle grâce à une meilleure évaluation de ses paramètres.

Les parties suivantes de ce chapitre ont pour objectif de présenter comment il est possible, en partant d'un modèle de neurone individuel, de franchir les différentes échelles spatio-temporelles de la modélisation neuronale pour arriver à des modèles de cerveau entier. Ceci permettra de replacer le type de modèle sur lequel mon travail de thèse a porté dans le contexte général de la modélisation neuronale.

## II.2. Modélisation de la cellule neuronale

Au repos, le neurone est polarisé et la différence de potentiel électrique entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule (potentiel transmembranaire) est maintenue à  $-65$  mV. L'arrivée d'un PA présynaptique suivi d'une libération de neurotransmetteurs va perturber cet équilibre électrique et des transferts d'ions à travers la membrane du neurone vont modifier son potentiel transmembranaire (Fig. 17). Ces transferts s'effectuent grâce à des canaux et des pompes ioniques (Gadsby, 2009). L'ouverture des canaux permet une diffusion rapide des ions le long des gradients électriques et de concentration chimique alors que les pompes, plus lentes, travaillent en permanence pour ramener la cellule à l'équilibre et rétablir son potentiel de repos.

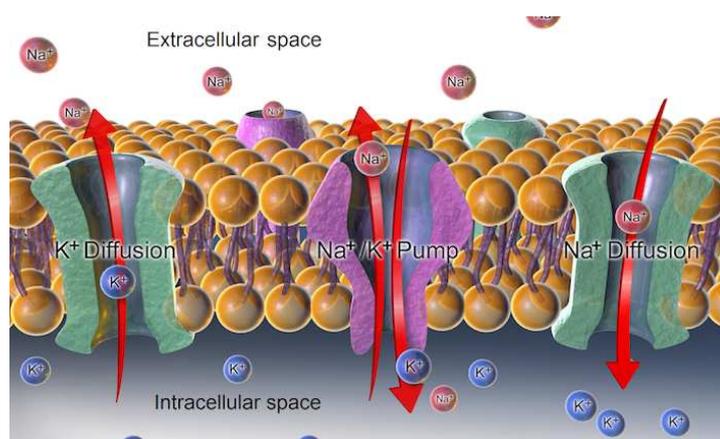


Fig. 17 Courants transmembranaires dans la cellule neuronale. La libération de neurotransmetteurs dans l'espace synaptique va déclencher l'ouverture de canaux ioniques et, par diffusion, des échanges d'ions entre les milieux extracellulaire et intracellulaire au niveau des dendrites du neurone postsynaptique. Des pompes ioniques permettent ensuite de ramener le neurone dans un état d'équilibre (potentiel membranaire de repos). Blausen.com staff (2014), [https://en.wikipedia.org/wiki/Resting\\_potential](https://en.wikipedia.org/wiki/Resting_potential)

La modélisation d'un neurone individuel a pour objectif de prédire son potentiel transmembranaire (et éventuellement la génération de potentiel d'action et leur taux de décharge) en fonction d'une activité présynaptique donnée.

### II.2.1. Le modèle "Leaky Integrate-and-fire"

Le modèle *Leaky Integrate-and-fire* (LIF), initié par Louis Lapicque en 1907, propose une première représentation simplifiée du fonctionnement d'un neurone qui peut être décrite par analogie avec un circuit électrique (Fig. 18A). Les courants membranaires liés à l'activité présynaptique sont assimilés à un courant d'entrée  $I(t)$ . En entrant dans la cellule, ce courant provoque une accumulation de charges opposées de part et d'autre de la membrane, représentée par le condensateur  $C$ . Dans le même temps, la membrane passive semi-perméable laisse les charges diffuser (avec une résistance  $R$ ), favorisant un retour de la cellule vers son état d'équilibre (potentiel de repos  $u_{rest}$  en l'absence d'activité présynaptique). L'évolution du potentiel transmembranaire, correspondant à la tension  $u(t)$  aux bornes du condensateur, peut alors s'écrire en fonction de l'activité présynaptique  $I(t)$  :

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -(u(t) - u_{rest}) + RI(t) \quad \text{Éq. 1}$$

où  $\tau_m = RC$  représente une constante de temps membranaire.

La résolution de cette équation permet de calculer  $u(t)$ . Tant que  $u(t)$  reste sous le seuil d'activation du neurone  $\theta_{reset}$  (-55 mV), le neurone est dans une phase d'intégration et si la stimulation présynaptique disparaît,  $I(t) = 0$ , il revient à l'équilibre :  $u(t) \rightarrow u_{rest}$ . Dès que  $u(t)$  franchit le seuil d'activation, un potentiel d'action est émis (le condensateur est court-circuité) et le potentiel transmembranaire est immédiatement réinitialisé à une valeur  $u_{reset} < u_{rest}$ . Ensuite, l'intégration reprend.

Dans ce modèle, le potentiel transmembranaire évolue de manière linéaire, proportionnelle à son écart avec le potentiel de repos. Une variante non-linéaire, appelée *Exponential Integrate-and-Fire* (Fourcaud-Trocmé et al., 2003), a été développée pour apporter plus de richesse dans la forme des potentiels d'action (phases ascendantes et descendantes), plus proche de celle observée expérimentalement.

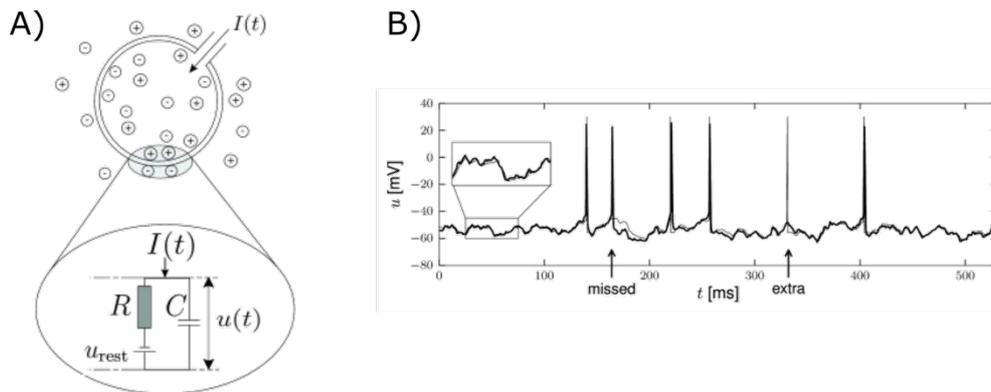


Fig. 18 Modèle "Leaky Integrate-and-fire". A) Circuit électrique équivalent au modèle de neurone "Leaky Integrate-and-Fire" (LIF). B) Réponse d'un neurone soumis à une même stimulation *in vitro* (noir) et *in silico* (gris). En introduisant de la stochasticité dans le seuil d'activation du neurone, un Generalized Linear Model, extension du modèle LIF, reproduit précisément les variations du potentiel de membrane et la génération des potentiels d'action. (Gerstner et al., 2014) (Fig. 1.6 et 1.14).

Même si cette approche fournit une bonne modélisation de la réponse d'un neurone, elle ne rend pas compte de certains comportements spécifiques observés par exemple lors de stimulation *in vitro*. Soumis à une stimulation constante  $I(t)$ , certains neurones vont répondre par un taux de décharge constant, comme c'est le cas des neurones décrit par le modèle LIF, qui ne gardent pas en mémoire la suite des potentiels d'action déjà émis. D'autres neurones, au contraire, vont faire preuve d'adaptation. Leur sensibilité à une suite de stimuli se répétant de manière uniforme va peu à peu baisser et leur fréquence de décharge diminuer. Ce mécanisme (similaire dans le domaine sensoriel au fait de ne plus entendre le tic-tac d'une horloge au bout de quelques secondes), est fondamental pour préserver à la fois les ressources énergétiques et attentionnelles. De telles propriétés, comme l'adaptation mais aussi les périodes réfractaires ou le bursting, ont été prises en considération dans des extensions du modèle LIF. Le Spike Response Model (SRM) généralise l'expression mathématique du potentiel membranaire en remplaçant l'équation différentielle du LIF par une formulation intégrale (Gerstner, 2008) pour tenir compte de l'historique de décharge du neurone. En utilisant un seuil d'activation stochastique, les Generalized Linear Models (Shlens, 2014) parviennent à reproduire de façon remarquable, et reproductible, l'activité mesurée dans un vrai neurone en réponse à une stimulation réaliste (Fig. 18B).

Sans tenir compte explicitement des dynamiques spécifiques aux différents canaux ioniques de membrane, les modèles LIF et leurs extensions sont des outils relativement simples et

puissants. Ils sont en particulier couramment utilisés pour représenter l'activité neuronale non plus au niveau individuel mais au niveau de populations entières.

### II.2.2. Le modèle Hodgkin-Huxley

Ce modèle a été établi et validé à partir d'expériences menées sur l'axone géant de calamar (Hodgkin and Huxley, 1952), et le travail récompensé par le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1963. Ici, la membrane n'est plus seulement passive, et les courants membranaires circulant à travers les canaux à ions sodium ( $\text{Na}^+$ ) et potassium ( $\text{K}^+$ ) sont pris en compte (Fig. 19). Chaque canal ionique est représenté par une batterie  $E_i$  (potentiel de Nernst, créé par le gradient de concentration transmembranaire de l'espèce ionique  $i$  du canal au repos) et une résistance  $R_i$ . La résistance  $R_i$  (et son inverse, la conductance  $g_i$ ) contrôle l'ouverture du canal et le passage des ions : elle dépend du potentiel transmembranaire  $u(t)$ .

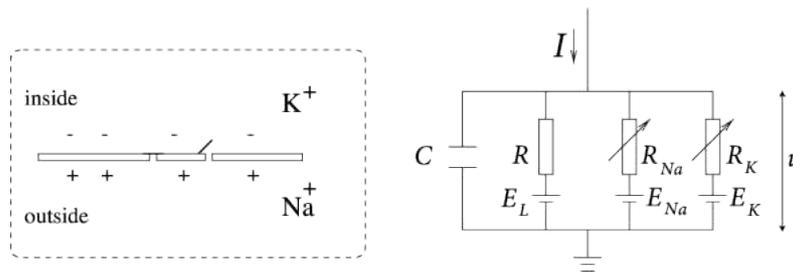


Fig. 19 Modèle de Hodgkin-Huxley. Les différents courants ioniques qui circulent à travers la membrane peuvent être schématisés par un circuit électrique équivalent (détails dans le texte principal). (Gerstner et al., 2014).

La dynamique du potentiel membranaire  $u(t)$  s'écrit donc, d'après la loi d'Ohm :

$$C \frac{du}{dt} = - \sum_i I_i(t) + I(t)$$

avec

$$I_i(t) = g_i (u - E_i)$$

Alors que la conductance  $g_L \equiv g = 1/R$  permettant à la cellule de retourner à son potentiel d'équilibre est constante, la conductance des autres canaux ioniques est définie par :

$$g_i \equiv g_i(u(t)) = \bar{g}_i m(u(t))^{p_i} h(u(t))^{q_i}$$

où  $\bar{g}_i$  est la conductance maximale du canal (ouverture complète),  $m$  et  $h$  les états d'activation et d'inactivation du canal (valeurs comprises entre 0 et 1),  $p_i$  et  $q_i$  des paramètres à estimer empiriquement. Pour les canaux sodium et potassium, Hodgkin et Huxley ont estimé :

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$

$$g_K = \bar{g}_M n^4$$

Chacune des variables  $m$  et  $h$  (et  $n \equiv m$ ) suit une loi d'évolution identique :

$$\frac{dx(u)}{dt} = \frac{x_\infty(u) - x(u)}{\tau_x(u)}$$

où la variable  $x$  représente de manière générique  $m$  ou  $h$  et  $u \equiv u(t)$ . Cette expression traduit le fait que, à potentiel constant  $u$ , la variable décrivant un état d'activation du canal retourne vers sa valeur d'équilibre  $x_\infty(u)$ , avec une constante de temps  $\tau_x(u)$ . Ces paramètres  $x_\infty(u)$  et  $\tau_x(u)$ , les conductances  $\bar{g}_i$ , les exposants  $p_i$  et  $q_i$  ainsi que les potentiels  $E_i$ , ont été estimés par Hodgkin et Huxley en ajustant les équations du modèle à un ensemble de mesures expérimentales.

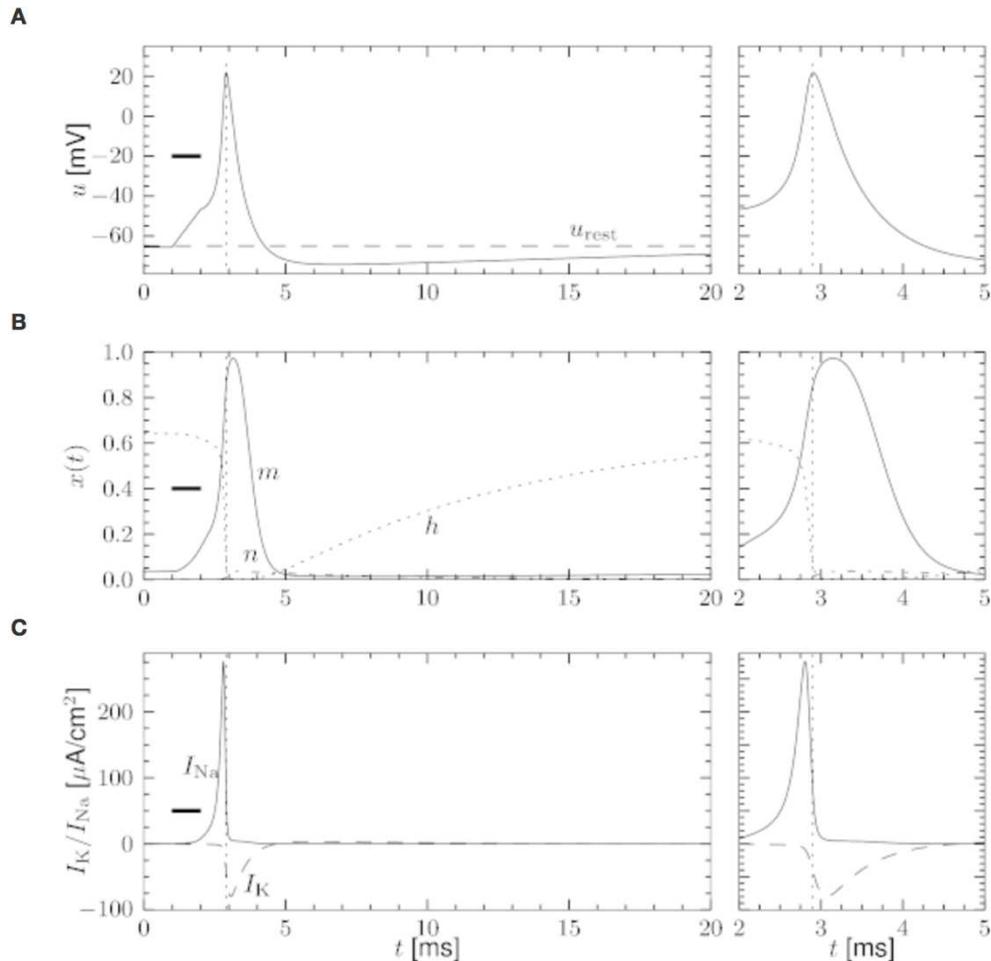


Fig. 20 Potentiel d'action généré par le modèle de Hodgkin et Huxley. A) Après l'émission du potentiel d'action (PA), le potentiel membranaire  $u(t)$  reste sous le potentiel de repos  $u_{rest}$ . Le neurone, hyperpolarisé, est dans une période réfractaire. B) Dynamique d'ouverture et de fermeture des canaux Na et K. C) Le courant  $I_{Na}$ , positif, est maximal pendant la montée du PA alors que le courant  $I_K$ , négatif, est décalé temporellement et maximal après le pic du PA. (Gerstner et al., 2014).

Cette modélisation biophysique très détaillée des canaux ioniques en présence et de la dynamique de leur conductance permet de répliquer en détails les comportements d'un neurone. C'est en particulier l'interaction entre les durées nécessaires aux canaux pour revenir d'un état d'activation (ou d'inactivation) à leur état d'équilibre qui est à l'origine des mécanismes de période réfractaire (Fig. 20) ou d'adaptation (lent retour à l'équilibre des canaux sodium après inactivation et des canaux potassium après activation).

Dans sa description initiale, le modèle de Hodgkin et Huxley consiste en un système de 4 équations différentielles. Depuis, plusieurs adaptations ont été proposées, notamment dans le but de le simplifier (réduction à 2 équations) et de pouvoir l'analyser mathématiquement. C'est le cas des modèles de FitzHugh–Nagumo (FitzHugh, 1961) ou de Morris-Lecar (Morris and Lecar, 1981).

### II.3. Vers une échelle mésoscopique : modélisation de population de neurones

Cette partie est relativement dense et présente un certain nombre de formules mathématiques non triviales. Elle est néanmoins importante car elle justifie et valide la transition depuis des modèles microscopiques de cellule neuronale vers des modèles macroscopiques de cerveau entier. La première section détaille comment l'activité globale d'une population neuronale peut se décrire par la distribution statistique, ou *densité d'ensemble*, de son potentiel membranaire. La dynamique de cette densité d'ensemble satisfait alors une équation de Fokker-Planck, une équation aux dérivées partielles linéaire bien connue en physique et dont les solutions se calculent numériquement. Cette approche est illustrée par l'étude du régime stationnaire de populations neuronales en interaction (Brunel, 2000). La deuxième section explique comment cette densité d'ensemble peut être efficacement réduite à ses premiers moments (moyenne, variance) en vue de simplifier la résolution de l'équation de Fokker-Planck. Dans ce contexte, les équations sont proposées principalement pour présenter les variables essentielles à la description de l'activité d'une population neuronale, et pour essayer d'aider à la compréhension du cheminement général.

### II.3.1. Description de l'activité par densité d'ensemble

Dans la partie précédente, 2 modèles (microscopiques) ont été présentés pour décrire la dynamique d'un neurone isolé à partir d'équations différentielles décrivant l'évolution du potentiel de membrane. Dans le cerveau, les neurones se regroupent en population neuronale, comme par exemple dans les colonnes corticales ( $\sim 10^5$  neurones), pour former des unités fonctionnelles de base. Dans une population, les neurones présentent des propriétés similaires (Lodato and Arlotta, 2015). Ils établissent de nombreuses synapses avec les neurones de la même population (connectivité intrinsèque), de populations voisines (connectivité de proximité) et de populations situées dans des aires cérébrales différentes (connectivité à grande distance).

Une population neuronale peut être modélisée par un réseau constitué de  $N$  modèles de neurones individuels, connectés les uns aux autres. L'objectif de la modélisation mésoscopique est de caractériser la dynamique collective qui émerge dans un tel réseau. Pour simuler cette dynamique, une solution consiste à prendre en considération l'activité effective de chacun des modèles individuels. Cette approche est cependant très gourmande en ressources de calcul : pour le modèle uni-dimensionnel LIF, elle demande de résoudre un système de  $N$  équations différentielles.

L'alternative préférée est de caractériser la dynamique collective d'un point de vue global. Cette approche est très similaire à l'étude d'un gaz en physique où une description de ses propriétés macroscopiques (température, pression) remplace avantageusement celle de l'état de chacune des particules le constituant (position, vitesse). La suite de cette partie reprend quelques résultats essentiels de cette approche. Certains sont d'ordre général, d'autres s'appliquent au cas particulier d'une population modélisée par un modèle LIF. Ils ont été adaptés de l'étude de Deco et al. (Deco et al., 2008) et du livre de Gerstner et al. (Gerstner et al., 2014), où l'on retrouve le détail des démonstrations mathématiques.

La dynamique de la population neuronale est caractérisée par une densité de probabilité  $p(u, t)$  sur le potentiel transmembranaire et un *taux de décharge moyen*  $A(t)$ , aussi appelé activité instantanée de la population. Si l'on observe une population formée de  $N$  neurones,  $A(t)$  est le nombre de potentiels d'action ( $n_{PA}$ ) émis dans la population pendant un très court intervalle de temps  $[t, t + dt]$ , divisé par la longueur de cet intervalle  $dt$  ("taux de décharge") et le nombre de neurones  $N$  ("moyen").

$$A(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{n_{PA}(t, t + dt)}{dt \cdot N} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_k \delta(t - t_i^k)$$

où  $\delta$  est la fonction de Dirac et  $t_i^k$  l'instant du  $k^{\text{ième}}$  potentiel d'action émis par le neurone  $i$ . La dérivation des expressions mathématiques pour le calcul de  $p(u, t)$  et de  $A(t)$  présentées par la suite repose sur une hypothèse d'homogénéité au sein de la population. Tous les neurones doivent avoir les mêmes propriétés ( $R, C, u_{rest}, \theta_{reset}, u_{reset}$  pour un modèle LIF), des patterns de connectivité statistiquement similaires (nombre et force des connexions) et être affectés de manière identique par une stimulation externe. Cet ensemble de conditions, ajouté à celle d'un grand nombre de neurones dans la population, justifie l'utilisation de la théorie du champ moyen (Fig. 21) et permet de considérer qu'à un instant  $t$ , chacun des neurones reçoit, de la part de la population, la même activité : l'activité du champ moyen.

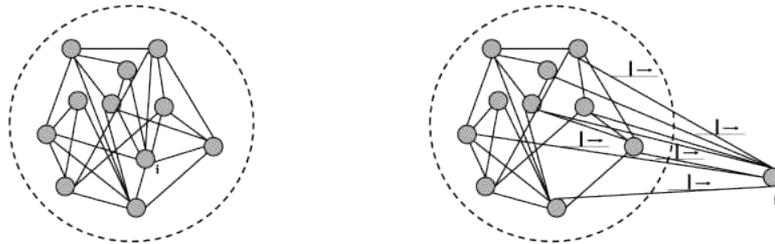


Fig. 21 Approximation de champ moyen. Avec cette approximation, on peut considérer que chaque neurone  $i$  de la population reçoit la même stimulation intrinsèque en entrée : l'activité moyenne de la population  $kA(t)$ , où  $k=1$  pour une connectivité complète. (Gerstner et al., 2014).

Cette activité dépend du pattern de connectivité intrinsèque de la population. Le nombre de connexions afférentes d'un neurone  $i$  peut être fixe ou aléatoire, en précisant alors une probabilité de connexion  $p$  entre les neurones  $j$  et  $i$ . Le poids de la connexion  $j \rightarrow i$  est alors défini par :

$$w_{ij} = \frac{J_0}{C} = \frac{J_0}{pN}$$

où  $J_0$  est une force de couplage globale,  $C$  le nombre moyen de connexions par neurone et  $N$  le nombre de neurones dans la population. Cette convention (normalisation par la taille de la population) permet de garantir que l'influence globale exercée par la population sur le neurone  $i$  reste constante et n'augmente pas avec la taille de la population.

Par conséquent, l'évolution des neurones de la population dont le potentiel transmembranaire se trouve à  $u(t)$ , s'écrit :

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -(u(t) - u_{rest}) + \mu(t)$$

avec

$$\mu(t) = RI(t) = R \left( I^{ext}(t) + I^{int}(t) \right)$$

$$I^{int}(t) = J_0 \int_0^\infty \alpha(s) A(t-s) ds$$

$$\alpha(s) = 0 \text{ si } s \leq 0 \text{ et } \frac{1}{\tau_m} \exp\left(-\frac{s}{\tau_m}\right) \text{ si } s > 0$$

où  $I^{ext}(t)$  représente une éventuelle source de stimulation externe à la population,  $I^{int}(t)$  est le courant postsynaptique dû aux décharges des neurones de la population et  $\alpha(s)$  la réponse impulsionnelle qui transforme un potentiel d'action en courant postsynaptique.

Une équation de conservation de flux permet de relier l'évolution temporelle de  $p(u, t)$  à celle du flux  $J(u, t)$ , la fraction de neurones dans la population dont le potentiel membranaire franchit la valeur  $u$  à l'instant  $t$ . Donnée ici pour le modèle LIF, elle prend en compte les neurones dont le potentiel transmembranaire atteint le seuil d'activation  $\theta_{reset}$  et ceux à leur tour réinitialisés à  $u_{reset}$  :

$$\frac{\partial}{\partial t} p(u, t) = -\frac{\partial}{\partial u} J(u, t) + A(t) \delta(u - u_{reset}) - A(t) \delta(u - \theta_{reset}) \quad \text{Éq. 2}$$

En supposant le poids de connexion entre neurones suffisamment petit, c'est-à-dire un nombre suffisamment important de neurones dans la population, un développement de Taylor à l'ordre 2 donne l'approximation de diffusion :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} p(u, t) = & -\frac{\partial}{\partial u} \left[ \left( \frac{-(u - u_{rest}) + \mu(t)}{\tau_m} \right) p(u, t) \right] + \frac{1}{2\tau_m} \sigma^2(t) \frac{\partial^2}{\partial u^2} p(u, t) \\ & + A(t) \delta(u - u_{reset}) - A(t) \delta(u - \theta_{reset}) \end{aligned} \quad \text{Éq. 3}$$

avec

$$\sigma^2(t) = J_0 I^{int}(t)$$

$$A(t) = J(\theta_{reset}, t) = -\frac{\sigma^2(t)}{2\tau_m} \frac{\partial p(u, t)}{\partial u} \Bigg|_{u = \theta_{reset}}$$

(Éq. 3) est une équation de diffusion, aussi appelée équation de Fokker-Planck (Risken, 1996).

Dans un contexte général, elle s'écrit :

$$\dot{p} = -\nabla(fp) + \nabla(D\nabla p) \quad \text{Éq. 4}$$

où  $\dot{p} \equiv \frac{\partial}{\partial t} p(u, t)$ ,  $\nabla$  est l'opérateur différentiel gradient,  $f$  décrit la dynamique générale ( $\dot{u} = f(u)$ ) et  $D$  est un terme de bruit aléatoire (dispersion) qui reflète ici la nature stochastique d'émission et d'arrivée des potentiels d'action (processus de Poisson).

(Éq. 2) et (Éq. 3) sont des équations aux dérivées partielles qui peuvent être résolues efficacement par des méthodes numériques (Nykamp and Tranchina, 2000; Omurtag et al., 2000). Décrites ici pour un modèle LIF, elles ont aussi été étudiées en détails dans le cas d'une dynamique  $f$  générique (Knight, 2000).

La Fig. 22 illustre un exemple de cette approche par densité de population (Nykamp and Tranchina, 2000) dans lequel la densité de potentiel transmembranaire  $p(u, t)$  et le taux de décharge moyen  $A(t)$  sont calculés dans une population (modèle LIF) en réponse à une stimulation à la fois excitatrice et inhibitrice. Le taux de décharge reflète de manière générale l'intensité de la stimulation, avec un début d'oscillations dans les 20 premières ms.

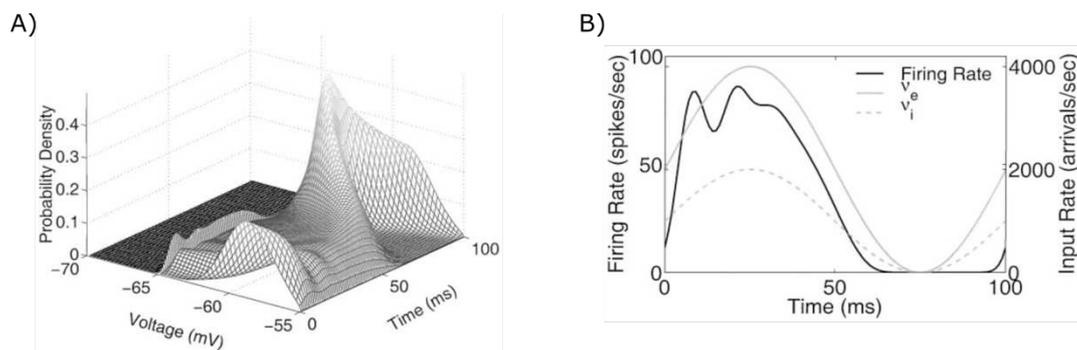


Fig. 22 Simulation d'une population de neurones. A) Evolution de la distribution du potentiel de membrane (-55 mV est le seuil de décharge des neurones) de la population au cours de la simulation. B) Taux de décharge de la population (axe vertical gauche, courbe noire) en réponse à une stimulation à la fois excitatrice (taux de décharge  $v_e$ ) et inhibitrice (taux de décharge  $v_i$ ). (Nykamp and Tranchina, 2000).

Calculés à partir d'équations similaires à Éq. 2 et Éq. 3, ces résultats font l'hypothèse que la population est composée d'un nombre infini de neurones. Similaires à ceux obtenus par la simulation de 10000 neurones individuels (Fig. 23), ils restent donc valides pour caractériser une population neuronale de taille réaliste. De plus, pour un poids synaptique de l'ordre du mV, l'approximation de diffusion (Éq. 3) donne des estimations très similaires à (Éq. 2), ainsi qu'une réduction significative du temps de calcul.

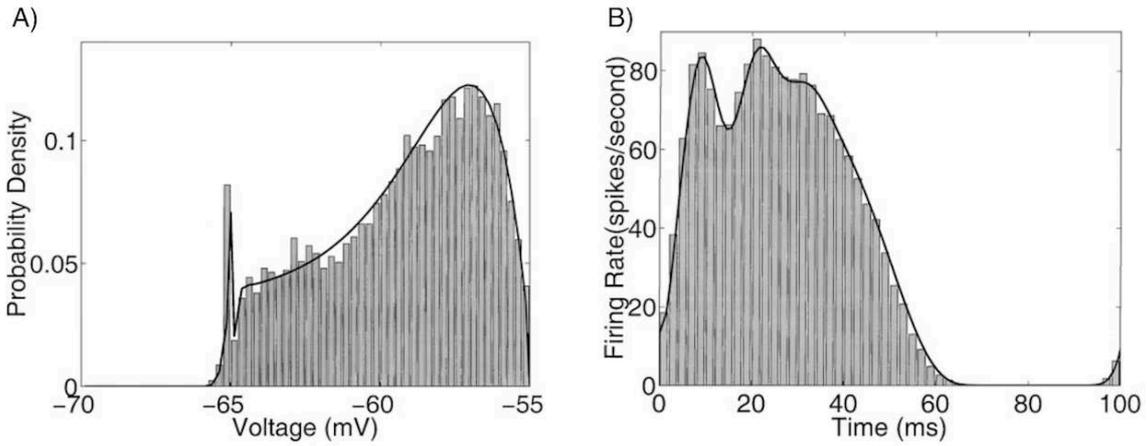


Fig. 23 Comparaison des prédictions du modèle de densité sur la population (courbe noire) avec les résultats de la simulation réalisée à partir de 10000 neurones individuels (histogramme). La simulation est celle présentée Fig. 22. Dans cet exemple, l'approche par densité sur la population permet un gain de temps de calcul d'un facteur 100. A) Distribution du potentiel de membrane à  $t = 20$  ms. B) Taux de décharge de la population. (Nykamp and Tranchina, 2000).

### Couplage de populations

L'approche par densité de population s'étend à l'étude d'un couplage entre  $K$  populations qui interagissent entre elles par l'intermédiaire de leur propre activité  $A_k(t)$ . L'activité de chaque population est décrite par (Éq. 3), en modifiant  $\mu(t)$  et  $\sigma(t)$  pour prendre en compte l'activité des  $K$  populations. Pour la population  $n$  :

$$\begin{aligned}\mu_n(t) &= \tau_n \sum_k C_{nk} w_{nk} \int_0^\infty \alpha(s) A_k(t-s) ds \\ \sigma_n^2(t) &= \tau_n \sum_k C_{nk} w_{nk}^2 \int_0^\infty \alpha(s) A_k(t-s) ds \\ A_n(t) &= J(\theta_n^{reset}, t) = - \left. \frac{\sigma_n^2(t)}{2\tau_n} \frac{\partial p_n(u, t)}{\partial u} \right|_{u = \theta_n^{reset}}\end{aligned}\tag{Éq. 5}$$

où  $C_{nk}$  et  $w_{nk}$  représentent le nombre et le poids des connexions reçues par la population  $n$  en provenance de la population  $k$ . La résolution du système composé des  $K$  équations de Fokker-Planck, couplées par  $A_k(t)$ , permet alors d'obtenir la densité du potentiel transmembranaire et l'activité de chaque population.

### Régime stationnaire

Le régime stationnaire (régime permanent ou équilibre) correspond aux solutions  $p_0$  de (Éq. 3) qui ne varient pas au cours du temps :

$$\frac{\partial}{\partial t} p_0(u, t) = 0 \Leftrightarrow p_0(u, t) = p_0(u)$$

La résolution de cette équation permet de déterminer des expressions analytiques pour  $p_0(u)$ ,  $\mu_0$ ,  $\sigma_0$  et  $A_0$ . Elles sont alors exprimées en fonction des paramètres du modèle, comme par exemple la force de couplage ou l'intensité de la stimulation externe (Deco et al., 2008). Il est alors possible de cartographier cet espace de paramètres et de caractériser les différents types d'équilibre possibles de la population neuronale, leur stabilité et la localisation des bifurcations.

Brunel (2000) utilise cette approche pour étudier le couplage entre 2 populations de neurones excitateurs et inhibiteurs. Un paramètre  $g$  est utilisé pour contrôler le rapport global entre excitation et inhibition ( $g < 4$  : excitation dominante ;  $g > 4$  : inhibition dominante). Tous les neurones reçoivent une même stimulation excitatrice externe, sous forme de processus de Poisson indépendants, avec un taux de décharge  $\nu_{ext}$ . Une analyse de stabilité permet de délimiter les frontières du régime stationnaire et de caractériser les différents équilibres possibles. Ces équilibres sont représentés sur un diagramme de phase (Fig. 24A) et dépendent des paramètres du système. Le régime stationnaire correspond à l'équilibre AI (*asynchronous irregular*) où les effets synaptiques sont majoritairement inhibiteurs : les neurones déchargent peu et de manière irrégulière (Fig. 24B). En augmentant l'excitation, cet équilibre devient instable et passe à l'équilibre SR (*synchronous regular*) dans lequel les neurones se synchronisent pour décharger fortement et de façon périodique (Fig. 24C). La frontière entre les équilibres AI (point fixe) et SR (oscillations) est une région d'instabilité appelée bifurcation de Hopf : un point fixe (le régime stationnaire) perd sa stabilité et un cycle limite apparaît (oscillations).

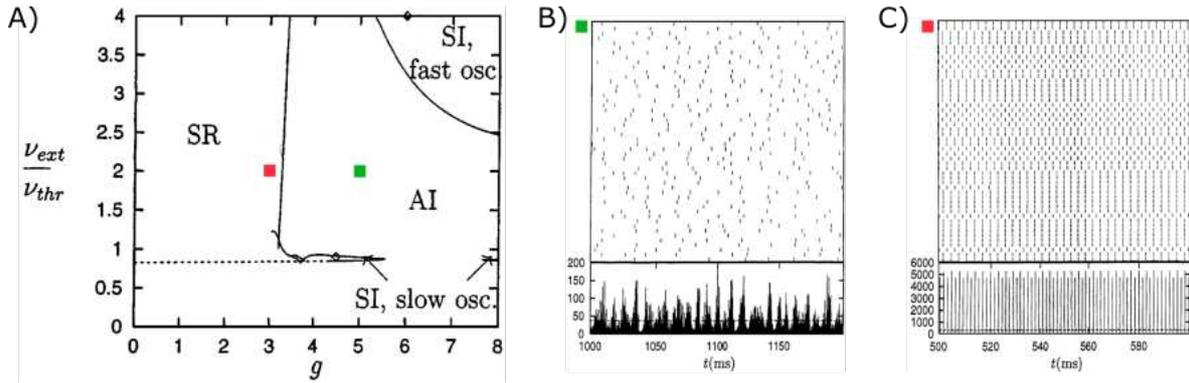


Fig. 24 Equilibres du régime stationnaire. A) Diagramme de phase du réseau de Brunel : 10000 neurones pyramidaux excitateurs et 2500 interneurons inhibiteurs ont été simulés. Différents équilibres sont possibles suivant l'importance relative entre inhibition et excitation ( $g < 4$  : excitation prédominante ;  $g > 4$  : inhibition prédominante) et la fréquence de stimulation externe  $v_{ext}$ . B) et C) représentent l'activité de décharge de 50 neurones pris au hasard dans le régime stationnaire AI (asynchronous irregular) et dans l'équilibre SR (synchronous regular). Les carrés colorés correspondent à la valeur des paramètres  $g$  et  $\frac{v_{ext}}{v_{thr}}$  dans le diagramme de phase. Sous chaque graphique B) et C) est représentée l'activité moyenne instantanée de la population. (Brunel, 2000).

La fréquence des oscillations apparaissant aux bifurcations de Hopf et la densité spectrale du régime stationnaire peuvent également être exprimées analytiquement, en fonction des paramètres du système. Dans l'équilibre SI (*synchronous irregular*), la fréquence des oscillations lentes ("SI, slow osc." sur Fig. 24A) dépend essentiellement des constantes de temps membranaires (SI : 20 Hz pour  $\frac{v_{ext}}{v_{thr}} = 0.9$ ,  $g = 4.5$  et  $\tau = 20$  ms). En revanche, la fréquence des oscillations rapides qui apparaissent dans les équilibres SI ("SI, fast osc." sur Fig. 24A) et SR sont inversement proportionnelles aux délais de propagation axonaux (SI : 180 Hz pour  $\frac{v_{ext}}{v_{thr}} = 4$ ,  $g = 6$  et  $D = 1.5$  ms; SR : 650 Hz pour  $\frac{v_{ext}}{v_{thr}} = 2$ ,  $g = 3$  et  $D = 1.5$  ms).

### Conclusion

Dans cette partie, une densité sur le potentiel de membrane a été utilisée pour caractériser l'état et l'évolution d'une population neuronale dans son ensemble. L'évolution de cette densité a été décrite par une équation de diffusion ou de Fokker-Planck. Elle rend compte des processus stochastiques, comme l'arrivée des potentiels d'action, qui ont pour effet de disperser l'état des neurones dans la population. Cette approche a été comparée à des simulations basées sur une modélisation individuelle des neurones, et validée. Présentée ici pour le modèle LIF, elle a été étendue aux modèles neuronaux biologiquement plus réalistes qui prennent en compte les différents types de canaux ioniques voltage dépendants et offrent des dynamiques de courant synaptiques beaucoup plus riches (Brunel and Wang, 2001;

Richardson, 2009). Par exemple, Brunel and Wang (2001) ont utilisé deux populations de neurones pyramidaux (excitateurs) et d'interneurones (inhibiteurs) pour décrire le maintien temporaire d'information qui se produit pendant une tâche de mémoire de travail. En modélisant explicitement les conductances des récepteurs aux neurotransmetteurs excitateurs (AMPA, NMDA) et inhibiteurs (GABA), ils ont montré en particulier comment le réseau était capable de maintenir une activité persistante, tout en se préservant des stimulations externes (distracteurs).

Enfin, un dernier point très important est la possibilité de confronter les prédictions faites par les modèles avec des mesures expérimentales réalisées *in vivo* (Destexhe et al., 2003), aussi bien d'un point de vue qualitatif, comme pour expliquer la transition d'une dynamique neuronale vers une autre, que d'un point de vue quantitatif, par exemple pour comparer la distribution de potentiel transmembranaire observée et celle estimée par le modèle (Fig. 25).

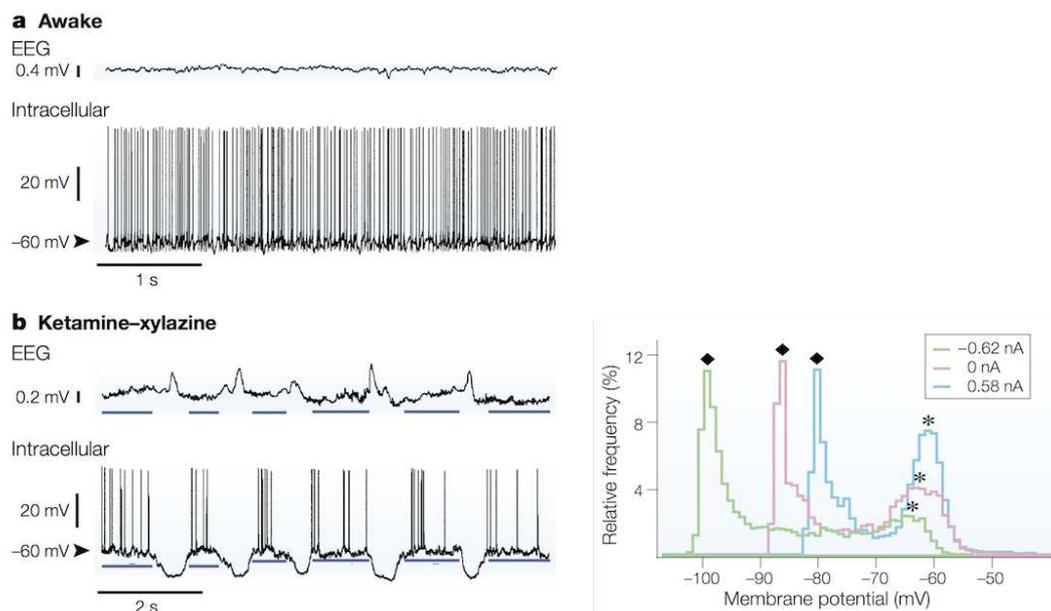


Fig. 25 Différentes activités EEG et neuronale observées chez l'animal. a) En état d'éveil, la membrane est dépolarisée ("high-conductance state") et le taux de décharge spontanée d'un neurone est élevé et régulier. b) Sous anesthésie, des phases up (traits bleus), où la membrane est dépolarisée et le neurone décharge, alternent avec des phases down, où la membrane est hyperpolarisée et le neurone reste silencieux. En bas à droite, les distributions du potentiel transmembranaire sont représentées dans l'état anesthésié, après injection de différents courants dans le neurone. Les phases up et down sont représentées par des astérisques et des diamants respectivement. (Destexhe et al., 2003).

### II.3.2. Description réduite par les premiers moments de la densité d'ensemble

Pour prédire les observations macroscopiques faites en EEG, MEG ou en IRMf, un modèle de cerveau global est en général nécessaire et souhaitable. Suivant le principe de ségrégation/intégration, il est construit sous la forme d'un réseau : un ensemble de structures corticales et sous-corticales interagissant entre elles par des connexions à longue distance. Localement, la description d'une région néocorticale peut être associée à celle d'une colonne corticale s'étendant à travers les différentes couches du cortex. En particulier, elle est constituée de différentes populations de neurones, comme les neurones pyramidaux, qui établissent les connexions excitatrices avec des régions distantes, ou les interneurons (excitateurs et inhibiteurs), dont les connexions courte distance permettent de mettre en place les circuits locaux qui implémentent des fonctionnalités élémentaires. Pour un modèle global de cerveau, la modélisation de plusieurs régions cérébrales va donc rapidement faire intervenir un nombre important de populations neuronales et rendre la résolution du système d'équations de Fokker-Planck (Éq. 5) de plus en plus difficile.

Une solution (approximation) consiste à simplifier la description de la densité  $p(u, t)$  en la projetant dans un espace de fonctions de base, ou modes probabilistes (Harrison et al., 2005). En réécrivant (Éq. 3) :

$$\frac{\partial}{\partial t} p(u, t) = Q(\dots)p(u, t)$$

où  $Q$  est l'opérateur linéaire intégrant la dynamique entière du système, ces modes indépendants sont obtenus en diagonalisant  $Q = RDL$  où  $R$  est la matrice des vecteurs propres, les modes,  $D$  est la matrice diagonale des valeurs propres associées et  $L$  est la matrice pseudo-inverse de  $R$ . Dans ce nouvel espace, avec  $\mu(t) = Lp(u, t)$  l'évolution de chacun des modes, on a alors :

$$\dot{\mu}(t) = \frac{\partial}{\partial t} \mu(t) = L \frac{\partial}{\partial t} p(u, t) = LQp(u, t) = LRDp(u, t) = D\mu(t)$$

qui a pour solution :

$$\mu(t) = \exp(Dt)\mu(0)$$

Les valeurs propres étant négatives et ordonnées,  $0 > \lambda_0 > \lambda_1 \dots$ , on peut considérer qu'il existe un mode  $m$  à partir duquel la contribution à la densité d'ensemble  $p(u, t)$  devient rapidement négligeable :  $\exp(\lambda_{n>m}t) \rightarrow 0$ . En conservant uniquement les  $m$  modes principaux, on aboutit à une réduction de dimension de la paramétrisation de la densité :

$$p(u, t) = R_m \mu_m(t) = R_m \exp(D_m t) L_m p(u, 0)$$

Avec des hypothèses sur la distribution de la densité, il est alors possible de reformuler l'équation très générale de Fokker-Planck,  $\dot{p} = -\nabla(fp) + \nabla(D\nabla p)$  (Éq. 3 et Éq. 4), sous la forme d'un système d'équations différentielles décrivant l'évolution des premiers moments statistiques (moyenne, variance) de la distribution. Cette formulation permet alors une implémentation très efficace. En supposant une distribution normale multidimensionnelle  $\mathcal{N}(\mu, \Sigma)$  pour la densité  $p(x, t)$ , Marreiros et al. (2009) montrent que :

$$\begin{aligned} \dot{\mu}_i &= f_i(\mu, u) + \frac{1}{2} \text{tr}(\Sigma \partial_{xx} f_i) \\ \dot{\Sigma} &= \partial_x f \Sigma + \Sigma \partial_x f^T + D + D^T \end{aligned} \tag{Éq. 6}$$

L'indice  $i$  fait référence ici au cas multidimensionnel où l'état général de la population n'est pas décrit uniquement par son potentiel membranaire  $u$  mais par un vecteur d'état  $x$ , contenant par exemple le potentiel membranaire et les différentes conductances  $g_k$  des canaux ioniques pour un modèle de Hodgkin-Huxley :  $x = [u, g_1, g_2, \dots]^T$ . Il est intéressant de remarquer que la moyenne  $\mu_i$  de l'état  $i$  évolue avec la même dynamique  $f_i$  que celle du modèle utilisé pour décrire chacun des neurones de la population, à laquelle s'ajoute un terme relatif à la covariance  $\Sigma$  au sein de la population. Ce résultat se généralise directement au couplage entre plusieurs populations, avec l'hypothèse de couplage par effet de champ moyen : les neurones interagissent entre eux sous l'effet des distributions des populations auxquelles ils appartiennent (ici une moyenne et une covariance). En modélisant une colonne corticale par un couplage entre 3 populations neuronales, Marreiros et al. (2009) ont comparé 3 différentes méthodes d'estimation de la dynamique (Fig. 26). Dans la première méthode, qui sert de référence, les neurones sont simulés individuellement puis moyennés entre eux pour fournir l'activité moyenne (et la variabilité) de chaque population. La seconde méthode fait l'hypothèse de distributions gaussiennes pour l'activité moyenne de chacune des populations et implémente (Éq. 6). La troisième considère un cas particulier où la dynamique de chaque population est réduite à celle de sa moyenne, la matrice de covariance étant fixée (diagonale).

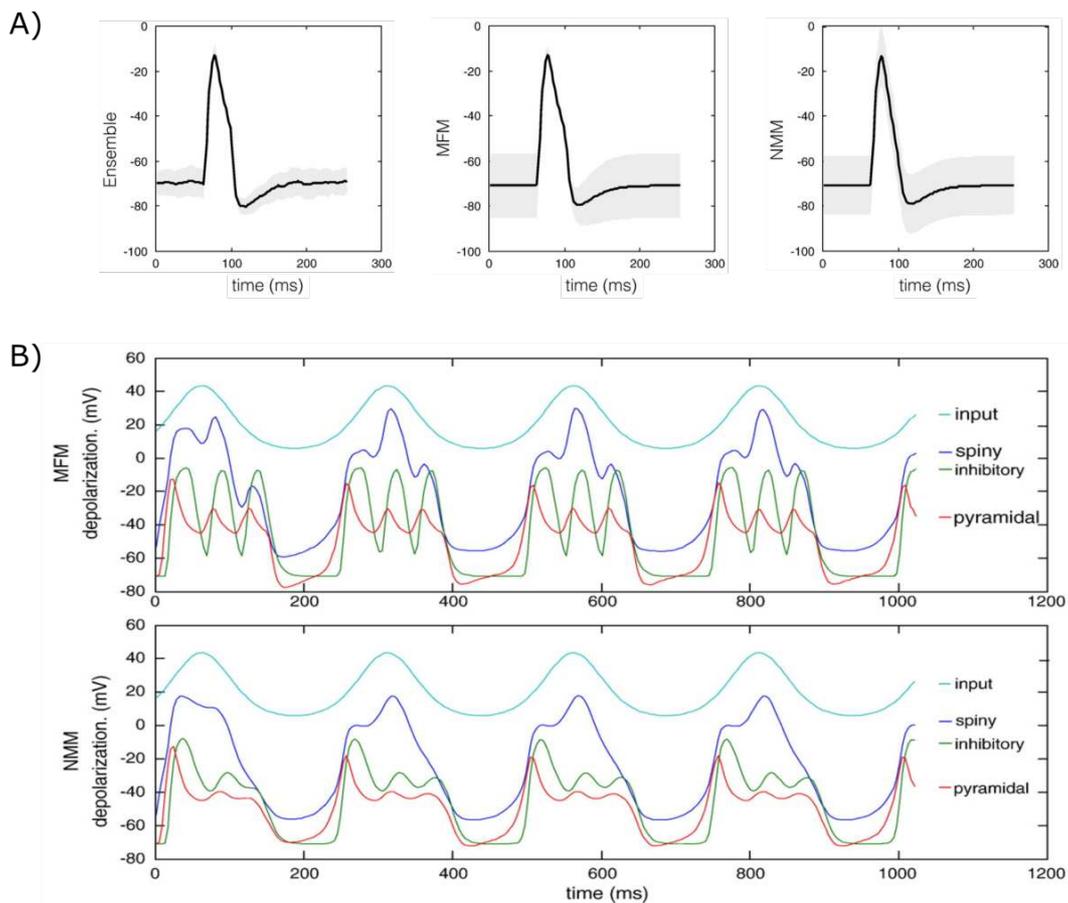


Fig. 26 Modélisation de l'activité d'une colonne corticale par les premiers moments de la densité. Le modèle neuronal utilisé est un modèle Morris-Lecar (Morris and Lecar, 1981), basé sur les conductances des canaux ioniques et qui est une réduction 2D du modèle Hodgkin-Huxley (4D). A) L'activité pyramidale moyenne (courbe noire) et sa dispersion (région grise) sont calculées en réponse à un bref stimulus en utilisant un modèle d'ensemble (64 neurones individuels), un modèle de champ moyen (MFM), et un modèle de masse neurale (NMM). Dans le MFM, la variance est une des variables (dynamique) d'état : elle est la plus faible au moment du pic de la réponse, comme pour le modèle d'ensemble, indiquant une augmentation (transitoire) de la synchronisation neuronale. B) Une stimulation sinusoïdale induit un couplage phase-amplitude entre les populations dont les oscillations sont plus marquées pour un modèle de champ moyen (MFM), comparé à un modèle de masse neurale (NMM). Adapté de (Marreiros et al., 2009).

En conclusion, approximer la densité d'ensemble d'une population par ses premiers moments (moyenne et variance) fournit une bonne approximation de l'activité d'ensemble moyenne, tout en réduisant significativement les coûts de calcul. Cette simplification va permettre de simuler un plus grand nombre de populations, et ainsi de pouvoir passer à des modèles macroscopiques de cerveau entier.

## II.4. Modèles macroscopiques et cerveau entier

Dès lors que l'on étudie des fonctions avancées du cerveau humain (perception, motricité, cognition), faisant interagir plusieurs régions corticales (et sous-corticales), il devient nécessaire de modéliser le cerveau dans son entier (Breakspear, 2017).

A cette échelle, les modèles peuvent être associés à des graphes. Les sommets (ou nœuds) du graphe correspondent à des régions cérébrales distinctes dont le nombre est variable selon les approches. Les limites computationnelles imposent alors un compromis entre la précision de la modélisation de chaque région cérébrale et le nombre de régions utilisées dans le modèle complet. Les arêtes orientées du graphe représentent les connexions entre régions cérébrales. Quelles que soient les applications, la structure du graphe doit reposer sur des connaissances validées en anatomie fonctionnelle (Stephan et al., 2009b; Woolrich and Stephan, 2013).

L'activité macroscopique observée en MEG, EEG et/ou en IRMf résulte alors d'une intégration d'ensemble de l'activité des différentes régions cérébrales (sommet du graphe dont l'activité n'est pas toujours directement observable).

### II.4.1. Modèles biophysiques

#### II.4.1.a. Couplage de populations

La caractérisation "biophysique" d'un modèle vient du fait qu'à chacune des variables utilisées dans la formulation mathématique correspond une propriété physiologique (taux de décharge, potentiel membranaire, délais de conduction axonaux, ...). La population neuronale peut se résumer à un système (non-linéaire) avec une fonction de transfert dont les entrées (connexions afférentes) et la sortie (connexions efférentes) sont des taux de décharge (Fig. 27).

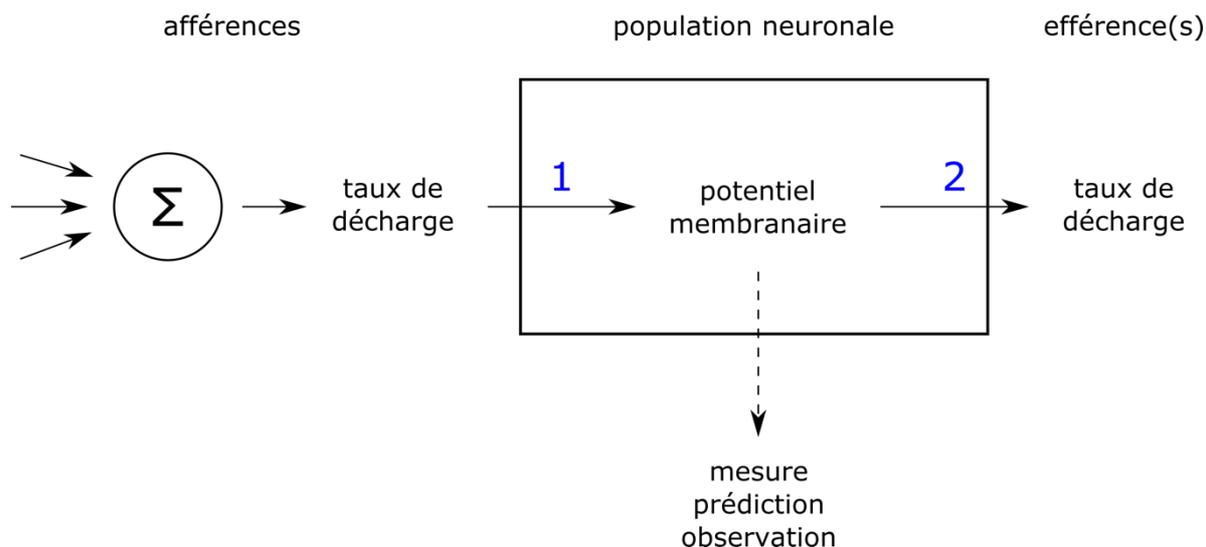


Fig. 27 Modèle biophysique de population neuronale. Le premier opérateur (1, bleu) transforme le taux de décharge présynaptique en potentiel de membrane postsynaptique. Le second opérateur (2, bleu) transforme le potentiel membranaire en taux de décharge.

Le premier opérateur (Fig. 27) sert à convertir une activité présynaptique en potentiel membranaire postsynaptique et modélise les changements de conductance membranaire. Une première catégorie de modèles repose sur la définition d'une réponse impulsionnelle de la membrane à l'arrivée d'un potentiel d'action. La dynamique de cette réponse impulsionnelle est paramétrable (amplitude, durée) pour correspondre à un type de synapse particulier (excitateur ou inhibiteur). Les variations de potentiel postsynaptique sont alors obtenues en convoluant l'activité présynaptique avec cette réponse impulsionnelle. Ce sont les *modèles par convolution*. Une deuxième catégorie de modèles explicite la dynamique des conductances des canaux ioniques, à la façon du modèle Hodgkin et Huxley. Différents types de récepteurs excitateurs (NMDA, AMPA) et inhibiteurs (GABA) peuvent être implémentés pour apporter plus de réalisme (Rosaly J. Moran et al., 2011). Ce sont les *modèles par conductance*.

Le second opérateur (Fig. 27) sert à transformer un potentiel membranaire en activité moyenne (taux de décharge moyen). La fonction la plus généralement utilisée est une sigmoïde (Fig. 28). Elle a été dérivée par Wilson and Cowan (1972) pour modéliser les interactions excitatrices et inhibitrices, en prenant l'hypothèse d'une distribution sur les seuils d'activation des neurones de la population. Elle reflète donc de manière implicite une variabilité intrinsèque (dispersion des états neuronaux) à la population (Marreiros et al., 2008).

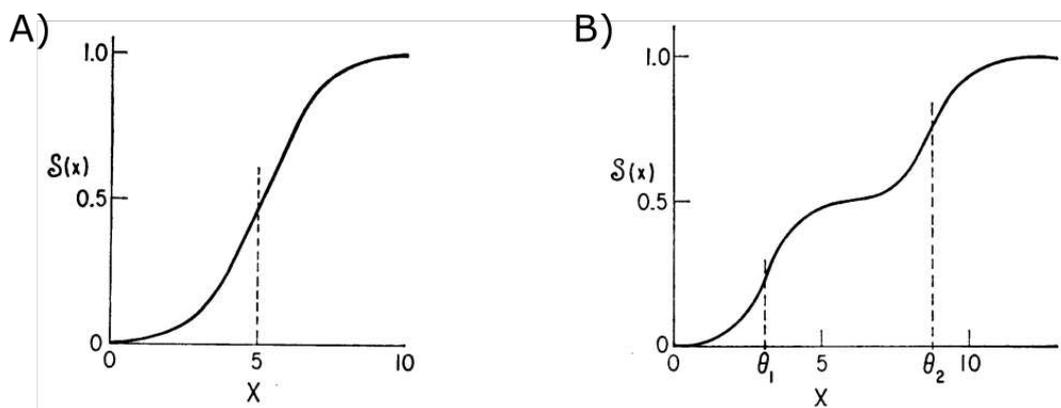


Fig. 28 Dynamique d'activation sigmoïdale. L'axe horizontal représente le potentiel de membrane d'une population neuronale et l'axe vertical, son taux de décharge. La dynamique sigmoïdale (le seuil, indiqué en pointillé sur axe X, et la pente) reflète la distribution (moyenne et dispersion) des seuils d'excitabilité des neurones dans la population. A) Distribution monomodale, mode=5. B) Distribution bimodale, modes= $\{\theta_1, \theta_2\}$ . Adapté de (Wilson and Cowan, 1972).

Le modèle global se construit alors de manière hiérarchique. En fonction de son architecture anatomique, une région peut être modélisée par une ou plusieurs populations neuronales. La modélisation des régions corticales reflète la structure laminaire du cortex et fait interagir des populations excitatrices et inhibitrices (Fig. 29). En suivant le même principe, des structures sous-corticales peuvent aussi être incluses dans le modèle global (A.II.2. ). Le couplage entre populations s'effectue en tenant compte des délais de propagation axonaux et en affectant des poids spécifiques aux connexions intrinsèques (entre populations d'une même région) et extrinsèques (entre populations de régions différentes).

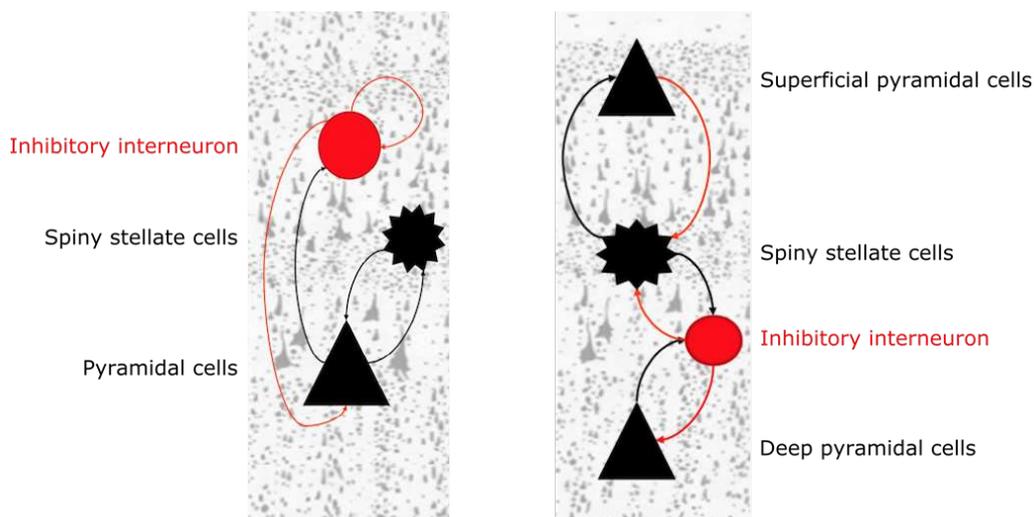


Fig. 29 Modèles de colonne corticale. Gauche : La région est modélisée par l'interaction entre 2 populations excitatrices (noir), les cellules pyramidales et les interneurones étoilés (spiny stellate cells), et une population inhibitrice (rouge) d'interneurones. Droite : les cellules pyramidales sont séparées en 2 sous-populations en fonction de la couche de cortex, superficielle ou profonde, à laquelle elles appartiennent. Adapté de (Moran et al., 2013).

#### II.4.1.b. Modèles de champ moyen et masse neurale

Pour simplifier l'implémentation et l'intégration numérique des modèles, la théorie du champ moyen permet de caractériser l'activité d'ensemble d'une population par une densité de probabilité sur ses variables d'état, par exemple son potentiel de membrane (Partie I.II.3.1. ). Un modèle dont la dynamique globale est définie à partir des interactions entre les activités d'ensemble de ses populations est un *modèle de champ moyen*. Chaque densité peut de plus être approximée en ne conservant que ses premiers moments (Partie I.II.3.2. ). Lorsque la densité est réduite à son premier moment (la moyenne), on parle de *modèle de masse neurale* : toute la masse de la distribution se retrouve concentrée à la valeur moyenne (distribution de Dirac).

Les effets exercés par la dynamique des modes supérieurs sur l'activité globale sont alors perdus, comme par exemple l'influence de la dispersion (2<sup>ème</sup> mode) de l'activité d'une population sur l'activité moyenne (1<sup>er</sup> mode) d'une autre (ou de la même) population. Les modèles de masse neurale semblent donc présenter *a priori* une gamme de dynamique neuronale plus restreinte que les modèles de champ moyen. Dans un contexte empirique d'ajustement de modèle à des observations, il est possible de comparer formellement ces 2 approches et d'estimer l'implication de la dispersion des états neuronaux dans la dynamique globale (Marreiros et al., 2010).

La dynamique de dispersion dépend de la linéarité du modèle (si le modèle est linéaire,  $\partial_x f = 0 \Rightarrow \dot{\Sigma} = 0$  dans Éq. 6). Pour les modèles par convolution, la non-linéarité introduite par l'opérateur sigmoïde est faible ( $x \equiv V, f = \sigma(V)$  et  $\partial_x f \approx 0$ ) et la dispersion change peu. Pour les modèles par conductance, la non-linéarité est en revanche beaucoup plus forte ( $\partial_x f \neq 0$ ) en raison des interactions (multiplicatives) entre le potentiel de membrane et les conductances. La différence de traitement d'un modèle en champ moyen *versus* en masse neurale concerne donc essentiellement les modèles par conductance (Moran et al., 2013).

#### II.4.2. Modèles d'oscillateurs

Ces modèles de masse neurale sont en général relativement plus simples dans leur description que les modèles biophysiques. Ils sont particulièrement bien adaptés aux modèles de cerveau entier dont la structure globale de connectivité (nœuds et arêtes du graphe) repose sur une

parcellisation et une tractographie moyenne entre les parcelles. Le nombre de paramètres et d'équations limités facilite alors l'analyse non-linéaire de leur dynamique (localisation des points d'équilibre, étude de leur stabilité, présence de bifurcation).

Un oscillateur est caractérisé par sa fréquence propre  $\omega$  et la phase instantanée  $\theta$  de l'oscillation. Une force de couplage peut être définie entre 2 oscillateurs à partir de leur différence de phase instantanée. Cette perturbation induit des décalages de phase dans chacun des oscillateurs et mène à des périodes de synchronisation.

Dans un modèle de Kuramoto,  $N$  oscillateurs sont couplés 2 à 2 par une force globale  $K$  :

$$\dot{\theta}_n = \omega_n + \frac{K}{N} \sum_{m=1}^N \sin(\theta_m - \theta_n), \quad n = 1, \dots, N$$

La moyenne des phases  $\theta_n$  des oscillateurs définit le degré général de synchronicité entre les oscillateurs du système. Sans couplage ( $K = 0$ ), les oscillateurs sont indépendants, il n'y a pas de synchronisation. En augmentant la force de couplage  $K$ , les phases des oscillateurs ont tendance à s'aligner et à augmenter la synchronisation. Lorsque les oscillateurs sont faiblement couplés entre eux et que les perturbations externes sont faibles comparées au rythme de leur fréquence propre, la dynamique de ces modèles est alors très proche de celle de modèles de populations neuronales, comme par exemple le modèle d'interaction entre populations excitatrices et inhibitrices de Wilson et Cowan. Ce type de modèles peut alors intégrer des profils de connectivité cérébrale réalistes, et prendre en compte des délais de propagation (axonaux) et des forces de couplage adaptés entre les oscillateurs.

Un délai de propagation  $\alpha_{mn}$  peut être spécifié entre deux oscillateurs  $m$  et  $n$  en modifiant leur décalage de phase :  $(\theta_m - \theta_n) \Rightarrow (\theta_m - \theta_n - \alpha_{mn})$ . Ce délai peut être intégré à un effet de couplage (dont la force décroît par exemple en fonction de la distance) sous la forme d'un noyau spatial général  $W(m, n)$  :

$$\dot{\theta}_n = \omega_n + \frac{K}{N} \sum_{m=1}^N W(m, n) \sin(\theta_m - \theta_n), \quad n = 1, \dots, N$$

Ce type de modèle permet par exemple de modéliser l'émergence de *traveling waves* (Fig. 30), une synchronisation locale de l'activité (oscillations) qui se propage spatialement de façon ondulatoire, un phénomène observé à travers de nombreuses conditions expérimentales (Rubino et al., 2006; Zhang et al., 2018; Muller et al., 2018).

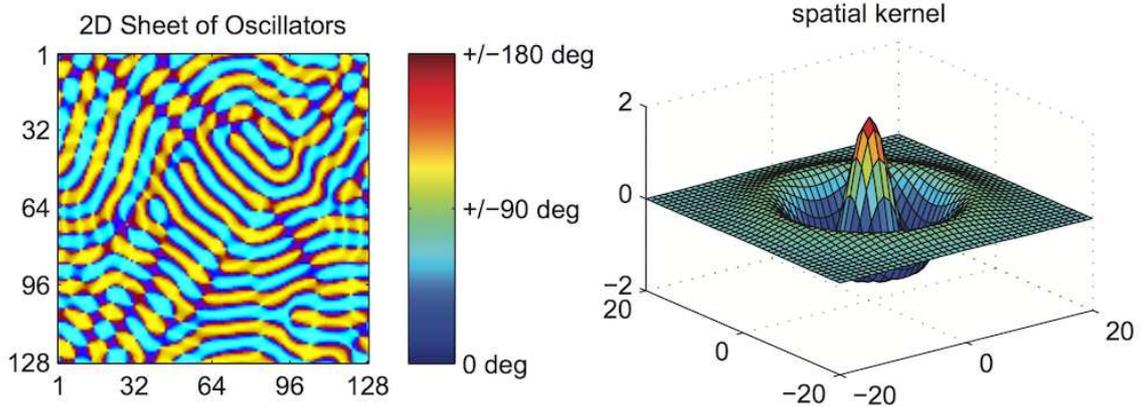


Fig. 30 Modèle de Kuramoto en 2D. Gauche : organisation spatiale de la synchronisation de phase entre les (128x128) oscillateurs. Droite : Noyau spatial utilisé pour coupler les oscillateurs entre eux. (Breakspear et al., 2010).

Pour construire un modèle de cerveau entier, une approche devenue classique est d'utiliser un schéma de parcellisation du cortex, de placer un oscillateur à chaque parcelle (nœud) et de coupler les oscillateurs entre eux en fonction des données de connectivité anatomique structurale. Cette approche (Fig. 31A) est un bon compromis entre réalisme (chaque région corticale est prise en compte par un oscillateur dans le modèle global) et complexité (un nombre d'oscillateurs restreint permettant de calculer la dynamique d'ensemble). Deco et al. (2017) utilisent cette approche pour reproduire la dynamique de l'activité de repos enregistrée en IRMf pendant 22 minutes chez 24 participants. Cette activité est résumée par une mesure de connectivité fonctionnelle (FC) moyenne et une mesure de connectivité fonctionnelle dynamique (FCD) estimée sur des fenêtres glissantes de 1 minute. L'analyse de stabilité de cette FCD met en évidence que l'activité globale de repos (FC) est en fait soutenue par un ensemble de sous-réseaux s'activant de manière transitoire (métastabilité). Pour modéliser à la fois la FC et la stabilité de la FCD, les auteurs utilisent des oscillateurs de Hopf sur une parcellisation formée de 68 régions (Fig. 31A). Suivant la valeur de son paramètre de bifurcation,  $a$ , un modèle de Hopf (non couplé) génère un signal bruité ( $a < 0$ ), oscillatoire ( $a > 0$ ) ou intermédiaire (superposition de bruit et d'oscillations,  $a \sim 0$ ).

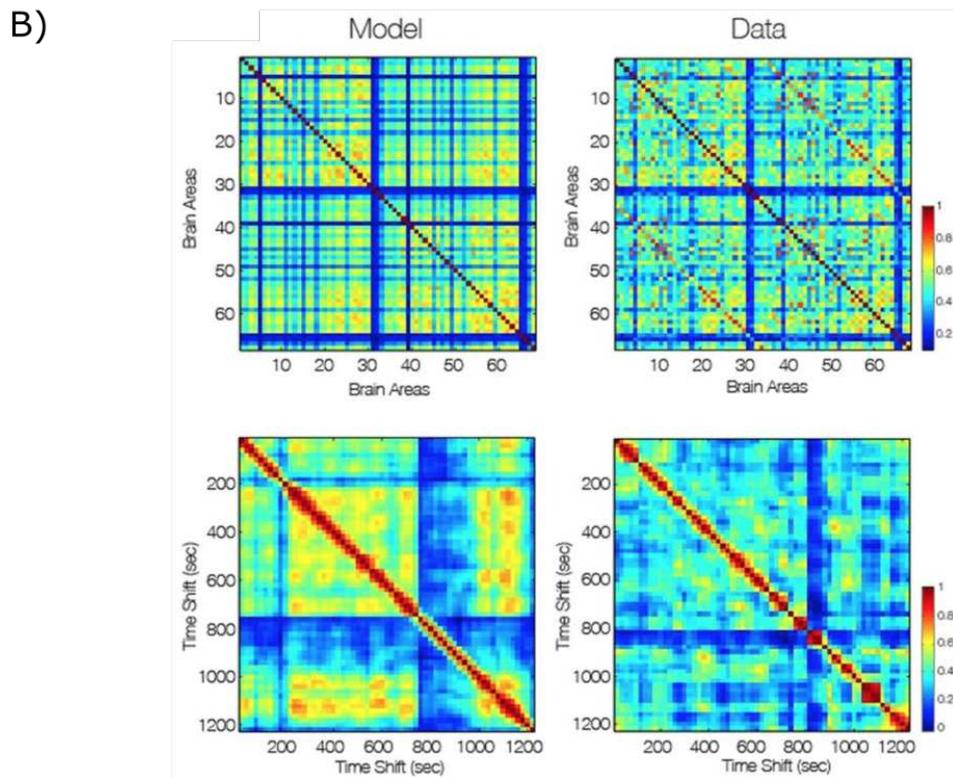
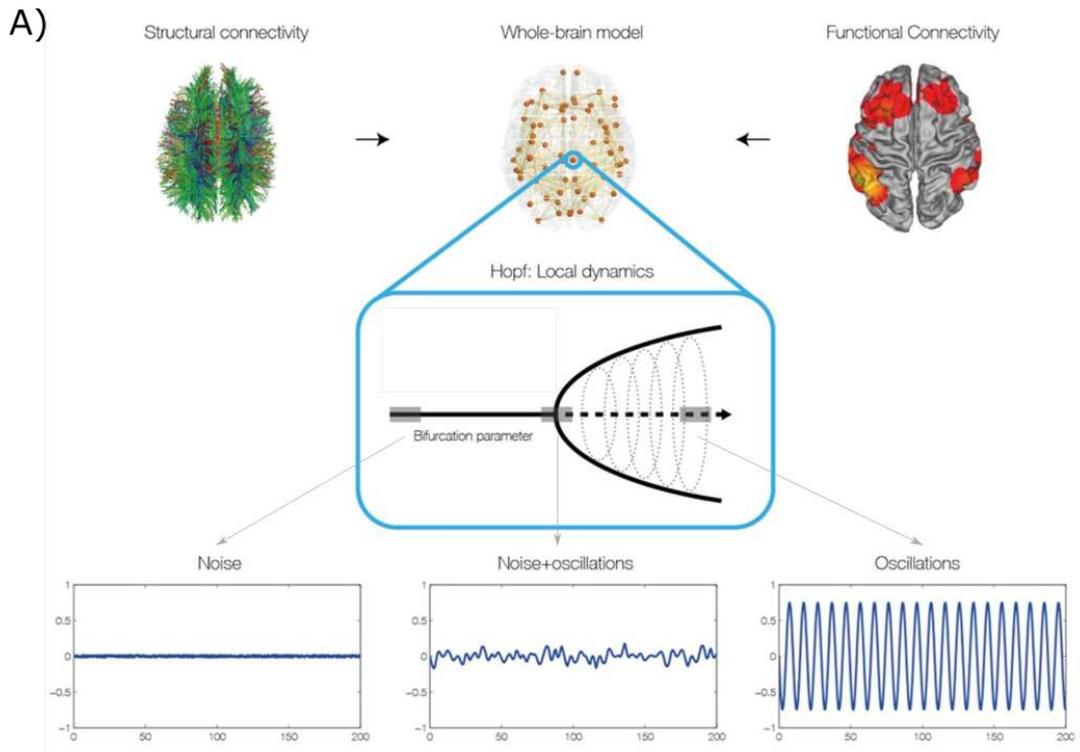


Fig. 31 Modélisation de l'activité de repos en IRMf. A) La structure du modèle global repose sur une parcellisation du cortex et les données de connectivité structurelle (obtenue par IRMd). Un oscillateur est placé dans chaque parcelle et sa fréquence propre déterminée grâce aux données de connectivité fonctionnelle (obtenue par IRMf). Le paramètre de bifurcation, à estimer, détermine la dynamique de l'équilibre. B) Connectivité fonctionnelle globale (ligne du haut) et dynamique (ligne du bas) prédite par le modèle (colonne de gauche) et observée (colonne de droite). (Deco et al., 2017).

L'ajustement du modèle global aux caractéristiques spectrales du signal IRMf se fait en optimisant un paramètre de couplage général,  $G$ , et les régimes propres à chaque oscillateur,  $\alpha_i$ . Les FC et FCD prédites sont alors très proches de celles observées (Fig. 31B). Parmi les 68 régions, 8 régions (3 dans l'hémisphère droit et 5 dans l'hémisphère gauche) identifiées par un régime optimal proche de la bifurcation ( $\alpha \sim 0$ ) sont alors considérées comme essentielles pour effectuer les transitions entre les différents patterns de connectivité fonctionnelle (activité des sous-réseaux).

#### II.4.3. Couplage par champ neural

Dans cette section, l'état d'une population neuronale est assimilé à son potentiel de membrane,  $V$ . Jusqu'à présent, les populations neuronales décrites ont été considérées avec une seule dimension temporelle et sans dimension spatiale, réduite à un point de l'espace :  $V \equiv V(t)$ . Dans un modèle de champ neural, une population neuronale présente une extension spatiale :  $V \equiv V(x, t)$  avec  $x \in \mathbb{R}^3$ , un point de l'espace. Le calcul du potentiel membranaire d'une population donnée se fait alors en intégrant spatialement l'ensemble des contributions des populations couplées à cette population.

Un formalisme mathématique possible, adapté de (Pinotsis et al., 2012), est le suivant :

$$\text{Sans dimension spatiale : } \quad \dot{V} = -BV + F(V) + G(U)$$

$$\begin{aligned} \text{Avec dimension spatiale} \\ \text{(champ neural) :} \quad \dot{V} = -BV + D \otimes (F \circ V) + G \circ U \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{avec} \quad D \otimes Q &= \iint D(x, x', t - t') \cdot Q(x', t') dt' dx' \\ d_{ij}(x, x', t - t') &= \kappa_{ij}(x, x') \cdot \delta((t - t') - v_{ij}|x - x'|) \end{aligned}$$

Cette formulation très générale s'applique aussi bien au cas d'une seule population (couplée à elle-même) qu'à celui de plusieurs populations (et alors,  $V$  est un vecteur). L'évolution de  $V$  (II.2.1.) implique 3 termes : une tendance à retourner au potentiel d'équilibre ( $-BV$ ), l'activité présynaptique des populations afférentes ( $F$  est la fonction sigmoïde), et une stimulation externe ( $G$  et  $U$ ). Dans le cas du champ neural, l'activité présynaptique se calcule par convolution avec un noyau spatio-temporel  $D$  : l'activité du point  $x'$  de la population  $j$  à

l'instant  $t'$  exerce son influence au point  $x$  de la population  $i$  à l'instant  $t = t' + v_{ij}|x - x'|$ ,  $v_{ij}$  étant l'inverse de la vitesse de propagation (axonale) de la population  $j$  à la population  $i$ , avec la force de couplage  $\kappa_{ij}(x, x')$ . Un des intérêts de cette formulation est de pouvoir paramétrer explicitement les différents couplages (local à courte distance et global à longue distance) et tester différents profils de connectivité.

Concernant la modélisation d'une seule colonne corticale (avec 3 populations neuronales), un exemple de force de couplage est une fonction décroissante de la distance qui privilégie les connexions courte distance :  $\kappa_{ij}(x, x') = \alpha_{ij}e^{-c_{ij}|x-x'|}$  (Pinotsis et al., 2012) où  $\alpha_{ij}$  est le couplage maximal ( $x = x'$ ) et  $c_{ij}$  l'extension spatiale relative des populations. L'introduction de ces interactions latérales intracorticales a des effets mesurables dans le domaine spectral, comme par exemple l'apparition de la réponse physiologique dans la bande de fréquence alpha, autour de 8 Hz (Fig. 32).

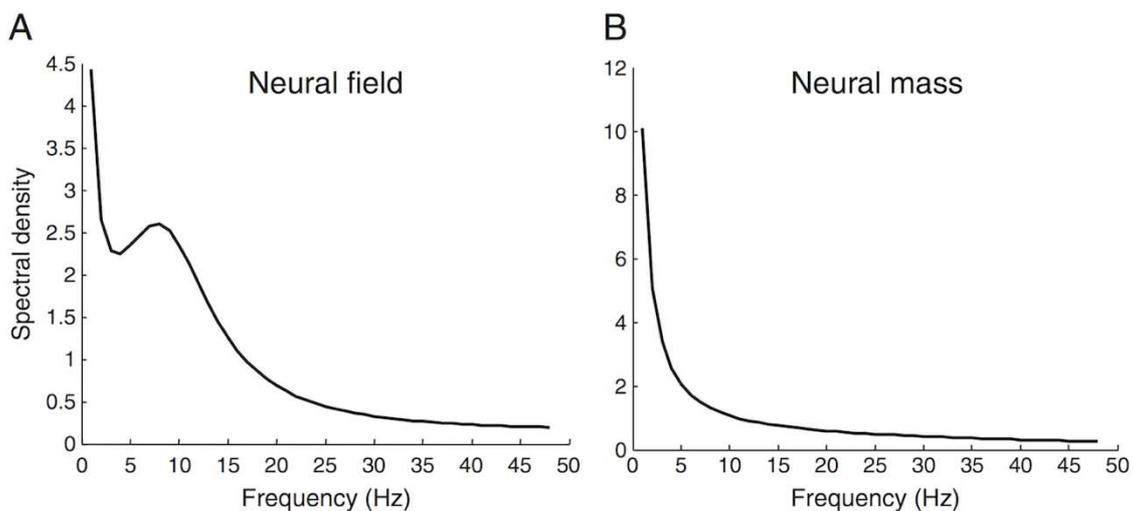


Fig. 32 Réponse spectrale d'une colonne corticale. La colonne est modélisée par l'interaction de 3 populations neuronales. Elle est soumise à une stimulation externe reproduisant les conditions de l'état de repos (perturbations aléatoires). A) Modélisation avec un modèle de champ neural. B) Modélisation avec un modèle de masse neuronale. (Pinotsis et al., 2012).

Grâce à des procédures de sélection de modèle, il est possible d'estimer l'extension spatiale d'une population. Pinotsis et al. (2013) ont ainsi mis en évidence une corrélation entre la taille des colonnes corticales et la fréquence des oscillations observées dans le cortex visuel.

## II.5. Ajustement aux données

### II.5.1. Du modèle vers la modalité d'observation

Les modèles neuronaux évoqués jusqu'ici ont décrit l'activité cérébrale à différentes échelles spatiales : celle du neurone individuel, d'une population de neurones, d'une colonne corticale et du cerveau entier.

Il est possible de comparer directement les prédictions d'un modèle à des observations expérimentales dans différents contextes. Chez certains animaux par exemple, le potentiel membranaire décrit par un modèle microscopique de neurone individuel est directement accessible grâce à des enregistrements intra- et extra-cellulaires ((Destexhe et al., 2003) et Fig. 18B). Le modèle de Hodgkin-Huxley (Hodgkin and Huxley, 1952), et l'estimation précise des paramètres cinétiques des différents canaux ioniques, a par exemple été développé de cette façon.

Chez l'homme, plusieurs modalités d'observation sont utilisées expérimentalement (Fig. 33). Elles reflètent indirectement l'activité neuronale générée par les modèles sous la forme d'une intégration spatiale. L'opération qui consiste alors à transformer l'activité neuronale modélisée en activité observable s'appelle le *modèle direct*.

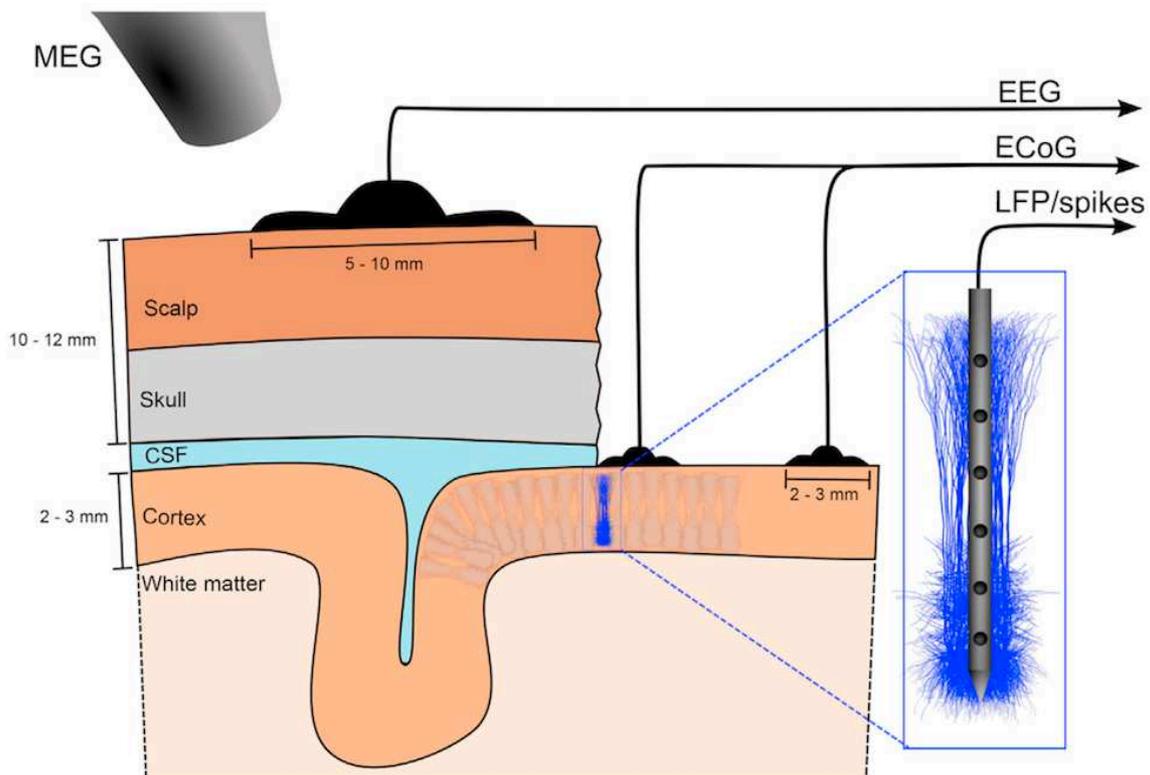


Fig. 33 Modalités d'imagerie. Les modèles neuronaux sont utilisés pour simuler l'activité cérébrale observée à différentes échelles spatio-temporelles. Invasives, les électrodes intra-corticales et les grilles d'électrodes posées à la surface du cortex (ECoG) enregistrent des potentiels d'action (spikes) et de champ local (LFP) à une résolution spatiale submillimétrique. La propagation de cette activité électrique est mesurée de manière non invasive à la surface du scalp (EEG), ou à proximité (MEG), à une résolution spatiale de l'ordre du centimètre. (Einevoll et al., 2019).

Un exemple est celui de la modélisation d'une colonne corticale par 3 populations neuronales (neurones pyramidaux, interneurons excitateurs et inhibiteurs). Même si chacune des 3 populations est indispensable à la dynamique d'ensemble de la colonne pour rendre compte des interactions entre excitation et inhibition, la principale source d'activité électrique détectable à distance est l'activité postsynaptique pyramidale, en raison de l'alignement géométrique des dendrites qui permet un effet additif du champ électrique. Du fait de leur localisation intracérébrale, les électrodes utilisées en SEEG et en potentiel de champ local (LFP) enregistrent une quantité directement proportionnelle à l'activité électrique pyramidale locale. En revanche, pour des capteurs plus éloignés (ECoG, EEG, MEG), le modèle direct consiste à modéliser la propagation (et les déformations) des champs électromagnétiques. Sa résolution mathématique repose sur les équations de Maxwell en régime quasi-statique et la méthode des éléments frontières, *boundary element method* (BEM), dans laquelle chaque compartiment traversé (cortex, liquide cébrospinal, os crânien, scalp) est caractérisé par une géométrie, extraite de l'IRM anatomique, et une conductivité électrique homogène

(Gramfort et al., 2011). Cette étape s'applique de manière similaire aux autres types de modèles, comme les modèles de champ neural ou d'oscillateurs (Sanz-Leon et al., 2015; Lee et al., 2019).

En MEG et en EEG, une alternative intéressante est de reconstruire au préalable l'activité corticale à partir des enregistrements de surface (*modèle inverse*, réciproque du modèle direct). L'activité corticale reconstruite peut alors être directement comparée à celle générée par le modèle neuronal (Finger et al., 2016).

En IRMf, le modèle direct consiste à définir le couplage neurovasculaire entre l'activité neuronale et les variations de concentration d'oxygène dans le sang, reflétées par le signal BOLD (*blood oxygen level dependant*) : c'est la réponse hémodynamique. Contrairement à l'activité électrique, dont la propagation est instantanée et relativement bien connue, la réponse hémodynamique dure plusieurs secondes et différentes fonctions ont été proposées (Sanz-Leon et al., 2015).

L'acquisition simultanée multimodale est aussi pratiquée pour profiter de la complémentarité des techniques d'imagerie. L'EEG sous IRMf permet par exemple de mettre en évidence des corrélations entre la puissance du signal électrique émis dans certaines bandes de fréquence (la haute résolution temporelle fournit des estimations spectrales précises) et l'activité métabolique (estimée avec une haute résolution spatiale). Pour expliquer ces corrélations, il est possible de définir un modèle neuronal sous-jacent commun aux 2 modalités, augmenté ensuite d'un modèle direct (*modèle d'observation*) spécifique à chaque modalité (Fig. 34). On parle de fusion de modalités (Valdes-Sosa et al., 2009). L'estimation des paramètres neuronaux du modèle se fait alors en utilisant de manière simultanée et équivalente les 2 modalités, chacune apportant des contraintes spécifiques et complémentaires, permettant ainsi de réduire l'incertitude des estimations. Cette approche permet également de tester des hypothèses spécifiques à une modalité. Dans le cas de l'EEG sous IRMf, plusieurs modèles de couplage neurovasculaire peuvent être comparés afin d'estimer les contributions respectives des différentes populations neuronales au signal BOLD, le signal EEG servant à apporter de l'évidence en faveur de l'une ou l'autre des hypothèses (Friston et al., 2017).

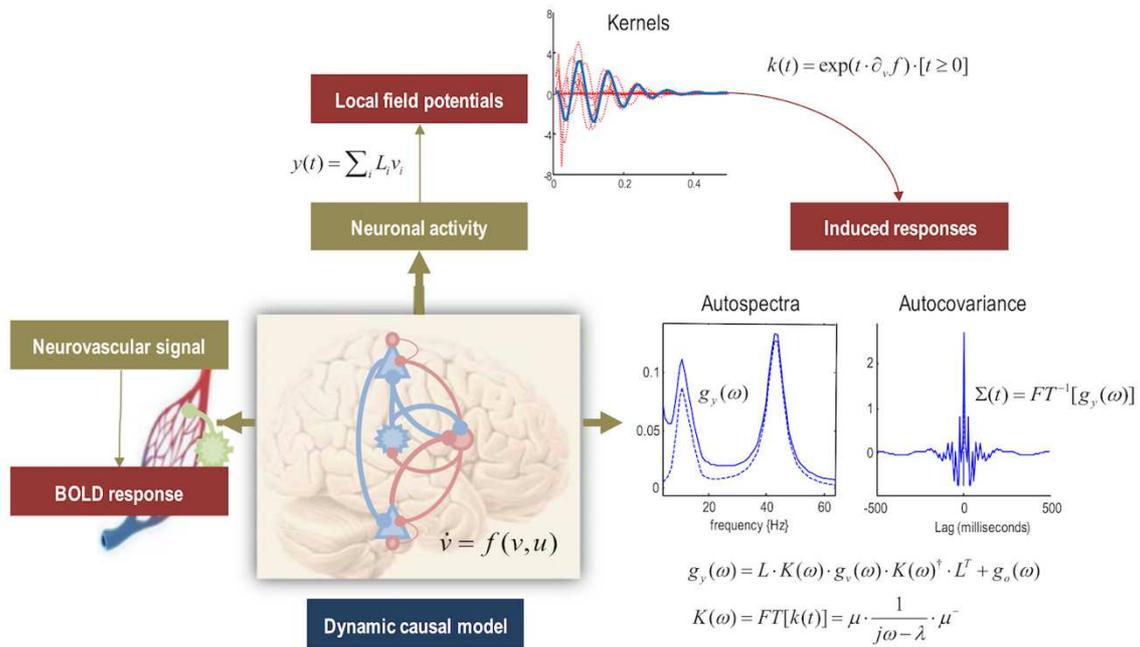


Fig. 34 Modélisation multimodale. L'activité du modèle neuronal (Dynamic causal model), définie par une dynamique  $\dot{v} = f(v, u)$ , est transformée par un modèle direct (modèle d'observation) spécifique qui dépend de la modalité d'observation : réponse BOLD (IRMf) et réponse électrophysiologique (LFP). En IRMf, le modèle direct reflète le couplage neurovasculaire et nécessite la résolution d'équations différentielles. La propagation de l'activité électrique étant instantanée, le modèle direct utilisé en électrophysiologie (LFP, MEG, EEG) dans le domaine temporel (pour la modélisation des potentiels évoqués) est une combinaison linéaire des états du modèle. Dans le domaine fréquentiel, le modèle d'observation caractérise la réponse spectrale du modèle (autospectre, densité spectrale croisée, cohérence, délai de phase) sous la forme d'une fonction de transfert, complexe, calculée autour d'un point d'équilibre fixe (hypothèse de linéarité locale). (Friston et al., 2017).

### II.5.2. Prédiction de l'activité d'un modèle

La spécification d'un modèle peut se résumer aux 2 équations :

$$\dot{x} = f(x, \theta, u)$$

$$h = g(x, \theta)$$

La première équation décrit la dynamique (non-linéaire) neuronale du modèle par une équation différentielle (multidimensionnelle) qui spécifie l'évolution temporelle de l'état global du système,  $x \equiv x(t)$ , en fonction de l'ensemble de ses paramètres,  $\theta$ , et de perturbations (stimulations),  $u \equiv u(t)$ . La seconde équation correspond à une fonction d'observation : la réponse générale du système,  $h \equiv h(t)$ , est la prédiction du modèle, directement comparable aux observations expérimentales.

Ces 2 équations servent de modèle générateur complet à un ensemble d'observations, en régime transitoire et permanent, dans le domaine temporel et fréquentiel. L'activité à estimer est la réponse du système, initialement placé à l'équilibre, aux perturbations. Les

perturbations utilisées dépendent du type d'activité à modéliser. Pour un potentiel évoqué, la stimulation est brève (impulsion) alors que pour une activité de plus longue durée, comme une activité de repos, elle est représentée par un bruit caractérisé.

Une méthode directe pour calculer l'activité du modèle consiste à résoudre explicitement l'équation différentielle  $\dot{x} = f(x, \theta, u)$ , puis à appliquer la fonction d'observation. Cette méthode est particulièrement adaptée à la modélisation d'activités transitoires de courte durée, comme les potentiels évoqués (quelques centaines de millisecondes). Pour l'étude de régimes permanents de plus longue durée (régime stationnaire ou *steady state*), comme l'activité de repos, cette technique peut rapidement nécessiter un temps de calcul important, surtout si l'intégration doit être répétée, comme dans une procédure itérative d'optimisation de paramètres (Lemaréchal et al., 2018).

Une alternative consiste alors à considérer le système dans une position d'équilibre et à caractériser la dynamique de cet équilibre par sa réponse à de faibles perturbations, dans le domaine fréquentiel. Pour cela, la dynamique du modèle est linéarisée autour du point d'équilibre  $x_0 = 0$ ,  $f(x_0, \theta, u) = 0$  :

$$\dot{x} = f(x, \theta, u) = f(x_0, \theta, u) + \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{x=x_0} \cdot x = A \cdot x$$

où  $A$  est la matrice jacobienne de  $f(x, \theta, u)$  évaluée en  $x_0$ . Le système peut alors être caractérisé par sa fonction de transfert  $H(s)$  de l'espace complexe sous la forme :

$$H(s) = \frac{\prod(s - z_m)}{\prod(s - p_n)}$$

où les zéros  $z_i$  et les pôles  $p_j$  s'expriment en fonction des paramètres neurophysiologiques  $\theta$  et des entrées  $u(t)$  du système. La sortie spectrale du système est donnée par :

$$g(w) = |H(jw)|^2, \quad \text{avec } j^2 = -1$$

Les pôles  $p_n$  sont des singularités de la fonction de transfert (elle tend vers l'infini) et sont associés à une superposition de modes dans le domaine temporel. La réponse impulsionnelle de chaque mode est oscillatoire :

$$p_n = \alpha_n + j\omega_n \Rightarrow e^{\alpha_n t} \sin(\omega_n t + \varphi)$$

Le point fixe est stable (retour à l'équilibre après une légère perturbation) si la partie réelle des pôles  $\alpha_n$  est strictement négative (l'oscillation est atténuée quand  $t \rightarrow \infty$ ). Dans ces conditions de stabilité, la réponse du système est décrite par la dynamique du point d'équilibre, définie dans le domaine fréquentiel.

Cette approche a été détaillée dans le contexte des modèles (biophysiques) de masse neurale proposés par la boîte à outils SPM. La réponse spectrale d'une colonne corticale constituée de 3 sous-populations et enregistrée en LFP a été évaluée (Moran et al., 2007), et en particulier sa sensibilité (localisation des pôles) aux paramètres du modèle neuronal (efficacité et constantes de temps synaptiques, forces des connexions entre sous-populations, gain de la fonction sigmoïde). Tant que les paramètres neuronaux gardent des valeurs physiologiques réalistes, le système reste à proximité du point fixe (stable) et ne passe pas par une transition de phase (absence de bifurcation). Accompagné d'une fonction de vraisemblance et d'une distribution *a priori* de ses paramètres, le modèle est ajustable à des observations empiriques et des différences de réponses spectrales observées entre conditions expérimentales peuvent alors s'interpréter directement en termes de paramètres neurophysiologiques (Moran et al., 2008).

Ce formalisme a ensuite été étendu à un modèle global de cerveau entier, formé par l'interaction entre plusieurs colonnes corticales et enregistré en EEG. La fonction de transfert générale se calcule à partir des fonctions de transfert de noyaux élémentaires :

$$\kappa_i^k(\tau, \theta) = \frac{\partial s_i(t)}{\partial u_k(t - \tau)}$$

Ces noyaux expriment comment la mesure  $s_i$  enregistrée par le  $i^{\text{ème}}$  capteur EEG, varie en fonction d'une entrée  $u_k$  (retardée de  $\tau$ ) dans la  $k^{\text{ème}}$  population du modèle. Cette formulation permet au modèle de générer des prédictions de densité spectrale croisée<sup>1</sup>,  $g_{ij}(\omega, \theta) \in \mathbb{C}$ , entre 2 capteurs  $i$  et  $j$ . Cette quantité complexe permet alors de dériver le spectre croisé (Moran et al., 2009), la cohérence et le délai de phase associé (Friston et al., 2012) :

<i>Densité spectrale croisée :</i>	$g_{ij}(\omega, \theta)$	$\in \mathbb{C}$
<i>Spectre croisé :</i>	$ g_{ij}(\omega, \theta) ^2$	$\in \mathbb{R}$
<i>Cohérence :</i>	$\frac{ g_{ij}(\omega, \theta) ^2}{g_{ii}(\omega, \theta)g_{jj}(\omega, \theta)}$	$\in \mathbb{R}$
<i>Délai de phase :</i>	$\arg(g_{ij}(\omega, \theta))$	$\in [0, 2\pi]$

<sup>1</sup> La densité spectrale croisée entre les signaux  $s_i(t)$  et  $s_j(t)$  est la transformée de Fourier de la corrélation croisée :

$$g_{ij}(\omega, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{ij}(t, \theta) e^{-j\omega t} dt = \int_{-\infty}^{\infty} \left[ \int_{-\infty}^{\infty} s_i(\tau, \theta) s_j(\tau + t, \theta) d\tau \right] e^{-j\omega t} dt$$

Comme précédemment, les paramètres neuronaux du modèle peuvent être estimés pour ajuster au mieux les prédictions du modèle à des observations expérimentales (Fig. 35). A partir de simulations, Friston et al. (2012) montrent ainsi comment l'utilisation d'une densité spectrale complexe, comparée à celle de son unique module ne prenant pas en compte le délai de phase (Moran et al., 2009), permet en particulier une meilleure estimation des délais de conduction axonaux entre régions.

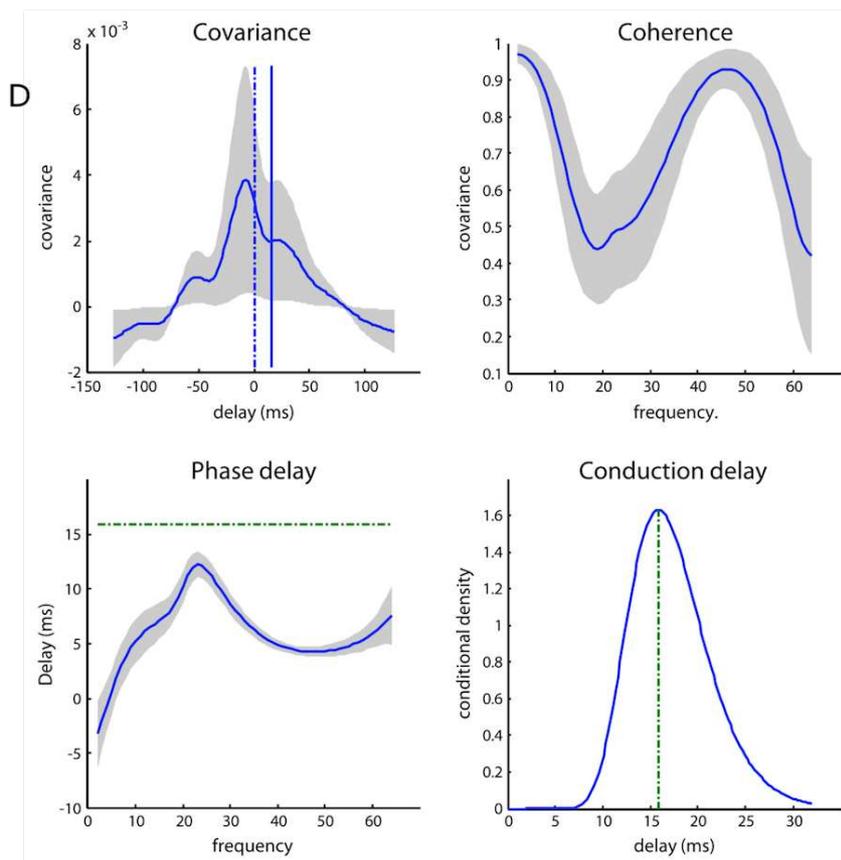
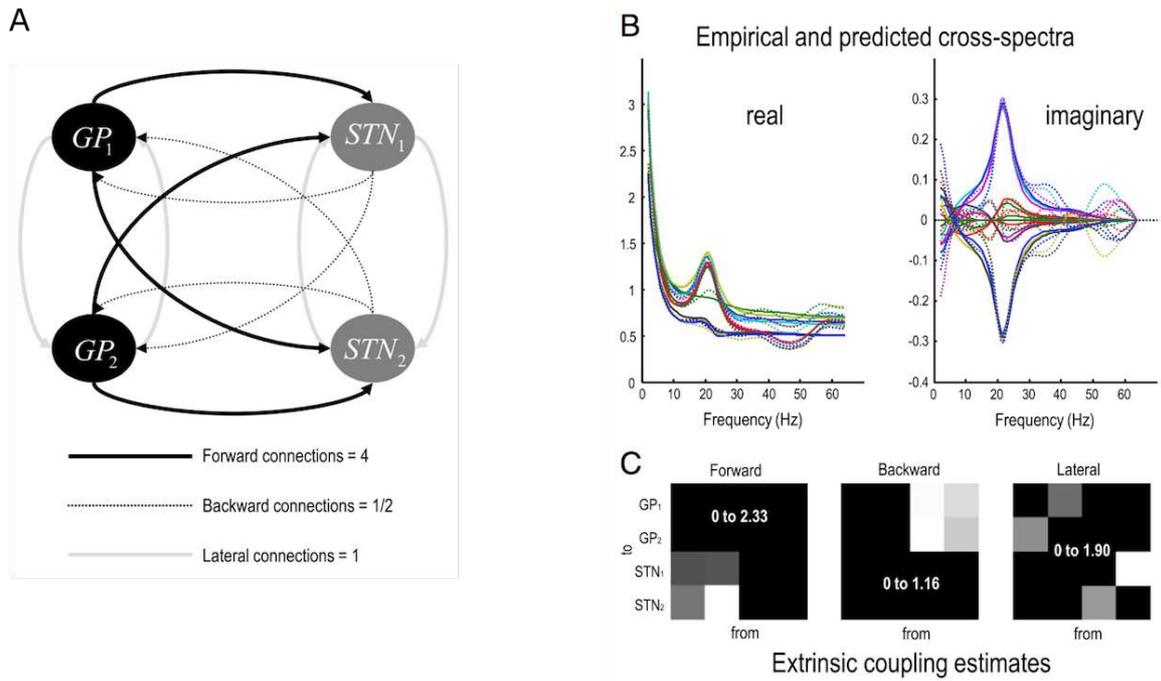


Fig. 35 Estimation de la densité spectrale croisée. A) Le modèle neuronal est formé à partir des régions bilatérales du globus pallidus (GP) et du noyau sous-thalamique (STN). B) Comparaison entre observations (lignes pointillées) et prédictions (lignes pleines) des parties réelles et imaginaires des densités spectrales croisées. C) Estimation de la force des différentes connexions du modèle. D) Estimation des différentes mesures spectrales et du délai de conduction axonale entre GP<sub>1</sub> et STN<sub>2</sub>. (Friston et al., 2012).

Enfin, il est important de rappeler que ces outils restent avant tout des *modèles* au sens où la validité des paramètres estimés dépend avant tout de la validité du modèle générateur utilisé et de la définition des mécanismes qu'il implémente. Pour illustrer cet aspect, et synthétiser aussi d'une certaine manière la plupart des concepts présentés jusqu'ici, nous allons décrire, au travers des aspects méthodologiques, l'approche originale développée dans une étude récente (Friston et al., 2017). Un sujet sain est enregistré en IRMf pendant une stimulation visuelle pendant laquelle des points s'éloignent du centre de l'écran. Dans la condition *attention*, le sujet doit détecter les changements de vitesse de déplacement des points. Dans la condition *no attention*, le sujet regarde passivement. Pour modéliser les données recueillies pendant ce paradigme, et en particulier une différence entre les conditions *attention* et *no attention*, 3 régions ont été sélectionnées : V1 pour l'entrée du stimulus visuel, V5 pour la détection du mouvement et le champ oculaire frontal (*frontal eye field, FEF*) pour l'effet de l'attention. Chacune de ces 3 régions a été modélisée par une colonne corticale constituée de 4 sous-populations excitatrices et inhibitrices pour former un modèle biophysique global de masse neurale (Fig. 36A). Dans ce modèle, la différence entre les 2 conditions (l'effet de l'attention) est représentée par une modulation (indiquée en rouge sur la figure) de l'inhibition intrinsèque dans les populations pyramidales (superficielles et profondes) de V5. Les paramètres neuronaux du modèle, dont la modulation, sont estimés par ajustement aux observations d'IRMf (Fig. 36B.1). Le modèle estimé est ensuite utilisé avec un modèle direct de type LFP afin de générer les réponses électrophysiologiques associées, pour chaque région, dans le domaine temporel (Fig. 36B.2) et le domaine fréquentiel (Fig. 36B.3). Cette simulation permet de mettre en évidence, au niveau physiologique, les effets de l'attention dans V5 qui se manifestent par une baisse de l'activité alpha (10 Hz) accompagnée d'une augmentation de l'activité gamma (45 Hz).

En retrouvant ces effets de l'attention, déjà connus par ailleurs, cette étude confirme donc, d'une certaine façon, la validité (et le caractère généralisable) du modèle neuronal utilisé.

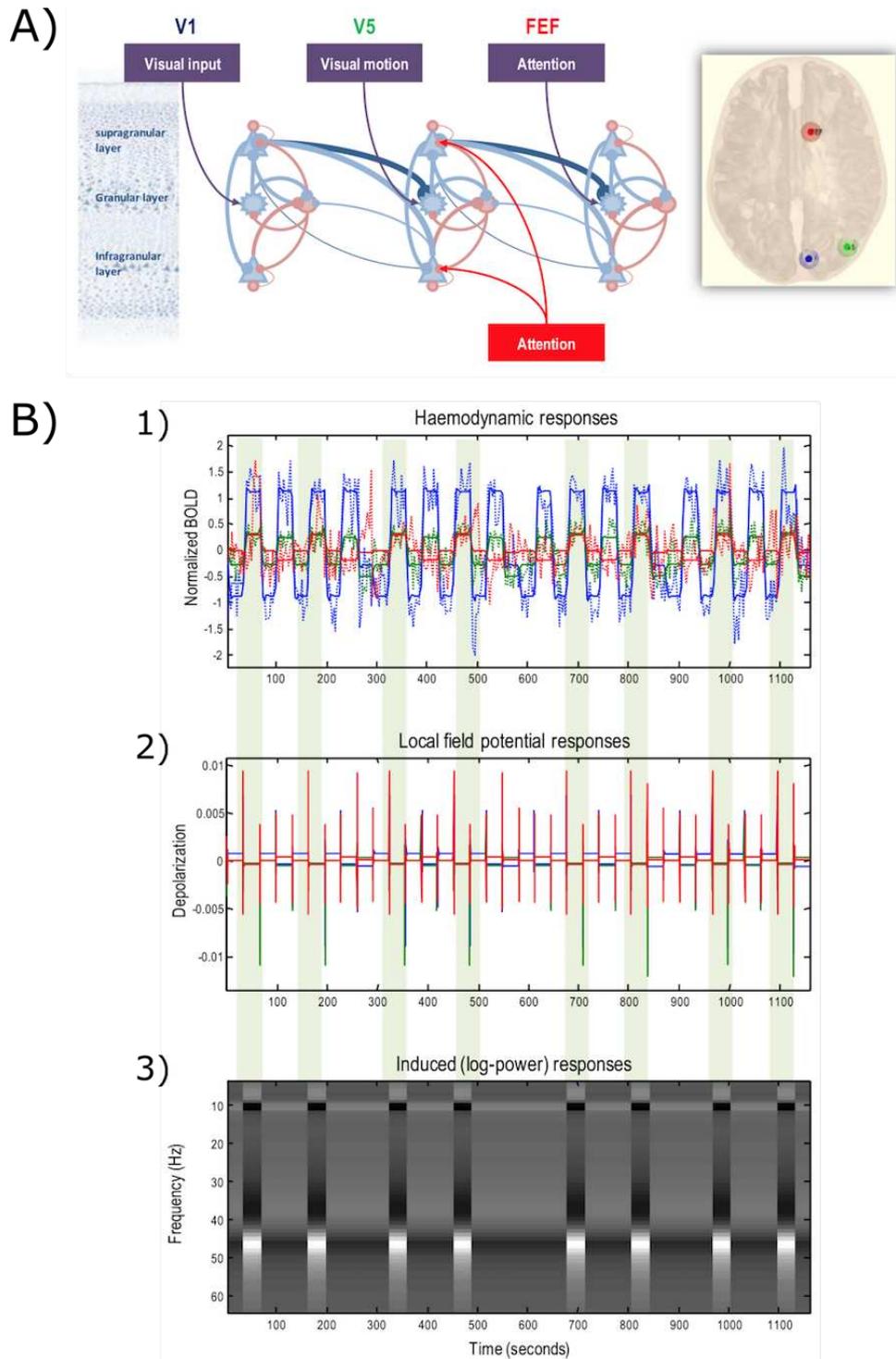


Fig. 36 Modélisation multimodale d'une tâche visuelle de détection de mouvement. A) Le modèle de masse neurale est constitué de 3 populations (V1, V5 et FEF). Chaque population est modélisée par 4 sous-populations excitatrices (bleu) et une sous-population inhibitrice (rouge). B) Les blocs d'attention sont indiqués par les bandes vertes. 1) Réponses hémodynamiques observées (lignes pointillées) et prédites (lignes pleines) par le modèle dans V1 (bleu), V5 (vert) et FEF (rouge). 2) Dépolarisation membranaire moyenne prédite par le modèle dans V5. 3) Réponses fréquentielles induites prédites par le modèle dans V5. (Friston et al., 2017).

### II.5.3. Estimation des paramètres

Dans cette partie, différentes techniques d'estimation de paramètres sont introduites de manière générale. Un exemple de ce type d'approche, celui du calcul de distributions *a posteriori* pour estimer les paramètres neuronaux d'un modèle non-linéaire de masse neurale, sera détaillé dans la partie II du manuscrit (Partie II.Chapitre II. ).

Ajuster un modèle consiste à estimer l'ensemble ou une partie de ses paramètres  $\theta$  de façon à minimiser la différence entre l'observation expérimentale  $y_{obs}$  et la prédiction  $y_{pred} = f(\theta)$ . Cette différence, l'erreur de prédiction, reflète la qualité de l'ajustement (*goodness of fit*, GOF). Pour un modèle de potentiels évoqués, une mesure classique est la somme des carrés des écarts. Il est possible de combiner plusieurs mesures de GOF, chacune associée à une caractéristique spécifique de l'activité à modéliser. Dans un modèle d'activité de repos par exemple, plusieurs critères de similarité sont importants à prendre en compte (Deco et al., 2017) : la connectivité fonctionnelle statique (corrélation entre des matrices), dynamique (distance entre 2 distributions) et la métastabilité globale (comparaison de 2 valeurs). Même si potentiellement plus subjective, la comparaison visuelle entre observations et prédictions peut aussi servir de critère efficace de qualité de l'ajustement.

#### Modèles linéaires

Quand le modèle neuronal est linéaire (la fonction d'évolution  $f$  est linéaire par rapport aux paramètres  $\theta$ ), l'estimation des paramètres, une régression linéaire, se fait par la méthode des moindres carrés pour minimiser l'erreur de prédiction  $\|y_{pred} - y_{obs}\|^2$ . Cette erreur est une fonction quadratique convexe<sup>1</sup> et admet un unique minimum global quand la matrice  $y_{obs}^T y_{obs}$  est inversible (elle n'admet en revanche pas de minimum local). Dans ce cas, le minimum global s'exprime de façon analytique.

#### Modèles non-linéaires

Pour des modèles non-linéaires, de nombreuses méthodes ont été proposées (MacKay, 2003; Gelman, 2014).

---

<sup>1</sup> Maximiser la fonction concave  $f$  est équivalent à minimiser la fonction convexe  $-f$ .

Dans la méthode par force brute, l'espace des paramètres est exploré et les prédictions sont d'abord calculées en chaque point de l'espace sous-échantillonné. Une mesure de GOF est ensuite choisie pour retenir les paramètres optimaux. Cette méthode, très gourmande en ressources de calcul, peut se révéler rapidement impraticable dès que les paramètres deviennent trop nombreux. Il peut alors être judicieux de fixer d'abord les paramètres auxquels les prédictions sont moins sensibles et de restreindre ensuite l'exploration aux paramètres les plus critiques ((Jirsa et al., 2017), Fig. 4).

La technique de descente de gradient, disponible sous de multiples variantes, est une méthode numérique générale qui consiste à minimiser, de façon itérative, un critère donné (l'erreur de prédiction par exemple). A chaque itération, le critère est garanti de diminuer par une mise à jour des paramètres dans la direction de son gradient. Il est cependant très difficile de s'assurer que l'algorithme converge vers un minimum global et non local, et il pourra être nécessaire de le relancer plusieurs fois, avec des conditions initiales différentes.

De plus en plus de modèles neuronaux se formulent de manière statistique, par exemple pour prendre en compte le bruit de mesure des observations :

$$y_{obs} = y_{pred} + \varepsilon$$

où  $\varepsilon$  est un bruit gaussien de moyenne nulle et de variance inconnue (variable latente, non observée et à estimer). Cette formulation permet d'introduire une fonction de vraisemblance qui est la probabilité d'observer  $y_{obs}$  avec les paramètres  $\theta$  du modèle :

$$\mathcal{L}(\theta|y_{obs}) = p(y_{obs}|\theta)$$

L'ajustement du modèle peut alors se faire en recherchant le maximum de vraisemblance, fonction de  $\theta$ . Dans le cas de multiples observations indépendantes, il est plus aisé de maximiser le logarithme de la vraisemblance (*log-likelihood*) plutôt que la vraisemblance elle-même. Si la log-vraisemblance est garantie d'être une fonction concave, alors son maximum global sera retrouvé efficacement par les techniques de montée de gradient. Dans des situations où le maximum de vraisemblance est plus délicat à estimer (et pour éviter par exemple un sur-ajustement quand le nombre de paramètres est plus important que le nombre d'observations), il est possible d'introduire de l'information *a priori* sur la localisation des paramètres et de calculer (le maximum de) la distribution *a posteriori* qui s'obtient par le théorème de Bayes :

$$p(\theta|y_{obs}) \propto p(y_{obs}|\theta)p(\theta)$$

où  $p(\theta|y_{obs})$  et  $p(\theta)$  sont les distributions *a posteriori* et *a priori* des paramètres.

Quand la distribution *a posteriori* ne peut être évaluée analytiquement, une solution est de recourir à des méthodes numériques d'échantillonnage stochastique (simulation de Monte-Carlo) qui génèrent un ensemble d'échantillons représentatif de la distribution à estimer. Une alternative, plus rapide, est l'approche variationnelle bayésienne. En imposant la famille de la distribution *a posteriori*, et en utilisant une distribution *a priori* conjuguée de la même famille, une solution (approximative) peut être dérivée analytiquement (parfois après de laborieux calculs). Un exemple de ce type d'approche est présenté dans la suite du manuscrit (Partie II.II.2. ).

Même si ces procédures d'optimisation offrent des solutions pratiques et efficaces au problème complexe de l'ajustement des modèles neuronaux aux observations expérimentales, elles présentent également des limites, déjà évoquées. La première est celle de la présence d'extrema locaux dans la méthode de descente de gradient. Même en réitérant la procédure un certain nombre de fois en variant les conditions initiales, il est difficile de garantir la localisation d'un extremum global. Une autre limite, celle du sur-ajustement, peut en revanche être contrôlée par validation croisée dès lors que le nombre d'observations est suffisamment grand. Cette technique consiste à séparer les observations en un ensemble d'entraînement, qui sert à estimer les paramètres, et un ensemble de test, dans lequel une mesure de GOF est utilisée pour valider la nature généralisable de l'estimation.

### Chapitre III. Objectifs du travail

Dans cette revue de la littérature, deux outils complémentaires ont été introduits pour étudier les propriétés dynamiques des réseaux cérébraux à large échelle. Premièrement, l'analyse des données recueillies par stimulation électrique intracérébrale en SEEG, et les PECCs en particulier, qui met en évidence les patterns de connectivité anatomo-fonctionnelle entre régions cérébrales distantes. Deuxièmement, les modèles neuronaux qui permettent de formaliser et d'expliquer les mécanismes sous-jacents par des interactions causales entre populations neuronales, dont les caractéristiques peuvent être inférées par ajustement à des données expérimentales.

Les objectifs de notre travail, brièvement présentés dans l'introduction générale, sont liés à la combinaison de ces approches.

Comme vu précédemment (Partie I.I.5. ), de nombreuses études se sont intéressées à la modélisation des données de SEEG, en particulier pour comprendre les mécanismes de génération des différentes activités épileptiques et, moins fréquemment, des PECCs. En raison des difficultés à se procurer les enregistrements SEEG, elles considèrent généralement des régions cérébrales spécifiques et un nombre réduit de patients. A cause de la variabilité spatiale et inter-individuelle, une estimation robuste, et à l'échelle du cerveau entier, des propriétés dynamiques neuronales sous-jacentes à la génération des PECCs requiert un nombre considérable de données qu'à notre connaissance, aucune étude n'a pu satisfaire à ce jour.

Avec plus de 1000 patients, la base de données F-TRACT fournit maintenant un nombre suffisant de PECCs pour estimer ces propriétés à la surface du cerveau, avec une résolution spatiale suffisante et une couverture presque complète.

L'objectif principal de notre travail a donc été d'utiliser des outils de modélisation afin d'extraire des paramètres neuronaux des PECCs et de les cartographier à l'échelle du cerveau entier.

Une première étude a permis de vérifier que le modèle neuronal choisi pour modéliser les PECCs était capable d'extraire les caractéristiques neuronales avec précision. Deux méthodes possibles d'intégration de la dynamique du modèle ont été comparées et celle fournissant les meilleures estimations a été identifiée.

Une deuxième étude a utilisé le modèle neuronal précédent pour estimer les délais de propagation axonale et les constantes de temps synaptiques dans 290172 PECCs (320 patients) de la base de données F-TRACT. Ces propriétés ont été cartographiées au niveau de la population sur des parcellisations corticales (Lausanne2008, HCP-MMP1) et intégrées aux atlas du projet F-TRACT<sup>1</sup>.

La troisième étude a réalisé un objectif complémentaire en utilisant l'approche réciproque. Elle montre l'intérêt d'utiliser des *a priori* anatomo-fonctionnels pour informer les modèles neuronaux de cerveau entier, en particulier pour pouvoir spécifier une architecture anatomique plus réaliste et ainsi permettre de meilleures estimations.

Dans la partie suivante, la méthodologie générale qui a servi à réaliser ces études est détaillée.

---

<sup>1</sup> <https://f-tract.eu>

## Partie II. Matériel et méthodes

Dans cette partie sont présentés les outils utilisés par la suite pour estimer les propriétés dynamiques des réseaux cérébraux à large échelle.

Le premier chapitre décrit le projet F-TRACT et sa base de données constituée des données cliniques, anatomiques et fonctionnelles sur lesquelles vont reposer les estimations. Les procédures de traitement, depuis le recueil des données brutes jusqu'à l'extraction des caractéristiques neuronales des PECCs sont détaillés, ainsi que la construction des atlas de connectivité au niveau du groupe.

Dans le deuxième chapitre, la méthodologie du *Dynamic Causal Modeling* (DCM) est présentée. Le modèle de masse neurale employé pour caractériser les propriétés neuronales des PECCs est d'abord introduit, suivi des techniques d'inférence Bayésienne servant à estimer les paramètres du modèle et à comparer différents modèles entre eux.

## Chapitre I. Le projet F-TRACT

Dans cette partie, nous présentons le projet F-TRACT et détaillons les principales étapes qui constituent aujourd'hui le cœur du projet : le recueil des données de stimulation en provenance d'un ensemble de centres internationaux, les outils de traitement utilisés pour, à partir des données brutes, calculer les PECCs et en extraire des caractéristiques neuronales, et enfin l'analyse de groupe permettant la construction d'une série d'atlas de connectivité.

## I.1. Un protocole multicentrique

Une particularité importante du projet F-TRACT (<https://f-tract.eu>) est de recueillir un maximum de données intracérébrales de stimulation électrique corticale directe à basse fréquence (< 5 Hz), enregistrées en SEEG chez des patients épileptiques âgés de 18 mois à 65 ans, dans le but de construire une série d'atlas de connectivité chez l'homme. Ces atlas ont vocation à être mis à jour périodiquement et diffusé librement à la communauté.

Aujourd'hui, le consortium F-TRACT rassemble 24 services de chirurgie en épilepsie (21 en Europe dont 13 en France, 1 au Canada et 2 en Chine). Ces partenaires transmettent régulièrement les enregistrements de leurs derniers patients qui sont anonymisés avant d'être intégrés dans la base de données.

### *Membres du consortium F-TRACT*

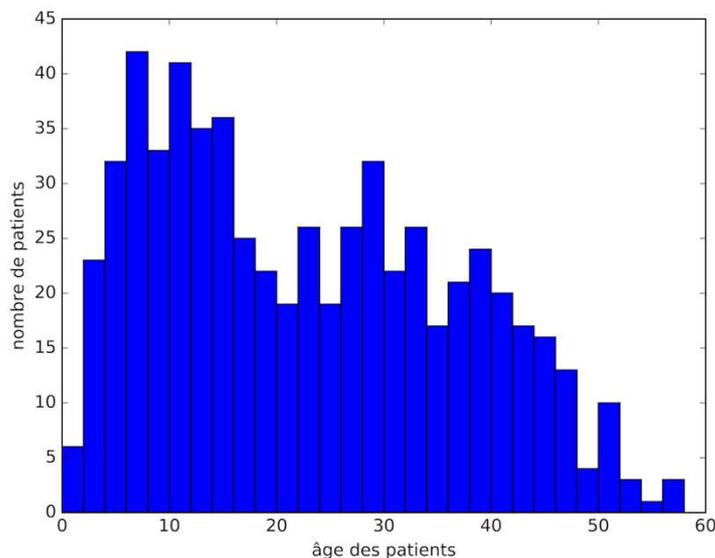
- Epilepsy Unit, Dept of Neurology, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Paris, France: Claude Adam, Vincent Navarro
- Neurology department, CHU, Rennes, France: Arnaud Biraben, Anca Nica, Dominique Menard
- Brno Epilepsy Center, Department of Neurology, St. Anne's University Hospital and Medical Faculty 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 Catenoux, 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, Guo Qiang, 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 Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN), London, UK: Antonio Valentin, Rinki Singh
- 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

### *La base de données F-TRACT*

En juin 2020, 1157 patients sont inclus dans la base de données et l'ensemble des étapes de traitement conduisant au calcul des PECCs et à l'extraction des caractéristiques neuronales a été réalisé et validé pour 579 patients (52% de femmes). L'âge des participants s'étale de 1 an et demi à 58 ans, avec une moyenne de 23 ans (Fig. 37).



*Fig. 37 Répartition de l'âge des patients dans la base de données F-TRACT.*

Un ensemble de 32805 stimulations a été effectué, correspondant à une moyenne de 57 stimulations par patient. En moyenne, 110 sites d'enregistrement sont utilisés à chaque stimulation (minimum : 14, maximum : 187), représentant un total de 3709412 PECCs enregistrés. La répartition spatiale de la densité des contacts met en évidence une

hétérogénéité entre régions (Fig. 38). Les régions temporales médiales et latérales, ainsi que les régions insulaires et frontales présentent de plus fortes densités de contacts que les régions occipitales et pariétales. Ces disparités spatiales se retrouvent sur la cartographies des contacts de stimulation (Fig. 38A) comme sur celle des contacts d'enregistrement (Fig. 38B). Il est important de mentionner que ces différences sont une conséquence directe des indications générales à la pratique de la SEEG et non pas des critères de sélection utilisés pour recruter les patients de la base de données F-TRACT. En effet, pour cette étude au caractère à la fois rétrospectif mais aussi prospectif, le seul critère relatif à la pathologie est la présence d'une "épilepsie partielle pharmaco-résistante justifiant d'une exploration iEEG dans le cadre d'un bilan chirurgical" (la liste complète des critères d'inclusion et d'exclusion est présentée Fig. 39). Aucune différence significative n'a en revanche été relevée entre les hémisphères droit et gauche.

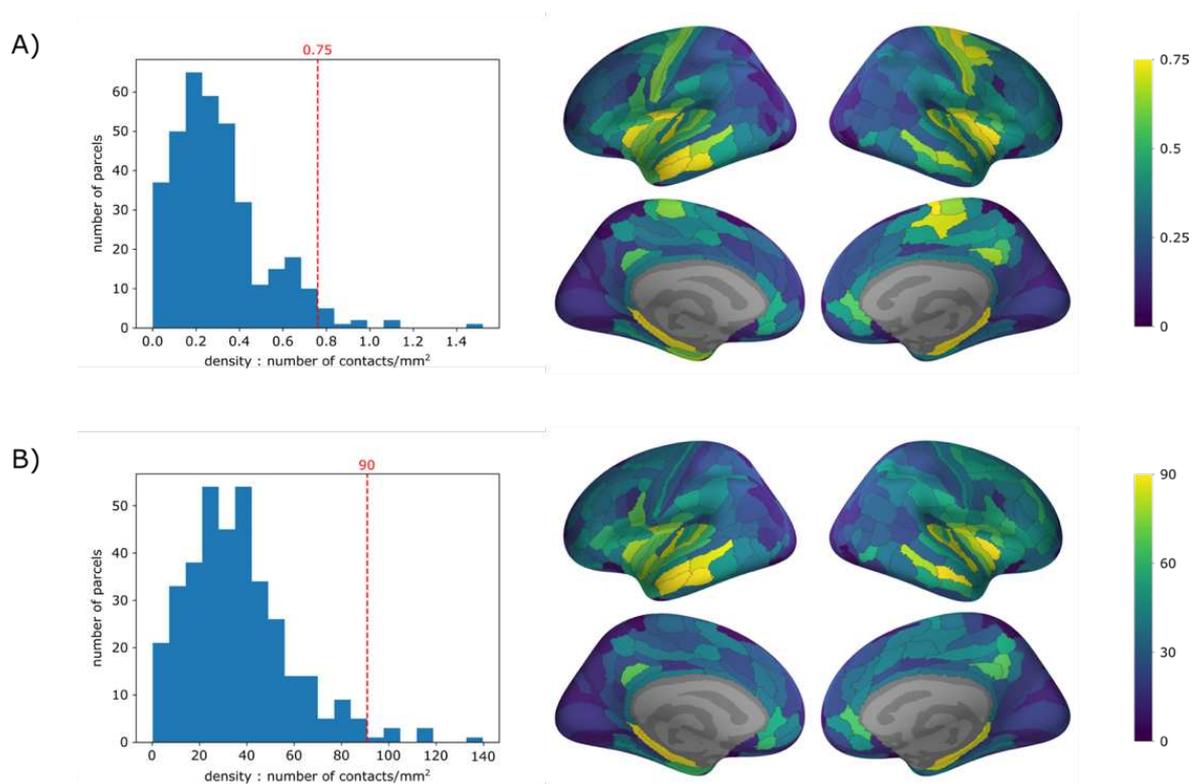


Fig. 38 Répartition spatiale de la densité des contacts sur la parcellisation HCP-MMP1. A) Contacts de stimulation. B) Contacts d'enregistrement. Les histogrammes mettent en évidence le cortex entorhinal de l'hémisphère droit qui présente la densité la plus importante de contacts de stimulation (1.5 contacts/mm<sup>2</sup>) et d'enregistrement (140 contacts/mm<sup>2</sup>). Les cartographies spatiales (droite) montrent que les faces internes (hippocampe) et latérales du lobe temporal ainsi que l'insula sont parmi les régions les plus explorées. Les valeurs maximales des échelles de couleurs (0.75 et 90 contacts/mm<sup>2</sup>) sont les densités des histogrammes cumulatifs (non montrés ici) correspondant au seuil de 98% des parcelles.

## 1.2. L'analyse des potentiels évoqués cortico-corticaux

Pour chaque patient, un ensemble de données cliniques, anatomiques et fonctionnelles est collecté. Ces données sont systématiquement anonymisées puis transférées vers une base de données sécurisée dédiée au projet avant d'être traitées.

Hormis 2 étapes de vérification visuelle (localisation des électrodes, identification des mauvais canaux), les traitements sont automatisés. A chaque étape de traitement, le principe reste le même. La base de données est interrogée afin de récupérer les fichiers d'entrée nécessaires (leur chemin d'accès sur disque) pour effectuer le traitement. Un script automatique est ensuite exécuté à distance sur un cluster de calculs. A la fin du calcul, les fichiers de sortie générés sont indexés dans la base de données, ainsi qu'un rapport sur le déroulement du traitement. Un mécanisme de contrôle général a été mis en place au niveau de la base de données afin de gérer, patient par patient, l'état d'avancement des traitements (en attente, succès, échec). L'implémentation et l'intégration logicielle de haut-niveau fait appel au langage python et au module Django pour l'interface avec la base de données. Les traitements bas-niveau utilisent la boîte à outils ImaGIN compatible SPM pour la partie fonctionnelle, ainsi qu'une série d'outils complémentaires (FreeSurfer, BrainVISA, IntrAnat) pour la partie anatomique. Les codes ImaGIN et IntrAnat, développés spécifiquement dans le cadre du projet F-TRACT, sont accessibles librement sur le site du projet (<https://f-tract.eu/software>). Plus de détails au sujet de l'architecture logicielle et la mise en place des traitements sont accessibles dans le travail de thèse de Lena Trebaul (<https://www.theses.fr/224777769>).

Dans la suite de cette partie sont décrits les types de données recueillis pour chaque patient, ainsi que la succession des étapes associées permettant d'une part d'extraire les informations anatomiques relatives à chaque contact (de stimulation et d'enregistrement) et d'autre part de calculer les caractéristiques fonctionnelles des PECCs.

### 1.2.1. Données cliniques

Les données cliniques, sous la forme d'un cahier d'observation (*Case Report Form, CRF*), renseignent sur le patient (âge, sexe) et donnent une description complète de la pathologie et de son évolution (date de la première crise, présence de lésion, évaluation post-opératoire

avec un score dans la classification de Engel). Ils indiquent également les fichiers transmis pour la base de données F-TRACT (Fig. 39).



European Research Council



## Cahier d observation F-TRACT

Investigateur : Dr \_\_\_\_\_  
Responsable scientifique : Olivier David

CODE PATIENT		DATE D INCLUSION	DATE DE SIGNATURE DU CONSENTEMENT
Numéro	Centre	jj / mm / aaaa	jj / mm / aaaa

CRITERE D INCLUSION (patient non éligible si une seule case cochée Non)	Oui	Non
- Patient mineur ou majeur d âge de 18 mois à 65 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Accord écrit de participation à l étude du patient ou de son représentant légal, ou patient perdu de vue, ou patient décédé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Epilepsie partielle pharmaco-résistante justifiant d une exploration iEEG dans le cadre d un bilan préchirurgical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>CRITERE D EXCLUSION (patient non éligible si une seule case cochée Oui)</b>		
- Patient mineur de moins de 18 mois ou majeur de plus de 65 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Femme enceinte ou allaitante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Patient privé de liberté par une décision judiciaire ou administrative	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

INFORMATIONS PRE ET PER EXPLORATION INTRACRANIENNE	
Date de naissance :     /     / mm     aaaa	Age lors de l iEEG :     /     / (en mois / en année)
Sexe : H <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
Antécédents personnels potentiellement en rapport avec l épilepsie : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/>	
Si oui : Convulsions fébriles <input type="checkbox"/> Souffrance néonatale <input type="checkbox"/> Traumatisme crânien <input type="checkbox"/>	
Infection SNC <input type="checkbox"/> Vasculaire <input type="checkbox"/> Autre : _____	
Antécédents personnels (autres) : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Si oui : _____	
Age de début des crises :     (en mois / en année)     Durée de l épilepsie :     (en mois / en année)	
Latéralité manuelle : Droitier <input type="checkbox"/> Gaucher <input type="checkbox"/> Ambidextre <input type="checkbox"/> Echelle Edimbourg _____ (si disponible)	
Examen clinique : Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> _____	
Comorbidité(s) : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Si oui : _____	
Lésion anatomique (imagerie) : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Localisation/Type : _____	
Type de crises     Partielles <input type="checkbox"/> Partielles secondairement généralisées <input type="checkbox"/> Salves <input type="checkbox"/> Spasmes <input type="checkbox"/> lors des SEEG     Diurnes <input type="checkbox"/> Nocturnes <input type="checkbox"/>	
Fréquence des crises lors des SEEG : Quotidien <input type="checkbox"/> Hebdomadaire <input type="checkbox"/> Mensuel <input type="checkbox"/> <1 mois <input type="checkbox"/>	
Traitement le jour des PECCs : Antiépileptique (type/posologie) : _____ Autre (type/posologie) : _____	
Type d épilepsie	Frontal     Central     Temporal     Pariétal     Occipital     Insula
après SEEG	Gauche <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Multifocale <input type="checkbox"/>
(localisation)	Droite <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Indéterminée <input type="checkbox"/>



### 1.2.2. Données anatomiques

Les données anatomiques servent à localiser les électrodes et leurs contacts afin de pouvoir cartographier les caractéristiques fonctionnelles extraites des PECCs. Ces positions, déterminées dans l'IRM anatomique (IRMa) post-implantation grâce au logiciel IntrAnat (Deman et al., 2018), sont ensuite recalées dans l'IRMa pré-implantation. Une segmentation de l'IRMa pré-implantation permet d'attribuer à chaque contact un label d'appartenance matière blanche/matière grise. La fusion des données de tous les patients à l'échelle du groupe est réalisée en projetant la position des contacts dans un atlas anatomique (parcellisation surfacique ou volumique) afin de leur attribuer un label dans un espace commun. L'attribution du label peut se faire, suivant l'atlas utilisé, soit directement dans l'espace natif de l'IRMa pré-implantation, soit après le calcul d'une déformation vers l'espace de référence dans lequel l'atlas est défini (MNI<sup>1</sup>, fsaverage<sup>2</sup>). Les différentes parcellisations actuellement calculées dans F-TRACT sont :

- AAL (*Automated Anatomical Labeling*) : atlas volumétrique construit à partir des principaux sillons corticaux extraits de l'IRMa d'un sujet, 45 parcelles par hémisphère (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).
- AICHA (*Atlas of Intrinsic Connectivity of Homotopic Areas*) : atlas volumétrique construit à partir de mesures de connectivité fonctionnelle homotopique en IRMf chez 281 sujets, 192 paires de régions bilatérales (Joliot et al., 2015).
- Brodmann : atlas cytoarchitectonique construit à partir de coupes histologiques, 52 régions par hémisphère (Brodmann, 1909).
- Freesurfer/Destrieux : atlas surfacique basé sur l'identification automatique des sillons et des gyri de la surface corticale chez 12 sujets, 74 régions par hémisphère (Destrieux et al., 2010).
- Hammers : atlas volumétrique probabiliste construit à partir de l'IRMa à haute résolution labellisé manuellement chez 20 sujets, 49 régions (Hammers et al., 2003).
- HCP-MMP1 (*Human Connectome Project Multi-Modal Parcellation version 1.0.*) : atlas construit à partir d'acquisitions multi-modales d'IRM chez 210 sujets. Les régions, qui

---

<sup>1</sup> <http://brainmap.org/training/BrettTransform.html> et (Ashburner, 2007)

<sup>2</sup> <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CoordinateSystems>

se distinguent par une "empreinte multi-modale" spécifique, sont délimitées par des changements significatifs de leur architecture corticale (IRMa), de leur rôle fonctionnel (IRMf) et de leur profil de connectivité structurelle (IRMd), 180 régions par hémisphère (Glasser et al., 2016).

- Lausanne2008 : atlas cortical dont les parcelles sont construites à partir de repères anatomiques (gyri et sillons) extraits de l'IRMa à haute résolution. En subdivisant itérativement chaque parcelle, cette parcellation est disponible aux résolutions 33, 60, 125 et 250 contenant respectivement 84, 130, 235 et 464 parcelles (Fischl, 2004).
- MarsAtlas : atlas cortical surfacique basé sur l'identification dans l'IRMa de sillons primaires et de sillons secondaires orthogonaux (Auzias et al., 2016).

### *1.2.3. Données fonctionnelles*

La SEEG offre un excellent rapport signal sur bruit, comparée aux autres modalités d'électrophysiologie (MEG, EEG), en partie grâce à une réduction significative d'amplitude (d'un facteur 20 à 100) des artéfacts physiologiques, comme les mouvements oculaires (Ball et al., 2009) ou les battements cardiaques. La stabilité des enregistrements dans le temps en fait d'ailleurs un outil particulièrement adapté aux interfaces cerveau-machine (Parvizi and Kastner, 2018). Enregistrés en contexte hospitalier au lit du patient, les PECCs sont malgré tout des données délicates à analyser, notamment en raison de la présence de plusieurs artéfacts : l'artéfact créé par l'impulsion électrique envoyée à chaque stimulation, d'amplitude importante et reproductible, qui se propage dans tout le cerveau par conduction volumique ; les oscillations à 50 Hz causées par le réseau électrique ; les artéfacts de mouvement du patient éveillé ; électrodes cassées ; faux-contact électrique au niveau de la boîte têtère. Ces artéfacts doivent être détectés de manière efficace dans les signaux et suivant leur nature, exclus ou corrigés.

Pour assurer un traitement automatique des données fonctionnelles, depuis la lecture des données brutes, jusqu'au calcul des PECCs et l'extraction de leurs caractéristiques, un ensemble de procédures à la fois simples et robustes a été développé dont voici l'enchaînement :

- Conversion des données
- Détection des stimulations

- Détection des mauvais canaux et vérification visuelle
- Montage bipolaire
- Correction de l'artéfact de stimulation
- Filtrage dans le domaine fréquentiel
- Correction en baseline et moyennage
- Identification du pic de la N1 et extraction des caractéristiques

### *Conversion des données*

Les données brutes provenant des différents centres sont lues (données binaires, annotations texte) dans leur format d'origine puis converties dans un format commun qui est celui de *SPM for EEG*. L'ensemble des routines de conversion a été implémenté dans le logiciel Brainstorm. Cette homogénéisation facilite l'automatisation des traitements ultérieurs.

### *Détection des stimulations*

A 1 Hz, une stimulation consiste en une répétition de 10 à 40 impulsions électriques, espacées d'une seconde (Fig. 40A). Chaque fichier de données brutes contient une série de plusieurs stimulations, séparées les unes des autres par plusieurs secondes. Chaque stimulation est accompagnée d'annotations, ajoutées par les cliniciens, qui renseignent sur les paramètres utilisés (contact bipolaire stimulé, charge). La détection des stimulations est basée sur la détection de l'artéfact de stimulation. Celui-ci est en général visible sur une bonne proportion de canaux, sous la forme d'une déflexion soudaine, caractéristique et très reproductible (Fig. 40B). En résumé, l'algorithme de détection calcule une énergie moyenne de gradient (pour une plus grande sensibilité à la montée brusque de l'artéfact) à travers les canaux. Un seuil, initialisé au maximum de ce signal, est progressivement abaissé jusqu'à détecter un nombre suffisant de pics dans le signal et former un modèle moyen (du gradient) de l'artéfact. Un calcul de corrélation glissante entre le modèle et le signal, suivi d'un seuillage pour isoler les maxima, permet alors de localiser les échantillons temporels correspondant à l'apparition de l'artéfact, et donc à l'instant de l'impulsion électrique (*template matching*).

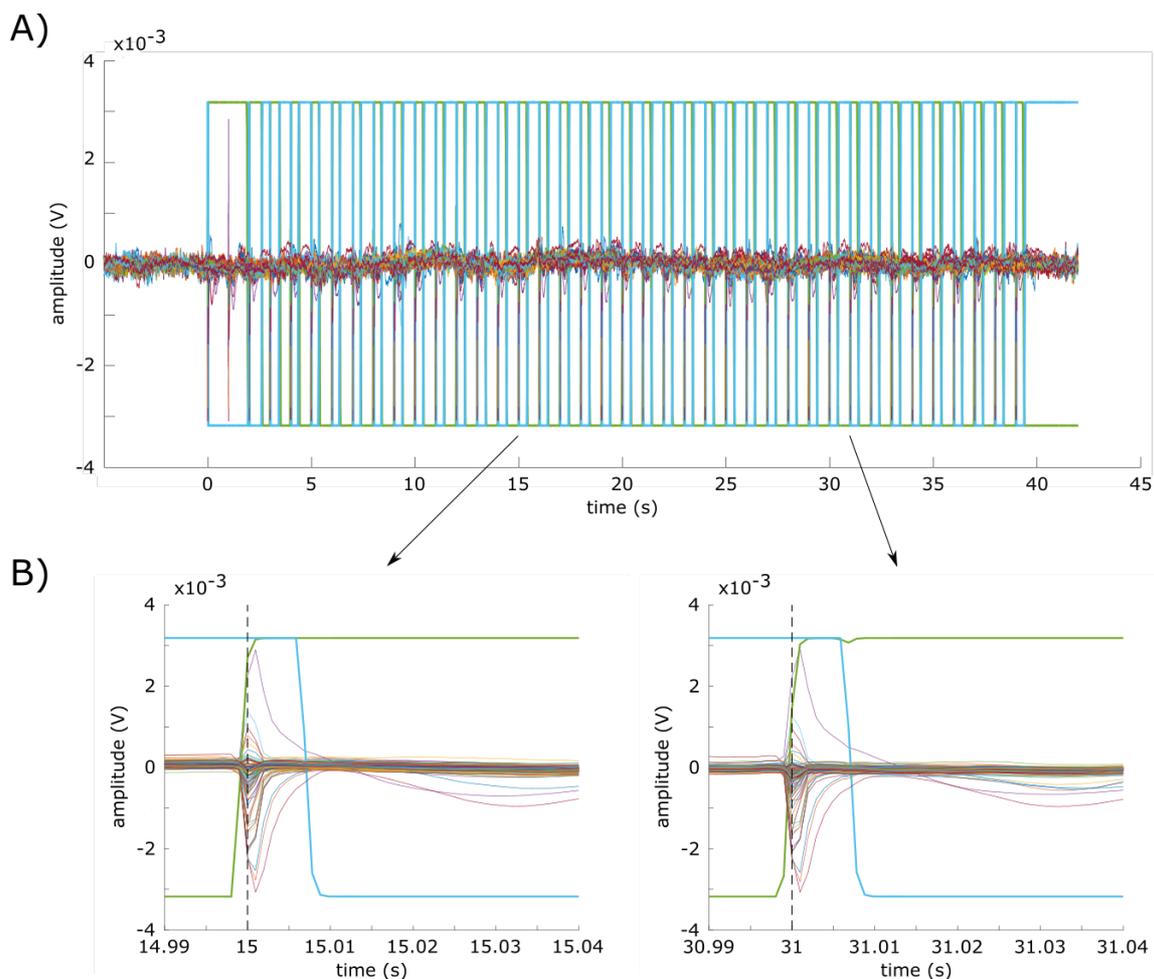


Fig. 40 Détection des stimulations. A) Enregistrements superposés de l'ensemble des contacts pendant une première série d'impulsions (courant de 3 mA appliqué pendant 1 ms, 40 répétitions à 1 Hz,) correspondant à une stimulation bipolaire entre les contacts Ip02 et Ip03 (vert et bleu). B) Chaque impulsion électrique entraîne un artéfact très bref, variable suivant les contacts, mais très reproductible d'une répétition à l'autre. L'artéfact est représenté pour l'impulsion arrivant à 15 s (gauche) et à 31 s (droite). La détection automatique de l'artéfact, basée sur le calcul du gradient de l'activité moyenne, permet d'identifier l'instant de la stimulation, représenté par le trait noir vertical en pointillés.

### Détection des mauvais canaux et vérification visuelle

Les mauvais canaux sont ceux dont le signal, souvent pour des raisons électroniques, est trop bruité pour être utilisable. Ces canaux doivent être retirés de l'analyse. Une méthode de détection automatique a été développée (Tuyisenge et al., 2018), basée sur les techniques d'apprentissage automatique supervisé. Un ensemble d'apprentissage a été construit visuellement par des experts en affectant à chaque canal le label "bon" ou "mauvais". Un classifieur a ensuite été entraîné avec une série de plusieurs caractéristiques destinées à identifier un canal mauvais (faible corrélation avec ses voisins, plus forte variance que ses voisins, ...). Une vérification visuelle est ensuite effectuée pour garantir la validité de la détection.

### *Montage bipolaire*

Les nouveaux canaux sont référencés suivant un montage bipolaire. Ils sont calculés sur chaque électrode par la différence, 2 à 2, des canaux adjacents. Ce type de montage est couramment utilisé en SEEG car il a pour effet d'annuler les sources lointaines tout en préservant les réponses locales. D'autres type de montage sont néanmoins possibles (Li et al., 2018), par exemple l'utilisation du plus proche contact situé dans la matière blanche comme choix pour la référence (Arnulfo et al., 2015).

### *Correction de l'artéfact de stimulation*

L'artéfact de stimulation est souvent visible à l'œil nu, par essai individuel, sur les contacts proches du lieu de stimulation. Sur les contacts plus éloignés, il peut aussi apparaître après moyennage. Il est causé par la brève décharge de courant délivrée à chaque impulsion électrique et se propage à travers les tissus par conduction volumique. Sa forme est très reproductible d'un essai à l'autre. Pour s'assurer que les PECCs calculés correspondent bien à des réponses électrophysiologiques, il est indispensable de le supprimer des réponses.

Une façon élégante de l'éliminer est d'inverser la polarité de la stimulation électrique entre chaque essai au moment de l'acquisition (Prime et al., 2017), ce qui a pour effet de renverser systématiquement la forme de l'artéfact et de le faire disparaître naturellement par moyennage. Cette astuce demande néanmoins que les données soient acquises selon cette procédure, ce qui n'est pas le cas des données multicentriques de F-TRACT. Une alternative est l'utilisation d'un modèle d'artéfact, basé sur une représentation biophysique de l'interface électrode/tissu, qui est d'abord ajusté puis soustrait des données (Trebault et al., 2016).

Dans la version actuelle de la base de données F-TRACT, une méthode simple a été adoptée par souci de robustesse. L'artéfact est corrigé dans les données brutes par une interpolation (polynomiale d'Hermite) du signal autour de l'échantillon identifié comme le début de l'artéfact. La durée des impulsions variant de 1 à 3 ms, un intervalle de [-3 6] ms autour de cet échantillon a été choisi, afin de supprimer l'artéfact tout en préservant les réponses physiologiques les plus précoces (Fig. 41).

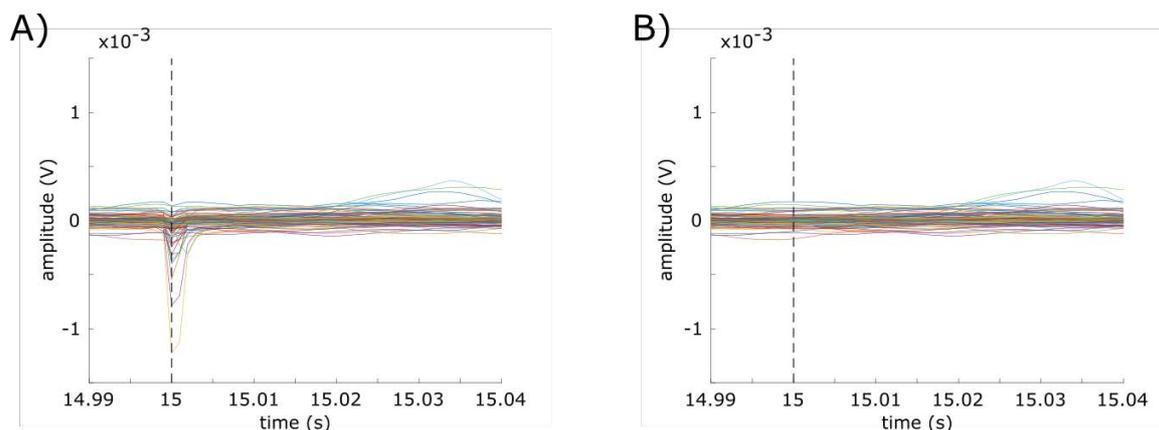


Fig. 41 Correction de l'artéfact de stimulation. A) L'artéfact est atténué mais encore bien présent dans le montage bipolaire. B) L'interpolation du signal dans l'intervalle [-3 6] ms autour de l'instant de l'impulsion électrique (trait noir vertical en pointillés) permet de supprimer l'artéfact.

### Filtrage dans le domaine fréquentiel

Les données sont ensuite filtrées entre 1 Hz et 45 Hz avec un filtre de Butterworth d'ordre 5, appliqué dans les 2 directions pour éviter l'introduction de délais de phase (Acunzo et al., 2012; Widmann et al., 2015; de Cheveigné and Nelken, 2019). En supprimant les ondes les plus lentes (dérives) et les oscillations rapides (dont le 50 Hz), ce filtrage assure une meilleure détection et caractérisation (amplitude, latence) du pic de la N1 dans les PECCs.

### Correction en baseline et moyennage

Les essais d'une stimulation sont définis comme les segments de données extraits dans l'intervalle [-400 800] ms autour de l'instant de chaque impulsion, correspondant à l'échantillon où a été détecté l'artéfact de stimulation. Chaque essai est alors corrigé en baseline, canal par canal, par soustraction de l'activité moyenne calculée pendant la période de référence [-400 -10] ms. Le moyennage est réalisé en rejetant chaque essai dont la moyenne absolue est supérieure à 3 fois celle de sa valeur médiane à travers les essais. Cette précaution est destinée à enlever les essais présentant une activité interictale susceptible de biaiser les caractéristiques des PECCs (David et al., 2013). Enfin, chaque PECC est transformé en z-score en utilisant à nouveau [-400 -10] ms comme période de référence (Fig. 42A).

### Identification du pic de la N1 et extraction des caractéristiques

Un PECC est alors considéré significatif à partir du moment où la réponse (en valeur absolue) dépasse le seuil  $z=5$  dans les premières 200 ms et dans ce cas, la réponse est associée à la

composante précoce N1. La désignation "N1" a été établie à partir des caractéristiques communes fréquemment observées dans la forme générale des réponses évoquées en électrophysiologie. Elle correspond à une première onde négative et rapide (10-50 ms) à laquelle succède une deuxième onde négative et plus lente (50-300 ms), appelée N2 (Matsumoto et al., 2017).

La détection du pic de la N1 est ensuite utilisée pour calculer une série de métriques qui servent à caractériser la composante N1 : latence et amplitude du pic, début, durée et intégrale (énergie) de la partie significative de la réponse, marquée par les franchissements du seuil  $z=5$  (Fig. 42B). Ces métriques servent de base à la construction des différents atlas de connectivité.

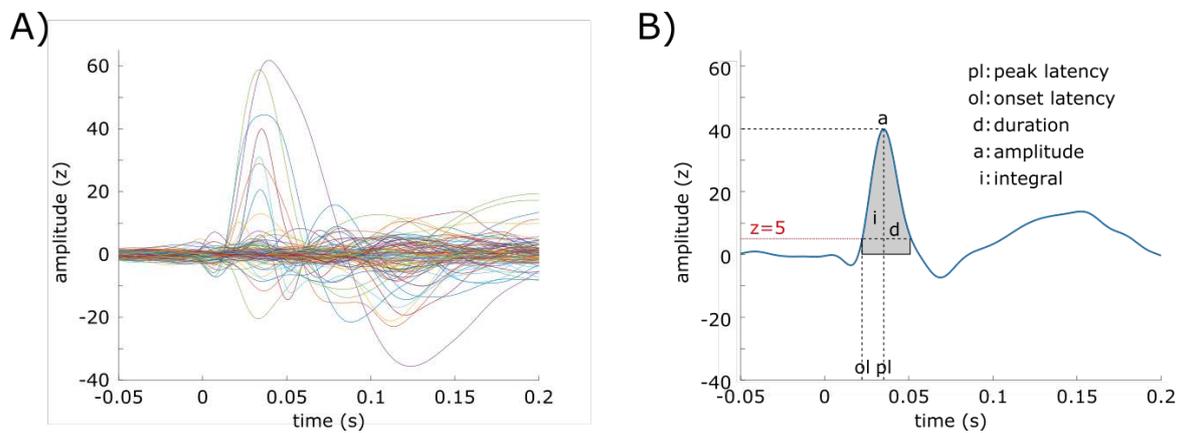
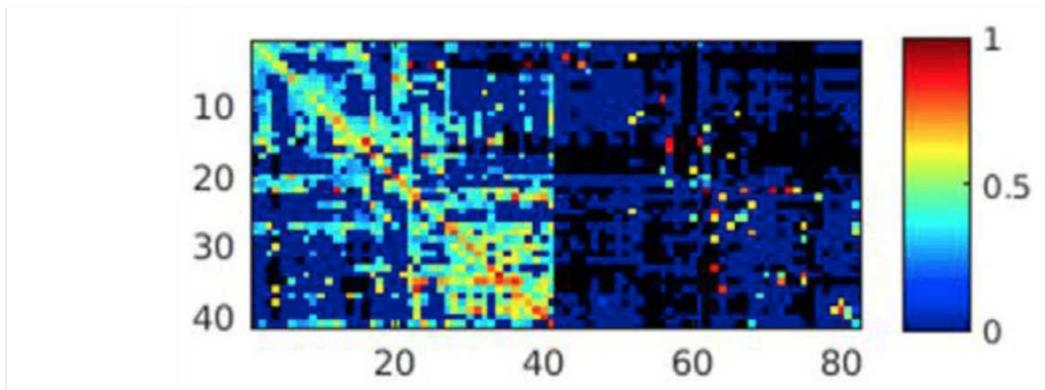


Fig. 42 Moyennage et extraction des caractéristiques de la composante N1. A) Superposition de tous les PECCs, corrigés en baseline puis transformés en z-score, en réponse à une stimulation. B) Caractéristiques extraites pour un PECC significatif. Adapté de (Trebaut et al., 2018).

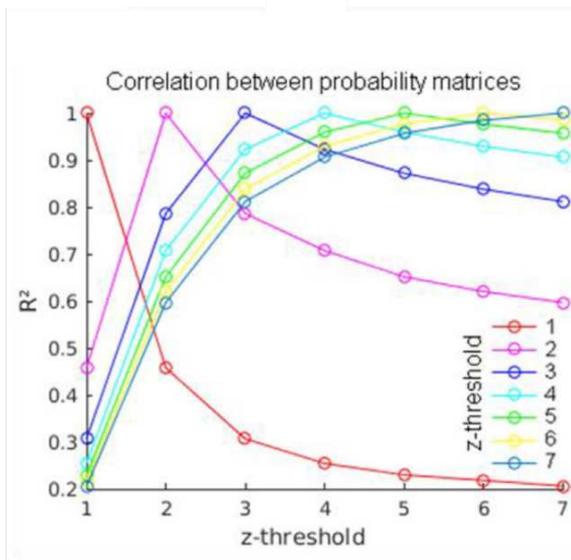
La valeur du seuil de significativité  $z=5$  a été déterminée empiriquement (Trebaut et al., 2018) pour obtenir un bon compromis entre sensibilité et spécificité (Fig. 43).

A

## CONNECTIVITY PROBABILITY MATRIX



B



C

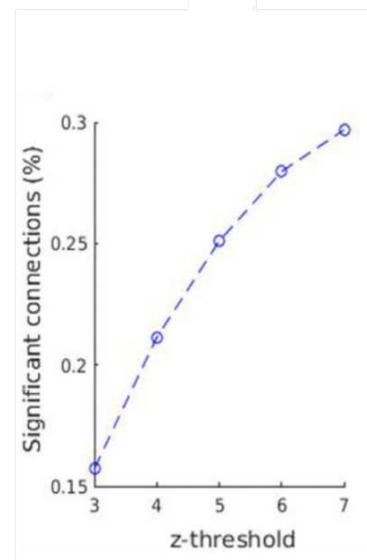


Fig. 43 Significativité des PECCs. A) Matrice de probabilité de connexion entre régions stimulées (axe vertical) et régions enregistrées (axe horizontal, régions ipsi puis contralatérales à celles de la stimulation) obtenue pour un seuil de significativité  $z=5$ . Les régions sont celles de la parcellisation MarsAtlas. La probabilité des connexions significatives, entre 0 et 1, est codée du bleu au rouge, le noir indiquant une connexion non significative. B) Corrélations entre matrices de probabilité de connexion pour différents seuils de significativité. C) Fraction des connexions significatives pour différents seuils de significativité. Adapté de (Trebaul et al., 2018).

### I.3. La construction d'atlas

Pour chacune des caractéristiques extraites des PECCs, et dans chacune des parcellisations utilisées, un atlas de connectivité est construit. Grâce à l'affectation d'une parcelle à chaque contact d'électrode (Partie II.I.2.2. ), les caractéristiques d'un PECC peuvent être affectées à un couple { parcelle stimulée, parcelle enregistrée }. La première caractéristique est la probabilité de connexion entre 2 parcelles, définie comme la proportion de réponses N1 significatives parmi les PECCs enregistrés. Un minimum de 4 PECCs enregistrés est requis pour

que la probabilité puisse être déterminée au niveau du groupe. Dans ce cas, et à nouveau sous réserve de disposer d'un minimum de 4 PECCs significatifs, les autres caractéristiques sont évaluées à leur tour, en calculant une valeur médiane sur l'ensemble des valeurs regroupées au sein du couple { parcelle stimulée, parcelle enregistrée }, afin de limiter la présence de valeurs aberrantes (*outliers*).

Pour faciliter la construction de l'ensemble de ces atlas au niveau du groupe, j'ai en particulier optimisé l'algorithme de génération dont le temps de calcul est maintenant réduit à 3-4h. Il dépend essentiellement et linéairement du nombre de PECCs indexés dans la base de données, les différentes parcellations étant traitées en parallèle. Le rendu 3D de la cartographie des propriétés neuronales (Fig. 44) a également été accéléré par l'utilisation de la boîte à outils MNE-python<sup>1</sup>. Cette amélioration repose sur la possibilité d'accéder facilement à la définition des différentes parcellations (Lausanne2008 et HCP-MMP1) et de pouvoir les présenter efficacement (module python 3D *Mayavi*<sup>2</sup>) sur l'anatomie du sujet moyen *fsaverage* de Freesurfer.

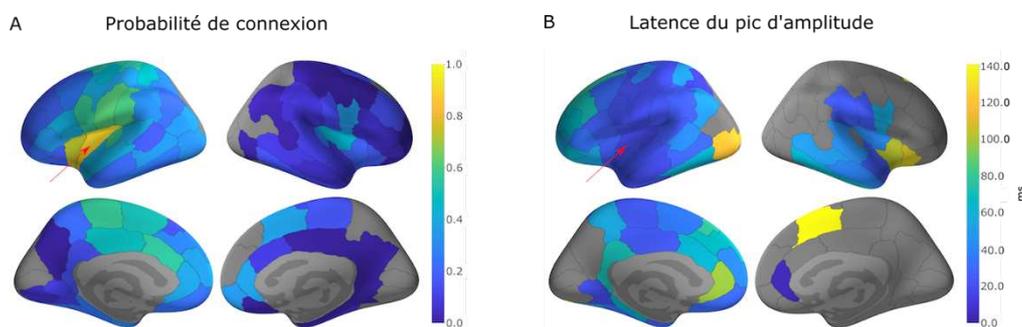


Fig. 44 Cartographie de la connectivité de l'insula. Ces données sont extraites de la version de l'atlas F-TRACT publiée en Octobre 2019. Elles sont affichées sur la parcellisation Lausanne2008 (résolution 60, 135 parcelles) et obtenues par stimulation de l'insula dans l'hémisphère gauche (flèche rouge). Elles représentent (A) la probabilité de connexion entre l'insula et les autres parcelles et (B) la latence du pic de la réponse enregistrée dans chacune des parcelles (ms). Adapté du site du projet F-TRACT ([https://f-tract.eu/f-tract\\_v1910\\_Lausanne2008](https://f-tract.eu/f-tract_v1910_Lausanne2008)).

Les atlas générés sont alors mis à disposition de la communauté sous la forme d'un package complet téléchargeable sur le site du projet F-TRACT (<https://f-tract.eu/atlas>), la dernière mise à jour datant d'Octobre 2019. Des captures d'écran (Fig. 44) sont consultables pour la parcellisation Lausanne2008 (résolution 60, 135 parcelles). L'ensemble des atlas est fourni

<sup>1</sup> <https://mne.tools/stable/index.html>

<sup>2</sup> <https://docs.enthought.com/mayavi/mayavi>

sous forme de fichiers texte facilement lisibles, accompagnés de routines d'exemple d'utilisation, comme l'affichage des matrices de connectivité (Fig. 43A).

Les distances entre contacts, nécessaires à l'estimation des vitesses moyennes de propagation entre parcelles, font également partie du package. L'IRMd des patients n'étant pas disponible dans F-TRACT, ces distances ont été mesurées le long des fibres de matière blanche grâce à la base de données ARCHI développée à Neurospin, construite à partir des IRMd de 81 sujets (Guevara et al., 2012).

## Chapitre II. Dynamic Causal Modeling

Avant de détailler les méthodes de *Dynamic Causal Modeling (DCM)*, il est juste de mentionner que des alternatives méthodologiques et logicielles comparables existent, comme le Human Neocortical Neurosolver ou The Virtual Brain (Annexe I. ) et que le choix de DCM a été essentiellement motivé par les procédures d'ajustement aux données qui utilisent une estimation automatique et rapide de l'ensemble des paramètres de modélisation par inférence Bayésienne.

Le DCM est un environnement théorique de modélisation neuronale implémenté dans la boîte à outils *Statistical Parametric Mapping<sup>1</sup> (SPM)* et qui repose sur les 3 idées principales suivantes, développées dans la suite du manuscrit :

- La spécification et l'implémentation de modèles neuronaux

En modélisant explicitement les mécanismes d'interaction (locale et globale) des régions cérébrales entre elles, les modèles neuronaux représentent un outil adapté pour décrire la connectivité effective et les relations de causalité dans le cerveau (Friston, 2011). Pour cela, un ensemble de modèles génératifs (Fig. 45) a été développé, la plupart caractérisant l'activité au niveau d'une colonne corticale. Ils servent d'éléments de base à la construction de modèles de cerveau entier (Moran et al., 2013; van Wijk et al., 2018).

- L'estimation du modèle

Formalisé dans un contexte statistique Bayésien en introduisant des distributions *a priori* sur ses paramètres et une fonction de vraisemblance, un modèle est ajustable à des données empiriques. Cette procédure d'inversion calcule les valeurs optimales des paramètres du modèle sous forme de distributions *a posteriori* ainsi que la vraisemblance (évidence) du modèle (Friston, 2002; Friston et al., 2007).

- La comparaison de modèles

En théorie Bayésienne, plusieurs modèles peuvent être comparés entre eux grâce à leur évidence (Penny et al., 2004, 2010). Cette sélection peut s'effectuer en considérant les modèles individuellement (sélection d'un meilleur modèle) ou bien en les regroupant au sein de familles (sélection de la meilleure famille). Ces outils sont particulièrement utiles pour

---

<sup>1</sup> <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

identifier la structure d'un modèle global quand différentes architectures sont possibles, comme par exemple pour tester la présence ou l'absence de certaines connexions.

Dans les études utilisant DCM pour décrire la connectivité effective dans les réseaux cérébraux, les 3 étapes décrites dans ce chapitre sont maintenant quasi systématiques. Parmi ces étapes, la première, correspondant à la spécification des modèles neuronaux, continue à être activement développée, comme le témoignent les 2 études récentes (Rigoux and Daunizeau, 2015) et (van Wijk et al., 2018). Dans la première étude, des données multi-modales (IRMf et comportement) servent à estimer le modèle neuronal, qui est ensuite utilisé pour faire des prédictions comportementales. La seconde étude propose une nouvelle approche flexible dans laquelle des modèles neuronaux de types différents peuvent être combinés pour constituer un modèle global de cerveau entier. Bien que n'étant pas directement reliées au travail présenté dans cette thèse, ces 2 études représentent des extensions significatives au DCM introduit dans ce chapitre et sont exposées (Annexe II. ) pour le lecteur intéressé.

Acronym	Full name	Type	Specifics	Reference
ERP	Event-Related Potential	Convolution/ Neural Mass	Original model with 3 cell populations	David and Friston, 2003
SEP	Sensory-Evoked Potential	Convolution/ Neural Mass	Faster version of the ERP model	David and Friston, 2003
LFP	Local Field Potential	Convolution/ Neural Mass	ERP model with recurrent inhibitory connections for modelling gamma oscillations	Moran et al., 2007
CMC	Canonical Microcircuit	Convolution/ Neural Mass	4-population model with separate supra- and infragranular pyramidal cell populations	Bastos et al., 2012; Auzztulewicz and Friston, 2015
MMC	Motor Microcircuit	Convolution/ Neural Mass	4-population model based on motor cortex anatomy	Bhatt et al., 2016
BGT	Basal Ganglia and Thalamus	Convolution/ Neural Mass	Subcortical model including 4 basal ganglia structures and thalamus	Marreiros et al., 2013; Moran et al., 2011a
NFM	Neural Field Model	Convolution/ Neural Field	3-population model with spatiotemporal dynamics	Pinotsis et al., 2012

Acronym	Full name	Type	Specifics	Reference
NMM	Neural Mass Model	Conductance/ Neural Mass	Conductance-based version of the ERP model	Marreiros et al., 2009; 2010
MFM	Mean Field Model	Conductance/ Mean Field	Conductance-based version of the ERP model with second order statistics	Marreiros et al., 2009; 2010
NMDA	Mean Field Model with NMDA receptor	Conductance/ Mean Field	Conductance-based version of the ERP model with NMDA receptor and second order statistics	Moran et al., 2011b
CMM	Canonical Mean Field Model	Conductance/ Mean Field	Conductance-based version of the CMC model with second order statistics	
CMM_NMDA	Canonical Mean Field Model with NMDA receptor	Conductance/ Mean Field	Conductance-based version of the CMC model with NMDA receptor and second order statistics	

Fig. 45 Modèles neuronaux de colonne corticale implémentés dans DCM. Le modèle utilisé dans cette thèse est le modèle de masse neurale par convolution à 3 sous-populations pour potentiels évoqués (ERP), encadré en rouge. (van Wijk et al., 2018).

## II.1. Le modèle neuronal

Le modèle global utilisé dans cette thèse, en particulier pour la modélisation des PECCs, est défini à partir de populations neuronales distantes (régions ou colonnes corticales) couplées entre elles par des connexions anatomiques *extrinsèques*.

Localement, l'activité d'une population neuronale est simulée par un modèle de masse neurale (David et al., 2006). L'exploration de l'espace des paramètres a montré qu'un tel modèle était capable de générer une partie des activités caractéristiques observées en électrophysiologie (MEG, EEG, LFP), comme les rythmes spontanés alpha ou beta et les réponses évoquées (Jansen and Rit, 1995). Il est constitué de 3 sous-populations neuronales (Fig. 46) affectées à des couches corticales spécifiques : les cellules pyramidales à la couche infra-granulaire, les interneurones excitateurs à la couche granulaire et les interneurones inhibiteurs à la couche supra-granulaire. Le couplage *intrinsèque* définit des connexions excitatrices depuis les cellules pyramidales vers les interneurones et des connexions réciproques depuis les interneurones vers les cellules pyramidales.

La structure anatomique des connexions *extrinsèques* entre populations distantes, et en particulier les couches corticales de départ et d'arrivée des fibres axonales de matière blanche, reflète l'organisation hiérarchique du cerveau (Felleman and Van Essen, 1991). Différents types de connexion sont distinguées : *forward (bottom-up)*, *backward (top-down)* et *lateral* (de même niveau hiérarchique). Toutes ces connexions ont pour origine la sous-population de neurones pyramidaux de la couche infra-granulaire et sont excitatrices. Les connexions *forward* se terminent dans la couche granulaire, les connexions *backward* se terminent dans les couches supra- et infra-granulaires et les connexions *lateral* ont des terminaisons dans les 3 couches.

Un vecteur d'état  $x = \{x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9\}$  sert à décrire l'état global instantané de ce modèle de colonne corticale, où  $x_1$ ,  $x_7$  et  $x_9$  sont les potentiels membranaires respectifs des sous-populations d'interneurones excitateurs, inhibiteurs et des neurones pyramidaux.

Comme déjà mentionné (Partie I.II.4.1.a. , un premier opérateur de convolution transforme les taux de décharge moyens des différentes activités présynaptiques en potentiels membranaires postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs. Intégrés à travers toutes les connexions afférentes, ils s'additionnent pour former le potentiel membranaire de la sous-population, à son tour converti en taux de décharge moyen par un opérateur sigmoïde.

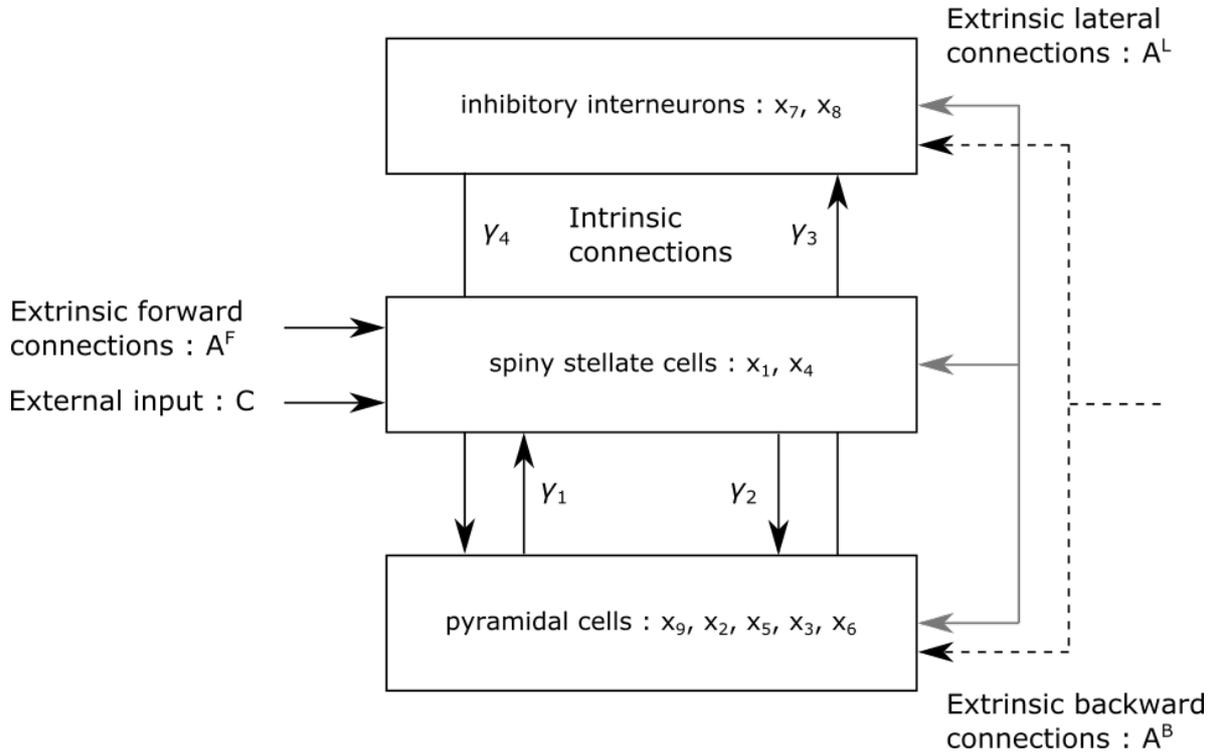


Fig. 46 Modèle neuronal de colonne corticale. Une colonne corticale est modélisée par 3 sous-populations : des cellules pyramidales, des interneurons excitateurs (spiny stellate cells) et inhibiteurs. La dynamique d'ensemble de la population est décrite par un vecteur de variables d'état  $\{x_i\}$  représentant les différents potentiels et courants membranaires. Les sous-populations sont couplées entre elles par des connexions intrinsèques  $\gamma_k$ . La région reçoit aussi une stimulation externe (C) ainsi que différents types de connexions extrinsèques en provenance de populations neuronales distantes : forward/bottom-up ( $A^F$ ), backward/top-down ( $A^B$ ) et lateral/interhémisphérique ( $A^L$ ). Adapté de (David et al., 2006).

La dynamique de l'activité de la  $i^{\text{ème}}$  colonne corticale du modèle global,  $\dot{x}^{(i)}(t)$ , est alors formalisée mathématiquement par un système d'équations différentielles avec retard (*delay differential equations, DDEs*) (David et al., 2006; Ostwald and Starke, 2016) :

*Interneurons inhibiteurs :*

$$\begin{aligned} \dot{x}_7^{(i)}(t) &= x_8^{(i)}(t) \\ \dot{x}_8^{(i)}(t) &= \frac{H_e^{(i)}}{\tau_e^{(i)}} \left[ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n_s} A^B(i, j) S(x_9^{(j)}(t - \delta^{(ij)})) + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n_s} A^L(i, j) S(x_9^{(j)}(t - \delta^{(ij)})) \right. \\ &\quad \left. + \gamma_3 S(x_9^{(i)}(t - \delta^{(ii)})) \right] - \frac{2}{\tau_e^{(i)}} x_8^{(i)}(t) - \frac{x_7^{(i)}(t)}{\tau_e^{(i)2}} \end{aligned}$$

*Interneurones excitateurs :*

$$\dot{x}_1^{(i)}(t) = x_4^{(i)}(t)$$

$$\dot{x}_4^{(i)}(t) = \frac{H_e^{(i)}}{\tau_e^{(i)}} \left[ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n_s} A^F(i,j) S(x_9^{(j)}(t - \delta^{(ij)})) + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n_s} A^L(i,j) S(x_9^{(j)}(t - \delta^{(ij)})) \right. \\ \left. + C(i)u^{(i)}(t) + \gamma_1 S(x_9^{(i)}(t - \delta^{(ii)})) \right] - \frac{2}{\tau_e^{(i)}} x_4^{(i)}(t) - \frac{x_1^{(i)}(t)}{\tau_e^{(i)2}}$$

*Neurones pyramidaux :*

$$\dot{x}_9^{(i)}(t) = x_5^{(i)}(t) - x_6^{(i)}(t)$$

$$\dot{x}_2^{(i)}(t) = x_5^{(i)}(t)$$

$$\dot{x}_5^{(i)}(t) = \frac{H_e^{(i)}}{\tau_e^{(i)}} \left[ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n_s} A^B(i,j) S(x_9^{(j)}(t - \delta^{(ij)})) + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n_s} A^L(i,j) S(x_9^{(j)}(t - \delta^{(ij)})) \right. \\ \left. + \gamma_2 S(x_1^{(i)}(t - \delta^{(ii)})) \right] - \frac{2}{\tau_e^{(i)}} x_5^{(i)}(t) - \frac{x_2^{(i)}(t)}{\tau_e^{(i)2}}$$

$$\dot{x}_3^{(i)}(t) = x_6^{(i)}(t)$$

$$\dot{x}_6^{(i)}(t) = \frac{H_i^{(i)}}{\tau_i^{(i)}} \gamma_4 S(x_7^{(i)}(t - \delta^{(ii)})) - \frac{2}{\tau_i^{(i)}} x_6^{(i)}(t) - \frac{x_3^{(i)}(t)}{\tau_i^{(i)2}}$$

avec

$x_k^{(i)}(t)$  :  $k^{\text{ème}}$  état de la région  $i$  à l'instant  $t$

$u^{(i)}(t)$  : stimulation externe afférente à la région  $i$

$S(x)$  : sigmoïde non-linéaire qui transforme le potentiel membranaire en taux de décharge moyen

$A^F, A^B, A^L, C$  : forces des connexions extrinsèques *forward, backward, lateral* et de la stimulation externe

$H_e^{(i)}, H_i^{(i)}$  : densité des récepteurs synaptiques excitateurs et inhibiteurs

$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$  : forces de couplage intrinsèque entre les sous-populations

$\tau_e^{(i)}, \tau_i^{(i)}$  : constantes de temps synaptique excitatrice et inhibitrice

$\delta^{(ii)}$  : délai de conduction axonale intrinsèque entre les sous-populations

$\delta^{(ij)}$  : délais de conduction axonale extrinsèques entre les régions  $j$  et  $i$

Dans le modèle global, une stimulation externe est en général appliquée à une ou plusieurs régions (par exemple au cortex visuel primaire bilatéral, V1, dans un modèle de potentiel évoqué visuel). L'attribution de valeurs physiologiques vraisemblables à chacun des paramètres neuronaux (force de couplage, délais axonaux et synaptiques) complète la spécification de ce modèle génératif. La résolution du système d'équations par une méthode d'intégration adaptée (Lemaréchal et al., 2018) fournit alors l'activité du modèle global, c'est-à-dire les décours temporels multidimensionnels  $x^{(i)}(t)$  dans chacune des régions.

Ce modèle de masse neurale par convolution (Fig. 45, *Neural Mass Model for ERP*) a été choisi parmi un ensemble de modèles possibles parce qu'il offre un bon compromis entre réalisme biophysique et complexité par comparaison aux autres modèles (modèles de masse neurale par convolution composé de 4 sous-populations ou modèles de champ moyen par conductance).

## II.2. Estimation du modèle

Une des spécificités proposées dans le DCM est la possibilité d'estimer les paramètres  $\theta$  d'un modèle afin d'ajuster les prédictions de ce modèle,  $h(\theta)$ , à des données expérimentales  $y$  :

$$y = h(\theta) + \varepsilon \quad \text{Éq. 7}$$

où  $\varepsilon$  est un bruit de mesure.

En pratique, les observations  $y$  sont multidimensionnelles (nombre de capteurs x nombre d'échantillons temporels). Le bruit  $\varepsilon$  est supposé Gaussien de moyenne nulle et de variance inconnue  $\lambda$ , identique et indépendant entre capteurs.

L'estimation d'un modèle statistique  $m$  se fait dans un cadre Bayésien. Elle repose sur le théorème de Bayes :

$$p(\theta, \lambda | y, m) \propto p(y | \theta, \lambda, m) \cdot p(\theta, \lambda | m) \quad \text{Éq. 8}$$

Autrement dit, la distribution *a priori* des paramètres du modèle,  $p(\theta, \lambda | m)$ , est mise à jour après l'observation des données par la *fonction de vraisemblance*,  $p(y | \theta, \lambda, m)$ , pour fournir

la distribution *a posteriori* des paramètres. Dans cette équation, la distribution *a priori* des paramètres est connue : elle permet notamment d'introduire des *a priori* physiologiques réalistes sur la valeur des paramètres. La fonction de vraisemblance se calcule grâce à l'hypothèse d'une distribution Gaussienne  $\mathcal{N}(0, \lambda)$  sur le bruit de mesure, par  $p(y|\theta, \lambda, m) = \mathcal{N}(h(\theta), \lambda)$ .

Pour résoudre (Éq. 8), les méthodes classiques d'échantillonnage, comme celles de Monte-Carlo par chaînes de Markov, ne sont pas adaptées en raison de la grande dimensionnalité du problème, et par conséquent du coût computationnel engendré trop important. L'alternative est de choisir une approche variationnelle (Beal, 1998). Quelque soit la distribution variationnelle  $q(\theta, \lambda)$  sur les paramètres, on peut écrire la log-vraisemblance du modèle (ou son *évidence*) :

$$\ln p(y|m) = F(q(\theta, \lambda)) + KL(q(\theta, \lambda)||p(\theta, \lambda|y, m))$$

avec

$$F(q(\theta, \lambda)) = \langle \ln p(y, \theta, \lambda|m) \rangle_q - \langle \ln q(\theta, \lambda) \rangle_q$$

Éq. 9

$$p(y, \theta, \lambda|m) = p(y|\theta, \lambda, m).p(\theta, \lambda|m)$$

où  $F$  est l'énergie libre,  $KL$  la divergence de Kullback-Leibler qui mesure la distance séparant les distributions  $q$  et  $p$  et  $\langle \dots \rangle_q$  la moyenne d'une variable aléatoire calculée sous la distribution  $q$ . L'évidence du modèle étant indépendante de  $q$ , maximiser la fonctionnelle  $F$  par rapport à la distribution  $q$  a comme effet de réduire la distance entre  $q$  et  $p$ , et par conséquent, de rapprocher  $q(\theta, \lambda)$  de la distribution *a posteriori* que l'on recherche  $p(\theta, \lambda|y, m)$ .

Pour simplifier la maximisation de  $F$ , la distribution  $q$  est supposée suivre une loi normale multidimensionnelle, paramétrée par son vecteur moyenne  $\mu$  et sa matrice de covariance  $\Sigma$  (méthode et approximation de Laplace, (Friston et al., 2007)). La distribution *a posteriori* obtenue est donc une approximation Gaussienne de la distribution exacte  $p(\theta, \lambda|y, m)$ . Grâce à cette formulation, l'énergie libre  $F$  peut s'écrire sous une forme numérique relativement simple car les calculs d'intégrales  $\langle \dots \rangle_q$  ont alors des solutions analytiques (Ostwald and Starke, 2016). Et le problème général d'estimation *a posteriori* des paramètres du modèle a été simplifié et réduit à un problème "standard" d'optimisation non linéaire :  $\max_{\mu, \Sigma} F(\mu, \Sigma)$ .

Des algorithmes itératifs sont généralement utilisés pour résoudre ce type de problème et converger vers le maximum global. A chaque itération, les paramètres optimaux sont mis à jour, soit de manière analytique quand c'est possible, soit par un déplacement adapté dans la direction du gradient de la fonction à optimiser (méthode de Newton).

Une fois estimées, ces distributions *a posteriori* peuvent être utilisées directement pour réaliser des inférences bayésiennes sur les paramètres (MacKay, 2005; Gelman et al., 2014), comme par exemple pour examiner les variations de couplage extrinsèque à travers plusieurs conditions expérimentales.

### II.3. Comparaison de modèles

Dans DCM, la comparaison de modèles est utilisée pour inférer des différences de connectivité effective (Penny et al., 2004). Ces différences portent généralement sur la structure anatomo-fonctionnelle du modèle : quelles régions du modèle sont anatomiquement connectées entre elles ? quelles connexions sont modulées par un facteur expérimental ?

Un modèle est jugé performant quand il assure un bon ajustement aux données, tout en restant suffisamment généralisable pour éviter le risque de sur-apprentissage. La comparaison de modèles repose sur le principe de parcimonie qui consiste, pour expliquer un phénomène complexe, à privilégier les modèles simples (Fig. 47).

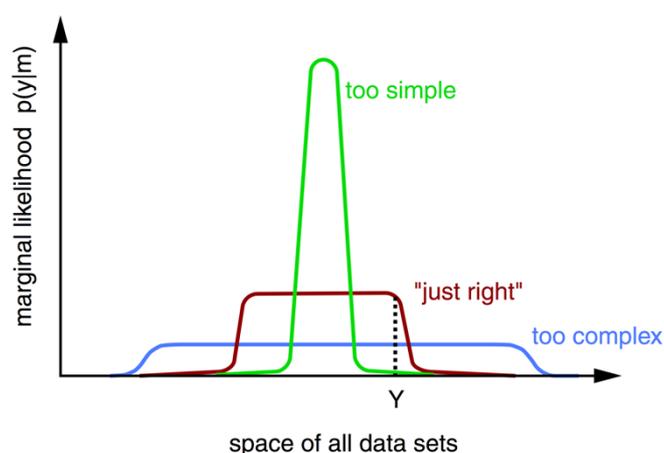


Fig. 47 Un modèle simple (peu de paramètres, courbe verte) peut être ajusté avec une grande précision, mais à un nombre réduit d'observations. Inversement, un modèle complexe (beaucoup de paramètres, courbe bleue) peut être ajusté à beaucoup plus d'observations, mais avec une précision réduite. Pour l'observation Y, le meilleur modèle (courbe rouge) présente une complexité intermédiaire. L'axe horizontal est une représentation de l'espace des observations possibles et l'axe vertical mesure la vraisemblance du modèle. (Beal, 2003).

### II.3.1. Analyse individuelle

La qualité d'un modèle  $m$ , mesurée par son évidence, ou sa log-vraisemblance,  $\ln p(y|m)$ , correspond à un équilibre entre sa précision (ajustement aux données) et sa complexité (nombre de paramètres). Elle est calculée au cours de la procédure d'optimisation permettant d'estimer les distributions *a posteriori* (Éq. 9) et peut s'écrire :

$$\ln p(y|m) = accuracy(m) - complexity(m)$$

avec

$$accuracy(m) = -\frac{1}{2} \ln |C_e| - \frac{1}{2} r(\theta_{MP})^T C_e^{-1} r(\theta_{MP})$$

$$complexity(m) = \frac{1}{2} \ln |C_p| - \frac{1}{2} \ln |\Sigma_{MP}| + \frac{1}{2} e(\theta_{MP})^T C_p^{-1} e(\theta_{MP})$$

et

$C_e$  et  $C_p$  : covariance *a priori* de l'erreur d'observation  $\varepsilon$  et des paramètres  $\theta$

$\theta_{MP}$  et  $\Sigma_{MP}$  : moyenne et covariance *a posteriori* des paramètres  $\theta$

$r(\theta_{MP}) = y - h(\theta_{MP})$ , l'erreur de prédiction estimée en  $\theta_{MP}$

$e(\theta_{MP}) = \theta_{MP} - \theta_p$ , différence entre la moyenne *a posteriori* et *a priori* de  $\theta$

Ces équations, obtenues par l'approximation de Laplace, signifient que la précision,  $accuracy(m)$ , est d'autant plus importante que la (norme de la matrice de) covariance *a priori* de l'erreur d'observation  $\varepsilon$  et l'erreur de prédiction  $r(\theta_{MP})$  du modèle sont faibles. Cela traduit le fait que le modèle est précis, *a priori*, et l'est effectivement, *a posteriori*.

La complexité,  $complexity(m)$ , est d'autant plus faible que la (norme de la matrice de) covariance *a priori* des paramètres  $\theta$  et la différence entre les valeurs moyennes *a priori* et *a posteriori* des paramètres du modèle sont faibles. Cela traduit le fait que les paramètres sont en nombre réduit, précis *a priori*, et que leurs estimations *a posteriori* sont assez proches de leurs valeurs *a priori*.

Le critère d'information d'Akaike (AIC) et le critère d'information bayésien (BIC) sont 2 critères également utilisés pour approximer l'évidence d'un modèle. Leur calcul repose sur le maximum de la fonction de vraisemblance,  $\hat{L}$ , et diffèrent de l'évidence par la manière dont la complexité (pénalité) due au nombre de paramètres du modèle est définie :

$$\begin{aligned}
AIC &= \ln(\hat{L}) - k \\
&= accuracy(m) - k \\
BIC &= \ln(\hat{L}) - \frac{k}{2} \ln(n) \\
&= accuracy(m) - \frac{k}{2} \ln(n)
\end{aligned}$$

avec

$$\hat{L} = \max_{\theta} p(y|\theta, m)$$

$k$  est le nombre de paramètre du modèle

$n$  est le nombre d'échantillons dans les observations  $y$

Le facteur de Bayes est la mesure utilisée pour comparer 2 modèles  $i$  et  $j$  entre eux :

$$BF_{ij} = \frac{p(y|m = i)}{p(y|m = j)}$$

Les données  $y$  apportent plus d'évidence en faveur du modèle  $i$  qu'en faveur du modèle  $j$  si  $B_{ij} > 1$ . A partir d'un facteur de Bayes supérieur à 20, le modèle  $i$  est plus plausible que le modèle  $j$ , avec une probabilité de 95%. Cette définition s'étend directement à un ensemble de modèles, le modèle avec la plus petite évidence servant alors de référence.

La probabilité *a posteriori* d'un modèle,  $p(m|y)$ , s'obtient par le théorème de Bayes après avoir défini la probabilité *a priori* de chaque modèle,  $p(m)$  :

$$p(m|y) = \frac{p(y|m)p(m)}{\sum_{k=1}^M p(y|k)p(k)}$$

Cette probabilité *a posteriori* sert à définir un rapport de cotes (*odds ratio*) entre modèles, qui est le rapport des probabilités *a posteriori* des modèles, qui est équivalent au facteur de Bayes quand les probabilités *a priori* sont uniformes :

$$\pi_{ij} = \frac{p(m = i|y)}{p(m = j|y)}$$

### II.3.2. Analyse de groupe

La comparaison entre  $M$  modèles s'étend à  $N$  sujets, dont les données individuelles  $y_n$ , indépendantes entre elles, forment un jeu de données global  $Y$ . Dans l'hypothèse à *effets*

*fixes*, les N sujets utilisent le même modèle neuronal alors que dans l'hypothèse à *effets aléatoires*, les N sujets peuvent utiliser des modèles différents.

### *Effets fixes*

Les observations individuelles étant indépendantes, l'évidence d'un modèle au niveau du groupe se calcule à partir de la somme des évidences individuelles :

$$p(Y|m) = \prod_{n=1}^N p(y_n|m)$$

$$\ln p(Y|m) = \sum_{n=1}^N \ln p(y_n|m)$$

Le facteur de Bayes et le rapport des cotes introduits précédemment pour un sujet se définissent pour le groupe de manière similaire en remplaçant l'observation individuelle  $y$  par l'observation globale  $Y$ .

### *Effets aléatoires*

Dans cette hypothèse, la comparaison de modèles repose sur l'estimation de leur fréquence d'utilisation,  $r_m$ , dans la population (probabilité du modèle). A partir d'une distribution *a priori* des fréquences d'utilisation,  $p(r) = p(r_1, \dots, r_M)$ , l'introduction d'une variable indicatrice  $a_{nm}$  (qui vaut 1 si le sujet  $n$  utilise le modèle  $m$  et 0 sinon) permet de calculer  $p(a_n|r)$ , puis  $p(y_n|m)$ . Ce modèle statistique génératif peut alors être inversé, après observation des données globales  $Y$ , en utilisant soit des méthodes bayésiennes variationnelles (Stephan et al., 2009a), soit des méthodes d'échantillonnage de Monte-Carlo par chaînes de Markov (Penny et al., 2010). L'inversion donne une estimation de  $p(r|Y)$ , la fréquence d'utilisation des modèles dans la population, *a posteriori*.

### *Familles de modèles*

Quand le nombre des modèles à comparer devient important, il est possible de les regrouper sous forme de familles, chaque famille étant définie par une caractéristique propre aux modèles qu'elle rassemble. Si par exemple la question posée est l'existence d'une connexion entre 2 régions particulières, une première famille peut contenir tous les modèles plausibles ayant cette connexion et une seconde famille tous les modèles plausibles dépourvus de cette

connexion. La comparaison entre modèles peut alors se faire directement au niveau des familles, aussi bien dans l'hypothèse d'effets fixes que dans celle d'effets aléatoires (Penny et al., 2010). Le résultat de l'inférence est alors une probabilité *a posteriori* pour chaque famille de modèles.

A partir d'un ensemble de modèles estimés, typiquement ceux d'une famille dont la probabilité *a posteriori* est la plus élevée (*winning family*), un modèle Bayésien moyen peut être calculé. Cette procédure (*Bayesian Model Averaging*, BMA) consiste à calculer une distribution *a posteriori* moyenne des paramètres neuronaux,  $p(\theta|Y)$ , basée sur les estimations individuelles faites pour chaque modèle de la famille.

## Partie III. Résultats

### Chapitre I. Comparaison de deux méthodes d'intégration pour la modélisation causale dynamique de données électrophysiologiques

Pour cartographier à l'échelle du cerveau entier les propriétés neuronales des PECCs de la base de données F-TRACT, objectif principal de cette thèse, il faut d'abord s'assurer que le modèle neuronal utilisé est capable d'extraire ces propriétés à partir des PECCs avec précision.

Le modèle de masse neurale utilisé dans cette thèse pour modéliser les PECCs repose sur l'interaction de populations neuronales dont la dynamique d'ensemble est formalisée par un système d'équations différentielles avec délais (Partie II.II.1. ) dont les inconnues correspondent aux observations expérimentales, les potentiels membranaires postsynaptiques. Par ailleurs, la procédure d'ajustement du modèle aux données est une procédure itérative qui consiste à optimiser un certain nombre des paramètres utilisés dans ces équations de manière à rendre la solution de ces équations aussi proche que possible des données observées. La précision de la méthode d'intégration utilisée pour calculer la dynamique du modèle a donc une importance essentielle sur l'estimation des paramètres neuronaux des PECCs.

Dans cette première étude, deux techniques d'intégration sont comparées. La première, DDE\_TA, est utilisée par défaut dans DCM. Elle approxime le système d'équations différentielles pour pouvoir bénéficier d'une méthode de résolution plus rapide. La seconde, DDE\_RK, résout directement le système grâce à un solveur dédié, au prix d'un temps de calcul allongé.

Sur des données simulées, l'utilisation de DDE\_RK, comparée à celle de DDE\_TA, permet une estimation plus précise des paramètres utilisés par le modèle pour générer les données, particulièrement les délais de propagation axonale. De plus, sur des données réelles, DDE\_RK montre une meilleure capacité d'ajustement aux observations (au sens des moindres carrés). Nous en concluons l'intérêt d'utiliser DDE\_RK dans DCM pour estimer les paramètres neuronaux des PECCs avec une plus grande précision.



## Comparison of two integration methods for dynamic causal modeling of electrophysiological data

Jean-Didier Lemaréchal<sup>a,b,c,d</sup>, Nathalie George<sup>a,b</sup>, Olivier David<sup>c,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm, CNRS, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Boulevard de l'hôpital, F-75013, Paris, France

<sup>b</sup> Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06 UMR S 1127, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Ecole Normale Supérieure, ENS, Centre MEG-EEG, F-75013, Paris, France

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

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

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

DCM  
Neuronal model  
Delay differential equations  
Conduction delays

### ABSTRACT

Dynamic causal modeling (DCM) is a methodological approach to study effective connectivity among brain regions. Based on a set of observations and a biophysical model of brain interactions, DCM uses a Bayesian framework to estimate the posterior distribution of the free parameters of the model (e.g. modulation of connectivity) and infer architectural properties of the most plausible model (i.e. model selection). When modeling electrophysiological event-related responses, the estimation of the model relies on the integration of the system of delay differential equations (DDEs) that describe the dynamics of the system. In this technical note, we compared two numerical schemes for the integration of DDEs. The first, and standard, scheme approximates the DDEs (more precisely, the state of the system, with respect to conduction delays among brain regions) using ordinary differential equations (ODEs) and solves it with a fixed step size. The second scheme uses a dedicated DDEs solver with adaptive step sizes to control error, making it theoretically more accurate. To highlight the effects of the approximation used by the first integration scheme in regard to parameter estimation and Bayesian model selection, we performed simulations of local field potentials using first, a simple model comprising 2 regions and second, a more complex model comprising 6 regions. In these simulations, the second integration scheme served as the standard to which the first one was compared. Then, the performances of the two integration schemes were directly compared by fitting a public mismatch negativity EEG dataset with different models. The simulations revealed that the use of the standard DCM integration scheme was acceptable for Bayesian model selection but underestimated the connectivity parameters and did not allow an accurate estimation of conduction delays. Fitting to empirical data showed that the models systematically obtained an increased accuracy when using the second integration scheme. We conclude that inference on connectivity strength and delay based on DCM for EEG/MEG requires an accurate integration scheme.

### Introduction

Dynamic causal modeling (DCM) is a model-driven approach used to infer causal relationships between brain areas (Friston, 2011). Based upon a realistic local neuronal architecture and biophysical parameters, it gives the possibility to explain experimental data with a biophysical model of effective connectivity. This generative approach has been applied to different functional imaging modalities, including functional magnetic resonance imaging (fMRI), electroencephalography (EEG), magnetoencephalography (MEG) or local field potentials (LFP). The key

features of DCM are to explain differences between conditions by modulations in effective connectivity across distant neuronal populations and to test hypotheses about model architecture (Penny et al., 2004) within multiple subjects using either fixed- or random-effect methods (Stephan et al., 2009).

In this technical note, we focus on DCM for event-related potentials (ERP) using electrophysiological data (LFP, MEG, and EEG). The time resolution of these modalities gives a precious insight into the neuronal dynamics occurring within a range of a few milliseconds. Neural mass models for ERP embody two neuronal mechanisms operating at compa-

\* Corresponding author. Grenoble Institut des Neurosciences, Chemin Fortuné Ferrini, Bât EJ Safra, 38700 La Tronche, France.  
E-mail address: [Olivier.David@inserm.fr](mailto:Olivier.David@inserm.fr) (O. David).

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.02.031>

Received 11 November 2017; Received in revised form 21 January 2018; Accepted 16 February 2018

Available online 17 February 2018

1053-8119/© 2018 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

rable time scales, namely the synaptic and the axonal transmission (David and Friston, 2003). These two fundamental mechanisms, necessary for the propagation of the neuronal activity  $\mathbf{x}(t)$  through the different neuronal populations of the model, lead to describe the temporal evolution of the system  $\dot{\mathbf{x}}(t) = d\mathbf{x}(t)/dt$  as a system of differential equations with respect to time. Although most DCM studies of ERP focus on coupling strengths and their modulation between conditions, all the parameters of the neuronal model contribute to the response of the system. In particular, the conduction delays between regions and the synaptic time constants are parameters which have to be estimated precisely during the computational inversion of the DCM – similar considerations are also relevant for neural field models (Jirsa, 2009). For example, considering a simple ERP model where only one region influences another region, both the synaptic time constants and the conduction delay between the two regions will directly influence the latency and amplitude of the response peaks. In addition, when specifying simple models, all connections do not necessarily model direct pathways, because there can be unspecified relays, and the parameterization should thus allow a large range of values for conduction delays between regions.

The mathematical specification of the model rests on the use of time-delay differential equations (DDEs) to take into account the temporal dependencies of the system through the presence of various (extrinsic and intrinsic, synaptic and conduction) delays. The accuracy of the solution of the dynamical system and the inversion scheme (estimation of posterior parameters) therefore directly depends on the method used to integrate the DDEs. The solution chosen in the current implementation of DCM for ERP (SPM12, version r6732, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) is to approximate the DDEs with ordinary differential equations (ODEs) using a first order Taylor approximation for conduction delays (David et al., 2006, Appendix A). This approximation assumes conduction delays small enough compared to the global temporal dynamics of the system. In this context, the inversion of the system reduces to the integration of a simple set of ODEs. In this note, we assess the effects of this approximation with respect to the sensibility of Bayesian model selection and the accuracy of parameter estimation. We also evaluate it by using a second integration scheme of DDEs, more precise though computationally more expensive.

First, we briefly introduce the temporal parameters and the system of DDEs used by the ERP neuronal model and describe the two integration schemes used to solve this system. In particular, we compare the effect of varying conduction delays on the response of the system for a simple model with 2 sources. Second, we test the two DDEs integration schemes in the context of DCM. We use simulations to generate data with various conduction delays and modulations of connection and focus on the capability to identify the generative model among a series of plausible models and to retrieve parameter estimates for connectivity as close as possible to those used to generate the data. Last, we illustrate the effects of the DDEs integration scheme on a public mismatch negativity (MMN) EEG dataset (available at [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/data/eeg\\_mmn](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/data/eeg_mmn)). The MMN paradigm has been extensively studied with DCM, with a minimal network of five cortical sources that could account for the differences observed between evoked responses to frequent and rare auditory stimuli (Garrido et al., 2007). This public dataset was therefore a candidate of choice to extend the LFP simulations to a real EEG case study.

## Material and methods

### ERP neural model

The neural mass model used in this note is the ERP model composed of 3 neuronal sub-population and described in (David et al., 2006; Ostwald and Starke, 2016). Two sets of parameters are particularly important for the dynamics of the system. First, synaptic time constants (excitatory and inhibitory) control the temporal integration of afferent connections entering one neuronal population. Mathematically, they parameterize a convolution kernel, which transforms an average density

of presynaptic inputs into an average postsynaptic membrane potential. Second, conduction delays represent the amount of time the output of one neuronal population needs to propagate to another neuronal population (along white matter fibers). A distinction is made between intrinsic (source and target neuronal populations belong to the same brain region) and extrinsic (source and target neuronal populations belong to distinct brain region) conduction delays. Although the individual impacts of these parameters on the dynamics are clear when a single population is considered, they are much more difficult to disentangle when the system is composed of multiple interconnected populations, as it is usually the case with DCM.

In DCM for ERP, synaptic time constants are usually set *a priori* to 8 ms and 16 ms for excitatory and inhibitory synapses, respectively. Intrinsic conduction delays are fixed for all regions (2 ms), while extrinsic conduction delays are free parameters estimated separately for each connection between distinct regions (using a prior of 16 ms). Taking into account of the synaptic and axonal propagation leads to a dynamical description of the system as a set of DDEs, relating the input, output and state variables of the system.

### Integration schemes of DDEs

Fitting a DCM model to EEG or MEG data proceeds as an iterative variational Bayes optimization scheme (Friston et al., 2007). To compute the estimates of the posterior parameters, this approach requires the system of DDEs to be integrated many times at each step. We start from the specification of the system of DDEs:

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \boldsymbol{\varphi}_\theta(t, \mathbf{u}(t), (\mathbf{x}(t - d_{kl}))_{1 \leq k, l \leq \nu}) \quad (1)$$

where  $\mathbf{x}(t)$  represents the global state of the system, *i.e.* all state variables modeling neuronal population states (current, voltage), as a function of time and  $\dot{\mathbf{x}}(t)$  its time derivative.  $\boldsymbol{\varphi}_\theta$  is the general evolution function of the system,  $\mathbf{u}(t)$  is a stimulus input entering the system,  $d_{kl}$  is the conduction delay from state  $l$  to state  $k$  and  $\nu$  is the total number of states describing the system. Importantly,  $d_{kl}$  is null when  $k$  and  $l$  are states of the same neuronal population. Otherwise,  $d_{kl}$  refers to an *intrinsic* conduction delay when  $k$  and  $l$  are states of distinct neuronal populations from the same brain region and to an *extrinsic* conduction delay when  $k$  and  $l$  are states of distinct brain regions.

The current implementation of DCM for ERP (SPM12, version r6732) uses a 2-steps method for the integration of Eq. (1) (see (David et al., 2006) Appendix A.2 and (Ostwald and Starke, 2016) for a detailed review of the method). The first step uses the 1st order Taylor approximation  $\boldsymbol{\psi}$  of  $\boldsymbol{\varphi}_\theta$  in the neighborhood of  $\mathbf{x}(t)$  with respect to conduction delays to transform the system of DDEs into a system of ODEs:

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \boldsymbol{\psi}(t, \mathbf{x}(t)) \quad (2)$$

The second step uses a Taylor expansion of  $\mathbf{x}(t)$  at  $t + \tau$ , where  $\tau$  represents the time step of integration and is chosen to be the sampling rate of the EEG/MEG data, to provide the iterative integration scheme:

$$\mathbf{x}(t + \tau) = \mathbf{x}(t) + \mathbf{U}\boldsymbol{\psi}(t, \mathbf{x}(t)) \quad (3)$$

In Eq. (3),  $\mathbf{U} = (\exp(\tau\mathbf{J}) - \mathbf{I})\mathbf{J}^{-1}$  and  $\mathbf{J} = \partial\boldsymbol{\psi}/\partial\mathbf{x}$  is the Jacobian of the system evaluated at  $\mathbf{x}(t)$ . This explicit integration scheme is computationally very efficient, yet it potentially suffers from two sources of inaccuracy: the 1st order Taylor approximation of  $\boldsymbol{\varphi}_\theta$  in its first step and the choice of a fixed step-size of integration  $\tau$  along the whole time interval (shorter step-size would be desirable whenever the local temporal dynamics of the system speeds up).

An alternative to the above-described method for solving the system of DDEs in Eq. (1) is to use a well-established extension of standard Runge-Kutta techniques, which is classically used for integrating ODEs. For a typical uni-dimensional ODE of the following form:

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t)) \quad (4)$$

Runge-Kutta (RK) techniques use an iterative procedure (method of steps).

$$x_{n+1} = x_n + h \sum_{i=1}^s b_i k_i \quad (5)$$

where  $h$  is a step size,  $s$  a number of stages in the step,  $b_i$  are weights and  $k_i = f(t_n + c_i h, x_n + h \sum_{j=1}^K a_{ij} k_j)$  are evaluations of the function at intermediate stages  $c_i$  ( $K=i-1$  for explicit case and  $K=s$  for implicit case).

Extension of this method to the integration of DDEs in Eq. (1) consists in using explicit RK when optimal step size is smaller than the smallest delay (all needed delayed values are available from accurate continuous extensions of previous steps) and implicit RK when step size is greater than the smallest delay (delayed values are then inside the step and an additional linear system needs to be solved). Very importantly, the step size is chosen small enough to control the local truncation error (adaptive method) and large enough to make the computation efficient. Therefore, this method estimates a very accurate solution of the DDEs with respect to the delays of conduction and the local temporal dynamics of the system. The theory and properties of the numerical scheme used in this integration are reviewed in (Shampine and Thompson, 2001). These include the proof of its uniform convergence, the treatment of short delays and their effects on stability, and the control of the relative and absolute error. The adaptation to the current context of Eq. (1) is described in the Appendix. Based on previous description, we use the notations *DDE\_TA* (1st order Taylor approximation with fixed step size) and *DDE\_RK* (RK technique with adaptive step size) to refer to these two integration schemes throughout this note. From the preceding remarks, we started with the proposition that *DDE\_RK* integrator was more accurate than *DDE\_TA* to solve the system of DDEs presented in Eq. (1).

In an initial step, we generated datasets from a simple ERP model with 2 regions connected with a forward connection only, in order to examine the effect of the *DDE\_TA* integration scheme on the generated data in comparison with *DDE\_RK*; this was examined for conduction delays varying between 4 and 32 ms.

#### Integrating DDEs for DCM

One important feature of DCM is the ability to characterize differences measured between experimental conditions in terms of modulations of extrinsic and/or intrinsic connectivity. Modulation of extrinsic connectivity refers to a change of connection strength between two brain areas whereas modulation of intrinsic connectivity refers to a local change of synaptic gain in one brain area of the neural mass model. Specific hypotheses about modulations can be embedded in a model through a specific architecture. Fitting a series of competitive models to sufficient amount of data then gives the possibility to compare their respective architecture, identify the most plausible hypothesis, and finally make inferences about the posterior estimates of connectivity parameters. In the following, this typical workflow of analysis serves as a guideline to assess the effects of using *DDE\_TA* integration scheme on the estimation of effective connectivity in the DCM context, first with simulations and then with a real example dataset.

#### Simulations

##### Data generation

To compare *DDE\_TA* and *DDE\_RK* methods, we generated data from the ERP neural mass model of DCM. Given this generative model and a set of parameters, each dataset was simulated in a baseline and a modulated condition. In the modulated condition, all forward and backward connection strengths were changed from their baseline respective values while other parameters stayed unchanged. Because of the theoretical reasons briefly mentioned in section 2.2 and detailed in

(Shampine and Thompson, 2001), the *DDE\_RK* integration scheme was used to generate the data and reproduce accurately the temporal dynamics described by the equations of the neural mass model. The model received a brief input, described by a Gaussian function. Conduction delays between regions were systematically specified and imposed to be identical between each pair of reciprocal connection. Observation noise was created by convolving Gaussian noise with a smoothing kernel of 4 time samples (corresponding to 4 ms duration). This observation noise was then scaled in order to get a ratio of the mean power of the simulated signal over the mean power of the simulated noise of 25 dB, which is a signal-to-noise ratio found in very good quality real ERP dataset. All simulated recordings used the LFP modality of DCM code and the pyramidal cell activity of each region was observed with unitary gain. With this configuration, the variational Bayes optimization scheme directly fits the local neuronal dynamics to infer the parameters of the model, instead of using a lead-field weighted linear combination of all neuronal activities supposed to generate EEG or MEG signals.

##### Fit procedure

Each dataset was fitted with 3 models: two *false* models based on the structural architecture of the generative model but allowing respectively for modulations of forward connections only (F) and backward connections only (B), and the *true* generative model allowing for modulations of both forward and backward connections (FB). All models were equipped with *DDE\_TA* integration scheme and had the same default priors. In particular, synaptic time constants and conduction delays had prior expectations as mentioned in Section 2.1 and the same relatively low prior precision (DCM standard value of 16). This ensured that all models were offered the same freedom to move these parameters away from their prior values.

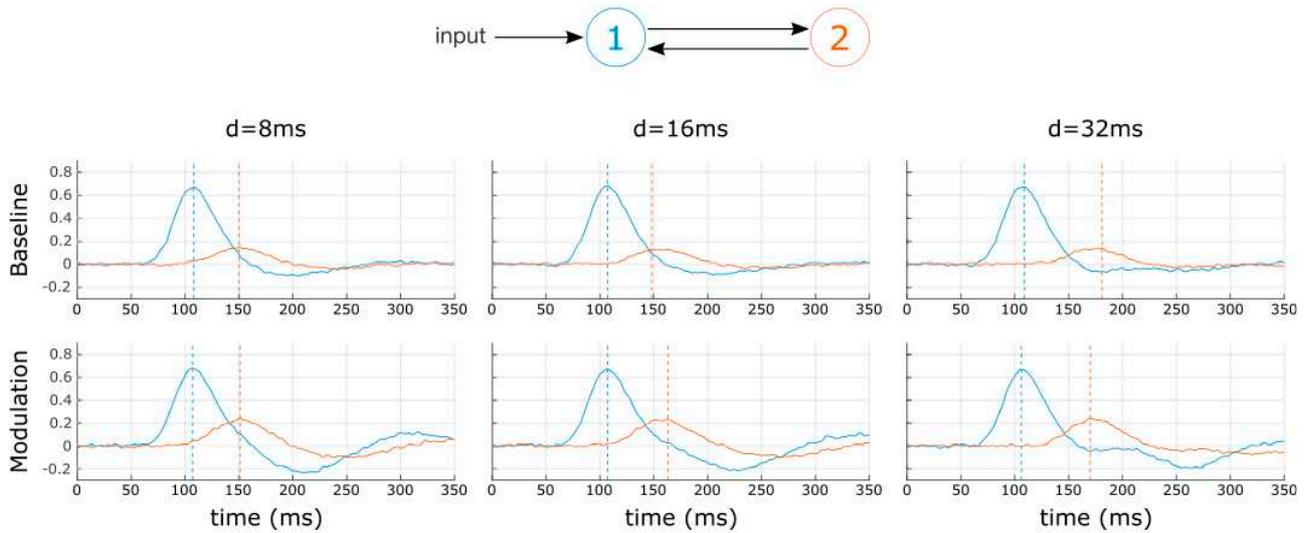
##### Bayesian model comparison and parameter estimates

A random effect (RFX) Bayesian model comparison (BMC) was used to compute the expected posterior probability for each of the 3 models (Penny et al., 2010; Stephan et al., 2009). RFX was preferred to fixed effect (FFX) modeling because it frees the inference from the assumption that datasets were generated with a common model. Having identified the model with highest expected posterior probability, a mean posterior density on modulation parameters was estimated by averaging the posterior distribution estimated for each dataset weighted by the posterior probability of the model for this dataset. Finally, these parameter estimates were compared to the true generative values. The full estimation procedure was then repeated with models equipped with *DDE\_RK* and parameter estimates were compared to those obtained with *DDE\_TA*. The reason for this is not to compare the integration schemes, which would be a tautology in this context, but rather to separate the inaccuracies in the parameter estimation due to the approximation done by *DDE\_TA* from those due to the optimization scheme. In this sense, estimates obtained with *DDE\_RK* were considered *a priori* as a reference of what could be obtained without any approximation.

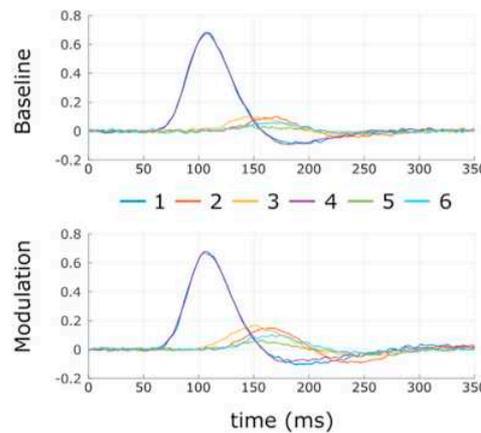
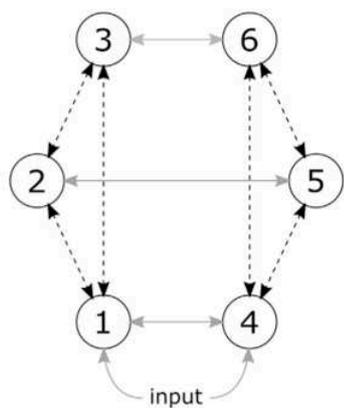
##### Simulation 1: model with 2 regions

In this simulation, the generative model was composed of 2 regions reciprocally connected with forward and backward connections and a stimulus input entering region 1 (Fig. 1). In the modulated condition of each dataset, forward and backward connections were modulated by a factor of 0.5 and 0.8 respectively compared to the baseline condition. These strengths of modulation<sup>1</sup> were chosen in order to get a notable effect of the modulation while keeping the system stable. We generated a series of 10 datasets with an SNR of 25 dB for every symmetrical

<sup>1</sup> These are log-scale values; this means that for forward modulation, if  $c$  is the strength of 1->2 connection in the baseline condition, then the strength of 1->2 connection in the modulated condition is  $c \cdot \exp(0.5) = c \cdot 1.65$ , reflecting higher forward connectivity between regions 1 and 2.



**Fig. 1.** Data used for the first simulation. Top: ERP DCM model composed of 2 regions connected with forward and backward connections. Bottom: Activities of the 2 regions generated by the model equipped with DDE\_RK. Each dataset comprises a baseline (first row) and a modulated (second row) conditions. The modulation affects both forward (F) and backward (B) connections. Activities are presented for 3 values of the conduction delay  $d$  (in the 3 columns): 8 ms, 16 ms and 32 ms. Dotted lines indicate the peak latency in each region.



**Fig. 2.** Model and example dataset used for the second simulation. Left: The generative model was composed of 6 regions. All forward and backward connections (dotted black lines) were modulated while lateral and input connections (solid gray lines) were kept constant. Right: Example of a dataset generated for the baseline (top) and the modulated conditions (bottom). Strength of connection and conduction delays were random parameters while the modulation was fixed to 0.5 for all forward and backward connections (SNR = 25 dB).

conduction delay between regions 1 and 2 (from 4 ms up to 32 ms with a step of 4 ms). Typical generated time courses are shown in Fig. 1; they illustrate clearly the non-linear interaction between conduction delays and the effects of the modulation.

*Simulation 2: model with 6 regions*

In this simulation, the generative model was composed of 6 regions reciprocally connected with forward, backward and lateral connections and a stimulus input entering regions 1 and 4 (Fig. 2). For each dataset, all connection strengths were uniformly sampled from the interval  $[0 \ 2]^2$  while conduction delays between reciprocally connected regions were uniformly sampled between 8 ms and 32 ms. In the modulated condition, all forward and backward connections were modulated with a strength of 0.5. A series of 100 datasets was generated with an SNR of 25 dB. Typical time courses are presented in Fig. 2. Due to the number of regions interacting in this model and the full variability of connection strengths

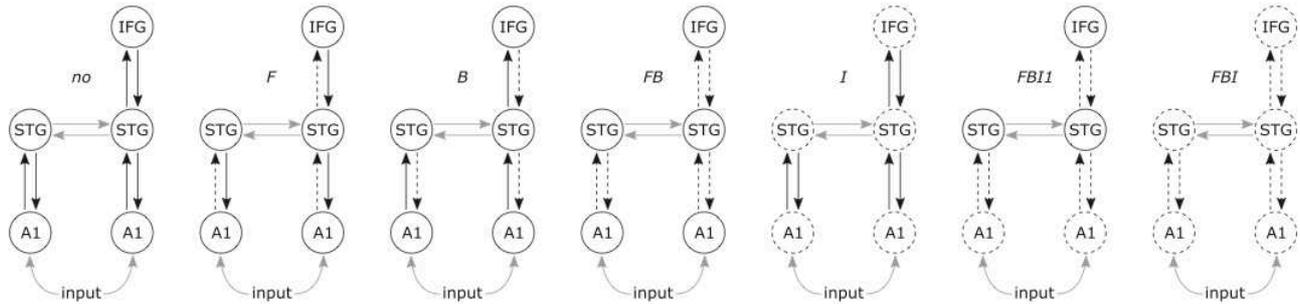
and conduction delays used to generate the data, this simulation reproduced a more realistic and non-trivial situation.

*Application: DCM of mismatch negativity EEG dataset*

We compared the two integration schemes while fitting an ERP dataset from a subject recorded with 128 EEG channels during an auditory mismatch negativity (MMN) paradigm (dataset publicly available at [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/data/eeg\\_mmn](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/data/eeg_mmn)). In this experiment, standard (500 Hz) and deviant (550 Hz) tones were randomly presented to the subject with respective frequencies of occurrence of 80% and 20%. The MMN effect refers to the difference between the evoked responses to standard and deviant tones; it corresponds to a negative component present only in the deviant condition. In this dataset, the baseline condition is the average response to standard tones. The other condition is the average response to deviant tones and is considered as the modulated condition.

Using DCM for ERP, different hypotheses have been formulated in terms of modulations of effective connectivity between the brain regions engaged in the processing of the stimuli, in order to account for the MMN

<sup>2</sup> These are not log-scale values: a null connection strength corresponds to absent connection.



**Fig. 3.** Set of dynamic causal models (DCMs) used to fit the MMN dataset. All models have the same structure composed of 5 regions (bilateral A1: primary auditory cortices; bilateral STG: superior temporal gyri; right IFG: inferior frontal gyrus) reciprocally connected with forward/backward (black lines) and lateral (gray lines) connections. The models differ by the connections being modulated (dashed black lines) in the deviant tone condition. Stimulus input enters each model bilaterally in A1.

effect (Garrido et al., 2007). In the present analysis, we focused on a subset of 7 models reflecting different mechanistic hypotheses (Fig. 3). All models were based on the same anatomical architecture but differed by the connections allowed to be modulated between the two conditions of interest. The first model (no) did not allow for any modulation (null model, which served as a reference). Following models allowed for only forward (F), only backward (B) or both forward and backward (FB) connections to be modulated. The model I allowed for only intrinsic modulations of all regions. The last models allowed for both forward and backward modulations in addition with either only 1st level primary auditory regions (FBI1) or all regions (FBI) intrinsic modulations. The ERP dataset was fitted with these models and the estimation procedure was repeated separately for each integration scheme (DDE\_TA and DDE\_RK).

**Results**

*Integration of a simple forward model with 2 regions*

We first generated data from a simple ERP neuronal model comprising 2 regions connected with a forward connection and varied the extrinsic conduction delay between region 1 and 2 from 4 ms to 32 ms (Fig. 4). Using DDE\_RK, increasing conduction delay has the only effect to shift the response of region 2 by the same amount of time, which is the expected behavior for this model. Using DDE\_TA, it produces unexpected modulation effects on the response of region 2: the apparition of an early negative response between 90 ms and 120 ms can be noted, as well as an increase of the peak amplitude and an attenuation of the shift of the peak latency of region 2. There is also systematic higher amplitude of the initial response in region 1 (around 100 ms) with DDE\_TA compared to DDE\_RK; this may be due to the different step-size strategy used during integration. The over sparse estimation of the dynamics  $\dot{x}(t)$  by DDE\_TA results in an imprecise estimation of this first response. It is clear from this data generation result that the assumptions made by DDE\_TA are no longer valid for propagation delays higher than 5–10 ms in this simplistic simulation.

*Simulation 1: parameter estimation and model comparison using the model with 2 regions*

Using the data generated with the FB model equipped with DDE\_RK presented on Fig. 1, we proceeded to the Bayesian model comparison among F, B, and FB models across all conduction delays (Fig. 5a, left). The FB model integrated with DDE\_TA was more plausible than the F and B models, with an expected posterior probability of  $p = 0.58$  and with a high confidence (exceedance probability,  $p = 0.99$ ). This means that, for any randomly selected dataset, there was an important posterior probability (total expected posterior probability,  $p = 0.31 + 0.11 = 0.42$ ) for

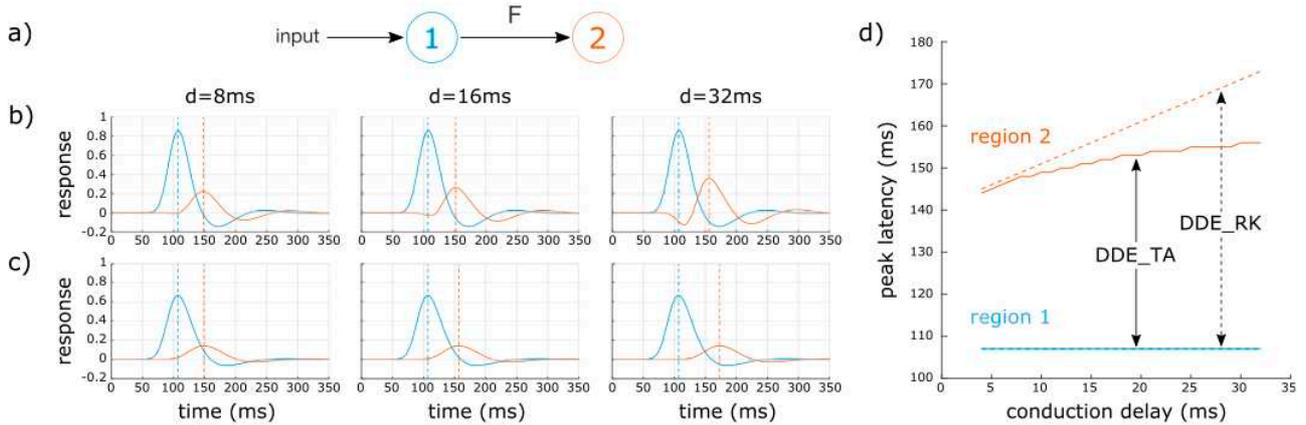
this data to have been generated by either the F or the B model and therefore, that one modulation present in the data (backward or forward, respectively) was not significantly detected. The presence of these false negatives indicates either that the absent modulation is compensated by other parameters of the model or that the potential improvement in accuracy of the FB model is not sufficient to counterbalance its additional complexity. In contrast, considering the same models integrated with DDE\_RK, the FB model was clearly identified, with an expected posterior probability of  $p = 0.98$  (Fig. 5a, right).

For each conduction delay, average posteriors were computed from the corresponding series of 10 datasets fitted with the winning FB model. Fig. 5b shows the posterior parameter estimates (mean, 90% credibility interval, and true parameter) for forward and backward modulations. The systematic underestimation of forward and backward modulations, previously mentioned for F and B models, was also found with the FB model. It may be due to the bias in amplitude and shape introduced into the responses of the regions by the use of both a non-adaptive step size and the Taylor approximation during the integration of the dynamical system (Fig. 4b). A second observation is that the Taylor approximation (with respect to conduction delays) did not provide better estimates even at shorter delays. This was partly due to the inaccurate estimation of the conduction delays (Fig. 5b, right), which hardly moved away from their prior values (16 ms) despite a low prior precision. Indeed, DCM scheme using DDE\_RK revealed that the same prior precision allowed for the drift of parameters and provided accurate estimates of conduction delays, and in particular when the true conduction delays of 32 ms were far away from the prior values of 16 ms. However, there was a slight but systematic overestimation of the backward conduction delays, ranging from 6 ms for shortest delays to 2 ms for largest delays.

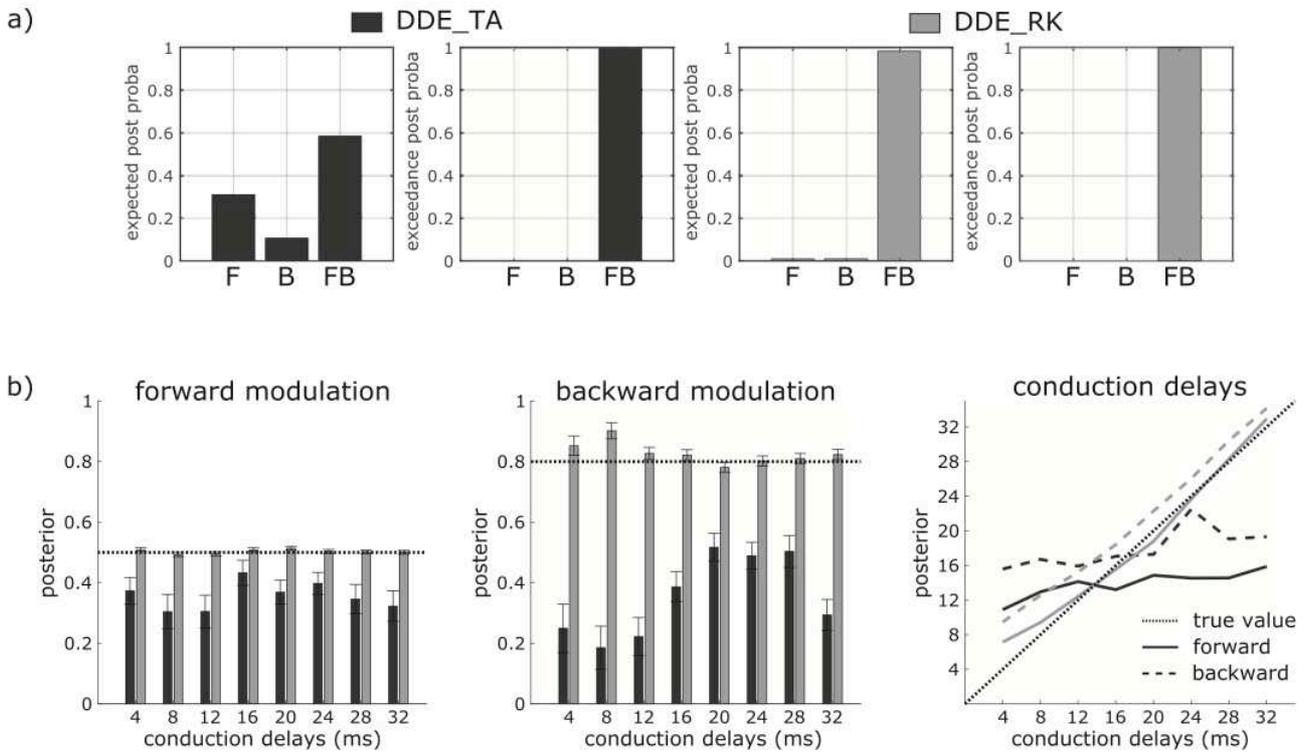
*Simulation 2: parameter estimation and model comparison using the model with 6 regions*

Bayesian model comparison among F, B, and FB models fitted to the series of 100 datasets generated from the 6 source models is presented in Fig. 6a, left. Using DDE\_TA, the posterior probability was estimated higher for the generative FB model ( $p = 0.53$ ) than for the F model ( $p = 0.46$ ) and the B model ( $p = 0.01$ ). Despite the rather small difference between the FB and the F models, the FB model was estimated more plausible than the F model with good confidence (exceedance probability,  $p = 0.73$ ). In contrast, Bayesian comparison of models fitted using DDE\_RK (Fig. 6a, right) only pointed out the FB model, with expected posterior probability of  $p = 0.98$  and exceedance probability of  $p = 1.00$ .

The average posteriors of modulation (and their 90% credibility interval) are shown in Fig. 6b, separately for each forward and each backward connections. With DDE\_TA, the estimation of the modulation for the forward connections 1->2, 1->3, 4->5 and 4->6 were rather close to the true value, whereas the forward connections 2->3, 5->6 and all



**Fig. 4.** Examples of data generated by DDE\_TA and DDE\_RK integration schemes. a) The DCM model composed of regions 1 (blue) and 2 (red) connected with a forward (F) connection. Responses are generated for conduction delays of 8 ms, 16 ms, and 32 ms between the 2 regions, with either DDE\_TA (b) or DDE\_RK (c) integration schemes. Dotted line identifies the peak latency for each region. d) Latency of peak response for the 2 regions for different conduction delays.

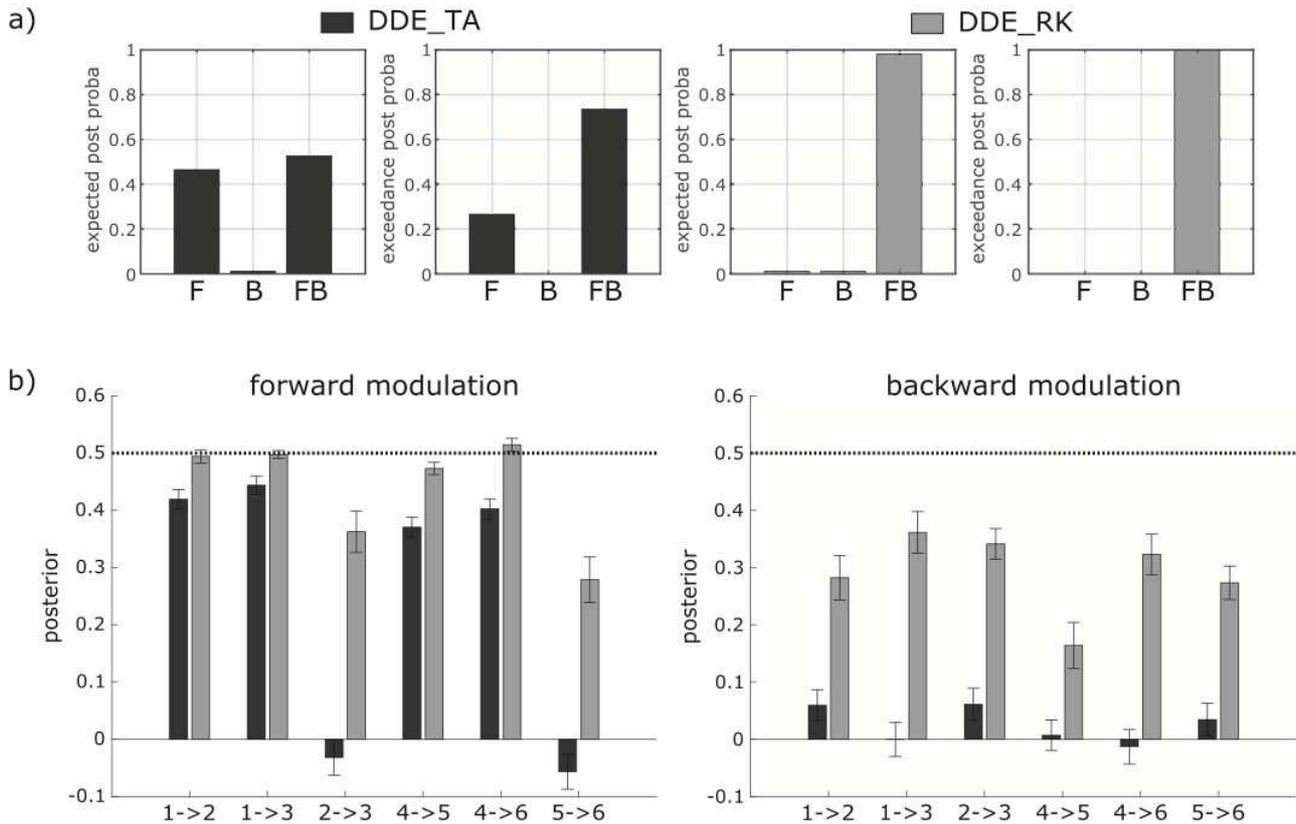


**Fig. 5.** Summary of results from Simulation 1. a) RFX Bayesian model comparison between the three models: F, B, and FB, for the 2 integration schemes, DDE\_TA (two first plots, in black) and DDE\_RK (two next plots, in gray). The true generative FB model is identified with an exceedance posterior probability  $p = 0.99$  in both cases. b) Posteriors estimation using DDE\_TA (in black) and DDE\_RK (in gray): Forward (left plot) and backward (middle plot) modulations are represented with their 90% credibility interval; the dotted horizontal line corresponds to the true generative parameter in each plot. Rightmost plot: Posterior conduction delays obtained with DDE\_TA (in black) and DDE\_RK (in gray) are represented for forward (plain line) and backward (dashed line) connections; the dotted black line represents the true conduction delay values.

backward modulations were very poorly estimated. In contrast, with DDE\_RK, even if backward modulations were not perfectly retrieved (thus showing a similar overall tendency as with DDE\_TA), forward modulations were estimated with high precision (in particular for connections 1->2, 1->3 and 4->6 where the true modulation lied in the tight 90% credibility interval).

The estimates obtained by models equipped with DDE\_RK were clearly the most accurate, yet the backward connections were

underestimated. We interpret this result as a weak effect of the modulation of backward connections on the generated data. Indeed, because of random strengths of connection used to generate the datasets, some regions had very weak responses (in both the baseline and the modulated conditions), in which the effect of the modulation could easily be hidden by noise. If we consider only interactions among regions 1, 2, and 3, the first effects of modulation appeared around 120 ms in the responses of regions 2 and 3 (Fig. 2) and corresponded to the modulation of



**Fig. 6.** Summary of results from Simulation 2. a) RFX Bayesian model comparison between the three models: F, B and F, for the 2 integration schemes, DDE\_TA (two first plots, in black) and DDE\_RK (two next plots, in gray). The true FB model was identified with good confidence with DDE\_TA (exceedance probability,  $p = 0.73$ ) and DDE\_RK (exceedance probability,  $p = 1.00$ ). b) Posteriors estimation of forward (left plot) and backward (right plot) modulations using DDE\_TA (in black) and DDE\_RK (in gray), represented for each connection with their 90% credibility interval. The dotted, black, horizontal line corresponds to the true generative parameters in each plot.

connections 1->2 and 1->3, which were estimated accurately. Due to synaptic and conduction delays, the following main effects of modulation started from 170 ms for the other forward (2->3) and backward connections (2->1, 3->1 and 3->2) and were estimated with less accuracy. These late components (and associated modulations), which were usually subtler than the early ones in our generated datasets, were therefore harder to detect for the optimization procedure. The associated decrease in precision also reflects a (temporo-spatial) propagation of parameter estimation errors, which is accentuated when using the DDE\_TA integration scheme.

Overall, the results of the second simulation confirmed those of the first simulation in a more general context. The precision of the integration scheme had effects on the Bayesian model comparison (with less clear identification of the generative model) and on the estimation of connectivity parameter posteriors (with a loss of precision, in particular concerning late components).

**Application: Mismatch negativity EEG dataset**

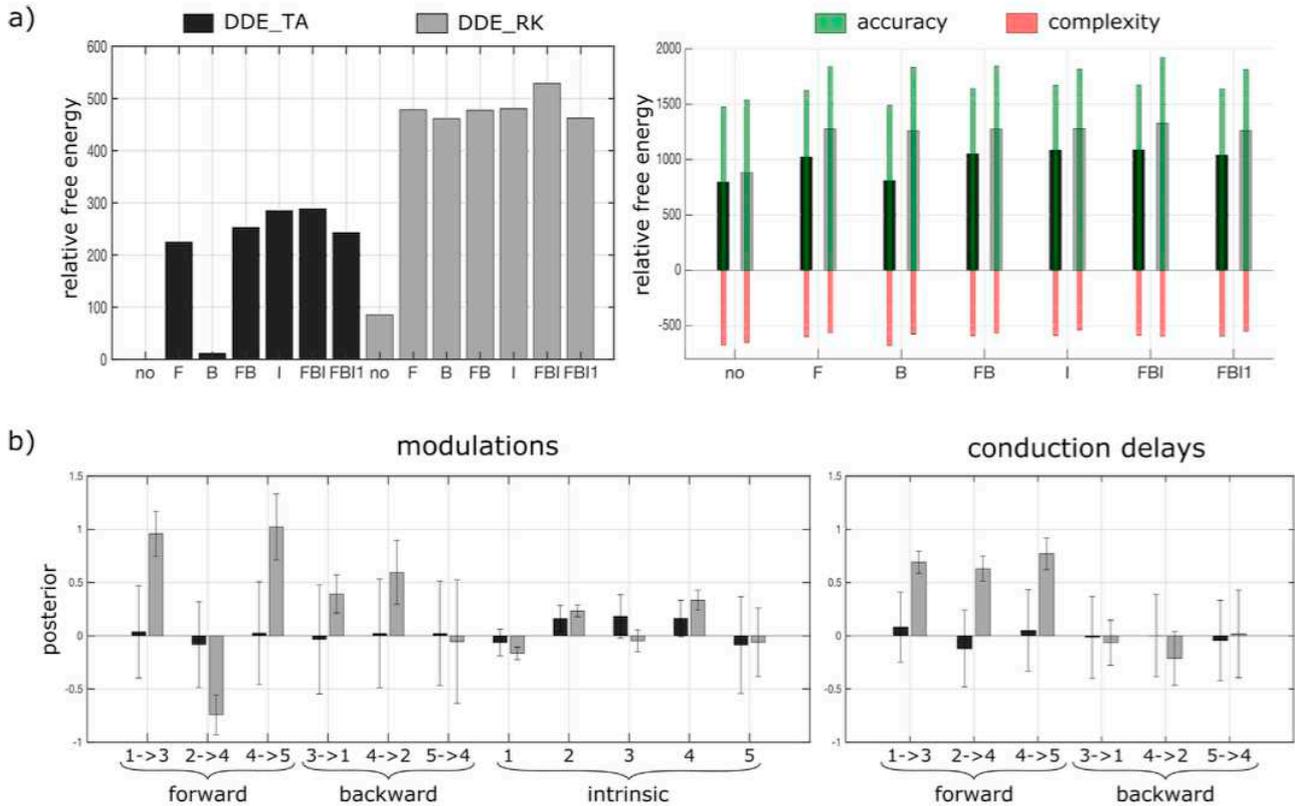
Bayesian model comparison in terms of relative free energy is shown in Fig. 7a (left) for the seven models and the two integration schemes tested on the publicly available MMN dataset from an example subject. The best model was FBI integrated with DDE\_RK (posterior probability,  $p = 1.0$ ). In addition, each model integrated with DDE\_RK had higher evidence than the same model integrated with DDE\_TA. Even if the BMC restricted to models using DDE\_TA also selected FBI as the best model with very high confidence (posterior probability,  $p = 0.98$ ), the relative ranking of other models was different (Fig. 7a, left). The ranking of the

models (and their respective relative free energy) using DDE\_TA was: 1: FBI (289), 2: I (285), 3: FB (253), 4: FBI1 (243), 5: F (225), 6: B (12), 7: no (0). The ranking of the models using DDE\_RK was: 1: FBI (529), 2: I (481), 3: F (479), 4: FB (478), 5: FBI1 (462), 6: B (462), 7: no (86).

Moreover, the free energy (or log evidence) of a model can be decomposed into an accuracy term and a penalizing complexity term<sup>3</sup> (Fig. 7a, right). This distinction showed that the systematic difference in free energy, for each model, in favor of DDE\_RK relative to DDE\_TA, was mostly due to a better accuracy.

For the winning FBI model, estimation of posterior means (and 90% credibility intervals) for modulations and conduction delays was compared between the two integration schemes (Fig. 7b). For each parameter, the tendencies of variation were relatively similar (an increase or a decrease relatively to the prior zero value) but the amplitudes of variation were much more pronounced with DDE\_RK. Although the true generative parameters for this dataset are unknown, the present results suggest the same under-estimation of modulation and the same imprecise estimation of conduction delays as observed in the simulations (Figs. 5b and 6b).

<sup>3</sup> In the DCM code (see `spm_dcm_erp.m` and `spm_nlsi_N.m`), these quantities are accessible for each fit within the array variable `DCM.L`. The sum of terms 1, 6 and 7 (resp. 2, 3, 4, 5, 8 and 9) corresponds to the accuracy (resp. to the negative complexity) of a fit. The sum of all the terms is the variational free energy of the fit. This ensues from the mathematical description given in Eq. (18) and Eq. (19) of (Penny et al., 2004).



**Fig. 7.** DCM results on a MMN dataset. a) Left: Comparison of the relative free energy between the 7 tested models for DDE\_TA (in black) and DDE\_RK (in gray). Right: Decomposition of the relative free energy into accuracy (green) and complexity (red). b) Posterior estimation of forward, backward and intrinsic modulations (left plot) and conduction delays (right plot) with their 90% credibility interval for the winning model FBI integrated with either DDE\_TA (in black) or DDE\_RK (in gray) schemes.

**Computational considerations**

The gain in precision has a cost. When the dynamics of the system is fast, the *dde23* algorithm, used in this note to implement DDE\_RK, makes use of very small time steps to ensure the expected precision. Added to the fact that at each time step, the resolution of the system for various time-delay instants is needed, solving such a system of DDEs induces a significant cost in computational time (which increases exponentially with the complexity of the model). For instance, fitting the 7 models to the MMN dataset with DDE\_TA took approximately 5 min per model while the same operation needed 6 h per model with DDE\_RK (see Supplementary data). In return, this integration scheme appeared to be extremely stable across different operating systems. Optimized successively on macOS and Linux systems, the free energy was estimated with a mean absolute difference (across models) of 15.96 for DDE\_TA but only 0.41 for DDE\_RK.

All the results above were computed using either DDE\_TA with a fixed step size (data sampling rate: 1 ms for the simulations and 5 ms for the MMN dataset) or DDE\_RK with the default MATLAB options (0.1% for the relative error tolerance and 1e-6 for the absolute error tolerance). To look for a better compromise between the precision of the estimates and the increase in computational load, the parameterization of the integration schemes were further investigated: DDE\_TA with a smaller step size and DDE\_RK with a higher error tolerance (Table 1 show a summary of the results, see Supplementary data for the full details on this analysis). Using a smaller step size of 0.1 ms for DDE\_TA had no effect on the accuracy of the integration and was therefore not considered further. However, increasing the relative error tolerance of DDE\_RK up to 1% appeared to be a good way to save computational time, at the cost of a limited

**Table 1**

Median computational time for the simulations and the MMN dataset, using the integration schemes DDE\_TA and DDE\_RK with a relative error tolerance (RelTol) of 0.1% (default) and 1%. See Supplementary Data for an analysis of DDE\_RK relative error tolerance.

	DDE_TA	DDE_RK, RelTol=0.1%	DDE_RK, RelTol=1%
Simulation 1	1mn56s	30mn33s	18mn55s
Simulation 2	16mn53s	14h20mn	12h36mn
MMN dataset	4mn30s	6h05mn	2h56mn

inaccuracy to retrieve the generative parameters of the simulations. Interestingly, all the models used to fit the (simulated or real) data systematically obtained higher evidence with DDE\_RK (with either a relative error tolerance of 0.1% or 1%) compared to DDE\_TA. For the MMN dataset, a higher relative error tolerance of 1% (instead of the default more stringent 0.1%) controlled by the DDE\_RK integration scheme saved 52% of computational time.

**Discussion**

In this note, we first showed that differences between integration schemes have significant effects on modeled responses when varying conduction delays, such as modulation of the shape of the responses and attenuation of the expected peak latency offset with increasing conduction delays. Second, simulations showed that, given sufficient amount of data with a high SNR, the BMC procedure using DDE\_TA retrieved the generative model with high confidence, but still assigned a lower posterior probability to the model, compared to DDE\_RK. Interestingly, the

first simulation showed that the loss of precision in the estimation of the modulation was independent of the conduction delay. The second simulation replicated this result in a more challenging and realistic configuration using a model composed of 6 sources. The variability one can expect in DCM group studies was introduced using connections with random strengths. The effects of the modulation were non-uniformly assigned to the connections through all the datasets (a weak connection carry almost no effect of modulation) and Bayesian procedures had to gather the information available (and unequally spread) in each dataset to properly infer the generative parameters at the group level. BMS identified well the FB model as being more plausible than either the F or the B models, with high confidence (exceedance probability,  $p = 0.73$ ). However, the late effects of backward modulations were not as well recovered as earlier effects of forward modulations. It could reflect that in this simulation, the late components had smaller amplitude than the early ones, relative to a same level of noise and thus exhibited more subtle effects of the modulation which were harder to detect, especially using DDE\_TA. Finally, fitting seven DCM models to a MMN dataset revealed, for any model architecture taken separately, the higher goodness of fit obtained by DDE\_RK compared to DDE\_TA, along with a stronger deviation of the parameters (in posteriors estimates) from their prior distribution (especially for forward and backward modulations), suggesting a larger degree of freedom of the system dynamics. Assessing the complete added-value of Runge-Kutta methods for experimental data is difficult without crossed validating measures, as the ground truth remains unknown. However, by fitting a whole series of real datasets with DDE\_TA and DDE\_RK and comparing their relative free energy (and its decomposition into accuracy and complexity), it would be possible to at least validate the increased goodness of fit provided by DDE\_RK.

The initial objective of the present study was to assess the effects of the 1st order Taylor approximation used to integrate the biophysical equations of DCM for ERPs. Briefly, with this approximation, the simulations showed that 1) the Bayesian model selection was robust enough to identify the generative model; 2) the estimation of parameters were relatively poorly estimated as compared to when a Runge-Kutta method was used. These findings were clear from simulations, and the use of a real MMN dataset gave some hints that it might also be true for experimental data. However, due to the important additional computation load introduced by Runge-Kutta methods, it is not realistic to apply them blindly, especially for large DCM group studies inverting many models. Given the present results, if DCM analysis cannot be practically carried out fully with DDE\_RK, we suggest to proceed to the Bayesian model selection using all models inverted with DDE\_TA. Then, for parameter inference, only winning models could be inverted again, this time using DDE\_RK to provide a better parameter estimation. Another interesting option could be, when possible, to use Bayesian model reduction (Friston et al., 2015). This technique “provides an efficient way to invert large numbers of (reduced) models, following the (usually computationally expensive) inversion of a full model”. Indeed, “the posterior of a reduced model can be derived from the posterior of the full model”. In this approach, DDE\_RK would be used only once to fit the full parent model, resulting in a considerable time-saving.

Overall, our results suggest that in most cases the DCM for ERP methodology should benefit a lot from the use of the Runge-Kutta integration scheme. While the implemented integration scheme based on 1st order Taylor approximation with fixed step size represents a powerful compromise between accuracy and computation time, it becomes inappropriate when the conduction delays are of significant importance for the dynamics of the system. This may be not the case for some configurations, e.g. the study of small local systems, but experimentally latencies of 20 ms and more have been reported in human brain networks, e.g.

from cortico-cortical evoked potentials triggered by focal direct stimulations (David et al., 2013). In addition, relying on an accurate integration of the system of DDEs key to DCM models is particularly important when neural sources are likely to show fast ERP dynamics, e.g. early phasic responses from primary sensory cortices.

#### Software note

The MATLAB (R2016b) code used in this technical note is available for download at [f-tract.eu/publications](http://f-tract.eu/publications). Built on SPM (r6732), it contains the ready-to-use implementation of the DDE\_RK integration scheme and the procedure to reproduce the results of the present study.

#### Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Acknowledgments

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 no. 616268 F-TRACT and from the French “Investissements d'avenir” programme under grant numbers ANR-11-INBS-0006 and ANR-10-IAIHU-06.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.02.031>.

#### References

- David, O., Friston, K.J., 2003. A neural mass model for MEG/EEG: coupling and neuronal dynamics. *Neuroimage* 20, 1743–1755.
- 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., Kiebel, S.J., Harrison, L.M., Mattout, J., Kilner, J.M., Friston, K.J., 2006. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *Neuroimage* 30, 1255–1272. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.10.045>.
- Friston, K., Mattout, J., Trujillo-Barreto, N., Ashburner, J., Penny, W., 2007. Variational free energy and the Laplace approximation. *Neuroimage* 34, 220–234. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.035>.
- Friston, K.J., 2011. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect.* 1, 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>.
- Friston, K.J., Litvak, V., Oswal, A., Razi, A., Stephan, K.E., van Wijk, B.C.M., Ziegler, G., Zeidman, P., 2015. Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies. *Neuroimage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.015>.
- Garrido, M.I., Kilner, J.M., Kiebel, S.J., Stephan, K.E., Friston, K.J., 2007. Dynamic causal modelling of evoked potentials: a reproducibility study. *Neuroimage* 36, 571–580. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.014>.
- Jirsa, V.K., 2009. Neural field dynamics with local and global connectivity and time delay. *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* 367, 1131–1143. <https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0260>.
- Ostwald, D., Starke, L., 2016. Probabilistic delay differential equation modeling of event-related potentials. *Neuroimage* 136, 227–257. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.025>.
- Penny, W.D., Stephan, K.E., Daunizeau, J., Rosa, M.J., Friston, K.J., Schofield, T.M., Leff, A.P., 2010. Comparing families of dynamic causal models. *PLoS Comput. Biol.* 6 <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000709> e1000709.
- Penny, W.D., Stephan, K.E., Mechelli, A., Friston, K.J., 2004. Comparing dynamic causal models. *Neuroimage* 22, 1157–1172. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.026>.
- Shampine, L.F., Thompson, S., 2001. Solving DDEs in matlab. *Appl. Numer. Math.* 37, 441–458. [https://doi.org/10.1016/S0168-9274\(00\)00055-6](https://doi.org/10.1016/S0168-9274(00)00055-6).
- Stephan, K.E., Penny, W.D., Daunizeau, J., Moran, R.J., Friston, K.J., 2009. Bayesian model selection for group studies. *Neuroimage* 46, 1004–1017. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.025>.

## Chapitre II. Création d'atlas de paramètres neuronaux par la modélisation causale dynamique de potentiels évoqués cortico-corticaux

Dans cette seconde étude, nous avons utilisé un modèle de masse neurale pour modéliser les PECCs de la base de données F-TRACT (Octobre 2019, 320 patients, 290172 PECCs) et proposer une cartographie des paramètres de connectivité à l'échelle du groupe sur l'ensemble du cerveau. Le modèle neuronal correspond à celui utilisé dans la première étude (Partie III.Chapitre I. ) dans lequel la méthode d'intégration de la dynamique du système a été optimisée pour permettre l'estimation plus précise des paramètres neuronaux du modèle.

Les délais et les vitesses de propagation axonale entre régions cérébrales ainsi que les constantes de temps synaptiques excitatrices et inhibitrices locales sont estimés pour chaque PECC à partir des premières 80 ms de la réponse, dès lors qu'une composante N1 significative est détectée dans cet intervalle. Les résultats de cette analyse au niveau de la population sont ensuite projetés dans des parcellisations corticales validées par la communauté (Lausanne2008, HCP-MMP1, Partie II.1.2.2. ).

Dans la population âgée de plus de 15 ans, les délais de conduction axonale entre régions corticales sont relativement rapides (médiane=3.4 ms, associée à une vitesse de 14 m/s) et seulement 4% des paires de régions considérées présentent un délai supérieur à 20 ms. Une tendance générale est d'observer un allongement du délai avec la longueur de la connexion, estimée dans un atlas de tractographie. Certaines régions, comme l'insula, montrent cependant des connexions afférentes et efférentes très rapides (< 5 ms) avec l'ensemble du cortex ipsilatéral. Concernant les constantes de temps synaptiques, les dynamiques les plus rapides sont observées dans les aires primaires.

De plus, des différences de connectivité en fonction de l'âge des populations considérées ont été mises en évidence. Elles confirment que la maturation du cerveau entraîne des dynamiques cérébrales plus rapides.

Cette étude est à notre connaissance la première à fournir des estimations chez l'homme, *in vivo*, des délais de propagation axonale et des constantes de temps synaptiques à l'échelle du cerveau entier. Ces nouveaux résultats, maintenant disponibles avec l'atlas F-TRACT (<https://f-tract.eu/atlas>), sont essentiels et vont permettre d'améliorer la spécification de l'architecture anatomo-fonctionnelle des modèles neuronaux.

# An atlas of neural parameters based on dynamic causal modeling of cortico-cortical evoked potentials

Running title: DCM for CCEP

Jean-Didier Lemaréchal <sup>1,2,3,4</sup>, Maciej Jedynak <sup>3,4</sup>, Lena Trebaul <sup>3,4</sup>, Viateur Tuyisenge <sup>3,4</sup>, Leila Ayoubian <sup>3,4</sup>, Etienne Hugues <sup>3,4</sup>, François Tadel <sup>3,4</sup>, Anthony Boyer <sup>3,4</sup>, Blandine Chanteloup-Forêt <sup>3,4</sup>, Carole Saubat <sup>3,4</sup>, Gina Catalina Reyes Mejia <sup>3,4</sup>, Raouf Zouglech <sup>3,4</sup>, Patric Hagmann <sup>5</sup>, Claude Adam <sup>6</sup>, Carmen Barba <sup>7</sup>, Thomas Blauwblomme <sup>8</sup>, François Dubeau <sup>9</sup>, Stefano Francione <sup>10</sup>, Mercedes Garcés <sup>11</sup>, Edouard Hirsch <sup>12</sup>, Elizabeth Landré <sup>13</sup>, Sinclair Liu <sup>14</sup>, Louis Maillard <sup>15</sup>, Eeva-Liisa Metsähonkala <sup>16</sup>, Ioana Mindruta <sup>17</sup>, Anca Nica <sup>18</sup>, Martin Pail <sup>19</sup>, Ana Maria Petrescu <sup>20</sup>, Sylvain Rheims <sup>21</sup>, Rodrigo Rocamora <sup>22</sup>, Andreas Schulze-Bonhage <sup>23</sup>, William Szurhaj <sup>24</sup>, Delphine Taussig <sup>25</sup>, Agnès Trébuchon <sup>26,27</sup>, Antonio Valentin <sup>28</sup>, Luc Valton <sup>29</sup>, Haixiang Wang <sup>30</sup>, Philippe Kahane <sup>3,4,31</sup>, Nathalie George <sup>1,2,\*</sup>, Olivier David <sup>3,4,27,\*,\*\*</sup>

<sup>1</sup> Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Experimental Neurosurgery team, F-75013, Paris, France.

<sup>2</sup> Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Ecole Normale Supérieure, ENS, Centre MEG-EEG, F-75013, Paris, France.

<sup>3</sup> Inserm, U1216, F-38000, Grenoble, France

<sup>4</sup> Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences, GIN, F-38000 Grenoble, France

<sup>5</sup> Department of Radiology, Lausanne University Hospital (CHUV) and University of Lausanne (UNIL), Lausanne, Switzerland

<sup>6</sup> AP-HP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Dept of Neurology, Epilepsy Unit, F-75013, Paris, France

<sup>7</sup> Child Neurology Unit, Pediatric Hospital "Meyer", Florence, Italy

<sup>8</sup> Department of Pediatric Neurosurgery, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris V Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

<sup>9</sup> Montreal Neurological Institute and Hospital, Montreal, Canada

<sup>10</sup> "Claudio Munari" Centre for Epilepsy Surgery; Neuroscience Department, GOM, Niguarda, Milano, Italy

<sup>11</sup> Multidisciplinary Epilepsy Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain

<sup>12</sup> University Hospital, Department of Neurology, Strasbourg, France

<sup>13</sup> Department of Neurosurgery, Sainte-Anne Hospital, Paris, France

<sup>14</sup> Canton Sanjiu Brain Hospital Epilepsy Center, Jinan University, Guangzhou, China

<sup>15</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France

- <sup>16</sup> Epilepsy Unit, Hospital for Children and Adolescents, Helsinki, Finland
- <sup>17</sup> Neurology Department, University Emergency Hospital, Bucharest, Romania
- <sup>18</sup> Neurology Department, CIC 1414, Rennes University Hospital ; LTSI, INSERM U 1099, Rennes, F-35000
- <sup>19</sup> Brno Epilepsy Center, Department of Neurology, St. Anne's University Hospital and Medical Faculty of Masaryk University, Brno, Czech Republic
- <sup>20</sup> Neurophysiology and Epilepsy Unit, Bicêtre Hospital, France
- <sup>21</sup> Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon and University of Lyon, Lyon, France
- <sup>22</sup> Epilepsy Monitoring Unit, Department of Neurology, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain
- <sup>23</sup> Epilepsy Center, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany
- <sup>24</sup> Epilepsy Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, Lille, France
- <sup>25</sup> Service de neurochirurgie pédiatrique, fondation Rothschild, Paris, France
- <sup>26</sup> Service de Neurophysiologie Clinique, APHM, Hôpitaux de la Timone, Marseille, France
- <sup>27</sup> Aix Marseille Univ, Inserm, INS, Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille, France
- <sup>28</sup> Department of Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN), London, UK
- <sup>29</sup> University Hospital, Department of Neurology, Toulouse, France
- <sup>30</sup> Yuquan Hospital Epilepsy Center, Tsinghua University, Beijing, China
- <sup>31</sup> CHU Grenoble Alpes, Neurology Department, Grenoble, France

\* These authors contributed equally.

## Correspondence

\*\* 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

Epilepsy presurgical investigation may include focal intracortical single-pulse electrical stimulations with depth electrodes, which induce cortico-cortical evoked potentials (CCEP) at distant sites because of white matter connectivity. CCEPs provide a unique window on functional brain networks because they contain sufficient information to infer dynamical properties of large-scale brain connectivity, such as preferred directionality and propagation latencies. Here, we developed a biologically-informed modeling approach to estimate from CCEPs the neural parameters of brain functional networks. Specifically, we considered each CCEP as the output of a transient stimulus entering the stimulated region, which directly propagated to the recording region. Both regions were modeled as coupled neural mass models, the parameters of which were estimated from the first CCEP component, occurring before 80 ms, using dynamic causal modeling and Bayesian model inversion. This methodology was applied to the data of 320 epileptic patients from the F-TRACT database ([f-tract.eu](http://f-tract.eu)), providing a total of 14542 bipolar stimulations and 290172 CCEPs. The cortical mapping of the local excitatory and inhibitory synaptic time constants and of the axonal conduction delays between cortical regions was then obtained at the population level using anatomical-based averaging procedures, based on the Lausanne2008 and the HCP-MMP1 parcellation schemes, containing 130 and 360 parcels respectively. Both neuronal delays were significantly larger in the group of subjects younger than 15 years old, which corroborates that brain maturation increases the speed of brain dynamics. Considering the group of subjects older than 15 years old, we found that the cortico-cortical axonal conduction delays between parcels were globally very short (median=3.4 ms) and only 19% (resp. 4%) were larger than 10 ms (resp. 20 ms). This was associated to a median velocity of 14 m/s. Although a general lengthening of these delays with the distance between the stimulating and recording contacts was observed across the cortex, some regions were less affected by this rule, as the insula for which almost all efferent and afferent connections were faster than 5 ms. Synaptic time constants were found to be shorter in the sensorimotor, medial occipital and latero-temporal regions, than in other parcels. To our knowledge, this study is the first to provide the local estimation of axonal conduction delays and synaptic time constants across the whole human cortex in vivo, based on intracerebral electrophysiological recordings. These data have been incorporated to the F-TRACT atlas published online ([f-tract.eu](http://f-tract.eu)).

## **Keywords**

Cortico-cortical evoked potential; direct electrical stimulation; dynamic causal modeling; neural mass models; axonal conduction delay; synaptic time constant

## Introduction

The transmission of neuronal activations in the brain results from the propagation of electrical currents through a series of distinct neuronal mechanisms. In short, a release of neurotransmitters into a synaptic junction gives rise, in a post-synaptic neuron, to local changes of transmembrane potential (depolarization or hyperpolarization). These post-synaptic variations propagate along the dendritic tree and are integrated into a global (excitatory or inhibitory) post-synaptic potential, with specific dynamics that can be summarized into a synaptic time constant (Koch *et al.*, 1996). When exceeding a given threshold, an action potential is triggered near the soma of the neuron and propagates along its axon towards the next synapse, with a conduction delay ranging from tenths to tens of milliseconds (Swadlow and Waxman, 2012). When the brain is considered as a distributed and integrative network that can be modeled with some biological plausibility by local neural assemblies connected through long-range connections, neuronal delays play a key role in the dynamics of the system (Brunel, 2000; Jirsa, 2009) and are necessary to decipher causal interactions between brain areas (Deco *et al.*, 2009). Many techniques are practicable to measure neuronal delays in animal models (Emmenegger *et al.*, 2019). Intracellular patch-clamp, optogenetics (Popovic *et al.*, 2015) or dense arrays of microelectrodes in combination with spike sorting techniques (Radivojevic *et al.*, 2017) now provide the vertiginous spatio-temporal resolution to track membrane potential changes and propagation of action potentials along axonal arborization of a single neuron. Human studies rather indirectly infer axonal conduction velocity from the morphology of white matter fibers (Swadlow and Waxman, 2012), characterized with electron microscopy (Liewald *et al.*, 2014) or myelin g-ratio (Stikov *et al.*, 2015), but without clear experimental post-hoc validation.

In this study, we focused on the direct cortico-cortical connections mediated by the excitatory projections of the axons of pyramidal cell populations and propose the *in vivo* estimation of the synaptic time constants and of the axonal conduction delays between distant brain regions of the human cortex based on dynamic causal modeling (DCM) of cortico-cortical evoked potentials (CCEPs). CCEPs were obtained in the context of clinical neurophysiological procedures used for the resective surgery of pharmaco-resistant focal epilepsies that are based on the use of intracerebral depth electrodes (stereoencephalography, SEEG) for characterizing the seizure onset zone and the epileptogenic networks (Wendling *et al.*, 2010; Lhatoo *et al.*, 2018). During SEEG procedure, 1 Hz direct electrical stimulation (DES) of two

adjacent contacts located in a specific brain region is repeated 10 to 40 times to trigger evoked responses at distant locations which are recorded by the other implanted electrodes. CCEPs generally consist of a first sharp peak (10-50 ms), the N1 component, followed by a slow wave (80-250 ms), the N2 component. The analysis of the CCEPs elicited by single-pulse DES is particularly relevant to infer the properties of large-scale brain connectivity (Keller *et al.*, 2014). In the F-TRACT project ([f-tract.eu](http://f-tract.eu)), we gathered CCEPs from several hundreds of patients worldwide to develop a probabilistic atlas of functional tractography by extracting the characteristics of each CCEP individually (i.e. peak significance and latency of the N1 component) (David *et al.*, 2013; Trebaul *et al.*, 2018).

Here, we built on the assumption that the first early N1 component is generated via a direct cortico-cortical pathway between the stimulation and the recording site, whereas an indirect cortico-subcortico-cortical pathway would rather be implicated in the later N2 component (Matsumoto *et al.*, 2017). To characterize the direct connection underlying the N1 component, we therefore applied the DCM approach to all significant responses from the F-TRACT database that occurred during the first 80 ms following the stimulation. Based on local neural mass models embedded in a global model of effective connectivity (David *et al.*, 2006; Friston, 2011), DCM implements an efficient Bayesian inversion to estimate the parameters of a generative neuronal model, including neuronal delays, which minimize the error prediction of the model. Finally, projecting the DCM estimation of axonal conduction delays and synaptic time constants from all the patients in a common anatomical space allowed us to build an atlas at the group level, based on existing parcellations schemes.

## Materials and methods

All patients signed a written informed consent for their data re-use for the F-TRACT study, following the ethical procedures for conducting international multicenter post-processing of clinical data defined by the International Review Board at INSERM (protocol number: INSERM IRB 14-140), in accordance with the Declaration of Helinki.

### I.1 Processing and selection of CCEPs

The multicenter F-TRACT database ([f-tract.eu](https://f-tract.eu)) comprises CCEPs induced by 1 Hz bipolar stimulations. Extensive details on the anatomical and functional preprocessing steps used to compute the CCEPs are available in two previous studies (David *et al.*, 2013; Trebaul *et al.*, 2018). In brief, with regard to anatomy, electrode and contact positions extracted from the post-implantation Computed Tomography (CT) scan were first co-registered to the pre-implantation 3D T1 MRI of the patient and their tissue classification was determined according to a gray/white matter segmentation of the MRI. Then, spatial normalization with DARTEL—as implemented in SPM12 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm))—projected the contacts of each patient in the MNI referential. In addition, to formally cluster, summarize, and present the extracted CCEPs characteristics at the group level, we computed a parcel label, with respect to a series of neuroanatomical atlases, for each contact. The full neuroanatomical preparation of the data was performed with the IntranatElectrodes software (Deman *et al.*, 2018). With regard to the electrophysiological data, stimulation runs (series of maximum 40 single electrical pulses at 1 Hz) were first automatically detected in the raw data based on the stimulation artefacts caused by the electrical stimulation. Bad channels were identified (Tuyisenge *et al.*, 2018) and data were re-referenced with a bipolar montage of adjacent contacts, to retain only focal activities. Transient stimulation artefacts were corrected using a piecewise cubic Hermite interpolation of the [-3 6] ms window surrounding the artefact peak and continuous data were band-pass filtered between 1 and 45 Hz. Epochs were defined on a [-200 800] ms interval around the stimulation pulse. Importantly, epochs containing (and following) the presence of after discharges were removed from the analysis. A robust-averaging procedure was also used to track and exclude epochs showing spiking activity and/or transient artefacts (David *et al.*, 2013). Finally, CCEPs were z-scored with respect to a [-200 -10] ms baseline interval preceding the stimulation pulse. The evoked response was considered significant if its absolute value reached the threshold of  $z = 5$  during the first 200 ms post-stimulation onset. This condition indicated the presence of a functional link between the stimulation and the recording sites. The software suite used to perform these processing steps are open source tools available from the F-TRACT project (<https://f-tract.eu/software>). For the ensuing DCM analysis, only significant CCEPs with a peak latency comprised in the first 80 ms were selected, in order to limit the analysis to the early N1 component associated with direct cortico-cortical connections. Moreover, this criterion allowed the selection of data in agreement with the following definition of the DCM model. It resulted in a total of 290172 CCEPs, spread across 14542 stimulations from 320 patients (min: 2 y.o., max: 58 y.o., mean: 23 y.o.).

## 1.2 Estimation of axonal conduction delays and synaptic time constants

### *Architecture of the DCM model*

The DCM architecture used to fit the CCEPs of a given stimulation comprised one region for the stimulation site and one region for each of the recording sites, connected together by a single forward connection (Fig. 1a). Each region was modelled with an event-related potential (ERP) neural mass model (David *et al.*, 2006), which is reproduced (along with the equations defining the dynamics) for clarity purposes in Supplementary Part 1 and Supplementary Fig. 1. Since electrode contacts at the stimulation site were used to inject the current, no CCEP was recorded at this location. The first region was therefore modeled as a hidden region, observed indirectly through its causal interactions with the second region (David *et al.*, 2011), where CCEPs were recorded and observed directly. Consequently, the DCM observation model was reduced to the activity of the pyramidal cells of the second region. The DES pulse was modeled as a transient input entering the first region.

### *Fit of the N1 component*

The eventually large number of significant CCEPs recorded for any given stimulation site (mean=12.9; min=1; max=75) resulted in high-dimensionality of the parameter space. It was therefore computationally intractable to take into consideration all recording sites in one single model. Indeed, the running time required for the Bayesian inversion of such a DCM with more than 10 regions could exceed 12 hours (quadratic with respect to the number of regions). Computational time was also very much increased, compared to standard DCM code implementation, by the precise integration scheme required to estimate axonal delays (Lemaréchal *et al.*, 2018) (see technical implementation in the next paragraph). Therefore, we implemented a practical solution in which the CCEPs of a given stimulation were estimated separately from each other using a series of simple reduced models, where the first region, corresponding to the stimulated region, was artificially duplicated (Supplementary Fig. 8). To guarantee the uniqueness of the neuronal parameters of the stimulated region across the CCEPs, the estimation was then performed in two steps. During the 1<sup>st</sup> step, the N reduced models were fully estimated independently (input and neuronal parameter estimation). The estimates of the parameters of the first (stimulated) region (input  $u$ , synaptic time constants and gains, intrinsic coupling) were then averaged across the N reduced models using a posterior variance weighted averaging procedure (Kasess *et al.*, 2010). During the 2<sup>nd</sup> step, the averaged posteriors of the stimulated region parameters were used as fixed parameters and only the connectivity

parameters and the neuronal parameters of the second region were estimated (i.e. the strength of the forward connection, the axonal conduction delay, and the local synaptic parameters). This iterative 2-step procedure refers to an empirical Bayes approach, in which the empirical prior distributions for the 2<sup>nd</sup> step are derived from 1<sup>st</sup> step posterior distributions and thus estimated from the data. By reducing the number of parameters in each reduced model and iteratively setting the priors, the Bayesian inversion was less prone to the problem of local minima in both steps, and therefore provided a robust estimation of the model parameters (Friston *et al.*, 2015). After the completion of the 2<sup>nd</sup> step, only accurate fits were selected for further analyses, according to the following conditions: (i) a goodness of fit (ratio of the explained variance to the total variance) above 70% and (ii) an absolute difference in the alignment of the N1 peak latencies between observation and prediction smaller than 5 ms. The undertaken 2-step approach had the advantage of giving us the possibility to consider the variability of the N1 peak latencies across recording sites and to adjust the time window of the fit separately for each CCEP for optimizing computational duration. The time interval used to fit the data was set to  $[t_0 \ t_1]$ , where  $t_0 = 0$  corresponded to the stimulation onset and  $t_1 = peak\_latency + 2 \times duration$ , with *duration* being the time duration during which the response exceeded the significance threshold of  $z = 5$  (Trebaul *et al.*, 2018). This ensured that DCM estimation focused on the N1 component, without being biased by the presence of a N2 component, usually carrying a higher level of energy and for which the biological plausibility of the DCM was very much reduced.

### ***Technical implementation***

The technical implementation made use of the generic code of DCM as provided in the official SPM software (SPM12, version r6732, [fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm)). In particular, the definition of the ERP neural mass model was left unchanged (Supplementary Part 1 and Supplementary Fig. 1). Yet some adjustments were necessary. First, the model was equipped with a numerical integration scheme based on Runge-Kutta techniques to generate neural time series using an accurate integration of the system of delay differential equations describing brain dynamics (Lemaréchal *et al.*, 2018). Second, the DCM priors of the neuronal model parameters were modified from their default values, to account for the specific context of DES, which induce faster evoked responses than standard tasks used in humans do (David *et al.*, 2008). In particular, for the 1<sup>st</sup> step, the excitatory (resp. inhibitory) synaptic time constant was set to 1 ms (resp. 2 ms) for the first region. This reflected the fast activation of the hidden region, right after stimulation onset. With regard to the axonal delays between the two regions and the

synaptic time constants of the second region, the prior means were initialized based on simulations. A series of CCEPs was generated with the previously described DCM (Supplementary Fig. 8) by varying axonal conduction delays (resp. excitatory synaptic time constants) within the range [1-40] ms (resp. [1-8] ms), and the peak latency of the response was reported for each combination of parameters (Supplementary Fig. 9). Priors were then selected so that the peak latency of the model prediction, generated during the first iteration of the fit procedure, would coincide with the peak latency of the observation. This adaptive simple heuristic revealed both necessary and very efficient for fitting the model to any response that occurred within the first 80 ms. The synaptic gains were adjusted accordingly in order to preserve the power of the synaptic convolution kernel. The prior variance of each of these modified parameters was set to 1 (instead of the default value 1/16). This rather uninformative prior offered the parameters the possibility to easily depart from their initial value. Prior means and variances of all other parameters were left to their default values.

### I.3 Group level analysis

#### ***Parcellations***

To present the estimation of neuronal delays at the group level, we clustered all contacts according to their parcel label (see section I.1) based on two established parcellation schemes: Lausanne2008 (Hagmann *et al.*, 2008) and HCP-MMP1 (Glasser *et al.*, 2016). Lausanne2008 is a cortical parcellation, based on anatomical landmarks. In short, an average brain, manually labelled with regions of interest (ROIs), is registered to the anatomy of each subject during the individual segmentation procedure performed by Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). By successively subdividing each ROI, the parcellation is available at resolutions 33, 60, 125 and 250 (identified as Lausanne2008-*resolution*) which include 84, 130, 235 and 464 parcels respectively. Lausanne2008-60 was chosen in this study to map the axonal delays at the group level, because it offered the best compromise between its spatial resolution and the repartition density of the data provided by F-TRACT at the moment. At this resolution, each hemisphere is partitioned into 57 cortical parcels, hippocampus, amygdala, and other subcortical areas of no interest as not sampled by SEEG electrodes. In addition, we used the HCP-MMP1 parcellation scheme (Glasser *et al.*, 2016) to map the synaptic time constants at the group level. HCP-MMP1 parcellation scheme was produced from multimodal acquisitions from 210 healthy subjects of the Human Connectome Project. By

detecting reproducible "sharp changes in cortical architecture, function, connectivity, and/or topography", this semi-automated approach identified 180 areas per hemisphere.

### ***Distance between contacts***

To assess the axonal conduction velocities, distances between stimulating and recording contacts were measured along the white matter fibers supposedly connecting them. Because the diffusion tensor imaging data were not available for the patients of F-TRACT, we used the ARCHI database built from 81 healthy subjects at the Neurospin center (Guevara *et al.*, 2012). We registered each patient anatomy on the ARCHI DTI atlas and computed the distance as the average path length of the database bundles running close (within 5 mm) to both contacts.

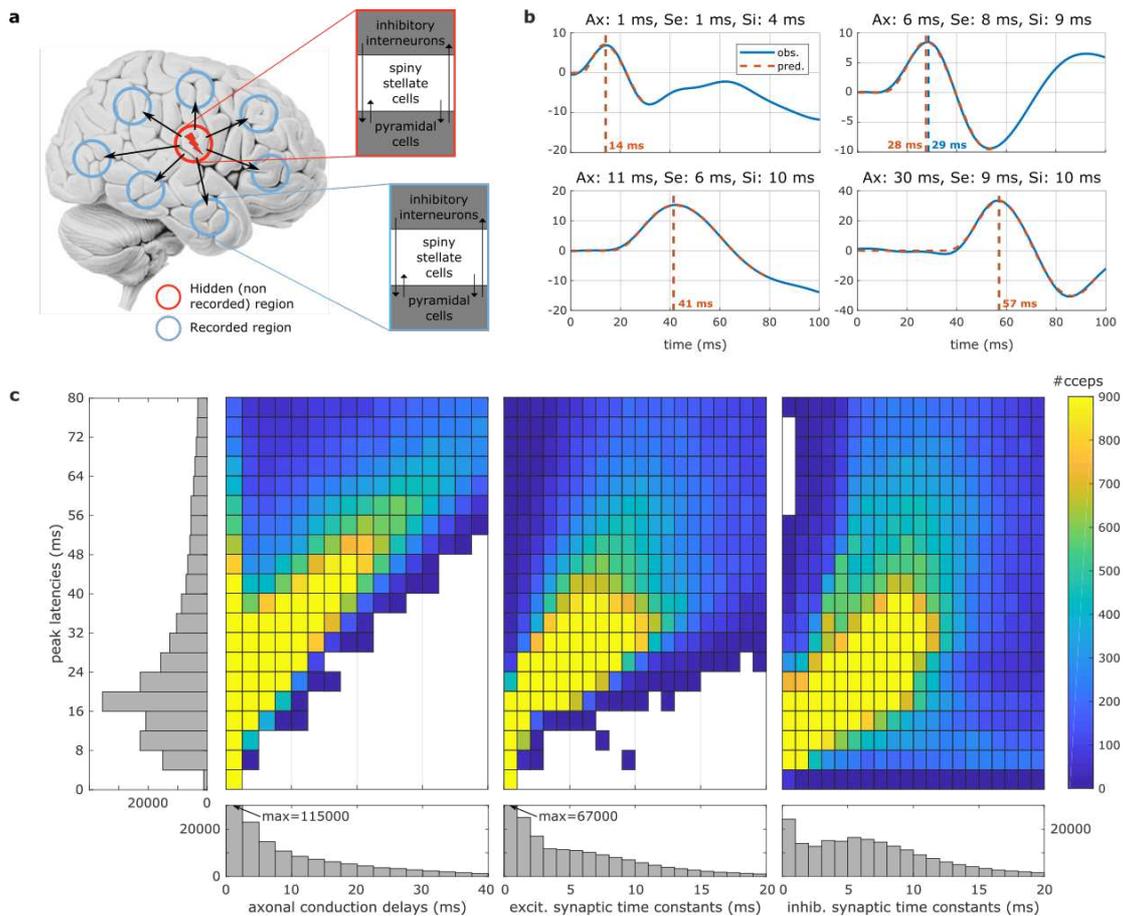
## **I.4 Data availability statement**

Raw data cannot be distributed because of personal data protection sensitive issues. Fully processed data at the group level are available for download on the atlas page F-TRACT website ([f-tract.eu/atlas](http://f-tract.eu/atlas)). Fully anonymized CCEPs time series have been made available on the website of the Human Brain Project (search for "CCEP database" on [ebrains.eu](http://ebrains.eu)).

## **Results**

### **I.5 Individual data fitting**

Typical examples of fitted CCEPs are presented (Fig. 1b) for increasing peak latencies (14, 29, 41 and 57 ms), along with the estimated neuronal delays. In addition to the variability of the waveforms, these examples illustrate the face validity of the approach, namely the ability of the DCM model to provide accurate predictions of the observed N1 components. The complete set of 290172 CCEPs was fitted with an average goodness of fit (ratio of the explained variance to the total variance) of 84% and an average difference of the N1 peak alignment between observations and predictions of 2.3 ms. By requiring a minimum goodness of fit of 70% and a N1 peak alignment error smaller than 5 ms, poorly estimated CCEPs were identified and eliminated. Finally, this resulted in 74% of the CCEPs (representing a total of 214974) to be considered in the subsequent analysis at the group level.



**Fig. 1: Estimation of CCEPs neuronal parameters at the individual level.** (a) Architecture of the generative model underlying the early N1 component of CCEPs. Each of the stimulation (red circle) and recording (blue circles) sites are modeled with local neural mass models. Following a transient bipolar stimulation and for a sufficient charge level (product of pulse intensity and duration), action potentials initiated in the stimulated region propagate via orthodromic projections to connected regions, where significant responses are recorded. (b) Model predictions (red) of CCEP observations (blue) for increasing N1 peak latencies (vertical line). Estimated axonal conduction delays (Ax), excitatory (Se) and inhibitory (Si) synaptic time constants are indicated on top of each panel. (c) Distribution of the estimated neuronal delays. The main panels (colored 2D histograms) represent the joint distribution of the axonal conduction delays (left), excitatory (middle) and inhibitory (right) synaptic time constants (horizontal axes) according to the N1 peak latency (vertical axis). White color indicates an absence of data. The side panels (grey 1D histograms) show the marginal distributions of the N1 peak latencies (vertical plot on the left) and of each neuronal parameter (horizontal plots at the bottom). Please note that for illustration purpose, the first bar has been clipped in the histograms of axonal delays and excitatory synaptic time constants; the maximum value is then indicated.

## I.6 Group-level estimation of neuronal delays

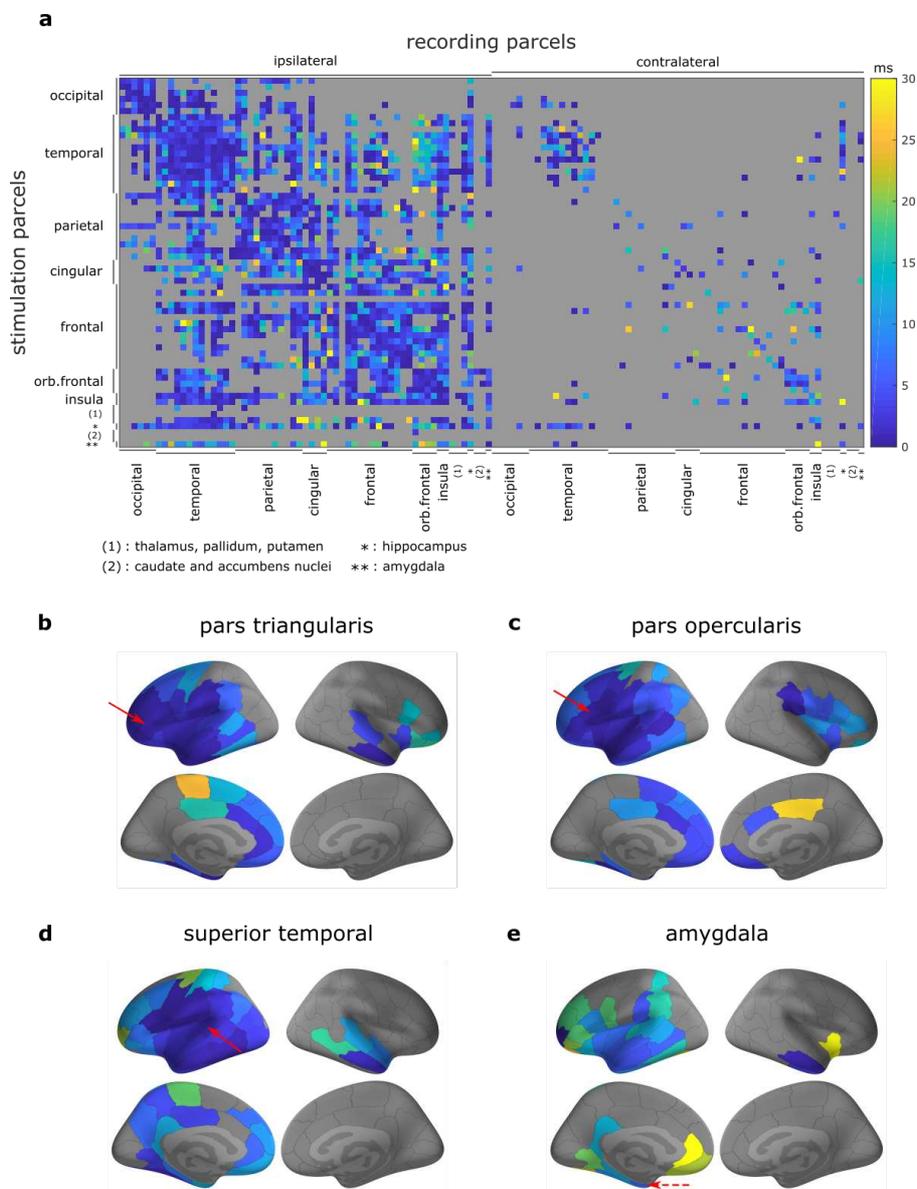
Among the parameters of the DCM neuronal model, we focused on the estimates of the axonal conduction delays between the two regions and of the synaptic time constants of the second region. We computed the joint distribution for each of these parameters with the corresponding

peak latency (Fig. 1c), as well as their marginal distribution. In general, the earliest N1 responses required both short axonal delay and short excitatory synaptic time constant while longer N1 peak latencies were explained by an increase of both axonal delays and synaptic time constants. Interestingly, while the CCEP peak latency naturally imposed an upper bound on axonal delays and excitatory synaptic time constants (Fig. 1c, large white regions under the diagonal), this was not necessarily the case for the inhibitory synaptic time constants which could exhibit large values (from 6 to 20 ms) for both short and long N1 peak latencies. Marginal distributions revealed prominent peaks for the shortest delays, particularly marked for axonal conduction delays. Indeed, 51% were estimated below 2 ms and 76% below 10 ms. However, it is worth noting that both excitatory and inhibitory synaptic time constants exhibited a second mode around 4-7 ms.

### **I.7 Parcellation of axonal conduction delays**

Because of changes in conduction properties (myelination, axonal growth, synaptic plasticity) during development (Foster *et al.*, 1982), we used the age of 15 years as a boundary to split the subject sample into a younger (min: 2 y.o., max: 15 y.o., mean: 8 y.o., 123 patients) and an older group (min: 15 y.o., max: 58 y.o., mean: 33 y.o., 197 patients). For each group, estimated neuronal parameters were spatially clustered using brain parcellation to provide an insight into their distribution across (pairs of) brain areas. In this study, parcellation schemes were chosen to offer the best compromise between their spatial resolution and the repartition density of the data provided by F-TRACT at the moment. Here, we used Lausanne2008-60 (Hagmann *et al.*, 2008) which partitions each hemisphere into 57 cortical parcels and also includes subcortical structures, i.e. hippocampus and amygdala (see section I.3). Assuming hemispheric symmetry, all stimulation contacts were projected to the same hemisphere, resulting in all recording contacts being located either in the ipsi- or in the contra-lateral hemisphere of the stimulation. To limit the presence of outliers in the parameter estimates, the median delay was assigned to a given parcel pair when at least 5 significant CCEPs were accurately fitted for this parcel pair; otherwise it remained undocumented. Results are presented for the older group in a matrix form where each row corresponds to a stimulated parcel and each column corresponds to a recording parcel (Fig. 2a and Supplementary Fig. 2 for median absolute deviations). Estimated delays were color-coded from 0 to 30 ms, while grey-colored entries corresponded to connections for which it was not possible to provide an estimation of the neuronal parameters (due to the

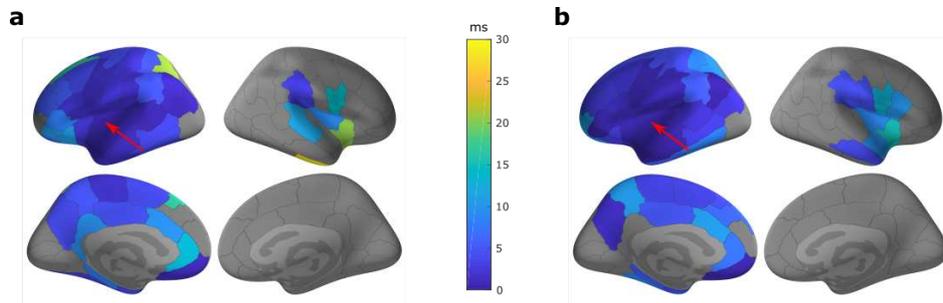
absence of a significant connection, or to an insufficient number of accurate fits). Given the Lausanne2008-60 parcellation scheme, 48% of ipsilateral connections and 6% contralateral connections were estimated. When left and right hemispheres were considered separately with the same data (Supplementary Fig. 3), only 34% (resp. 3%) of intra-hemispheric (resp. inter-hemispheric) connections were estimated. In addition to bringing robustness to the estimations, the symmetrization allowed us to estimate neuronal delays for more parcel pairs because of the larger pool of data (Supplementary Fig. 4 illustrates such effects for the stimulation of the amygdala).



**Fig. 2: Mapping of axonal conduction delays. Results are presented for the older group (>15 y.o.) based on the Lausanne2008-60 parcellation scheme. (a) Matrix of the median axonal delays between the 61 parcels of one hemisphere (left vertical axis) and the same parcels located in the ipsi- and in the contralateral hemisphere (horizontal axis). Grey colored entries indicate the absence of direct connections (or an insufficient number of significant responses fitted with accuracy). (b) Brain mapping of axonal conduction delays for the efferent connections of the stimulated pars triangularis (pointed by a red arrow) to the rest of the brain. Here, the left hemisphere has been chosen to be ipsilateral to the stimulation. (c-e) Similar to (b) for the pars opercularis, the superior temporal gyrus, and the amygdala.**

The mapping of neuronal parameters at group-level on a parcellated brain allows highlighting several properties of axonal delays in the human brain. First, it showed a gradient pattern whereby axonal delays increased along with the distance between the stimulated and the recording parcels. Delays shorter than 1 ms were found when recordings occurred within the stimulated parcel, and no longer than 5 ms for the parcels just next to the stimulated parcel. Delays superior to 15 ms corresponded to more distant connected regions, located in the hemisphere either ipsilateral (Fig. 2d: 21 ms between the superior temporal region and the ipsilateral rostral middle frontal region) or contralateral (Fig. 2b: 17 ms between the pars triangularis and the contralateral lateral orbitofrontal region) to the stimulation. Moreover, while results were qualitatively similar for the stimulation of the amygdala (Fig. 2e), the estimated delays in this subcortical region turned out to be slightly longer than following neocortical stimulation: from 6-8 ms for the nearby temporal regions to 20-30 ms for the orbitofrontal and frontal regions. Finally, some regions such as the insula presented an idiosyncratic pattern of dynamic functional connectivity, with spatially uniform conduction delays inferior to 5 ms throughout the ipsilateral hemisphere (Fig. 3a). An intrinsic advantage of investigating the brain functional connectivity with CCEPs is the ability to characterize *directed* connections and assess the asymmetry of reciprocal connections. As a practical example, we considered the axonal conduction delays between the pars opercularis (Fig. 2c) and the posterior superior temporal gyrus (Fig. 2d), two parcels comprising respectively Broca's and Wernicke's areas involved in the language processing network. The axonal delay from the pars opercularis to the superior temporal gyrus was estimated around 2 ms (from 34 stimulations), whereas it was estimated around 1 ms (from 97 stimulations) for the reciprocal connection. Considering now the pars triangularis (Fig. 2b), anterior to the pars opercularis (and also part of the Broca area), and the superior temporal gyrus, the axonal delay was estimated to be 3 ms (26 stimulations) and 7 ms (59 stimulations) for the reciprocal connection. Instead of focusing on the efferent connectivity from one stimulated area, as we did until now, an alternative approach is to examine the afferent connectivity of one recorded area. This showed for example regarding the

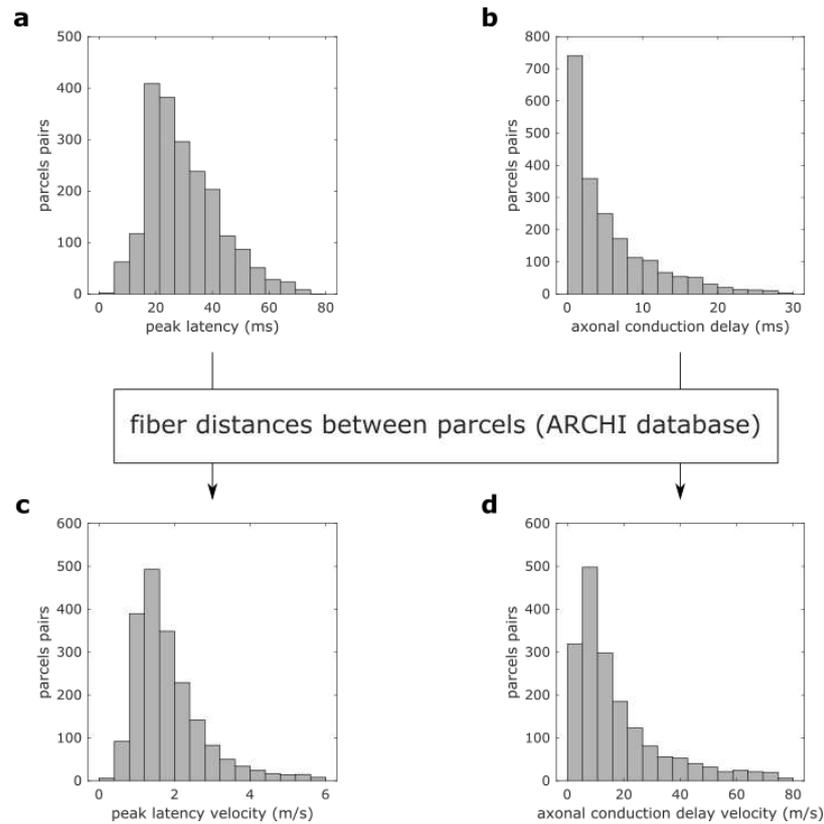
insula that the axonal conduction delays of afferent connections (Fig. 3b) were very similar to the ones of efferent connections (Fig. 3a).



**Fig. 3: Brain mapping of axonal conduction delays for the insula. Results are presented for the older group (>15 y.o.) based on the Lausanne2008-60 parcellation scheme. (a) Efferent connections: the insula is stimulated and CCEPs are recorded in other regions. (b) Afferent connectivity: insula is recording CCEPs when stimulation is performed in other regions. Insula is indicated with the red arrow.**

### I.8 Mapping of axonal conduction velocities

For each estimated CCEP and given the white matter path length between the stimulating and the recording contacts computed from the ARCHI database (Guevara *et al.*, 2012) (see section I.3), we produced two measures of conduction velocity, first based on N1 peak latency and second based on estimated axonal conduction delay. These velocity estimates were then extended at the group level using the same parcellation scheme as previously described. The distributions across parcels pairs of the symmetrized Lausanne2008-60 parcellation scheme were computed for N1 peak latencies (median: 27.7 ms, Fig. 4a), axonal conduction delays (median: 3.4 ms, Fig. 4b), distances between parcels (median: 47.9 mm), and for the conduction velocities based on the N1 peak latencies (median: 1.6 m/s, Fig. 4c) and on the axonal conduction delays (median: 14.0 m/s, Fig. 4d). The same quantities were also estimated for the younger group of patients (<15 y.o.). As expected, it indicated a general slowdown of conduction, as compared to the older group (Table 1 and Supplementary Fig. 5), observed for N1 peak latencies (median: 29.2 ms), axonal conduction delays (median: 4.0 ms) and the corresponding velocities (median: 1.2 m/s and 9.3 m/s), despite overall shorter distances between contacts (median: 37.3 mm).

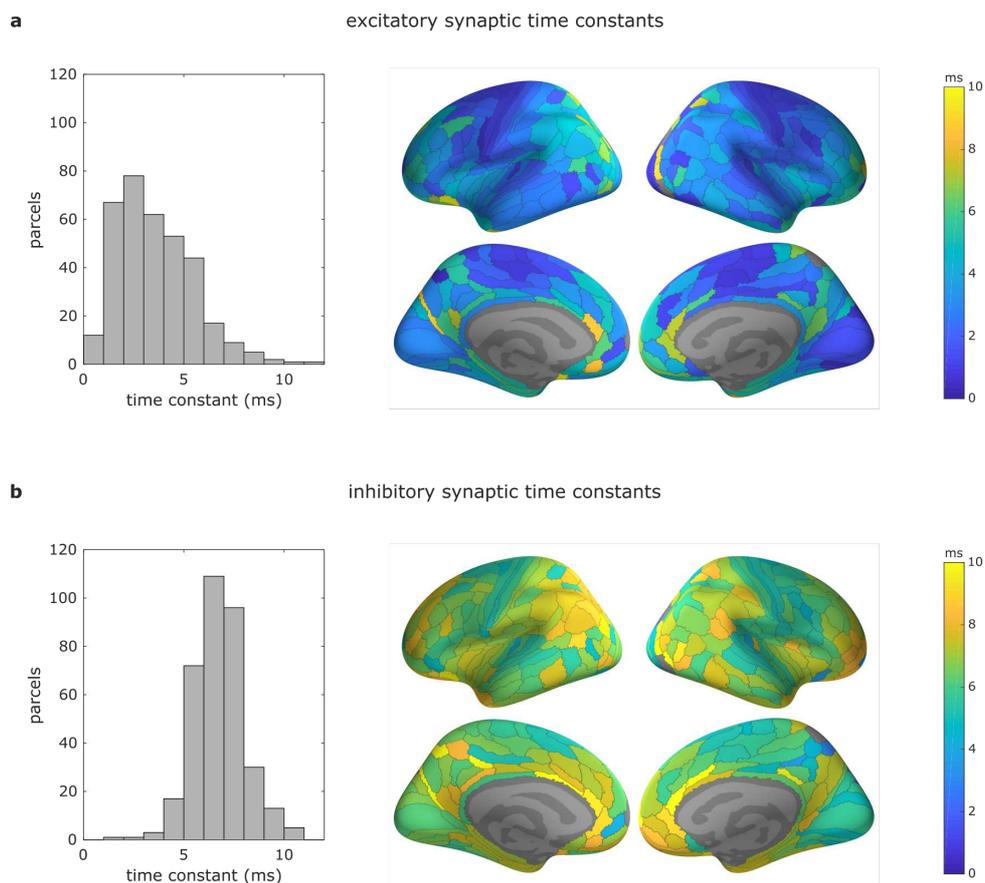


**Fig. 4: Estimation of conduction velocities.** Results are presented for the older group (>15 y.o.) based on the Lausanne2008-60 parcellation scheme. Distributions of (a) N1 peak latencies (median: 27.7 ms), (b) axonal conduction delays (median: 3.4 ms), and conduction velocities based on (c) N1 peak latencies (median: 1.6 m/s) and (d) axonal conduction delays (median: 14.0 m/s). Distances between stimulating and recording contacts were measured along white matter fibers, using the ARCHI DTI atlas (see section I.3).

## I.9 Mapping of synaptic time constants

Whereas the axonal conduction delays were estimated for each parcel pair, the synaptic time constants were considered as intrinsic neuronal properties of each parcel and were computed from all the CCEPs having their recording contact in that parcel, whatever the stimulated parcel. We assigned the median value of the synaptic time constants to each parcel for which a minimum of 5 significant CCEPs were accurately fitted by the model. The number of data was sufficient to provide an estimation for almost all parcels in each hemisphere, using the functional HCP-MMP1 (Glasser *et al.*, 2016) parcellation scheme (360 parcels, see section I.3). Considering the older group (>15 y.o.) of patients, the distributions exhibited globally shorter excitatory (median: 3.2 ms, Fig. 5a) than inhibitory (median: 6.8 ms, Fig. 5b) synaptic time

constants. Mapping the excitatory synaptic time constants on the cortex also pointed out interesting properties. First, there was a statistically significant correlation of the excitatory synaptic time constants (slope=0.42,  $r=0.42$ ,  $p=1e-8$ ) between the parcels of each hemisphere, first indicative of a certain level of interhemispheric symmetry. Second, overall shorter excitatory synaptic time constants were obtained in the right than the left hemisphere (Supplementary Fig. 6). Third, the spatial repartition of the synaptic time constants was not homogeneous across the cortical brain regions. Sensorimotor, medial occipital, and lateral temporal regions exhibited shorter synaptic time constants than frontal, parietal, or cingulate regions did. Interestingly, regions belonging to the default mode network showed slower synaptic time constants. This was also confirmed for the different spatial resolutions of the Lausanne2008 parcellation scheme (Supplementary Fig. 7). For the younger group (<15 y.o.), both excitatory and inhibitory synaptic time constants were found to be larger (median: 4.7 ms and 7.3 ms).



**Fig. 5: Estimation of synaptic time constants. Results are presented for the older group (>15 y.o.) based on the 360 parcels of the HCP-MMP1 parcellation scheme. (a) Distribution (left) and brain mapping (right) of excitatory synaptic time constants. (b) Distribution (left) and brain mapping (right) of**

inhibitory synaptic time constants. For a very few grey-colored cortical regions, the estimation was not possible, due to an insufficient number of data.

	Median		p-value
	<15 y.o.	>15 y.o.	
Peak latency	28.7 ms	25.3 ms	$5 \times 10^{-31}$
Axonal conduction delay	3.9 ms	2.7 ms	$5 \times 10^{-16}$
Distance between parcels	36.1 mm	40.7 mm	$2 \times 10^{-40}$
Peak latency velocity	1.2 m/s	1.5 m/s	$7 \times 10^{-61}$
Axonal conduction delay velocity	9.1 m/s	14.3 m/s	$8 \times 10^{-24}$
Excitatory synaptic time constant	4.7 ms	3.2 ms	$8 \times 10^{-15}$
Inhibitory synaptic time constant	7.3 ms	6.8 ms	$3 \times 10^{-9}$

**Table 1: Comparison of neuronal characteristics between the younger (<15 y.o., 123 patients) and the older (>15 y.o., 197 patients) groups. The first five characteristics were estimated based on the symmetrized Lausanne2008-60 parcellation scheme and Wilcoxon signed rank tests were performed across parcels pairs (total of 1118) estimated conjointly in the two groups. The last two characteristics were estimated based on the HCP-MMP1 parcellation scheme and Wilcoxon signed rank tests were performed across parcels (total of 346) estimated conjointly in the two groups. Please note that, because of the joint estimation, median values reported here slightly differed from median values when estimated separately in each group.**

## Discussion

In this study, a biologically informed ERP neural mass model was fitted to the early N1 component of CCEPs to provide estimates for axonal conduction delays and synaptic time constants throughout the human brain from a series of 290172 CCEPs obtained in 320 epileptic patients. Although a series of different neural models could have been suitably used (Moran *et al.*, 2013), we deliberately assumed a 3-population, convolution based, neural mass model (David *et al.*, 2006) to adopt a compromise between biological realism and computational efficiency. However, given the uniqueness of the F-TRACT database, such modeling issues as the development and comparison of neural model architectures will undoubtedly be the matter of dedicated studies in the future. The brain mapping at the group level revealed that the axonal propagation delays were globally very short (median: 3.4 ms for the older group). Although an increase of these delays with the distance between the stimulation and the recording site was an overall general rule across the cortex and subcortical structures, some regions were less affected by this statement, such as the insula (Fig. 3) for which almost all efferent and afferent connections were faster than 5 ms. This trait fits with the particular view of the insula as a

region at the crossroad of multiple functional networks (Menon and Uddin, 2010). The spatial distribution of synaptic time constants, in addition to an interhemispheric symmetry, clearly pointed out local cortical specificities. While primary areas (sensory, motor, auditory, visual) exhibited the fastest dynamics, other regions (medial prefrontal cortex, posterior cingulate cortex, precuneus, temporoparietal junction, medial temporal lobe) reminiscent of the default mode network (Raichle *et al.*, 2001) showed slower ones. Future work should investigate how these regional differences relate to both underlying cytoarchitecture and functional segregation and if shared synaptic dynamics facilitate reciprocal communication. Within the younger group (<15 y.o.), both axonal delays and synaptic time constants were significantly increased. These results (summarized in Table 1) are coherent with the evolution of myelination and plasticity associated with developmental changes and brain maturation.

### ***Comparison with other approaches***

Until recently, the standard way to estimate axonal velocities was to measure axonal diameters. Electron microscopy of histological sections has indeed proven to be efficient to characterize *in vitro* the distribution of axonal diameters both within non-human (Wang *et al.*, 2008) and human (Liewald *et al.*, 2014) brains. Based on anatomical and diffusion MRI and validated with histology, an alternative non-invasive methodology has been developed to characterize *in vivo* the geometrical properties of white matter fibers: axonal diameter (Assaf *et al.*, 2008), tract length (Caminiti *et al.*, 2013) and g-ratio (Stikov *et al.*, 2015). The accuracy of this technique mainly depends on reliable local estimates of axonal diameter, given its higher spatial variability compared to the g-ratio (Drakesmith and Jones, 2018). This approach estimated the axonal velocities in the human corpus callosum (Drakesmith and Jones, 2018) between 8 m/s and 41 m/s (median: 14 m/s), compatible with our results at whole-brain level (Fig. 4). Even if these anatomy-based methods are very precise, they do not rely on the dynamics directly observed in brain signals. Measures from information theory are thus also relevant to characterize communication between brain regions. By extending the measure of transfer entropy between a source and a target, interaction delays can be taken into account during the causal modeling of the time-series (Wibral *et al.*, 2013). In turn, they can be precisely recovered, even from complex interacting conditions (reciprocal connections, multiple delays). This general formulation is particularly attractive because it can be applied to noninvasive electrophysiological signals, such as waveforms resulting from cortical MEG source reconstruction (Drakesmith *et al.*, 2017). However, it lacks the important physiological distinction between axonal and synaptic propagation.

### ***Extension to the healthy population***

Even if all CCEPs exhibiting epileptic activity (after discharges, spikes) were removed from our analysis (see section I.1), a crucial question is whether the estimation of neuronal parameters carried out on epileptic patient data is valid for the healthy brain. Indeed, it remains unclear to what extent whole-brain long-range connectivity profiles (and axonal conduction delays) are affected. Using diffusion MRI tractography, a general decrease of structural connectivity in the connectome of epileptic patients was observed, while the connections intrinsic to the epileptogenic network, which are the ones mostly represented in our data, were spared (Besson *et al.*, 2017). A recent multimodal study (Proix *et al.*, 2017), by embedding a neuronal model in the individual connectome of an epileptic patient in order to predict the spatio-temporal structure of seizure propagations, showed that, although the general topology of the connectivity matrix was very important, predictions were not significantly improved when the structural information was extracted from control subject's anatomy instead. This indicated that the contained alterations of structural properties observed across epileptic patients, while still preserving the essential features intact, should not be considered as an obstacle to the extension of the present results to healthy subjects. From a functional point of view, local changes in cortical excitability (through synaptic properties) induce an increase in the amplitude of CCEPs recorded in ictal-onset regions, while leaving the latencies unchanged (Enatsu *et al.*, 2012). Changes of functional connectivity are also not spread across all cortical connections, but rather restricted to the epileptogenic zone, and do not affect the propagation zone, when compared to healthy tissue (Boido *et al.*, 2014). In addition, investigating fronto-temporal functional connections with 1 Hz electrical stimulation in a cohort of 51 epileptic patients, no difference was found between epileptogenic and non-epileptogenic hemispheres (Lacruz *et al.*, 2007). The important (and still growing) number of patients included in the present work and the variability in the localization of their epileptic foci should in principle also reduce the functional effects of the pathology. However, the question of an eventual impact of the pathology on the estimated neuronal parameters is an important one and we are currently investigating it in our group. Based on a similarity analysis of CCEPs characteristics, this dedicated study aims for an automatic detection (and removal) of abnormal contacts. This identification could in turn provide some hints about the structural and functional reorganization which occurred, with respect to the onset of the pathology. In our case, because we provided median values of neural parameters, the impact of outliers in parameter distributions is very limited.

### ***Implications for neuronal modeling***

Axonal and synaptic delays are essential for the emergence of (large-scale) synchronized oscillations, although their respective roles are not well understood (Vicente *et al.*, 2008; Buzsáki *et al.*, 2013). When modeling the whole brain at a macroscale, both attributes of the space-time coupling (along with noise) are required to predict the functional connectivity and the spectral properties observed during resting state in EEG and BOLD signals (Deco *et al.*, 2009; Cabral *et al.*, 2011). Similarly in models of epileptic activity, the neuronal delays within implicated regions are determining factors for the spatial propagation and synchronization of fast oscillations at the seizure onset (Jirsa *et al.*, 2017) or for the frequency of characteristic ictal patterns (Roberts and Robinson, 2008a). While axonal delays between brain areas are usually taken as discrete values (length of fiber times a constant uniform velocity), several studies have emphasized the importance of considering distributed axonal velocities in mean field models for a better prediction of spectral densities (Roberts and Robinson, 2008b) and long-range propagation of cortical activity (Bojak and Liley, 2010). The estimation of neuronal delays that we provided in this study should therefore improve not only the physiological ground and validity of such modeling approaches, but also the comprehension of neuronal mechanisms occurring during large-scale integration both in healthy and pathological conditions. F-TRACT atlas has been updated with the proposed methodology and provides dynamical information of human brain large scale connectivity at an unprecedented precision level. It can be downloaded now (<https://f-tract.eu/atlas>) and will be regularly updated with novel data.

### **Funding**

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 no. 616268 F-TRACT, the European Union's Horizon 2020 Framework Programme for Research and Innovation under Specific Grant Agreement No. 785907 (Human Brain Project SGA2), and from the French "Investissements d'avenir" programme under grant numbers ANR-11-INBS-0006 and ANR-10-IAIHU-06. PH was supported by Swiss National Science Foundation grant #CRSII5\_170873.

## Competing interests

The authors declare no conflict of interest.

## Supplementary material

Available in Supplementary data.docx

## Appendix

F-TRACT 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, Guo Qiang, 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 Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN), London, UK: Antonio Valentin, Rinki Singh
- 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

## References

- Assaf Y, Blumenfeld-Katzir T, Yovel Y, Basser PJ. Axcaliber: A method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI. *Magn Reson Med* 2008; 59: 1347–1354.
- Besson P, Bandt SK, Proix T, Lagarde S, Jirsa VK, Ranjeva J-P, et al. Anatomic consistencies across epilepsies: a stereotactic-EEG informed high-resolution structural connectivity study. *Brain* 2017; 140: 2639–2652.
- Boido D, Kapetis D, Gnatkovsky V, Pastori C, Galbardi B, Sartori I, et al. Stimulus-evoked potentials contribute to map the epileptogenic zone during stereo-EEG presurgical monitoring: Stimulus-Evoked Potentials. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 4267–4281.
- Bojak I, Liley DTJ. Axonal Velocity Distributions in Neural Field Equations. *PLoS Comput Biol* 2010; 6: e1000653.
- Brunel N. Dynamics of Sparsely Connected Networks of Excitatory and Inhibitory Spiking Neurons. 2000: 26.
- Buzsáki G, Logothetis N, Singer W. Scaling Brain Size, Keeping Timing: Evolutionary Preservation of Brain Rhythms. *Neuron* 2013; 80: 751–764.
- Cabral J, Hugues E, Sporns O, Deco G. Role of local network oscillations in resting-state functional connectivity. *NeuroImage* 2011; 57: 130–139.
- Caminiti R, Carducci F, Piervincenzi C, Battaglia-Mayer A, Confalone G, Visco-Comandini F, et al. Diameter, Length, Speed, and Conduction Delay of Callosal Axons in Macaque Monkeys and Humans: Comparing Data from Histology and Magnetic Resonance Imaging Diffusion Tractography. *J Neurosci* 2013; 33: 14501–14511.
- David O, Job A-S, De Palma L, Hoffmann D, Minotti L, Kahane P. Probabilistic functional tractography of the human cortex. *NeuroImage* 2013; 80: 307–317.
- David O, Kiebel SJ, Harrison LM, Mattout J, Kilner JM, Friston KJ. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *NeuroImage* 2006; 30: 1255–1272.
- David O, Maess B, Eckstein K, Friederici AD. Dynamic Causal Modeling of Subcortical Connectivity of Language. *J Neurosci* 2011; 31: 2712–2717.
- David O, Woźniak A, Minotti L, Kahane P. Preictal short-term plasticity induced by intracerebral 1 Hz stimulation. *NeuroImage* 2008; 39: 1633–1646.
- Deco G, Jirsa V, McIntosh AR, Sporns O, Kotter R. Key role of coupling, delay, and noise in resting brain fluctuations. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 10302–10307.
- Deman P, Bhattacharjee M, Tadel F, Job A-S, Rivière D, Cointepas Y, et al. IntraAnat Electrodes: A Free Database and Visualization Software for Intracranial Electroencephalographic Data Processed for Case and Group Studies [Internet]. *Front Neuroinformatics* 2018; 12[cited 2018 Jul 31] Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2018.00040/full>

- Drakesmith M, Jones DK. Mapping axon conduction delays in vivo from microstructural MRI [Internet]. *Neuroscience*; 2018[cited 2019 Aug 19] Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/503763>
- Drakesmith M, Singh K, Jones D. Estimating axonal conduction delays and directionality in humans using transfer entropy. 2017
- Emmenegger V, Obien MEJ, Franke F, Hierlemann A. Technologies to Study Action Potential Propagation With a Focus on HD-MEAs. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 159.
- Enatsu R, Piao Z, O'Connor T, Horning K, Mosher J, Burgess R, et al. Cortical excitability varies upon ictal onset patterns in neocortical epilepsy: A cortico-cortical evoked potential study. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 252–260.
- Foster RE, Connors BW, Waxman SG. Rat optic nerve: Electrophysiological, pharmacological and anatomical studies during development. *Dev Brain Res* 1982; 3: 371–386.
- Friston K, Zeidman P, Litvak V. Empirical Bayes for DCM: A Group Inversion Scheme [Internet]. *Front Syst Neurosci* 2015; 9[cited 2015 Nov 30] Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2015.00164>
- Friston KJ. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connect* 2011; 1: 13–36.
- Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, Hacker CD, Harwell J, Yacoub E, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* 2016; 536: 171–178.
- Guevara P, Duclap D, Poupon C, Marrakchi-Kacem L, Fillard P, Le Bihan D, et al. Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas. *NeuroImage* 2012; 61: 1083–1099.
- Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol* 2008; 6: e159.
- Jirsa VK. Neural field dynamics with local and global connectivity and time delay. *Philos Trans R Soc Math Phys Eng Sci* 2009; 367: 1131–1143.
- Jirsa VK, Proix T, Perdikis D, Woodman MM, Wang H, Gonzalez-Martinez J, et al. The Virtual Epileptic Patient: Individualized whole-brain models of epilepsy spread. *NeuroImage* 2017; 145: 377–388.
- Kasess CH, Stephan KE, Weissenbacher A, Pezawas L, Moser E, Windischberger C. Multi-subject analyses with dynamic causal modeling. *NeuroImage* 2010; 49: 3065–3074.
- Keller CJ, Honey CJ, Megevan P, Entz L, Ulbert I, Mehta AD. Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2014; 369: 20130528–20130528.
- Koch C, Rapp M, Segev I. A Brief History of Time (Constants). *Cereb Cortex* 1996; 6: 93–101.
- Lacruz ME, García Seoane JJ, Valentin A, Selway R, Alarcón G. Frontal and temporal functional connections of the living human brain: Connections of the human brain. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 1357–1370.

- Lemaréchal J-D, George N, David O. Comparison of two integration methods for dynamic causal modeling of electrophysiological data [Internet]. *NeuroImage* 2018[cited 2018 Feb 28] Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811918301289>
- Lhatoo SD, Kahane P, Lüders HO. *Invasive Studies of the Human Epileptic Brain: Principles and Practice* [Internet]. Oxf Univ Press 2018 Available from: <https://global.oup.com/academic/product/invasive-studies-of-the-human-epileptic-brain-9780198714668?cc=fr&lang=en&>
- Liewald D, Miller R, Logothetis N, Wagner H-J, Schüz A. Distribution of axon diameters in cortical white matter: an electron-microscopic study on three human brains and a macaque. *Biol Cybern* 2014; 108: 541–557.
- Matsumoto R, Kunieda T, Nair D. Single pulse electrical stimulation to probe functional and pathological connectivity in epilepsy. *Seizure* 2017; 44: 27–36.
- Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010; 214: 655–667.
- Moran R, Pinotsis DA, Friston K. Neural masses and fields in dynamic causal modeling [Internet]. *Front Comput Neurosci* 2013; 7[cited 2017 Oct 7] Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncom.2013.00057/abstract>
- Popovic M, Vogt K, Holthoff K, Konnerth A, Salzberg BM, Grinvald A, et al. Imaging Submillisecond Membrane Potential Changes from Individual Regions of Single Axons, Dendrites and Spines. In: Canepari M, Zecevic D, Bernus O, editor(s). *Membrane Potential Imaging in the Nervous System and Heart*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 57–101
- Proix T, Bartolomei F, Guye M, Jirsa VK. Individual brain structure and modelling predict seizure propagation. *Brain* 2017; 140: 641–654.
- Radivojevic M, Franke F, Altermatt M, Müller J, Hierlemann A, Bakkum DJ. Tracking individual action potentials throughout mammalian axonal arbors [Internet]. *eLife* 2017; 6[cited 2018 Aug 29] Available from: <https://elifesciences.org/articles/30198>
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 676–682.
- Roberts JA, Robinson PA. Modeling absence seizure dynamics: Implications for basic mechanisms and measurement of thalamocortical and corticothalamic latencies. *J Theor Biol* 2008; 253: 189–201.
- Roberts JA, Robinson PA. Modeling distributed axonal delays in mean-field brain dynamics. *Phys Rev E* 2008; 78: 051901.
- Stikov N, Campbell JSW, Stroh T, Lavelée M, Frey S, Novek J, et al. In vivo histology of the myelin g-ratio with magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2015; 118: 397–405.
- Swadlow HA, Waxman SG. Axonal conduction delays. *Scholarpedia* 2012; 7: 1451.

Trebaul L, Deman P, Tuyisenge V, Jedynak M, Hugues E, Rudrauf D, et al. Probabilistic functional tractography of the human cortex revisited. *NeuroImage* 2018; 181: 414–429.

Tuyisenge V, Trebaul L, Bhattacharjee M, Chanteloup-Forêt B, Saubat-Guigui C, Mîndruță I, et al. Automatic bad channel detection in intracranial electroencephalographic recordings using ensemble machine learning. *Clin Neurophysiol* 2018; 129: 548–554.

Vicente R, Gollo LL, Mirasso CR, Fischer I, Pipa G. Dynamical relaying can yield zero time lag neuronal synchrony despite long conduction delays. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 17157–17162.

Wang SS-H, Shultz JR, Burish MJ, Harrison KH, Hof PR, Towns LC, et al. Functional Trade-Offs in White Matter Axonal Scaling. *J Neurosci* 2008; 28: 4047–4056.

Wendling F, Chauvel P, Biraben A, Bartolomei F. From Intracerebral EEG Signals to Brain Connectivity: Identification of Epileptogenic Networks in Partial Epilepsy [Internet]. *Front Syst Neurosci* 2010; 4[cited 2019 Nov 15] Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2010.00154/abstract>

Wibral M, Pampu N, Priesemann V, Siebenhühner F, Seiwert H, Lindner M, et al. Measuring Information-Transfer Delays. *PLoS ONE* 2013; 8: e55809.

## Supplementary data

### Atlas of axonal conduction delays and synaptic time constants of the human cortex based on modeling of cortico-cortical evoked potentials

Jean-Didier Lemaréchal <sup>1,2,3,4</sup>, Maciej Jedynak <sup>3,4</sup>, Lena Trebault <sup>3,4</sup>, Viateur Tuyisenge <sup>3,4</sup>, Leila Ayoubian <sup>3,4</sup>, Etienne Hugues <sup>3,4</sup>, François Tadel <sup>3,4</sup>, Anthony Boyer <sup>3,4</sup>, Blandine Chanteloup-Forêt <sup>3,4</sup>, Carole Saubat <sup>3,4</sup>, Gina Catalina Reyes Mejia <sup>3,4</sup>, Raouf Zouglech <sup>3,4</sup>, Patric Hagmann <sup>5</sup>, Claude Adam <sup>6</sup>, Carmen Barba <sup>7</sup>, Thomas Blauwblomme <sup>8</sup>, François Dubeau <sup>9</sup>, Stefano Francione <sup>10</sup>, Mercedes Garcés <sup>11</sup>, Edouard Hirsch <sup>12</sup>, Elizabeth Landré <sup>13</sup>, Sinclair Liu <sup>14</sup>, Louis Maillard <sup>15</sup>, Eeva-Liisa Metsähonkala <sup>16</sup>, Ioana Mindruta <sup>17</sup>, Anca Nica <sup>18</sup>, Martin Pail <sup>19</sup>, Ana Maria Petrescu <sup>20</sup>, Sylvain Rheims <sup>21</sup>, Rodrigo Rocamora <sup>22</sup>, Andreas Schulze-Bonhage <sup>23</sup>, William Szurhaj <sup>24</sup>, Delphine Taussig <sup>25</sup>, Agnès Trébuchon <sup>26,27</sup>, Antonio Valentin <sup>28</sup>, Luc Valton <sup>29</sup>, Haixiang Wang <sup>30</sup>, Philippe Kahane <sup>3,4,31</sup>, Nathalie George <sup>1,2,\*</sup>, Olivier David <sup>3,4,27,\*,\*\*</sup>

<sup>1</sup> Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Experimental Neurosurgery team, F-75013, Paris, France.

<sup>2</sup> Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Ecole Normale Supérieure, ENS, Centre MEG-EEG, F-75013, Paris, France.

<sup>3</sup> Inserm, U1216, F-38000, Grenoble, France

<sup>4</sup> Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences, GIN, F-38000 Grenoble, France

<sup>5</sup> Department of Radiology, Lausanne University Hospital (CHUV) and University of Lausanne (UNIL), Lausanne, Switzerland

<sup>6</sup> AP-HP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Dept of Neurology, Epilepsy Unit, F-75013, Paris, France

<sup>7</sup> Child Neurology Unit, Pediatric Hospital "Meyer", Florence, Italy

<sup>8</sup> Department of Pediatric Neurosurgery, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris V Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

<sup>9</sup> Montreal Neurological Institute and Hospital, Montreal, Canada

<sup>10</sup> "Claudio Munari" Centre for Epilepsy Surgery; Neuroscience Department, GOM, Niguarda, Milano, Italy

- <sup>11</sup> Multidisciplinary Epilepsy Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain
- <sup>12</sup> University Hospital, Department of Neurology, Strasbourg, France
- <sup>13</sup> Department of Neurosurgery, Sainte-Anne Hospital, Paris, France
- <sup>14</sup> Canton Sanjiu Brain Hospital Epilepsy Center, Jinan University, Guangzhou, China
- <sup>15</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France
- <sup>16</sup> Epilepsy Unit, Hospital for Children and Adolescents, Helsinki, Finland
- <sup>17</sup> Neurology Department, University Emergency Hospital, Bucharest, Romania
- <sup>18</sup> Neurology Department, CIC 1414, Rennes University Hospital ; LTSI, INSERM U 1099, Rennes, F-35000
- <sup>19</sup> Brno Epilepsy Center, Department of Neurology, St. Anne's University Hospital and Medical Faculty of Masaryk University, Brno, Czech Republic
- <sup>20</sup> Neurophysiology and Epilepsy Unit, Bicêtre Hospital, France
- <sup>21</sup> Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon and University of Lyon, Lyon, France
- <sup>22</sup> Epilepsy Monitoring Unit, Department of Neurology, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain
- <sup>23</sup> Epilepsy Center, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany
- <sup>24</sup> Epilepsy Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, Lille, France
- <sup>25</sup> Service de neurochirurgie pédiatrique, fondation Rothschild, Paris, France
- <sup>26</sup> Service de Neurophysiologie Clinique, APHM, Hôpitaux de la Timone, Marseille, France
- <sup>27</sup> Aix Marseille Univ, Inserm, INS, Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille, France
- <sup>28</sup> Department of Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN), London, UK
- <sup>29</sup> University Hospital, Department of Neurology, Toulouse, France
- <sup>30</sup> Yuquan Hospital Epilepsy Center, Tsinghua University, Beijing, China
- <sup>31</sup> CHU Grenoble Alpes, Neurology Department, Grenoble, France

\* These authors contributed equally.

## Correspondence

\*\* Corresponding author:

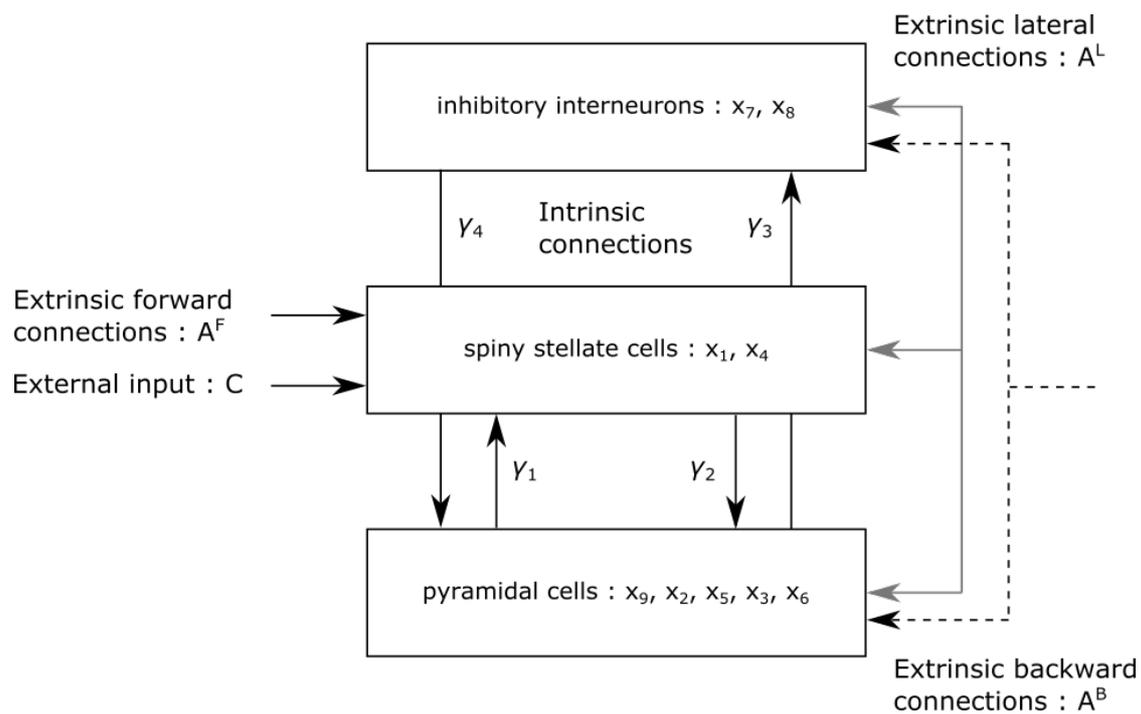
Olivier David, PhD

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

Supplementary data are divided into 2 sections. The first section details the neural mass model used to estimate the CCEPs parameters, along with the equations of its dynamics. The second section provides supplementary figures.

## I The ERP neural mass model



**Supplementary Fig. 1** Single region model. Each region is modeled with three neuronal populations (pyramidal cells, spiny stellate cells and inhibitory interneurons). The dynamics of each population is described by a set of state variables  $\{x\}$ . Populations are coupled with intrinsic connections  $\gamma_k$ . The region also receives an external input and different types of extrinsic connections (forward, backward, lateral), originating from other regions and targeting specific populations (David et al., 2006). This figure is associated to section Materials and methods (Estimation of axonal conduction delays and synaptic time constants).

The following presents the system of delay differential equations used to characterize the dynamics of a brain area  $i$  in the ERP neuronal model (David *et al.*, 2006; Ostwald and Starke, 2016). The dynamics of the region (Supplementary **Error! Reference source not found.**) is described by the temporal evolution of a global state vector  $x = \{x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9\}$ . The specific parameters we are focusing on are

$\{\tau_e^{(i)}, \tau_i^{(i)}\}$ , the excitatory and inhibitory synaptic time constants of area  $i$  and  $\{\delta^{(ij)}\}$ , the axonal conduction delay from area  $j$  to area  $i$ .

*Inhibitory interneurons :*

$$\dot{x}_7^{(i)}(t) = x_8^{(i)}(t)$$

$$\dot{x}_8^{(i)}(t) = \frac{H_e^{(i)}}{\tau_e^{(i)}} \left[ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n_s} A^B(i, j) S(x_9^{(j)}(t - \delta^{(ij)})) + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n_s} A^L(i, j) S(x_9^{(j)}(t - \delta^{(ij)})) \right. \\ \left. + \gamma_3 S(x_9^{(i)}(t - \delta^{(ii)})) \right] - \frac{2}{\tau_e^{(i)}} x_8^{(i)}(t) - \frac{x_7^{(i)}(t)}{\tau_e^{(i)2}}$$

*Spiny stellate cells :*

$$\dot{x}_1^{(i)}(t) = x_4^{(i)}(t)$$

$$\dot{x}_4^{(i)}(t) = \frac{H_e^{(i)}}{\tau_e^{(i)}} \left[ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n_s} A^F(i, j) S(x_9^{(j)}(t - \delta^{(ij)})) + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n_s} A^L(i, j) S(x_9^{(j)}(t - \delta^{(ij)})) \right. \\ \left. + C(i)u^{(i)}(t) + \gamma_1 S(x_9^{(i)}(t - \delta^{(ii)})) \right] - \frac{2}{\tau_e^{(i)}} x_4^{(i)}(t) - \frac{x_1^{(i)}(t)}{\tau_e^{(i)2}}$$

*Pyramidal cells :*

$$\dot{x}_9^{(i)}(t) = x_5^{(i)}(t) - x_6^{(i)}(t)$$

$$\dot{x}_2^{(i)}(t) = x_5^{(i)}(t)$$

$$\dot{x}_5^{(i)}(t) = \frac{H_e^{(i)}}{\tau_e^{(i)}} \left[ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n_s} A^B(i, j) S(x_9^{(j)}(t - \delta^{(ij)})) + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n_s} A^L(i, j) S(x_9^{(j)}(t - \delta^{(ij)})) \right. \\ \left. + \gamma_2 S(x_1^{(i)}(t - \delta^{(ii)})) \right] - \frac{2}{\tau_e^{(i)}} x_5^{(i)}(t) - \frac{x_2^{(i)}(t)}{\tau_e^{(i)2}}$$

$$\dot{x}_3^{(i)}(t) = x_6^{(i)}(t)$$

$$\dot{x}_6^{(i)}(t) = \frac{H_i^{(i)}}{\tau_i^{(i)}} \gamma_4 S(x_7^{(i)}(t - \delta^{(ii)})) - \frac{2}{\tau_i^{(i)}} x_6^{(i)}(t) - \frac{x_3^{(i)}(t)}{\tau_i^{(i)2}}$$

With:

$x_k^{(i)}(t)$ :  $k^{th}$  state of the system for brain area  $i$  at instant  $t$ . Nine state variables are typically used in DCM for ERP.

$u^{(i)}(t)$ : burst of extrinsic input entering the system

$S(x)$ : nonlinear transformation of postsynaptic potential into firing rate

$A^F, A^B, A^L, C$ : extrinsic forward, backward, lateral and input coupling

$H_e^{(i)}, H_i^{(i)}$ : excitatory and inhibitory synaptic receptor density

$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$ : intrinsic coupling

The specific time-related parameters are:

$\tau_e^{(i)}, \tau_i^{(i)}$ : excitatory and inhibitory synaptic time constants

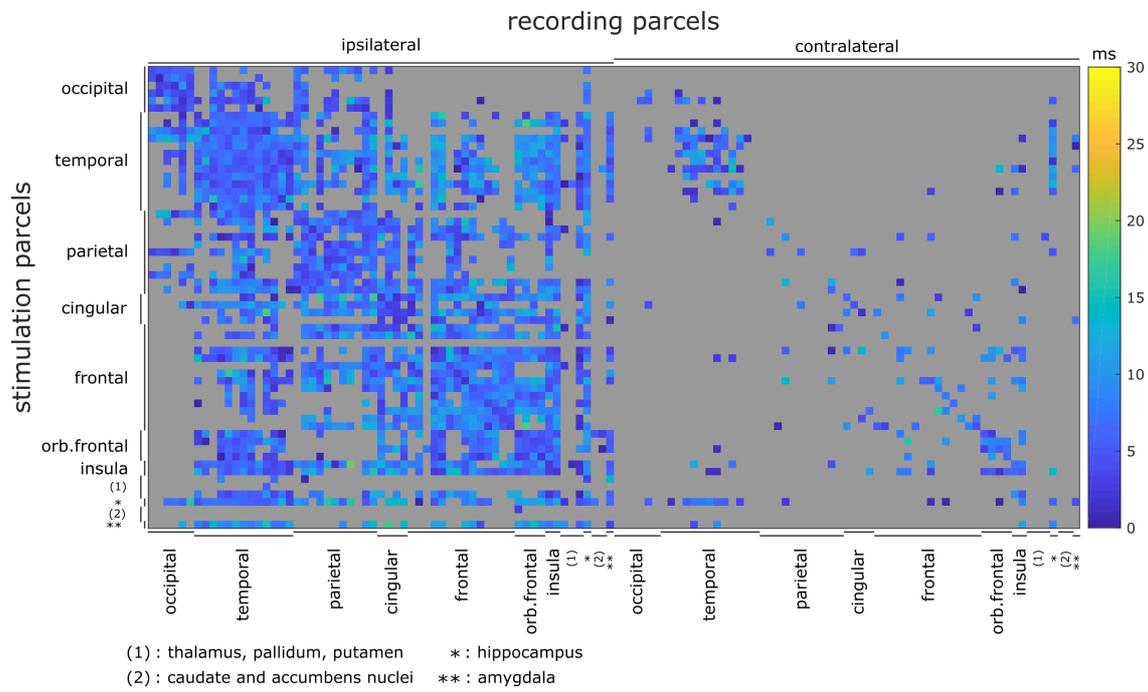
$\delta^{(ii)}$ : intrinsic conduction delay (between neuronal populations of area  $i$ )

$\delta^{(ij)}$ : extrinsic conduction delay (from area  $j$  to area  $i$ )

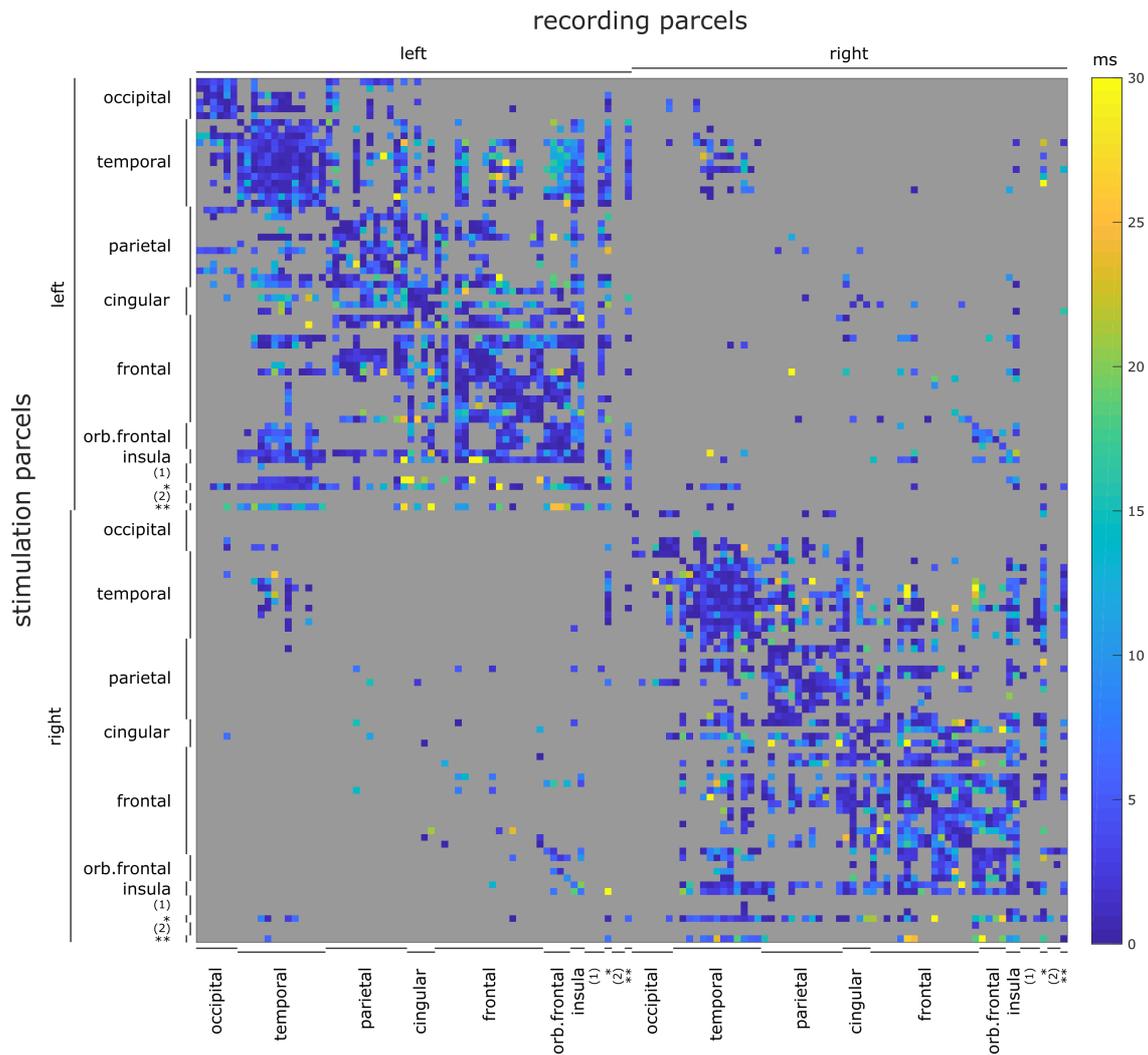
David O, Kiebel SJ, Harrison LM, Mattout J, Kilner JM, Friston KJ. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *NeuroImage* 2006; 30: 1255–1272.

Ostwald D, Starke L. Probabilistic delay differential equation modeling of event-related potentials. *NeuroImage* 2016; 136: 227–257.

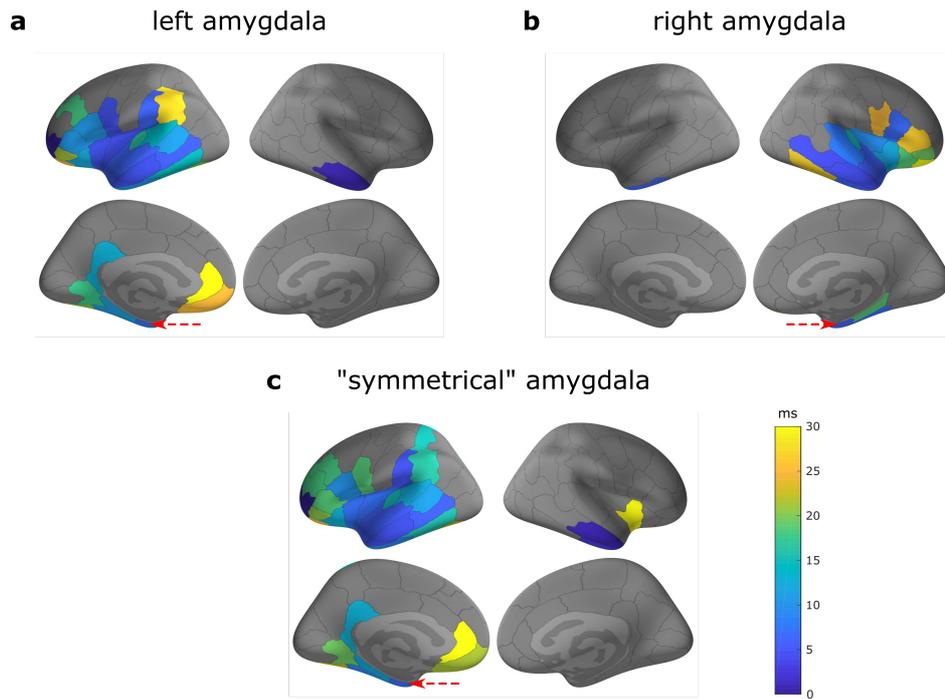
## II Supplementary figures



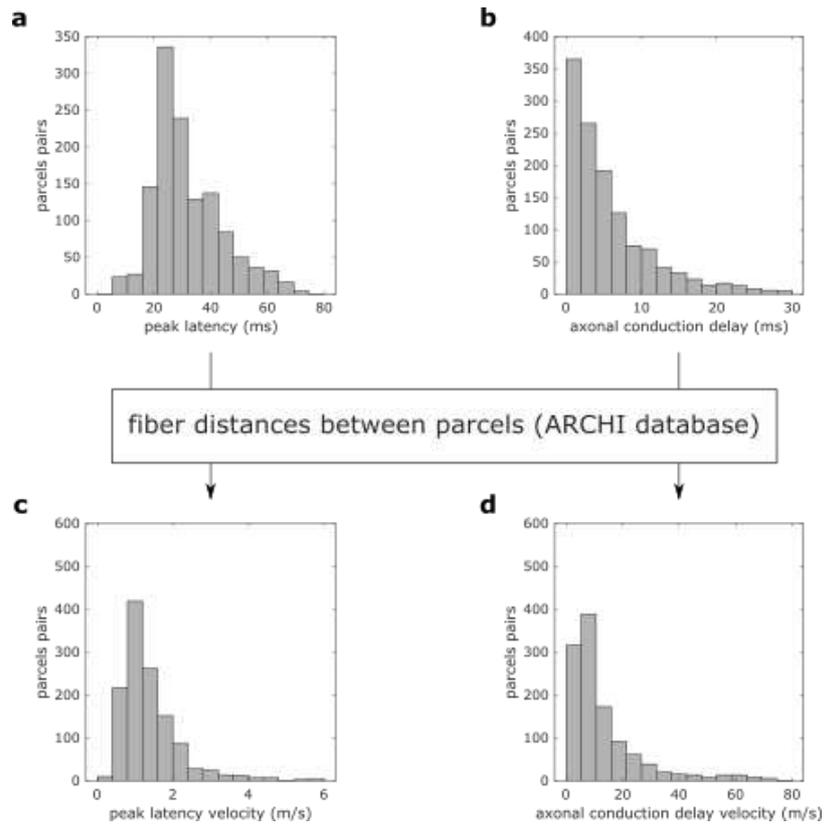
**Supplementary Fig. 2 Median absolute deviations of axonal conduction delays. Results are presented for the older group (>15 y.o.) based on the Lausanne2008-60 parcellation scheme. This figure is associated to section Results (Parcellation of axonal conduction delays) and Fig. 2a.**



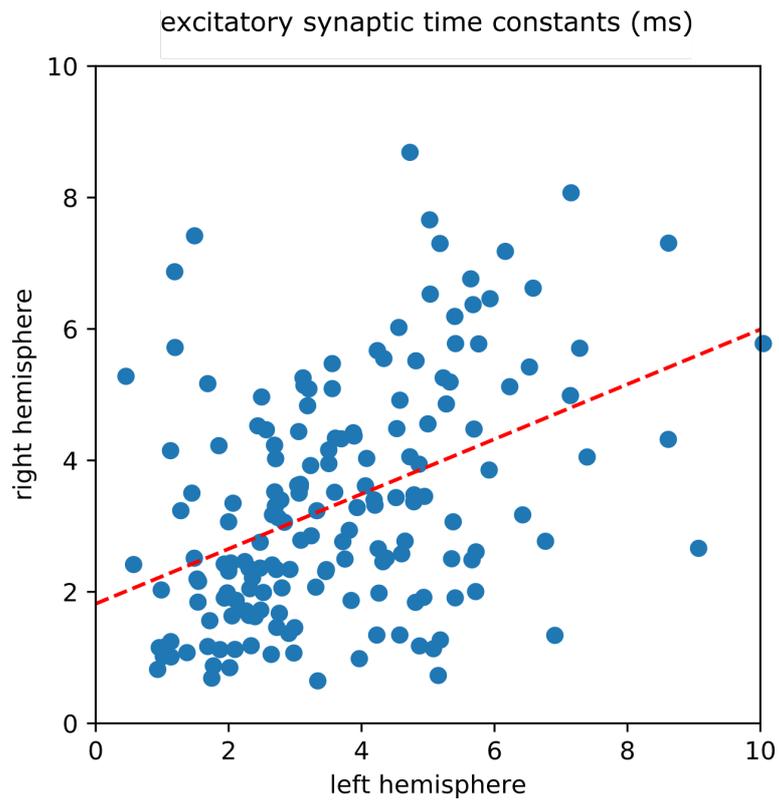
**Supplementary Fig. 3 Mapping of axonal conduction delays.** Results are presented for the older group (>15 y.o.) based on the Lausanne2008-60 parcellation scheme. Contrary to Fig. 2a from the main text, both hemispheres are considered separately and recording contacts are not projected to the ipsi- or contra-lateral hemisphere related to the stimulation. This figure is associated to section Results (Parcellation of axonal conduction delays) and Fig. 2a.



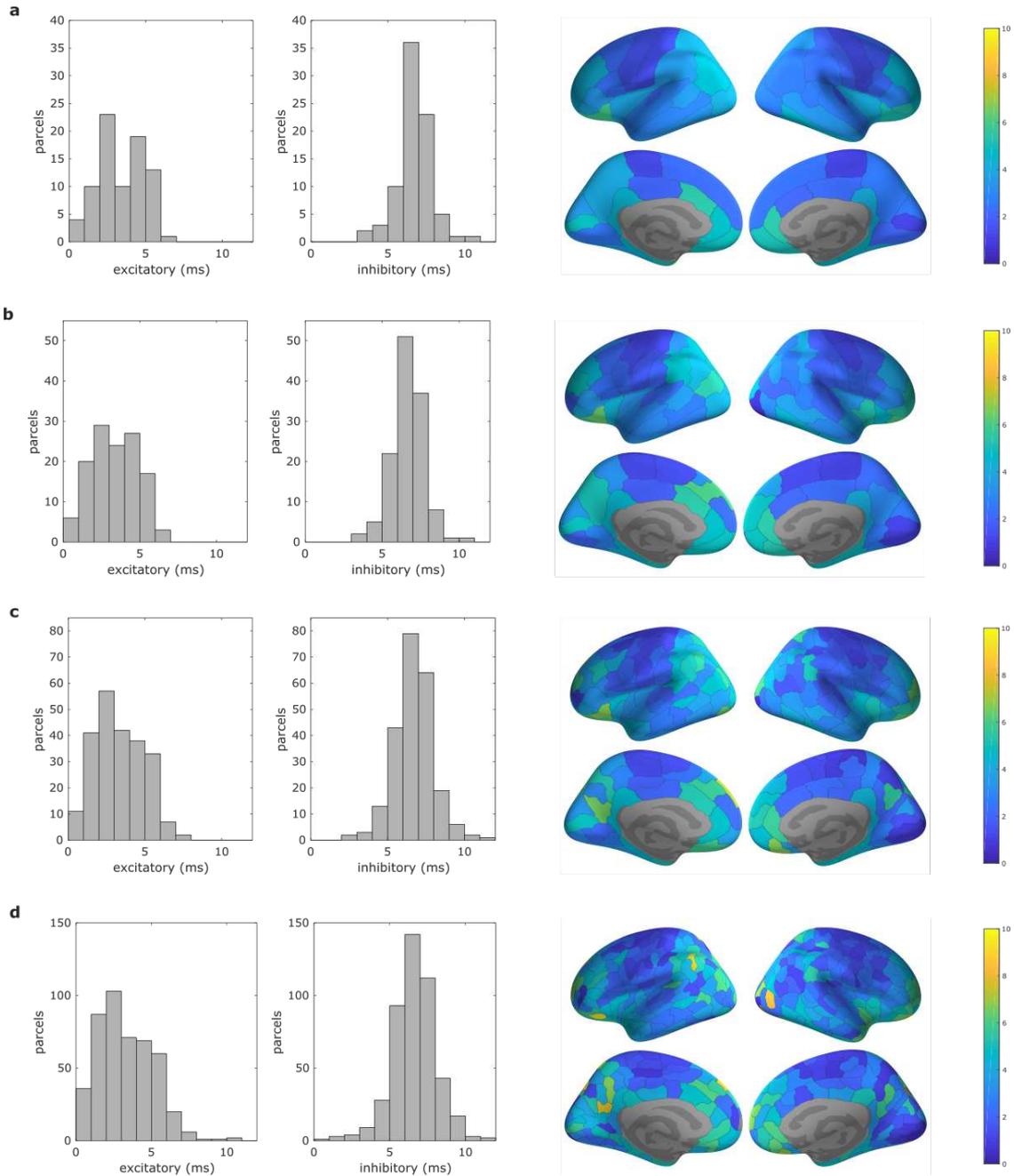
**Supplementary Fig. 4 Brain mapping of axonal conduction delays for the amygdala. Results are presented for the older group (>15 y.o.) based on the Lausanne2008-60 parcellation scheme. (a) Only stimulations of left amygdala are considered. (b) Only stimulations of right amygdala are considered. (c) Stimulations of both left and right amygdala are considered. This figure is associated to section Results (Parcellation of axonal conduction delays) and Fig. 2e.**



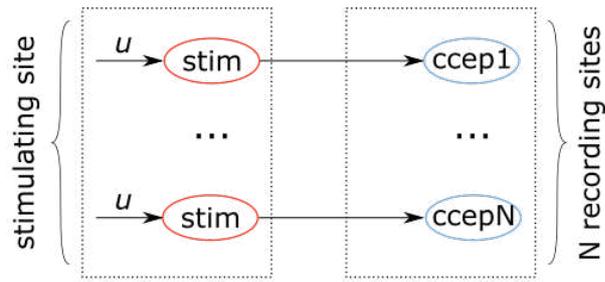
**Supplementary Fig. 5** Estimation of conduction velocities. Results are presented for the younger group (<15 y.o.) based on the Lausanne2008-60 parcellation scheme. Distributions of (a) N1 peak latencies (median: 29.2 ms), (b) axonal conduction delays (median: 4.0 ms), and conduction velocities based on (c) N1 peak latencies (median: 1.2 m/s) and (d) axonal conduction delays (median: 9.3 m/s). Distances between stimulating and recording contacts were measured along white matter fibers, using the ARCHI DTI atlas (see section Material and methods (Group level analysis)). This figure is associated to section Results (Mapping of axonal conduction velocities) and Fig. 4.



**Supplementary Fig. 6** Interhemispheric representation of excitatory synaptic time constants. Each blue dot corresponds to one parcel of the HCP-MMP1 parcellation scheme. Its abscissa (resp. ordinate) is the synaptic time constant of the parcel estimated in the left (resp. right) hemisphere. The red dotted line results from a linear regression between the two hemispheres (slope=0.42,  $r=0.42$ ,  $p=1e-8$ ). This figure is associated to section Results (Mapping of synaptic time constants) and Fig. 5.



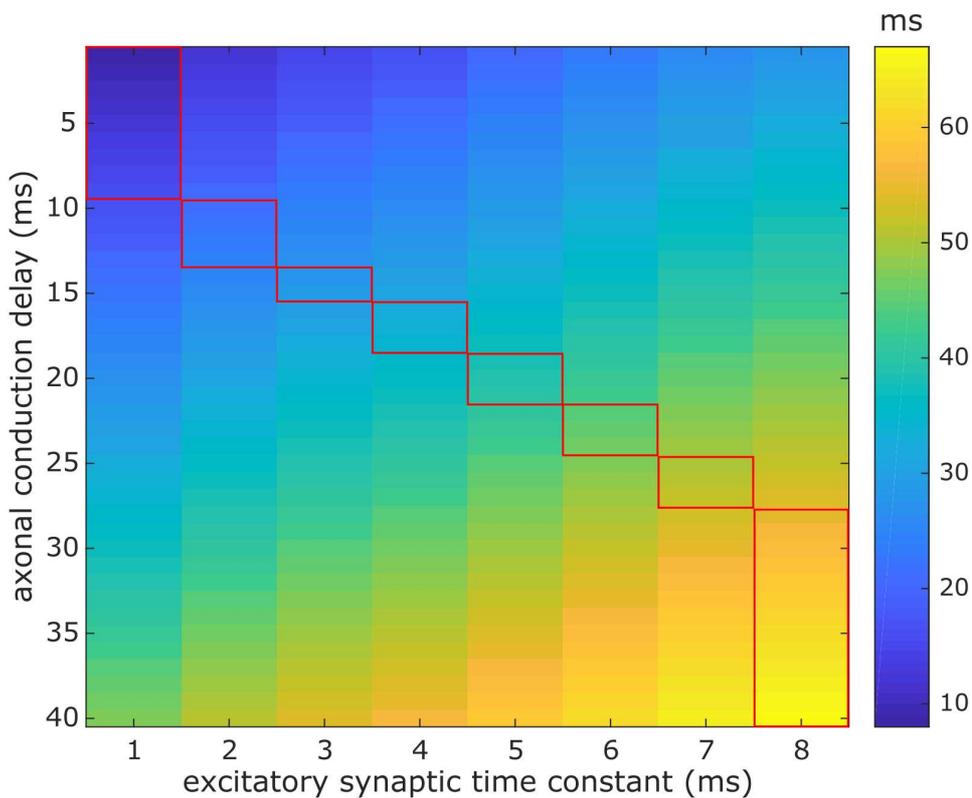
**Supplementary Fig. 7** Estimation of synaptic time constants. Results are presented for the older group (>15 y.o.) and for different spatial resolutions of the Lausanne2008 parcellation scheme. At each resolution, the distributions of excitatory and inhibitory synaptic time constants are shown (left), along with the corresponding brain mapping of the excitatory time constants. (a) Lausanne2008-33: 84 parcels (b) Lausanne2008-60: 130 parcels (c) Lausanne2008-125: 235 parcels (d) Lausanne2008-250: 464 parcels. This figure is associated to section Results (Mapping of synaptic time constants) and Fig. 5.



*model parameters*

1 <sup>st</sup> step:	free	free
2 <sup>nd</sup> step:	<b>fixed</b>	free

Supplementary Fig. 8 Implementation of the generative Dynamic Causal Model. Due to computational limitations, the global model was splitted into N reduced models, in which the stimulation region was artificially replicated. In a 1<sup>st</sup> step, transient stimulus input  $u$  and neuronal parameters were estimated independently for each reduced model. Then, to take into account the uniqueness of the stimulation site, a 2<sup>nd</sup> step was performed during which the input and the neuronal parameters of the stimulation site were fixed to the averaged estimates of 1<sup>st</sup> step across the N reduced models; only the neuronal parameters related to the CCEPs were then estimated. This figure is associated to Material and methods (Estimation of axonal conduction delays and synaptic time constants).



Supplementary Fig. 9 Peak latencies of N1 component predicted by DCM. Vertical axis represents the axonal conduction delays between the stimulating and the recording sites and horizontal axis represents the

excitatory synaptic delays of the recording site. The priors for neuronal delays used to estimate a CCEP are chosen to match the observed N1 peak latency of the CCEP at the first iteration (red boxes). This figure is associated to Material and methods (Estimation of axonal conduction delays and synaptic time constants).

### Chapitre III. Introduction d'*a priori* anatomo-fonctionnels pour la modélisation causale dynamique de potentiels évoqués en LFP-MEG

Dans l'étude précédente, des propriétés dynamiques cérébrales ont été estimées à partir de PECCs à l'échelle du cerveau entier. Ces estimations peuvent à leur tour être prises en compte pour aider à modéliser des données électrophysiologiques complémentaires, comme la MEG, et servir à identifier des propriétés supplémentaires des réseaux cérébraux à large échelle.

Cette troisième étude s'intéresse à la possibilité d'informer les modèles neuronaux de DCM par des *a priori* anatomo-fonctionnels réalistes. En effet, les techniques de modélisation causale dynamique caractérisent les propriétés de connectivité effective cérébrale dans un contexte Bayésien où les distributions *a posteriori* des paramètres des modèles neuronaux sont estimées à partir de distributions *a priori* et d'observations expérimentales.

Ici, nous apportons une preuve de concept, basée sur des simulations, sur la possibilité d'informer un modèle de masse neurale pour potentiels évoqués (David et al., 2006) par des *a priori* sur les forces de connexion entre régions. Un ensemble d'observations est d'abord généré par un modèle T, connu. Puis une série de modèles informés est définie, avec un *a priori* différent introduit dans chaque modèle, le rapprochant plus ou moins du vrai modèle T. La série de modèles informés est ensuite ajustée aux données. Une procédure Bayésienne de comparaison de modèles permet alors de mesurer l'effet des différents *a priori* sur la performance des modèles. Ces simulations sont réalisées sur des données LFP et MEG (magnétomètres et gradiomètres) à différents niveaux de rapport signal sur bruit.

Cette étude préliminaire est d'abord exposée au format article, puis dans une version poster présentée à la conférence Human Brain Mapping en 2016 (cf ci-dessous).

Des perspectives concernant la suite de ce travail sont abordées dans la suite du manuscrit (Partie IV.III.1. ).

## **Introduction d'*a priori* anatomo-fonctionnels pour la modélisation causale dynamique de potentiels évoqués en LFP-MEG**

Jean-Didier Lemaréchal<sup>1,2,3,4</sup>, Nathalie George<sup>1,2,\*</sup>, Olivier David<sup>3,4,5,\*\*</sup>

<sup>1</sup> Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Experimental Neurosurgery team, F-75013, Paris, France.

<sup>2</sup> Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Ecole Normale Supérieure, ENS, Centre MEG-EEG, F-75013, Paris, France.

<sup>3</sup> Inserm, U1216, F-38000, Grenoble, France

<sup>4</sup> Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences, GIN, F-38000 Grenoble, France

<sup>5</sup> Aix Marseille Univ, Inserm, INS, Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille, France

\* Ces auteurs ont contribué de manière équitable.

### **Correspondence**

\*\* Auteur principal:

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

## Résumé

Les techniques de modélisation causale dynamique (*Dynamic Causal Modeling, DCM*) caractérisent les propriétés de connectivité effective cérébrale dans un contexte Bayésien. Les distributions *a posteriori* des paramètres d'un modèle neuronal sont estimées à partir de distributions *a priori* et d'observations expérimentales. L'objectif de cette étude est de mesurer, par des simulations, l'effet des *a priori* sur la performance des modèles.

L'analyse concerne ici les *a priori* sur les forces de connexion entre les régions d'un modèle. Ce paramètre décrit la capacité d'une connexion à propager l'activité cérébrale d'une région vers une autre et modélise la densité des fibres de matière blanche qui transportent l'information.

Un modèle de masse neurale est d'abord utilisé pour générer des données électrophysiologiques de potentiels évoqués, à la fois en potentiel de champ local (*Local Field Potential, LFP*) et en magnétoencéphalographie (MEG), et pour 3 niveaux de rapport signal sur bruit (20 dB, 10 dB et 5 dB). L'architecture de ce modèle est ensuite modifiée pour créer une série de *faux* modèles. Chacun des *faux* modèles est informé par un *a priori* différent sur les forces de connexion, le rapprochant plus ou moins du *vrai* modèle utilisé pour générer les données. Les modèles sont alors ajustés aux données simulées et leurs performances sont comparées avec des procédures Bayésiennes standards.

Dans l'ensemble, les résultats montrent que le meilleur *faux* modèle est celui dont les *a priori* sur les forces de connexion le rapproche le plus du *vrai* modèle. Cette étude met donc en évidence la possibilité et l'importance d'informer précisément les paramètres de connectivité d'un modèle neuronal dans le contexte de DCM. L'intérêt de spécifier correctement les *a priori* est d'avoir une meilleure modélisation de la réalité biophysique, et particulièrement celle de la connectivité anatomique, dans le but d'obtenir des estimations *a posteriori* des paramètres de connectivité du modèle plus précises.

## Mots-clés

Modélisation causale dynamique; Modèle de masse neurale; Connectivité effective; Inférence Bayésienne; *A priori* anatomo-fonctionnel; Comparaison de modèles; Atlas cérébral

## Introduction

L'étude de la connectivité cérébrale par les techniques de modélisation neuronale permet d'intégrer un ensemble de connaissances anatomiques et fonctionnelles de l'activité cérébrale. La cytoarchitecture, ou la répartition des différents types de populations neuronales à travers le cortex et la myéloarchitecture, ou la distribution des fibres de matière blanche axonale, renseignent sur la connectivité anatomique à différentes résolutions spatiales et ces éléments servent de base à la construction de modèles neuronaux biophysiques. Les procédures d'ajustement permettent d'estimer les paramètres d'un modèle et de pouvoir expliquer certaines caractéristiques de connectivité fonctionnelle mesurées dans des observations expérimentales par des mécanismes neuronaux spécifiques (David et al., 2004).

La modélisation causale dynamique (*Dynamic Causal Modeling, DCM*) introduit une série de modèles neuronaux (Moran et al., 2013; van Wijk et al., 2018) de l'activité électrophysiologique comme celle enregistrée en potentiel de champ local (*Local Field Potential, LFP*) ou en magnétoencéphalographie (MEG). Ces modèles neuronaux sont des modèles statistiques, implémentés avec une approche Bayésienne : l'estimation *a posteriori* des paramètres de connectivité du modèle dépend de leur estimation *a priori* qui est mise à jour par les observations expérimentales selon le théorème de Bayes. L'architecture d'un modèle DCM est en général définie par un ensemble de régions corticales couplées entre elles par différents types de connexion. Les *a priori* de connectivité prennent par défaut des valeurs uniformes que l'utilisateur peut éventuellement adapter pour prendre en compte des spécificités locales, comme des propriétés de connectivité anatomique (Stephan et al., 2009) ou de dynamique de propagation axonale et d'intégration synaptique (Lemaréchal et al., n.d.). Dans cette étude, nous apportons une preuve de concept, fondée sur des simulations, de la possibilité d'informer un modèle de masse neurale pour potentiels évoqués (David et al., 2006) par des *a priori* sur les forces de connexion entre régions. Dans un modèle DCM, l'activité présynaptique d'une région  $B$  due à une connexion en provenance d'une région  $A$  est  $x_A(t)F_{A \rightarrow B}$  où  $x_A(t)$ , l'activité de la région  $A$ , est multipliée par une constante positive  $F_{A \rightarrow B}$  qui est la force de connexion entre les régions  $A$  et  $B$ . Cette force modélise la densité de fibres de matière blanche qui connectent la région  $A$  à la région  $B$ . Associer une force différente à

chaque connexion du modèle, et pouvoir la décrire par un *a priori* spécifique, permet de prendre en compte l'inhomogénéité spatiale de la densité des fibres dans le cerveau. L'*a priori* placé sur chaque force de connexion est une loi log-normale qui assure sa positivité. Les paramètres  $\mu$  et  $\sigma^2$  de la loi normale associée correspondent donc à une estimation de la densité de fibre *a priori* (avant d'avoir observé les données) et à la précision (ou degré de certitude) de cette estimation *a priori*. L'intérêt de soigneusement spécifier les *a priori* est d'avoir une modélisation plus proche de la réalité biophysique, en particulier celle de la connectivité anatomique, pour obtenir des estimations *a posteriori* des paramètres de connectivité du modèle plus précises.

Les simulations présentées dans ce travail consistent à d'abord générer un ensemble d'observations par un modèle T, connu. Puis une série de modèles informés est définie, avec un *a priori* différent introduit dans chaque modèle, le rapprochant plus ou moins du vrai modèle T. La série de modèles informés est ensuite ajustée aux données. Une procédure Bayésienne de comparaison de modèles permet alors de mesurer l'effet des différents *a priori* sur la performance des modèles. Ces simulations sont réalisées sur des données LFP et MEG (magnétomètres et gradiomètres) à différents niveaux de rapport signal sur bruit.

Ce travail préliminaire permet d'envisager une future étude dans laquelle la connectivité effective pourra être estimée dans des données électrophysiologiques réelles avec des modèles DCM dont les *a priori* de connectivité seront contraints par les atlas anatomo-fonctionnels probabilistes du projet F-TRACT<sup>1</sup>. Ces atlas contiennent des estimations des probabilités de connexion et des délais de propagation axonale entre régions cérébrales ainsi que des estimations des constantes de temps synaptiques locales.

---

<sup>1</sup> <https://f-tract.eu/atlas>

## Matériels et méthodes

### 1.1 Simulation des données

Les données sont simulées à partir d'un modèle de masse neurale pour potentiels évoqués (David and Friston, 2003; David et al., 2006). La dynamique globale d'un tel système peut se représenter par les équations d'évolution et d'observation suivantes :

$$\dot{x} = f(x, u, \theta) \quad (1)$$

$$h = g(x, \theta) \quad (2)$$

où  $x$  rassemble les états instantanés des populations neuronales constituant le modèle et  $u$  représente une perturbation externe du système (une stimulation). La fonction  $f$  décrit la dynamique de l'évolution du système et modélise les interactions entre les populations neuronales du modèle (voir (David et al., 2006), équations (2) pour les détails de la fonction  $f$ ). La fonction  $g$  est une fonction d'observation (ou modèle direct) qui transforme l'état instantané du système,  $x$ , dans la modalité (LFP, MEG) des données observées,  $h$ . Les fonctions  $f$  et  $g$  dépendent d'un ensemble des paramètres  $\theta$ . Une simulation consiste à régler les paramètres  $\theta$  du modèle global (par exemple les forces de connexion entre régions corticales, la position spatiale des sources corticales ou le bruit de mesure), à intégrer l'équation (1) pour obtenir l'évolution temporelle de l'état du système,  $x(t)$ , puis à appliquer la fonction d'observation.

Dans cette étude, l'architecture globale du modèle comprend 3 sources corticales (Fig. 1A). Un stimulus transitoire, représenté par une distribution gaussienne de variance 5 ms, est appliqué à 50 ms en entrée du modèle sur la source 1. Des connexions réciproques (*forward* et *feedback*) sont placées entre les sources 1 et 2 et entre les sources 2 et 3. La source 3 est donc activée uniquement par la source 2. Les données sont générées pendant l'intervalle de temps [ -100 500 ] ms.

Trois niveaux de rapport signal sur bruit (*signal-to-noise ratio*, *SNR*) sont considérés : 5 dB, 10 dB et 20 dB (du plus bruyé au moins bruyé). A chaque niveau de *SNR*, 100 potentiels évoqués (PE) sont générés (Fig. 1B). Ces données correspondent à des données de type *LFP* (*Local Field Potentials*) qui seraient enregistrés par des électrodes intra-corticales.

Pour chaque PE, la position et l'orientation des 3 sources du modèle sont choisies aléatoirement sur la surface corticale du template MNI de SPM (Fig. 1C).

Pour transformer les données corticales en données MEG de surface (Fig. 1D), un modèle direct doit être appliqué. Grâce aux équations de Maxwell, le modèle direct calcule la propagation de l'activité électromagnétique depuis un point du cortex jusqu'aux capteurs MEG (Gramfort et al., 2011). Les capteurs MEG utilisés dans cette étude correspondent au modèle Elekta Neuromag TRIUX et sont composés de 102 magnétomètres et 204 gradiomètres planaires. L'intérêt de considérer ces 2 types de capteurs est de pouvoir comparer par la suite leur performance en termes de reconstruction de sources (et donc de sélection de modèle), sachant que les gradiomètres sont plus sensibles que les magnétomètres aux sources proches.

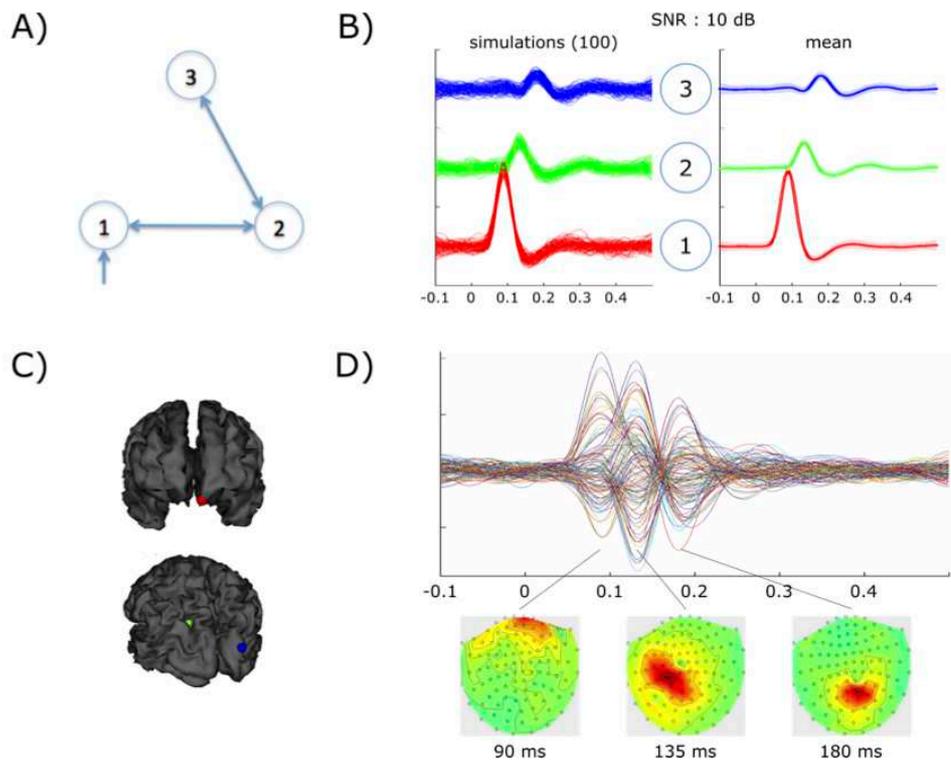


Fig. 1 Simulation des données. A) Modèle de masse neurale utilisé pour simuler les données. La stimulation active la source 1. L'activité se propage ensuite dans le modèle grâce aux connexions réciproques entre les sources 1 et 2 et entre les sources 2 et 3. B) Le modèle est simulé 100 fois (gauche) pour 3 niveaux de bruit (ici 10dB). La moyenne (et la variance) à travers les 100 données simulées est représentée à titre indicatif (droite). C) Pour chaque simulation, la position et l'orientation des 3 sources du modèle sont choisies aléatoirement sur la surface du template MNI : vues antérieure (haut) et postérieure (bas). D) Représentation superposée des décours temporels des capteurs MEG (gradiomètres) pour la simulation correspondant à la position des sources représentée en C). Les topographies à la surface du scalp sont représentées aux instants où l'énergie du signal est maximale.

## I.2 Estimation de la connectivité effective par différents *a priori* anatomo-fonctionnels

### **Définition des modèles informés**

Pour montrer l'intérêt d'informer un modèle, une série de modèles informés  $F_1, F_2, \dots, F_5$  est définie, ajustée aux données puis comparée au vrai modèle  $T$ , qui a servi à générer les données. Tous les modèles de la série sont faux car ils possèdent une connexion réciproque entre les sources 1 et 3, absente dans le vrai modèle (Fig. 2). Informés par des *a priori* différents, ces faux modèles sont comparés entre eux dans le but d'identifier celui qui est le mieux informé. Dans le contexte de ces simulations, il faut aussi vérifier que le modèle identifié est bien celui dont les *a priori* le rapprochent le plus de la structure du vrai modèle. La seule comparaison des faux modèles entre eux est également intéressante car c'est la situation typique rencontrée avec des données expérimentales, le vrai modèle n'étant pas connu. Dans ce cas, une série de modèles peut être construite en informant un modèle de connectivité complète (où toutes les connexions possibles sont présentes) avec différents *a priori*. La comparaison de ces faux modèles informés entre eux est alors un moyen de découvrir la meilleure structure de modèle expliquant les observations.

Les modèles neuronaux implémentés dans DCM sont des modèles statistiques Bayésiens. Un modèle  $m$  est paramétré par  $n$  variables, regroupées dans un vecteur  $\theta \in \mathbb{R}^n$ . Avant d'ajuster un modèle à des données, une distribution *a priori*,  $p(\theta|m)$ , est associée à  $\theta$ .

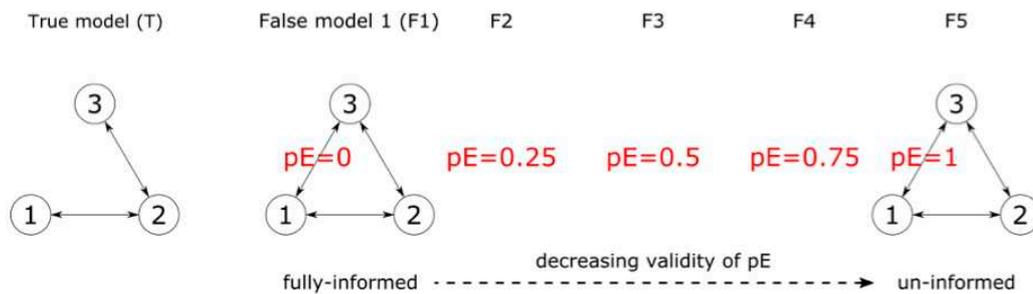
Pour ajuster un modèle  $m$  à une observation  $y$ , les techniques d'inférence Bayésienne estiment la distribution *a posteriori* de  $\theta$  :

$$p(\theta|y, m) \propto p(y|\theta, m)p(\theta|m)$$

Plus l'*a priori* est éloigné de la vraie valeur, plus il faut que les données apportent de l'évidence pour rapprocher l'estimation *a posteriori* de la vraie valeur.

Les modèles de la série sont informés par un *a priori* sur la force de la connexion réciproque entre les sources 1 et 3. Le faux modèle le plus informé, F1, a un *a priori* de 0 sur la force de cette connexion, c'est le modèle le plus proche du vrai modèle T. Le faux modèle le moins informé, F5, a un *a priori* de 1 sur la force de cette connexion, c'est le modèle le plus éloigné du vrai modèle T. Les modèles F2, ..., F4 ont des *a priori* intermédiaires (Fig. 2).

Dans le contexte de DCM, le modèle F5 est considéré comme non informé car 1 est la valeur par défaut des *a priori*. Le modèle F1, avec un *a priori* de 0, est complètement informé.



**Fig. 2** Définition d'une série de modèles informés. Les faux modèles F1, ..., F5 sont informés par un *a priori* pE sur la force de la connexion réciproque entre les sources 1 et 3. L'activité qui se propage depuis la source 1 vers la source 3 est  $x_1(t) \cdot F_{1 \rightarrow 3} = x_1(t) \cdot pE \cdot f_{1 \rightarrow 3}$  où  $x_1(t)$  est l'activité de la source 1, pE l'*a priori* sur la force de connexion et  $f_{1 \rightarrow 3}$  une constante. De même, l'activité qui se propage depuis la source 3 vers la source 1 est  $x_3(t) \cdot F_{3 \rightarrow 1} = x_3(t) \cdot pE \cdot f_{3 \rightarrow 1}$ . Les constantes  $f_{i \rightarrow j}$  dépendent du type de connexion (forward, backward, lateral). Dans ce modèle,  $f_{1 \rightarrow 2} = f_{2 \rightarrow 3} = f_{1 \rightarrow 3}$  (connexion de type forward) et  $f_{2 \rightarrow 1} = f_{3 \rightarrow 2} = f_{3 \rightarrow 1}$  (connexion de type backward). Plus l'*a priori* pE augmente, et plus le modèle s'éloigne du vrai modèle T utilisé pour générer les données.

### Estimation et comparaison des modèles

Les 6 modèles sont ajustés à chacune des 600 simulations (2 types de données LFP et MEG x 3 niveaux de SNR x 100 simulations) par les procédures standard implémentées dans DCM. Les 100 simulations LFP diffèrent entre elles par des réalisations différentes du bruit ajouté. En MEG, elles diffèrent en plus par la position des sources sur la surface corticale qui est choisie aléatoirement.

Les modèles sont ensuite comparés entre eux pour savoir si la quantité d'information placée dans l'*a priori* a un effet sur la qualité du modèle. Et de manière plus générale, pour répondre à la question : est-ce qu'un modèle informé (F1) est meilleur qu'un modèle non informé (F5) ? La comparaison de 2 modèles *i* et *j* se fait en calculant le facteur de Bayes, qui est le rapport des évidences des 2 modèles :

$$B_{ij} = \frac{p(y|m = i)}{p(y|m = j)}$$

Un facteur de Bayes supérieur à 20, ce qui correspond à  $p(m = i|y) > 95\%$ , est considéré comme une forte évidence en faveur du modèle  $i$ .

Dans DCM, l'estimation Bayésienne d'un modèle  $m$  est basée sur des méthodes variationnelles. En plus d'estimer la distribution *a posteriori* de  $\theta$ , elles calculent l'évidence du modèle (Penny et al., 2004) :

$$p(y|m) = \int p(y|\theta, m)p(\theta|m)d\theta$$

Cette formule montre en particulier que l'évidence d'un modèle,  $p(y|m)$ , dépend de la distribution *a priori* de  $\theta$ .

Le calcul de l'évidence totale de chacun des modèles T, F1, ..., F5 se fait, pour chaque niveau de SNR, en utilisant l'ensemble  $Y = \{y_1, \dots, y_{100}\}$  des 100 observations disponibles. Les observations étant indépendantes entre elles, cette évidence totale est le produit des évidences calculées à partir de chaque observation  $y_n$  (Penny et al., 2010).

L'expression du facteur de Bayes se généralise alors à l'ensemble des observations  $Y$  par :

$$B_{ij} = \frac{p(Y|m = i)}{p(Y|m = j)} = \frac{\prod_{n=1}^{100} p(y_n|m = i)}{\prod_{n=1}^{100} p(y_n|m = j)}$$

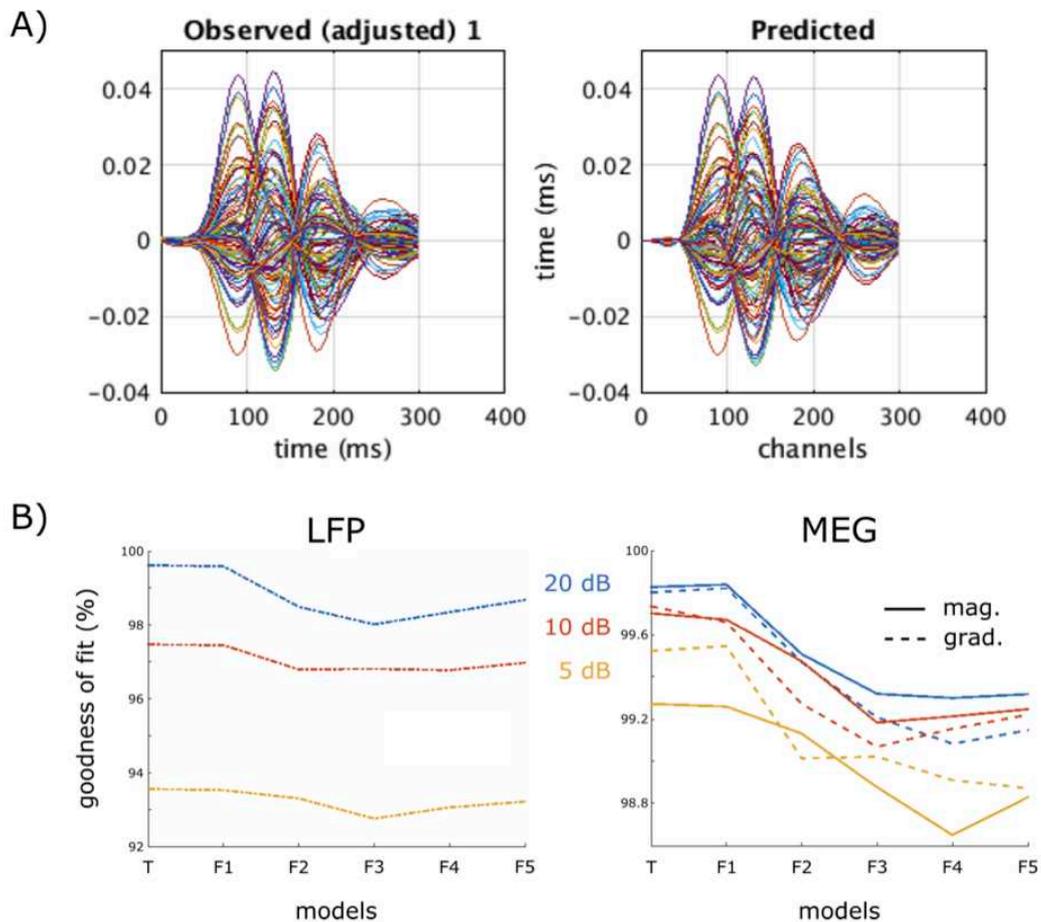
## Résultats

### 1.1 Ajustement des modèles aux données simulées

Dans ces simulations, l'ajustement des modèles aux données est visuellement très bon, aussi bien pour les données LFP que pour les données MEG (Fig. 3A).

La première mesure d'ajustement utilisée est une mesure d'attache aux données. Elle est calculée de manière identique pour chaque source LFP et capteur MEG par la somme du carré des différences entre les observations et les prédictions, ramenée ensuite à l'énergie totale du signal observé, pour avoir une mesure relative. Cette mesure est ensuite moyennée à travers les sources LFP (ou capteurs MEG), et les simulations. Elle est calculée pour chaque modèle, chaque niveau de bruit et séparément pour les données LFP et MEG (Fig. 3B).

De manière globale, la qualité d'ajustement est très bonne, supérieure à 92%. De manière attendue, elle diminue avec le rapport signal sur bruit. Les meilleurs scores sont obtenus pour le vrai modèle T, suivi de près par le modèle informé F1. Ensuite, moins le modèle est informé (de F2 à F5), et plus la qualité de l'ajustement diminue. En MEG, l'ajustement ne semble pas présenter de différences notables entre les magnétomètres et les gradiomètres.



**Fig. 3 Ajustement des modèles aux données. A) Observations (gauche) et prédictions (droite) par le modèle F1 de la simulation MEG présentée Fig. 1D. B) Qualité moyenne de l'ajustement aux données LFP (gauche) et MEG (droite) pour chaque modèle (axe horizontal) et chacun des 3 niveaux de SNR utilisés.**

## I.2 Comparaison des modèles

La *log-évidence* est souvent utilisée à la place de l'évidence à cause de son aspect pratique. La comparaison par le facteur de Bayes revient alors à comparer la différence de *log-évidence* entre modèles (et le critère d'un facteur de Bayes supérieur à 20 pour favoriser un des 2 modèles équivaut alors à une différence de *log-évidence* supérieure à 3).

De manière globale, les modèles T et F1 ont des *log-évidences* beaucoup plus élevées que les autres modèles (Fig. 4A). En particulier, le modèle informé F1 est très nettement supérieur aux autres modèles F2, ..., F5. Une autre remarque générale est l'effet du bruit qui réduit nettement les différences entre modèles. Pour les données LFP, la différence de *log-évidence* entre les modèles F1 et F2 est de 8200 à 20 dB, 3100 à 10 dB et 1000 à 5 dB (noter les différences d'échelles verticales sur la Fig. 4A).

Il est aussi intéressant de remarquer que les *évidences* des modèles ajustés aux données MEG permettent de retrouver presque systématiquement la quantité d'information introduite dans chaque modèle grâce aux *a priori*, comme par exemple à 10 dB pour les magnétomètres et les gradiomètres. Ce n'est en revanche pas le cas des modèles ajustés aux données LFP pour lesquels l'*évidence* du modèle F5 est toujours supérieure à celles des modèles F3 et F4.

### ***Influence de la quantité de données***

Pour comparer des modèles entre eux, la quantité des données ajustées est très importante dans la mesure où la *log-évidence* globale d'un modèle est la somme des *log-évidences* accumulées après chaque observation.

Cet effet est analysé pour les données MEG enregistrées sur les magnétomètres en faisant varier le nombre de simulations utilisées de 1 à 20. Pour un nombre de simulations  $S$  fixé,  $S$  estimations sont tirées au sort parmi 100 pour calculer la *log-évidence* globale. Cette procédure, répétée 20 fois, permet d'obtenir une *log-évidence* globale moyenne, ainsi que son écart-type (Fig. 4B).

Très peu de données suffisent à distinguer le modèle T et le modèle informé F1 du modèle non-informé F5 (7 données à 10 dB et 9 données à 5 dB). Cette distinction est ensuite d'autant plus prononcée que le nombre de données utilisées augmente et, comme précédemment, que le rapport signal-sur-bruit augmente (noter les différences d'échelles verticales sur la Fig. 4B).

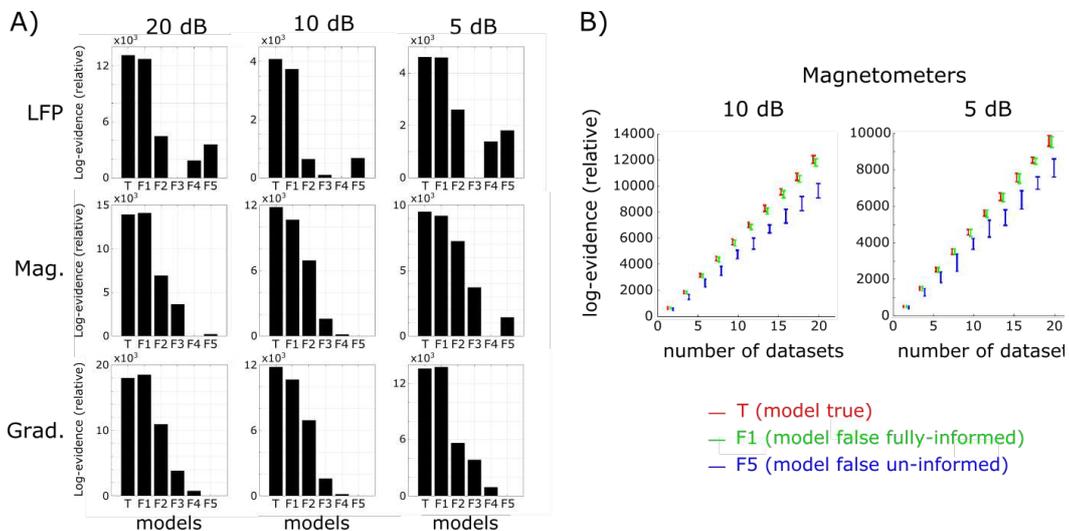


Fig. 4 Comparaison des modèles. A) Log-évidence des modèles pour chaque type de modalité (lignes) et chaque niveau de SNR (colonnes). Les modèles sont représentés sur l'axe horizontal. La log-évidence relative (axe vertical) est utilisée afin de mettre en évidence les différences entre modèles. Ce qui introduit des échelles verticales différentes. B) Evolution de la log-évidence relative moyenne et de son écart-type (voir le texte principal) pour les modèles T (rouge), F1 (vert) et F5 (bleu) en fonction du nombre de simulations considérées (de 1 à 20, sur l'axe horizontal). L'évolution est présentée pour un niveau de SNR de 10 dB (gauche) et 5 dB (droite).

## Discussion

Dans l'ensemble, ces simulations montrent que dans le contexte Bayésien de DCM, un modèle correctement informé par des *a priori* de connectivité est meilleur qu'un modèle non-informé (connectivité supposée complète).

### Modèles

Tous les modèles ont montré une très bonne qualité d'ajustement aux données (>92%), avec une tendance générale à dépendre de la quantité d'information introduite dans les *a priori*. En effet l'estimation Bayésienne consiste à mettre à jour la valeur *a priori* d'un paramètre à la vue d'un ensemble d'observations pour calculer une valeur *a posteriori* de ce paramètre. Pour un paramètre de valeur connue et une quantité d'observations fixée, plus la valeur de l'*a priori* est proche de la vraie valeur du paramètre et plus la valeur *a posteriori* pourra se rapprocher de la vraie valeur.

Cette tendance est confirmée par la comparaison des modèles basée sur leur évidence. La mesure de l'évidence est intéressante car elle tient compte non seulement de la précision de l'ajustement, mais intègre aussi le principe de parcimonie qui consiste à pénaliser un modèle par une estimation de sa complexité. La formule suivante (Penny et al., 2004), équivalente à celle introduite précédemment (Matériel et Méthodes I.2), reformule l'expression de la log-évidence pour mieux comprendre cette idée :

$$\log(p(y|m)) = Accuracy(m) - Complexity(m)$$

En général, la différence de complexité entre 2 modèles est associée au nombre des paramètres utilisés. Dans ces simulations, mis à part le modèle T qui a moins de paramètres libres (ceux de la connexion entre les sources 1 et 3), les autres modèles F1, ..., F5 ont le même nombre de paramètres. La différence de complexité entre ces modèles vient à nouveau de la distance entre l'*a priori* et la vraie valeur de la force de connexion. Plus l'*a priori* est éloigné de la vraie valeur, et plus l'*a posteriori* devra être éloigné de l'*a priori*, ce qui entraîne un surcoût de complexité au modèle (voir (Penny et al., 2004), formules (18) et (19) pour l'expression détaillée des termes *Accuracy(m)* et *Complexity(m)*).

Il est possible de vérifier les affirmations précédentes en regardant d'une part comment la valeur *a posteriori* évolue en fonction de la valeur *a priori* et d'autre part, les contributions respectives des termes *Accuracy(m)* et *Complexity(m)* au calcul de l'évidence en fonction de la valeur *a priori* (Lemaréchal et al., 2018).

### **Modalités**

De manière générale, le modèle F1 qui contient les *a priori* les plus proches de la réalité est bien reconnu comme le meilleur modèle de la série F1, ..., F5.

La comparaison des modèles F2, ..., F5 en fonction de la quantité d'*a priori* introduits est en revanche meilleure pour les estimations en MEG, comparée aux estimations en LFP. Une explication possible est une certaine redondance dans les observations MEG due à la propagation de l'activité électromagnétique : l'activité d'une source corticale se projette en effet sur plusieurs capteurs, ce qui augmente artificiellement l'évidence apportée par chaque observation.

Aucune différence qualitative n'a été observée entre les estimations faites à partir des données de magnétomètres et celles de gradiomètres. Il serait néanmoins très intéressant d'approfondir ce point pour l'élargir aux modèles DCM en général (sans se limiter à la prise en

compte d'*a priori*). Des simulations plus spécifiques, contrôlant notamment la profondeur des sources corticales du modèle pour prendre en compte les sensibilités respectives des magnétomètres et des gradiomètres, pourraient permettre de distinguer une éventuelle modalité à préférer pour l'estimation de la connectivité effective avec DCM.

De plus, il serait également important d'étendre ces simulations à des données d'électroencéphalographie de scalp (EEG) car même si ce type de données présente en général une résolution spatiale moindre que les données LFP ou MEG, elles sont en revanche beaucoup plus facile à acquérir.

### ***Rapport signal-sur-bruit et quantité de données***

Les résultats généraux sont relativement robustes à la diminution du rapport signal-sur-bruit et de la quantité de données observées. L'augmentation du SNR, tout comme celui du nombre de données observées, a l'effet principal attendu d'accentuer les différences d'évidence entre les modèles, quelque soit la modalité.

### ***Perspectives***

Deux perspectives essentielles à apporter à ce travail sont à noter.

La première est de vérifier que des délais de propagation axonale entre régions cérébrales peuvent servir à informer les modèles DCM, tout comme les forces de connexion dans cette étude. Cette perspective aura un intérêt non seulement pour la modélisation des potentiels évoqués mais aussi pour celle d'activités oscillatoires.

La seconde consiste alors à généraliser cette approche en introduisant des *a priori* de connectivité réalistes dans les modèles DCM pour estimer la connectivité effective dans des données électrophysiologiques réelles. Ces *a priori* peuvent être extraits de l'atlas anato-mofonctionnel F-TRACT<sup>2</sup> (David et al., 2013; Trebault et al., 2018; Lemaréchal et al., n.d.). Cet atlas, construit à partir des données de stimulation électrique directe intra-cérébrale réalisée chez des patients épileptiques, fournit en particulier des probabilités de connexion et des délais de propagation axonale entre régions cérébrales ainsi que des estimations locales des constantes de temps synaptiques. Ces données recouvrent une grande partie de la surface corticale et sont disponibles pour plusieurs parcellisations cérébrales, à différentes résolutions spatiales

---

<sup>2</sup> <https://f-tract.eu>

(Lausanne2008, HCP-MMP1). Elles se prêtent donc directement à une introduction sous forme *d'a priori* dans les modèles DCM.

## Bibliographie

- David, O., Cosmelli, D., Friston, K.J., 2004. Evaluation of different measures of functional connectivity using a neural mass model. *NeuroImage* 21, 659–673. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.006>
- David, O., Friston, K.J., 2003. A neural mass model for MEG/EEG: *NeuroImage* 20, 1743–1755. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.015>
- 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., Kiebel, S.J., Harrison, L.M., Mattout, J., Kilner, J.M., Friston, K.J., 2006. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *NeuroImage* 30, 1255–1272. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.10.045>
- Gramfort, A., Papadopoulos, T., Olivi, E., Clerc, M., 2011. Forward Field Computation with OpenMEEG. *Comput. Intell. Neurosci.* 2011, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2011/923703>
- Lemaréchal, J.-D., George, N., David, O., 2018. Comparison of two integration methods for dynamic causal modeling of electrophysiological data. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.02.031>
- Lemaréchal, J.-D., George, N., David, O., n.d. An atlas of neural parameters based on dynamic causal modeling of cortico-cortical evoked potentials.
- Moran, R., Pinotsis, D.A., Friston, K., 2013. Neural masses and fields in dynamic causal modeling. *Front. Comput. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00057>
- Penny, W.D., Stephan, K.E., Daunizeau, J., Rosa, M.J., Friston, K.J., Schofield, T.M., Leff, A.P., 2010. Comparing Families of Dynamic Causal Models. *PLoS Comput. Biol.* 6, e1000709. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000709>
- Penny, W.D., Stephan, K.E., Mechelli, A., Friston, K.J., 2004. Comparing dynamic causal models. *NeuroImage* 22, 1157–1172. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.026>
- Stephan, K.E., Tittgemeyer, M., Knösche, T.R., Moran, R.J., Friston, K.J., 2009. Tractography-based priors for dynamic causal models. *NeuroImage* 47, 1628–1638. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.096>
- Trebaul, L., Deman, P., Tuyisenge, V., Jedynek, M., Hugues, E., Rudrauf, D., Bhattacharjee, M., Tadel, F., Chanteloup-Foret, B., Saubat, C., Reyes Mejia, G.C., Adam, C., Nica, A., Pail, M., Dubeau, F., Rheims, S., Trébuchon, A., Wang, H., Liu, S., Blauwblomme, T., Garcés, M., De Palma, L., Valentin, A., Metsähonkala, E.-L., Petrescu, A.M., Landré, E., Szurhaj, W., Hirsch, E., Valton, L., Rocamora, R., Schulze-Bonhage, A., Mindruta, I., Francione, S., Maillard, L., Taussig, D., Kahane, P., David, O., 2018. Probabilistic functional tractography of the human cortex revisited. *NeuroImage* 181, 414–429. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.039>

van Wijk, B.C.M., Cagnan, H., Litvak, V., Kühn, A.A., Friston, K.J., 2018. Generic dynamic causal modelling: An illustrative application to Parkinson's disease. *NeuroImage* 181, 818–830. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.039>

## Connectivity Priors Informed by Functional Neuroanatomy in DCM for Evoked Responses in MEG-EEG

Jean-Didier Lemaréchal<sup>1,2,3</sup>, Nathalie George<sup>1</sup>, Olivier David<sup>2,3</sup>

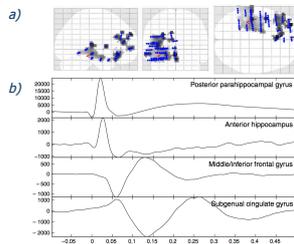
<sup>1</sup> CENIR, Brain and Spine Institute/CNRS UMR 7225/INSERM 1127/UPMC UM75, Paris, France

<sup>2</sup> Brain Stimulation and Systems Neuroscience, Université Grenoble-Alpes, Grenoble, France

<sup>3</sup> U1216 Inserm, Grenoble Institute of Neurosciences, Grenoble, France

### INTRODUCTION

- Study of **brain connectivity** requires integration of anatomical and functional knowledge
- **Dynamic Causal Modeling (DCM)** is a bayesian modeling approach to study effective connectivity between distant cortical areas
- **F-TRACT [1]** is a new probabilistic atlas of anatomico-functional tractography of the human cortex based on intracranial stimulations within epileptic patients
- The **objective** is to show that in the context of DCM, the specification of priors constrained by F-TRACT probabilities of connection can lead to better estimates of effective connectivity



F-TRACT [1]: Direct Electrical Stimulation of posterior parahippocampal gyrus for one patient: a) recording contacts and b) propagation of evoked electrical responses

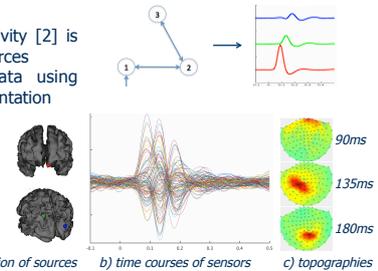
### METHODS

#### Simulation of data

- Neuronal (ERP) model of effective connectivity [2] is used to generate activities of 3 neuronal sources
- Spatial (ECD) model generates MEG data using random spatial configuration and source orientation

→ 100 datasets are simulated

Example of simulated data for MEG gradiometers:

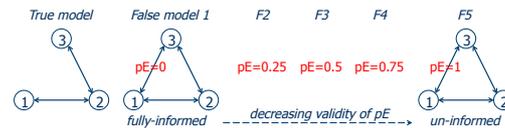


#### Estimation of effective connectivity under different anatomico-functional priors

- Models are informed by prior means of their connection strengths (pE)
- Bayesian estimation of model evidence depends on priors

$$p(y | m) = \int p(y | \theta, m) p(\theta | m) d\theta$$

- 100 simulated datasets are fitted with 6 models

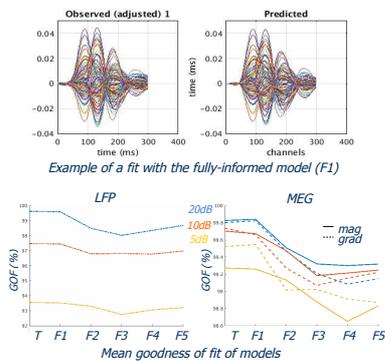


- Models evidence are compared with Bayesian Model Selection (BMS) [3]

→ Are informed models better than uninformed models?

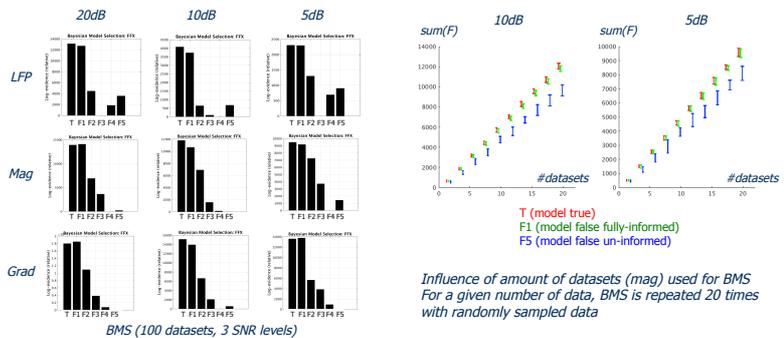
### RESULTS

#### Fit of simulated data



- Goodness of fit is very good in general (>92%)
- Informed models fit better the data
- LFP and MEG show similar results

#### Comparison of models



- Informed models show increased evidence
- LFP and MEG show similar results at different levels of SNR
- BMS is very stable, even with few data and low SNR
- F of best models (T and F1) are less sparse than F of worst model (F5)

### CONCLUSIONS

- These simulations demonstrate that in the bayesian context of DCM, it is possible to improve the estimation of connectivity by using correct anatomico-functional informed priors
- Results are very robust to SNR and to relatively small amount of data, and also very similar across different modalities (LFP, MEG magnetometers or gradiometers).
- These simulations now need to be extended to the inversion of anatomically informed DCM using real data. This step will consist in merging the output of the under construction F-TRACT atlas [1] with DCM routines.

### REFERENCES

- [1] David, O. et al. (2013), "Probabilistic Functional Tractography of the Human Cortex", NeuroImage.
- [2] David, O. et al. (2006), "Dynamic Causal Modeling of Evoked Responses in EEG and MEG", NeuroImage.
- [3] Penny, W. D. et al. (2010), "Comparing Families of Dynamic Causal Models." PLoS Computational Biology.

## Partie IV. Discussion

L'essentiel du travail présenté dans ce manuscrit a consisté à construire des atlas cérébraux regroupant de nouvelles propriétés neuronales estimées à partir des PECCs de la base de données F-TRACT. L'originalité de l'approche a été d'estimer ces propriétés par l'inversion d'un modèle neuronal. La première étude a permis d'améliorer le calcul de la dynamique du modèle en utilisant une technique d'intégration plus précise que la technique originale. Cette amélioration a ensuite été utilisée dans une seconde étude pour estimer les délais axonaux et synaptiques sur les PECCs de 320 patients de la base de données F-TRACT. Enfin, dans la dernière étude, une preuve de concept a été apportée afin de montrer que les modèles dont les paramètres de connectivité sont contraints par des *a priori* neuroanatomiques sont aussi plus performants pour ajuster des données électrophysiologiques LFP et MEG.

La discussion de ce travail est divisée en 3 parties. Dans une première partie, nous passons en revue certains aspects liés à l'évolution de la base de données F-TRACT, et leurs conséquences sur l'estimation des propriétés neuronales. Dans une seconde partie, nous partons des limites du modèle utilisé dans notre travail et proposons quelques extensions à ce modèle. Des alternatives de modélisation, considérées du point de vue des modèles mais aussi des données à modéliser, sont abordées. Dans la dernière partie, des perspectives quant à une extension de la troisième étude et à la fusion d'atlas cérébraux multimodaux sont proposées.

## Chapitre I. Evolutions de la base de données F-TRACT

Pour générer les atlas de délais de conduction axonaux et de constantes de temps synaptiques, nous avons directement bénéficié du travail initié dans (David et al., 2013) et poursuivi dans (Trebaut et al., 2018) pour mettre en place un traitement robuste et optimisé des données, dans le cadre du projet F-TRACT. Deux éléments essentiels qui ont permis ces avancées sont l'utilisation d'une base de données pour une organisation efficace des données recueillies et la définition d'une suite d'opérations à effectuer pour, à partir des données brutes, extraire les caractéristiques des PECCs. Ces éléments ont été implémentés grâce à un ensemble d'outils informatiques qui ont abouti à un pipeline automatique nécessitant un minimum d'interventions manuelles (vérification visuelle des étapes cruciales, comme l'identification des contacts dans l'IRMa ou la détection des mauvais canaux), et pouvant être déployé sur un cluster de calcul afin de réaliser le traitement informatique complet de plusieurs patients en parallèle. Ce pipeline a été utilisé pour analyser 213 patients (Trebaut et al., 2018), et sa qualité facilite maintenant l'inclusion des nouveaux patients.

Dans ce chapitre, nous aborderons l'évolution du projet F-TRACT depuis le début de cette thèse, d'abord sous l'aspect des procédures utilisées pour analyser les données puis en considérant la possibilité de rendre certaines analyses plus spécifiques grâce à l'augmentation continue du nombre de patients inclus dans la base de données.

### I.1. Développement des méthodes d'analyse des PECCs

#### *Evolutions apportées pendant le travail de thèse*

Pendant cette thèse, une part importante du développement du projet F-TRACT a concerné des améliorations apportées aux procédures de gestion et d'organisation des données. Le nom des contacts dans la base de données a par exemple été homogénéisé à travers les différents centres cliniques. Des routines permettent maintenant de vérifier l'intégrité de la base de données, d'organiser automatiquement l'analyse de chaque patient et de gérer la succession et l'état d'avancement des différentes étapes (fait, en cours, à faire). Ces opérations sont d'autant plus importantes que le nombre de patients continue à augmenter. Elles garantissent une qualité et une homogénéité d'ensemble, alors que les pratiques de SEEG diffèrent souvent entre les centres cliniques.

Le pipeline général correspondant à la succession et à l'implémentation des différentes étapes a en revanche relativement peu changé, excepté l'algorithme utilisé pour corriger l'artéfact de stimulation (Partie II.1.2.3. ).

Enfin, pour suivre les évolutions et répondre aux besoins actuels de notre communauté, de nouveaux schémas de parcellisation (Lausanne2008 et HCP-MMP1) ont été ajoutés afin de projeter les atlas au niveau cortical.

#### *Evolutions en cours et à venir*

Développées initialement pour être suffisamment générales et robustes, certaines étapes de l'analyse peuvent maintenant être raffinées. Parmi les avancements possibles, trois exemples sont maintenant cités.

Premièrement, certaines procédures peuvent être ajustées plus spécifiquement aux données et aux centres cliniques où elles ont été enregistrées. La prise en compte des propriétés de la stimulation, telles que sa durée ou sa forme d'onde (mono-phasique, bi-phasique, multi-phasique) sont des paramètres qui peuvent permettre d'optimiser la détection de l'artéfact de stimulation, et par conséquent sa correction.

Deuxièmement, des alternatives à l'implémentation actuelle de certaines étapes existent. Justifier et choisir la méthode la plus pertinente demande l'évaluation et la comparaison des différentes méthodes possibles. Alors que le choix actuel de montage bipolaire, utilisant le contact adjacent sur la même électrode (Partie II.1.2.3. ), est couramment utilisé en SEEG, le montage qui consiste à utiliser un plus proche contact situé dans la matière blanche est une option tout aussi envisageable. La difficulté à considérer cette alternative est principalement d'ordre organisationnel et computationnel. En effet, afin de pouvoir examiner l'impact de la méthode de montage bipolaire choisie au niveau du résultat final (les atlas générés), tous les traitements et les données générées après l'étape de montage bipolaire (correction de l'artéfact, filtrage, moyennage, extraction des caractéristiques) doivent être dupliqués, entraînant un surcoût computationnel significatif.

Troisièmement, des procédures supplémentaires de traitement peuvent être introduites. Dans une étude rétrospective menée sur 100 patients implantés en ECoG ou en SEEG, Parvizi and Kastner (2018) ont estimé à 18% la proportion de contacts implantés dans des tissus épileptiques et à 82% la proportion de ceux implantés dans des régions non-épileptiques. Même minoritaires, les contacts pathologiques présentant une activité épileptique, critique

ou inter-critique, doivent être identifiés si l'on veut pouvoir étendre les résultats au fonctionnement cérébral sain. Une première technique de détection consiste à considérer chaque contact de manière indépendante et à détecter la présence de pointes intercritiques dans son signal. Une seconde technique envisagée, similaire à la méthode de validation croisée utilisée pour garantir la fiabilité d'un modèle en apprentissage automatique, est de calculer un profil de connectivité générale par contact (son empreinte), pour ensuite comparer l'empreinte de chaque contact à l'empreinte moyenne des contacts situés dans sa proximité immédiate. Le contact considéré aura alors d'autant plus de risque d'être pathologique que son empreinte sera différente de l'empreinte moyenne.

Les potentielles conséquences de ces évolutions sont à estimer aussi bien pour les caractéristiques neuronales extraites au niveau des PECCs individuels que pour les atlas générés au niveau de la population.

## 1.2. Développement d'analyses de groupe spécifiques

Dans sa première version diffusée (juin 2017), l'atlas a été généré à partir des PECCs de 174 patients, regroupant les probabilités de connexion et les latences de la composante N1 dans la parcellisation MarsAtlas. Dans sa version la plus récente (août 2020, <https://tract.eu/atlas>), 653 patients ont été inclus et des propriétés neuronales ont été ajoutées (amplitude, durée et énergie de la N1, délais et vitesses de propagation axonale, constantes de temps synaptiques), de même que le nombre de parcellisations proposées (12 au total dont Lausanne2008, réalisée à différentes résolutions, et HCP-MMP1). De plus, ces résultats sont maintenant fournis séparément pour une population jeune (moins de 15 ans) et une population plus âgée (plus de 15 ans). Grâce à ce volume important de données maintenant disponible, un point fondamental va être de mettre en évidence et de comprendre une partie de la variabilité observée dans les PECCs. Les pratiques et les paramètres de stimulation utilisés par chaque centre clinique, la localisation des régions implantées, une population de patients hétérogène font partie des sources possibles de variabilité. Ces différentes analyses spécifiques sont réalisables de manière générale en corrélant les caractéristiques extraites des PECCs avec l'ensemble des informations qui leur sont associées, et qui sont rassemblées, organisées et accessibles de façon homogène dans la base de données. Certaines, déjà

mentionnées dans la discussion du manuscrit de thèse de Lena Trebaul, sont néanmoins reprises ci-dessous.

### *L'acquisition et les paramètres de la stimulation*

Les données intracérébrales sont difficiles à enregistrer et une partie de la variabilité, non sujette à des analyses spécifiques, est associée au bruit de mesure. Cette part est néanmoins amenée à être réduite dans les données les plus récentes grâce à une électronique et des techniques d'acquisition de plus en plus performantes : meilleure isolation électrique, stabilité et qualité du signal, diminution du nombre de mauvais canaux, fréquences d'échantillonnage élevées, précision des paramètres et des instants de la stimulation évitant d'avoir à appliquer un algorithme de détection automatique.

La quantité de charge (intensité\*durée de la stimulation) appliquée est en revanche un facteur important de variabilité à prendre en compte pour estimer la probabilité de connexion entre 2 régions : plus elle est élevée et plus la probabilité d'exciter une région corticale distante de la région stimulée, éventuellement par une connexion indirecte, augmente. Par ailleurs, même si la plupart des contacts sont implantés dans la matière grise, une partie peut se trouver dans la matière blanche. Dans ce cas, la transmission de la stimulation est favorisée, augmentant alors la probabilité de connexion (Partie I.1.4.2. ). Cette variabilité ne change pas les propriétés neuronales extraites directement à partir de la forme d'un PECC au niveau individuel (significativité, latence ou amplitude du pic de la composante N1). Elle a par contre des conséquences sur la prise en compte de chaque PECC dans les analyses de groupe. Pour la charge de stimulation utilisée comme pour la localisation des contacts dans la matière grise ou blanche, des types comparables de solutions sont envisageables. Une solution simple consiste à limiter les valeurs de ces paramètres, en considérant par exemple uniquement les PECCs obtenus par la stimulation, dans un intervalle de charge donné, des contacts de la matière grise. Une alternative est d'attribuer un poids, fonction de la valeur de ces paramètres, à chaque PECC pour le calcul d'une valeur moyenne au niveau du groupe, ce qui a l'avantage de ne pas restreindre les analyses à un sous-ensemble des PECCs disponibles.

La variabilité peut en revanche avoir également un effet sur l'estimation des caractéristiques neuronales individuelles quand celles-ci sont extraites par l'inversion d'un modèle neuronal. Le modèle de masse neurale utilisé dans (Partie III.Chapitre II. ) pour estimer les délais de propagation axonale fait par exemple un certain nombre d'hypothèses anatomo-

fonctionnelles sur les mécanismes de génération des PECCs, comme la localisation des contacts dans la matière grise et la présence d'une connexion directe entre les contacts de stimulation et d'enregistrement. Quand une forte charge de stimulation est appliquée, certaines régions peuvent se retrouver activées par l'intermédiaire d'une connexion indirecte. Si l'architecture du modèle neuronal n'est pas ajustée pour prendre en compte cette variabilité, les estimations des paramètres neuronaux peuvent alors se retrouver biaisées. Enfin, même si la base de données permet d'homogénéiser les données multicentriques, les protocoles de stimulation restent spécifiques à chaque centre clinique. Des analyses rétrospectives sur les paramètres de stimulation utilisés et leurs effets sur les caractéristiques neuronales extraites des PECCs doivent continuer à être menées, et comparées entre les différents centres. En parallèle, des études prospectives sont nécessaires afin de caractériser les protocoles les plus efficaces pour déterminer précisément la localisation des foyers épileptiques.

#### *L'échantillonnage spatial*

La couverture spatiale hétérogène des régions explorées, aussi bien par la stimulation que par l'enregistrement, reflète désormais plus les indications de la SEEG qu'une insuffisance de données. Le nombre important de contacts permet en particulier maintenant de projeter les atlas sur des parcellisations corticales de plus en plus fines (Lausanne2008 et HCP-MMP1). Avec la parcellisation Lausanne2008, définie à plusieurs niveaux de résolution (84, 130, 235, et 464 parcelles), il devient même possible de choisir et d'adapter la taille des parcelles en fonction de la densité locale de contacts.

En juin 2020, avec 653 patients inclus dans la base de données, et pour la parcellisation HCP-MMP1 (180 parcelles par hémisphère), seules 3 parcelles ne contiennent aucun contact de stimulation : L\_PIT (partie postérieure du cortex inférotemporal gauche, voie visuelle ventrale), L\_V6A et R\_V6A (régions pariéto-occipitales bilatérales, voie visuelle dorsale), en partie à cause d'une surface relative réduite (0.09%, 0.08% et 0.08% de la surface corticale totale) (Fig. 48).

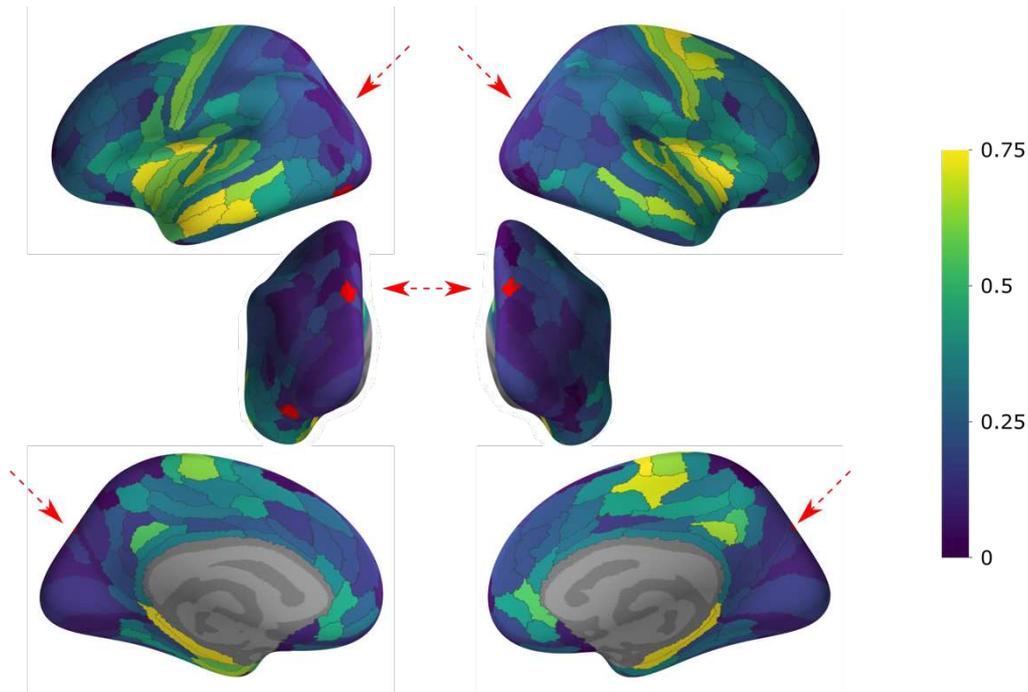


Fig. 48 Répartition spatiale de la densité des contacts de stimulation sur la parcellisation HCP-MMP1 (juin 2020, 653 patients) présentée sur des vues latérales (haut), postérieures (milieu) et médiales (bas) en nombre de contact par mm<sup>2</sup> de surface corticale. Seules 3 parcelles (en rouge) ne contiennent aucun contact de stimulation : la partie postérieure du cortex inférotemporal gauche (L\_PIT) et 2 régions pariéto-occipitales bilatérales (L\_V6A et R\_V6A, indiquées par les flèches rouges). Les surfaces de ces parcelles sont relativement réduites.

Les parcelles L\_V6A et R\_V6A sont également les moins enregistrées avec une densité de 0.16 contact/mm<sup>2</sup> (13 contacts pour une surface de 81 mm<sup>2</sup>) et 1.2 contact/mm<sup>2</sup> (107 contacts pour une surface de 87 mm<sup>2</sup>). Viennent ensuite des parcelles de la partie postérieure du cortex orbitofrontal (pOFC), de manière bilatérale, possiblement en raison de la difficulté technique d'implanter des contacts à cet endroit. La région présentant la plus forte densité de contacts est l'hippocampe, à la fois la plus stimulée (1 contact/mm<sup>2</sup> dans chaque hémisphère) et la plus enregistrée (118 contacts/mm<sup>2</sup> dans l'hémisphère gauche et 114 contacts/mm<sup>2</sup> dans l'hémisphère droit).

Avec ces informations de densité locale de contacts de stimulation et d'enregistrement, il est possible d'attribuer une représentation relative à chaque connexion pour ensuite focaliser spécifiquement les analyses sur les connexions et les réseaux fonctionnels les plus représentés (Partie I.1.4.2. *Identification de réseaux anatomo-fonctionnels*).

### *Hétérogénéité de la population*

Les "seuls" critères d'inclusion des patients dans la base de données F-TRACT (Fig. 39) sont de présenter une "épilepsie partielle pharmaco-résistante justifiant d'une exploration iEEG dans le cadre d'un bilan préchirurgical" et d'avoir un âge compris entre 18 mois et 65 ans.

Un premier pas pour prendre en compte l'hétérogénéité de cette population (Fig. 37) a été de regrouper les patients en fonction de leur âge et de mettre en évidence une dynamique générale de connectivité plus rapide chez les sujets âgés de plus de 15 ans que chez les sujets âgés de moins de 15 ans (Partie III.Chapitre II. ). Confirmant des connaissances sur le développement cérébral, ce résultat mérite d'être approfondi à la lueur des données intracérébrales, d'une part en répartissant la population suivant une échelle d'âge continue et d'autre part en cherchant si le développement de cette connectivité anatomo-fonctionnelle présente des spécificités locales. Ce type d'investigation peut également s'appuyer sur des données d'IRMd pour expliquer les différences de dynamique par des changements dans l'organisation des fibres de matière blanche, par exemple par une augmentation de leur diamètre.

Une autre source potentielle de variabilité sous-exploitée pour le moment est l'ensemble des informations cliniques renseignant sur la pathologie de chaque patient : latéralité manuelle, âge de début des crises, type et fréquence des crises, localisation du foyer épileptique, présence de comorbidité ou de lésions anatomiques. Ces informations décrivent l'état du patient avant la procédure d'implantation SEEG, au moment où la stimulation électrique est appliquée (type et fréquence des crises déclenchées, traitement médicamenteux suivi le jour de la procédure pouvant éventuellement influencer sur les PECCs enregistrés) et après une éventuelle opération chirurgicale (modification de la fréquence des crises, données histopathologiques post-opératoires).

L'étude "Cortico-cortical evoked potentials in auditory illusions and hallucinations", Amorim-Leite et al., présentée dans la thèse de Lena Trebaul (Partie III. Chapitre II.B.) va d'ailleurs dans cette direction, en comparant les matrices de probabilité de connexion obtenues chez une population de patients présentant, suivant la région stimulée, un des deux symptômes auditifs suivants : une illusion (perception d'une modification d'un son existant) ou une hallucination (perception d'un son non-existant). Des différences de profil de connectivité entre certaines des régions stimulées (Fig. 49) permettent d'identifier un réseau de connexions, potentiellement impliqué dans la génération de ces symptômes.

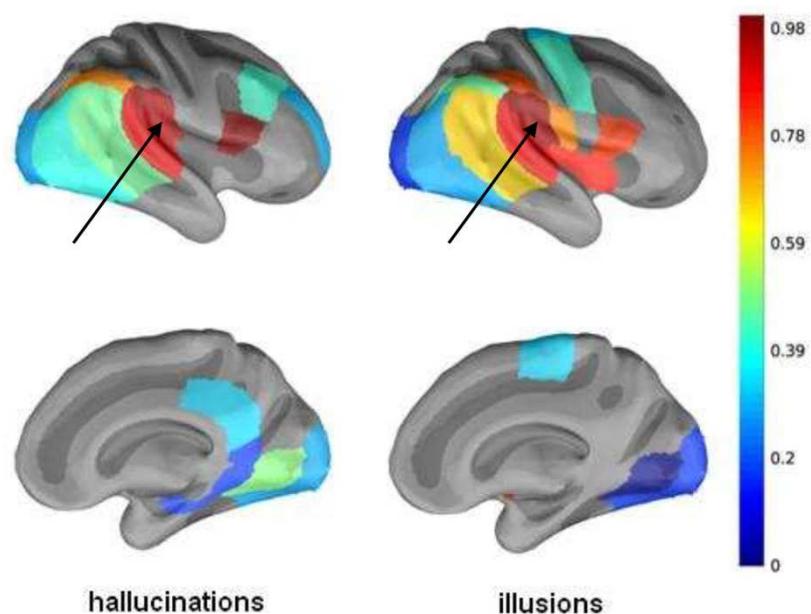


Fig. 49 Probabilité de connexion par stimulation entraînant des troubles de perception auditive. La stimulation du cortex ventral inferio-pariétal (IPCv, indiqué par la flèche noire) provoque des hallucinations (gauche) ou des illusions (droite) auditives chez certains patients. Le profil de connectivité de la région stimulée varie selon le type de symptôme.

En conclusion, les évolutions mentionnées dans ce chapitre concernent d'une part l'analyse et le calcul des PECCs et d'autre part la possibilité de maintenant pouvoir mener des analyses de groupe plus spécifiques. Pratiquement, ces évolutions peuvent impliquer une modification du calcul des réponses aux stimulations (changement de montage bipolaire), de l'estimation des propriétés neuronales (ajustement du modèle neuronal) et, de manière plus générale, le besoin de générer les atlas pour des conditions expérimentales différentes.

## Chapitre II. Modélisation neuronale des PECCs

Les PECCs enregistrés *in vivo* chez l'homme sont des données rares et uniques et la base de données F-TRACT, par le nombre de PECCs qu'elle rassemble, est un outil très précieux pour la recherche en modélisation neuronale. Dans ce chapitre, nous discutons d'abord du modèle neuronal utilisé dans l'ensemble du travail présenté, de ses limites et des extensions possibles. Nous proposons ensuite quelques alternatives aux choix réalisés dans cette thèse, en particulier ceux concernant le modèle neuronal utilisé et le type de données à modéliser.

### II.1. Limites et extensions du modèle neuronal

L'architecture neuronale choisie pour modéliser la composante N1 des PECCs repose sur l'utilisation de modèles de masse neurale. Une région corticale est représentée par l'interaction de 3 populations neuronales, chacune décrite à un niveau mésoscopique par un nombre relativement réduit de paramètres physiologiques et donc directement interprétables (Partie II.II.1. ). Cette famille de modèles a montré sa capacité à générer des activités de type réponses évoquées, comme celles observées dans les PECCs. De plus, son implémentation dans le contexte Bayésien de DCM fournit une méthode d'inversion directe pour ajuster le modèle aux données en un temps raisonnable.

#### *Limitations et extensions possibles*

Dans notre démarche, nous n'avons pas cherché à modéliser plus en détails ni à explorer les divers mécanismes possibles de génération des PECCs (Partie I.I.4.2. *Mécanismes de génération des PECC*) et nous sommes partis du principe qu'ils étaient connus et reproductibles. Néanmoins, même en se limitant aux réponses précoces (< 80 ms), certaines réponses, bien que significatives, ne présentent pas une composante N1 clairement identifiable et le modèle neuronal s'ajuste plus difficilement à ces données. Cette situation peut être détectée en utilisant un seuil sur la qualité de l'ajustement. Dans l'étude (Partie III.Chapitre II. ), avec un seuil d'ajustement minimum fixé à 70%, la N1 a pu être correctement estimée pour 74% des données (214974 PECCs sur un total de 290172).

Plusieurs extensions au modèle utilisé sont par contre envisageables pour essayer de mieux interpréter et comprendre cette variabilité. La connectivité anatomique réelle du patient,

caractérisée par les faisceaux de fibres de matière blanche extraits de l'IRMd, peut être prise en compte explicitement pour informer le modèle. Ces contraintes sont alors introduites dans le modèle sous forme d'*a priori* bayésiens (Stephan et al., 2009b). La comparaison de modèles (Penny et al., 2004) permet alors de sélectionner, parmi un ensemble de modèles plausibles, celui avec la plus forte probabilité, *a posteriori*. Cette approche peut typiquement être utilisée pour établir si la connexion entre un site de stimulation et un site d'enregistrement est directe ou indirecte. Une extension comparable est l'introduction d'*a priori* anatomo-fonctionnels dérivés des atlas de connectivité de F-TRACT. La troisième étude (Partie III.Chapitre III. ) a apporté une preuve de concept de sa faisabilité et sa généralisation à la modélisation de données EEG, MEG et d'IRMf sera détaillée par la suite (Partie IV.III.1. ).

Bien que nous ayons focalisé les analyses sur les réponses précoces associées à la composante N1 des PECCs, la composante N2, plus tardive et plus lente que l'onde N1, présente un intérêt tout aussi important. Elle implique probablement des circuits locaux cortico-corticaux ou bien des boucles cortico-sous-cortico-corticales (Matsumoto et al., 2017). Un modèle neuronal plus complexe que celui utilisé pour modéliser la composante N1 est alors nécessaire, faisant intervenir à la fois des régions supplémentaires et des types de connexions adaptés (*forward* et *backward*, Partie II.II.1. ).

Enfin, dans le modèle neuronal utilisé dans la deuxième étude (Partie III.Chapitre II. ) pour ajuster les PECCs et extraire les délais de propagation axonale et les constantes de temps synaptiques, la stimulation appliquée à la première région du modèle a été traitée de manière identique pour tous les PECCs alors que les paramètres cliniques de stimulation varient et que la définition du modèle permet de spécifier explicitement ces caractéristiques. Il pourrait être intéressant, et relativement aisé, d'évaluer l'importance de ce paramètre technique sur l'ajustement des PECCs.

## II.2. Alternatives de modélisation

Notre choix du modèle de masse neurale par convolution implémenté dans la boîte à outils DCM de SPM se justifie essentiellement d'un point de vue pratique par la procédure d'estimation automatique des paramètres par inférence Bayésienne (Partie II.II.2. ). D'un point de vue méthodologique et expérimental, d'autres possibilités, complémentaires, sont cependant intéressantes à considérer.

La première est l'utilisation d'un modèle de masse neurale par conductance (Partie I.II.4.1.a. ). Plus complexe qu'un modèle par convolution, ce type de modèle explicite la dynamique de conductance des différents types de canaux ioniques (AMPA, NMDA, GABA<sub>A</sub>). Les propriétés spécifiques (densité, conductance) de chacun de ces types de récepteur peuvent alors être estimées localement par ajustement du modèle aux PECCs (Rosalyn J. Moran et al., 2011). Cette option a l'avantage d'être relativement simple à implémenter dans SPM, un modèle neuronal pouvant être substitué à un autre de manière générique (van Wijk et al., 2018). Ces modèles de masse neurale peuvent également s'appliquer dans le domaine fréquentiel pour s'ajuster à des mesures de densité spectrale (Partie I.II.5.2. , (Moran et al., 2008)). La stimulation intracérébrale entraîne localement des patterns oscillatoires dans des bandes de fréquence spécifiques (Amengual et al., 2017). Dans le contexte de l'analyse des PECCs du projet F-TRACT, l'analyse de ces patterns le long de la surface corticale a permis de caractériser des régions anatomiques et des réseaux fonctionnels dont les réponses à la stimulation présentent des profils oscillatoires similaires (Trebault, n.d.). La modélisation de ces données spectrales par un modèle de masse neurale est alors un moyen approprié pour essayer d'expliquer ces différences en les attribuant à une variabilité locale des paramètres physiologiques, et synaptiques en particulier.

Une autre possibilité séduisante, qui se rapproche d'une des extensions proposées dans le paragraphe précédent car elle repose directement sur la connectivité anatomique du patient, est de construire un modèle de cerveau complet à partir d'une parcellisation et d'une matrice de connectivité structurelle associée (Partie I.II.4.2. ). En plaçant à chaque nœud de ce réseau des oscillateurs couplés par une force de connexion et un délai de propagation, les paramètres de couplage peuvent être estimés en ajustant cette architecture à des données spatiales de densité spectrale croisée (Fig. 30) mesurées entre les sites d'enregistrement SEEG. Contrairement à la modélisation en IRMf où des données sont disponibles à chaque nœud de la matrice de connectivité structurelle, les données en SEEG sont restreintes aux nœuds situés à proximité des contacts implantés. Bien que les oscillateurs ne soient pas des modèles biophysiques, contrairement aux modèles de masse neurale, cette architecture a l'avantage de considérer le cerveau de manière globale et de présenter un nombre relativement réduit de paramètres à estimer.

Enfin, une autre opportunité est de considérer simultanément les enregistrements faits à des résolutions spatiales complémentaires (Pothof et al., 2016). La mesure de l'activité de

neurones individuels mesurée grâce à des microélectrodes (Partie I.I.2.1. ) donne en effet la possibilité de passer à l'échelle microscopique et aux modèles de cellules neuronales chez l'homme. La fusion de plusieurs modalités d'imagerie a déjà été investiguée pour combiner des données d'IRMf et de LFP/MEEG (Friston et al., 2017) ou d'IRMf et de comportement (Rigoux and Daunizeau, 2015). Dans ces 2 études, la complémentarité des modalités agit comme une double contrainte pour l'estimation des paramètres du même modèle neuronal. L'acquisition simultanée d'enregistrements unitaires et de LFP peut de la même manière être utilisée pour informer ou valider un modèle neuronal de LFP, basé sur des populations de neurones individuels, comme celui du Human Neocortical Neurosolver (A.I.1. ). L'approche multimodale (et multi-échelle) n'est d'ailleurs pas limitée à l'analyse de PECCs. Elle éclaire les mécanismes de certaines fonctions cognitives comme la mémoire, dont les performances sont prédites par un couplage entre des oscillations dans le signal LFP et le taux de décharge des neurones individuels (Rutishauser et al., 2010). Elle s'étend aussi à la modélisation d'activités pathologiques comme les décharges épileptiques inter-ictales (Alvarado-Rojas et al., 2013) et les oscillations haute-fréquence (Jiruska et al., 2017). Cette approche d'intégration multimodale est très prometteuse. Elle repose sur le développement d'outils méthodologiques spécifiques et aussi, souvent, sur des moyens de calcul importants pour réaliser les simulations nécessaires.

Ce chapitre s'est essentiellement concentré sur la modélisation de données intracérébrales *in vivo* chez l'homme pour inférer les propriétés de caractéristiques neuronales. Il est néanmoins utile de rappeler que d'autres techniques existent. Pour les délais et les vitesses de propagation axonale par exemple, ces techniques font appel à l'imagerie anatomique comme la mesure du diamètre axonal sur des coupes histologiques, à la longueur des faisceaux de matière blanche et à l'estimation du g-ratio dans l'IRMd. D'autres méthodes se basent au contraire sur des données fonctionnelles, et estiment des délais d'interaction entre régions cérébrales par des métriques de la théorie de l'information, comme le transfert d'entropie (Partie III.Chapitre II. *Discussion*).

### Chapitre III. Perspectives

Le développement et l'utilisation de nouveaux atlas cérébraux sont aujourd'hui des éléments fondamentaux de la recherche méthodologique en neurosciences. Leur construction fait appel à des techniques d'imagerie avancées, des collaborations multicentriques permettant de recueillir suffisamment de données, de nouvelles méthodes d'analyse ainsi que des moyens technologiques performants. De plus, leur utilisation et partage dans la communauté sont maintenant facilités grâce à des initiatives récentes prises pour les diffuser, comme la création de la plateforme EBRAINS<sup>1</sup> du Human Brain Project (HBP).

De nombreux atlas sont disponibles aujourd'hui (Arslan et al., 2018) et leur spécificité vient de la modalité d'imagerie utilisée pour acquérir les données (Eickhoff et al., 2018). Les *atlas anatomiques* sont les plus nombreux. A l'échelle microscopique, ils sont réalisés à partir de coupes histologiques et renseignent sur la cytoarchitecture cérébrale. Avec une résolution spatiale moindre, de l'ordre du dixième de millimètre, les atlas réalisés à partir d'IRMa identifient un ensemble de repères anatomiques, comme les principaux sillons et gyri de la surface corticale. Construits à partir de plusieurs dizaines de sujets, ils sont en général probabilistes. Plus récemment, notamment grâce aux données du Human Connectome Project, se sont développés des *atlas de connectivité anatomique* (reconstruction des faisceaux de fibres de matière blanche à partir d'IRMd) et des *atlas de connectivité fonctionnelle* (identification des réseaux fonctionnels de repos en IRMf). Les techniques de stimulation corticale, comme la stimulation magnétique transcrânienne ou la stimulation électrique directe, permettent également la construction d'*atlas anatomo-fonctionnels* dans la mesure où les réponses fonctionnelles diffèrent suivant la région anatomique où la stimulation est appliquée (Harquel et al., 2016; Trebaul et al., 2018).

L'utilisation de ces atlas se fait dans plusieurs contextes. Depuis l'introduction dans la communauté de la définition des aires de Brodmann en 1909, ils sont un moyen efficace pour partager la localisation spécifique de certains résultats (coordonnées dans l'espace MNI), prenant aussi éventuellement en compte la variabilité inter-individuelle (atlas probabiliste). En unifiant et synthétisant un ensemble d'études antérieures, les atlas servent de base de connaissances et apportent des hypothèses anatomo-fonctionnelles précieuses. Pour la

---

<sup>1</sup> <https://ebrains.eu/services/atlas/brain-atlas>

reconstruction de l'activité corticale en MEG par exemple, ils aident à localiser et à identifier les régions ou les réseaux fonctionnels impliqués pendant une tâche cognitive. L'organisation simplifiée des parcellisations associées à certains atlas est également indispensable pour réduire la complexité et permettre certaines analyses de connectivité, comme celles basées sur la théorie des graphes. Quand il détermine ou change la nature des résultats, le choix d'une "bonne" parcellisation reste néanmoins délicat à faire (Arslan et al., 2018).

Deux perspectives sont abordées dans ce chapitre. La première concerne l'utilisation de l'atlas F-TRACT pour informer des modèles neuronaux. Elle apporte une suite à la troisième étude (Partie III.Chapitre III. ). La seconde perspective propose de replacer l'atlas F-TRACT dans un contexte général, celui de la comparaison et de la fusion d'atlas cérébraux multimodalité.

### III.1. Développement *d'a priori* anatomo-fonctionnels pour la modélisation causale dynamique de potentiels évoqués en LFP-MEG

Dans la troisième étude, nous avons montré par des simulations l'intérêt d'informer un modèle de masse neurale pour potentiels évoqués en MEG-EEG, et en particulier, comment l'introduction d'*a priori* réalistes sur les forces de connexion permet de rendre un modèle plus performant, au sens de la comparaison de modèles causaux dynamiques (Penny et al., 2004). Plusieurs perspectives s'ouvrent maintenant pour poursuivre ce travail.

Premièrement, en suivant une méthodologie similaire à celle de la troisième étude, il est important de vérifier que d'autres paramètres neuronaux, comme par exemple les délais de propagation axonale entre régions cérébrales ou les dynamiques synaptiques locales, peuvent aussi servir à informer les modèles DCM. Ce point peut présenter un intérêt non seulement pour la modélisation des potentiels évoqués mais aussi pour celle d'activités oscillatoires.

Deuxièmement, cette approche doit être étendue et validée sur des données électrophysiologiques MEG-EEG réelles afin de mieux caractériser la connectivité effective de certains réseaux cérébraux. Pour cela, les *a priori* de connectivité peuvent être contraints par la série d'atlas anatomo-fonctionnels probabilistes du projet F-TRACT. Ces *a priori* réalistes peuvent aider à spécifier l'architecture anatomique d'un modèle neuronal en utilisant l'atlas de probabilité de connexion entre régions cérébrales pour établir la présence ou l'absence d'une connexion dans le modèle. De plus, comme le montre la troisième étude, ils ont un effet

sur la qualité d'ajustement du modèle aux observations, et donc sur l'estimation des paramètres neuronaux. Une mise en œuvre pratique de cette proposition est envisageable pour DCM dans SPM. A partir d'un modèle spécifié par l'utilisateur, une procédure automatique peut se charger de consulter une série d'atlas de connectivité (à spécifier), et de renvoyer, à titre informatif, une version informée du modèle.

Enfin, l'utilisation d'*a priori* anatomo-fonctionnels ne se limite pas à l'approche de DCM en MEG-EEG. Elle s'applique aussi à d'autres modalités, par exemple l'IRMf (Stephan et al., 2009b) et aux autres approches de modélisation neuronale ((Lemaréchal et al., n.d.), voir la partie *Implications for neuronal modeling* de la Discussion).

### III.2. Mise à disposition et fusion d'atlas cérébraux

#### *Publication et mise à disposition des atlas*

Un atlas associe une ou plusieurs propriétés (cytoarchitecture, épaisseur du cortex, connectivité anatomo-fonctionnelle) à des régions du cerveau, avec une résolution spatiale maximale : 2 régions suffisamment proches ont des propriétés semblables.

Une parcellisation consiste à utiliser un atlas pour diviser le cerveau en un ensemble de régions, homogènes du point de vue des propriétés considérées, et labélisées. Les frontières séparant les parcelles indiquent alors un changement significatif de ces propriétés. Plusieurs parcellisations ont été introduites (Partie II.1.2.2. ). Elles reposent sur la localisation de repères anatomiques (AAL, Lausanne2008), la cytoarchitecture (Brodmann), la connectivité fonctionnelle (AICHA) et même plus récemment, une combinaison de ces propriétés (HCP-MMP1). Pour être partagé et facilement réutilisable par la communauté, un atlas doit pouvoir être associé à un référentiel couramment utilisé, par exemple l'espace défini par le Montreal Neurological Institute, MNI (Chau and McIntosh, 2005), ce qui permet de le recalcr avec l'anatomie individuelle d'un sujet. Dans un atlas probabiliste, les valeurs sont données avec une incertitude pour rendre compte de la variabilité inter-individuelle.

En juin 2020, l'atlas anatomo-fonctionnel F-TRACT est publié et téléchargeable sur le site web <https://f-tract.eu> et les résultats sont projetés sur un ensemble de parcellisations. De nouvelles versions sont régulièrement mises à disposition, avec le code qui a servi à sa génération. Cette démarche s'inscrira prochainement dans le contexte plus général du Human

Brain Project<sup>1</sup> (HBP), et de sa plateforme EBRAINS<sup>2</sup>, qui a vocation à rassembler et à mettre à disposition de la communauté un ensemble de données d'imagerie et de ressources logicielles. Ces outils rassemblent une série d'atlas à différentes résolutions spatiales que l'on peut explorer visuellement, comparer ou interroger pour obtenir des informations sur une région d'intérêt particulière.

Trois atlas de cerveau humain sont aujourd'hui proposés. Le BigBrain (Amunts et al., 2013) propose un modèle 3D de cerveau réalisé à partir des coupes histologiques d'un cerveau à une résolution de 20 microns. La structure laminaire du cortex, bien visible sur l'imagerie, a été segmentée automatiquement, donnant accès à l'épaisseur des différentes couches corticales (Fig. 50A). Le Julich-Brain est une parcellisation probabiliste corticale et sous-corticale réalisée à partir des coupes histologiques de 10 cerveaux et définie dans l'espace MNI (Amunts and Zilles, 2015). Les frontières entre parcelles marquent des différences de cytoarchitecture locale (Fig. 50A). Les atlas des faisceaux de fibres de Neurospin (Fig. 50B) explorent la structure des fibres de matière blanche extraites par IRMd à partir des bases de données du HBP et du Human Connectome Project (HCP). Ils sont définis dans l'espace MNI et projetés dans la parcellisation de Desikan-Killiany.

---

<sup>1</sup> <https://www.humanbrainproject.eu>

<sup>2</sup> <https://ebrains.eu>

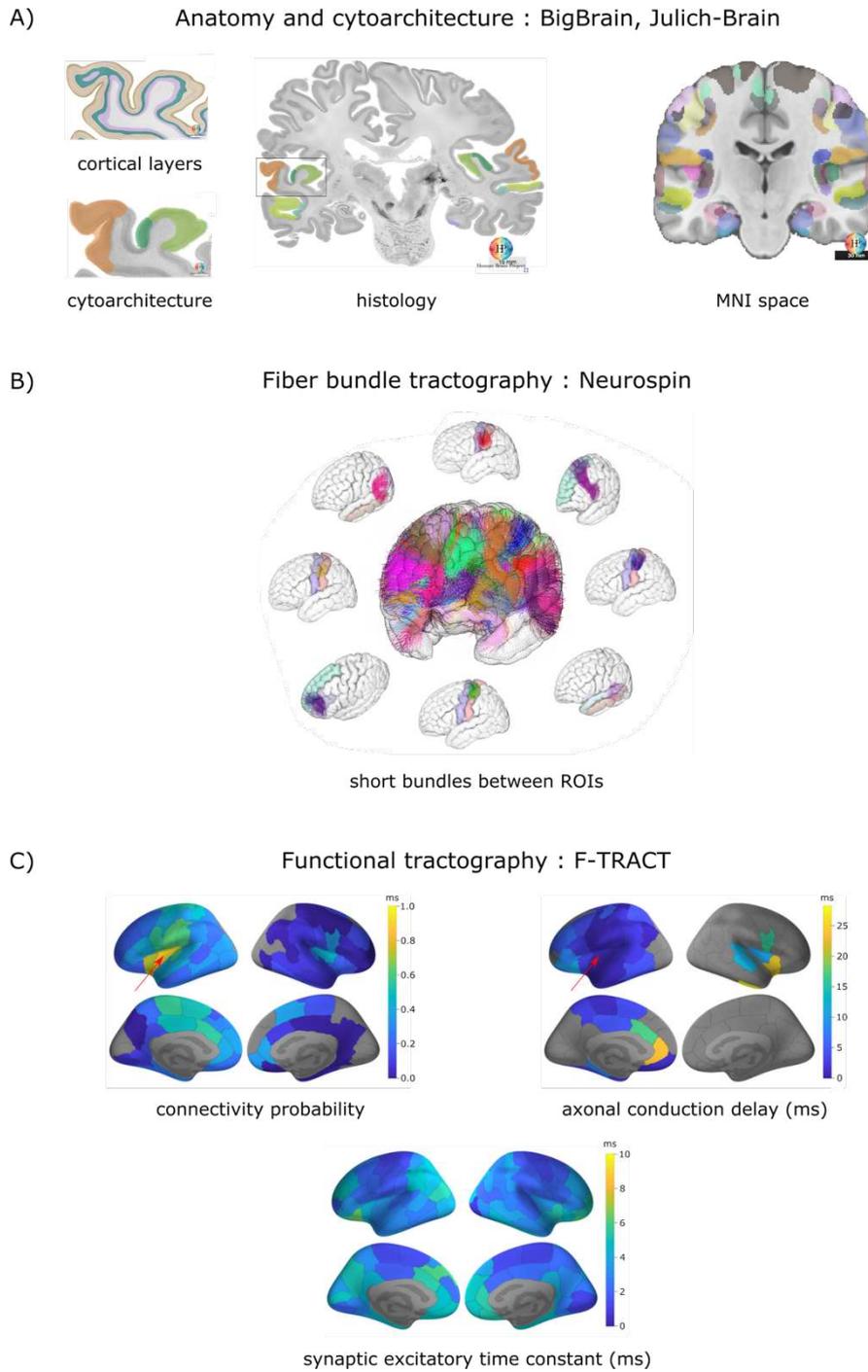


Fig. 50 Publication et fusion d'atlas multimodalité. A) Sur la reconstruction 3D d'un cerveau à partir de coupes histologiques (milieu), les différentes couches du cortex sont segmentées automatiquement et des changements de profil cortical sont détectés pour identifier automatiquement des régions présentant une cytoarchitecture homogène (gauche). Une projection de la parcellisation dans l'espace du MNI fournit alors un atlas probabiliste de la cytoarchitecture cérébrale, réutilisable par recalage anatomique (droite). (Adapté de <https://ebrains.eu>). B) Atlas des faisceaux de fibres de matière blanche. Chaque fibre de l'atlas connecte 2 régions de la parcellisation Desikan-Killiany, définie dans l'espace du MNI. (Adapté de <https://ebrains.eu>). C) Dans l'atlas anatomo-fonctionnel F-TRACT, la probabilité de connexion et les délais de propagation axonale sont estimés entre la région stimulée électriquement (ici, l'insula indiquée par la flèche rouge) et le reste du cerveau. Une constante de temps synaptique est également estimée localement pour chaque région. Sur cette illustration, les données sont projetées sur la parcellisation HCP-MMP1. (Adapté de <https://f-tract.eu>).

### *Fusion d'atlas multimodaux*

Un des enjeux de la publication et du partage d'atlas exposé dans la partie précédente est de mieux comprendre l'architecture anatomique et l'organisation fonctionnelle du cerveau. Cette étape passe la combinaison et l'intégration de propriétés extraites à différentes échelles spatiales, par différentes modalités (Glasser et al., 2016; van den Heuvel and Yeo, 2017). Des relations ont par exemple été mises en évidence dans certaines aires cérébrales entre la fonctionnalité, la cytoarchitecture microscopique et la myéloarchitecture macroscopique (van den Heuvel et al., 2015). La construction d'un atlas ne permet pas toujours de lui associer une unique parcellisation. Il peut en effet être projeté sur différents types de parcellisation : anatomique, fonctionnelle ou anatomo-fonctionnelle, par exemple la projection de l'atlas F-TRACT sur la parcellisation HCP-MMP1 (Fig. 50C). Quand les atlas sont disponibles dans un référentiel commun, la comparaison et la fusion d'atlas sont alors réalisables. Elles consistent à étudier si, à travers les parcelles, des corrélations existent entre les propriétés de l'atlas projeté et les propriétés de l'atlas qui a servi à créer la parcellisation. Alors que les atlas de cytoarchitecture (Fig. 50A) et de myéloarchitecture (Fig. 50B) sont anatomiques (structurels), l'atlas F-TRACT apporte des informations dynamiques complémentaires et peut servir de lien pour établir des relations entre les connectivités anatomique, fonctionnelle et effective.

L'atlas F-TRACT peut par exemple être projeté dans la parcellisation du Julich-Brain pour voir comment localement, la cytoarchitecture peut expliquer les différentes dynamiques synaptiques estimées dans F-TRACT.

Plusieurs raisons motivent aussi la fusion des atlas F-TRACT et Neurospin. D'une part, les probabilités de connexion entre régions, et leur asymétrie, peuvent apporter des informations sur la directionnalité des faisceaux de fibres de matière blanche. D'autre part, la présence de fibres entre 2 régions est un indicateur de la transmission d'une stimulation électrique par connexion directe ou indirecte, information essentielle pour estimer des délais de propagation axonale entre régions par un modèle de masse neurale. Ces délais peuvent par la suite être rapportés directement le long des faisceaux, plutôt qu'entre parcelles, et permettre ainsi une validation de leur estimation par comparaison avec les propriétés géométriques des fibres (densité, diamètre).

Enfin, la mise en correspondance des caractéristiques de l'atlas F-TRACT avec celles qui ont servi à construire la parcellisation HCP-MMP1 est aussi à envisager pour le futur.

## Conclusion

Cette thèse a porté sur le développement de méthodes de modélisation neuronale et leur application à des données de stimulation électrique intra-cérébrales enregistrées chez des patients épileptiques.

L'avancement majeur a été de caractériser les délais de propagation axonale et les constantes de temps synaptiques à l'échelle du cerveau entier grâce à la modélisation de potentiels évoqués cortico-corticaux. Ces propriétés neuronales ont été intégrées dans l'atlas F-TRACT, accessible par la communauté (<https://f-tract.eu>).

Ce travail montre l'importance de pouvoir disposer de bases de données multi-modales, particulièrement en SEEG, où les données enregistrées chez l'homme, *in vivo*, sont précieuses et rares. Il ouvre aussi des perspectives intéressantes pour la modélisation neuronale avec la possibilité d'informer les modèles grâce à des atlas anatomo-fonctionnels.

## Annexes

### Annexe I. Modèles neuronaux et solutions logicielles

En réalité, une foule de modèles neuronaux a été développée, en particulier au niveau microscopique. ModelDB (<https://senselab.med.yale.edu/ModelDB>) propose ainsi la description et l'implémentation d'environ 1500 modèles neuronaux ! Cette base de données est accompagnée par NeuronDB (<https://senselab.med.yale.edu/NeuronDB>), qui donne accès aux propriétés détaillées des différents types de neurones (localisation anatomique, géométrie, caractéristiques des récepteurs membranaires et des neurotransmetteurs utilisés) pour une intégration optimale.

Dans cette partie, nous discutons 2 alternatives possibles à l'utilisation de la boîte à outils DCM de SPM, et justifions les raisons de notre choix. Ces alternatives ont été sélectionnées d'une part parce qu'elles proposaient une échelle d'observation spatiale macroscopique (LFP), et d'autre part parce qu'elles offraient des solutions logicielles d'actualité, documentées et prêtes à l'emploi.

#### A.I.1. Human Neocortical Neurosolver

Le Human Neocortical Neurosolver (HNN, <https://hnn.brown.edu>) est un outil logiciel dont le but est de décrypter les mécanismes neuronaux à l'origine des potentiels évoqués ou des oscillations lentes (< 80 Hz) enregistrés en LFP, MEG ou EEG (Neymotin et al., 2019). Le simulateur repose sur une modélisation détaillée de l'architecture multi-couche d'une colonne néocorticale (Jones et al., 2009) et composée d'un réseau de neurones pyramidaux excitateurs et d'interneurones inhibiteurs, réciproquement connectés (Fig. 51). Chaque neurone est modélisé indépendamment par un modèle de Hodgkin-Huxley afin de prendre en compte des différences de morphologie (nombre et dimension des compartiments) et de physiologie (canaux ioniques, mécanismes cellulaires) entre neurones. La dynamique d'ensemble du réseau est simulée sur la plateforme NEURON (<https://neuron.yale.edu/neuron>). L'activité de la colonne est ensuite intégrée spatialement

pour fournir un décours temporel comparable à celui d'une observation LFP (ou d'une reconstruction de source en MEG ou EEG).

Les effets d'une modification des paramètres sont alors mesurables aussi bien sur l'activité globale de la colonne que sur celle des populations ou des neurones individuels. Pour ajuster au mieux la prédiction du modèle à une observation donnée, une procédure automatique d'optimisation des paramètres a été développée. Etant donné la complexité du problème, le nombre important de paramètres et de variables d'état, seuls les paramètres relatifs aux stimulations thalamiques et corticales (intensité, timing) sont estimés.

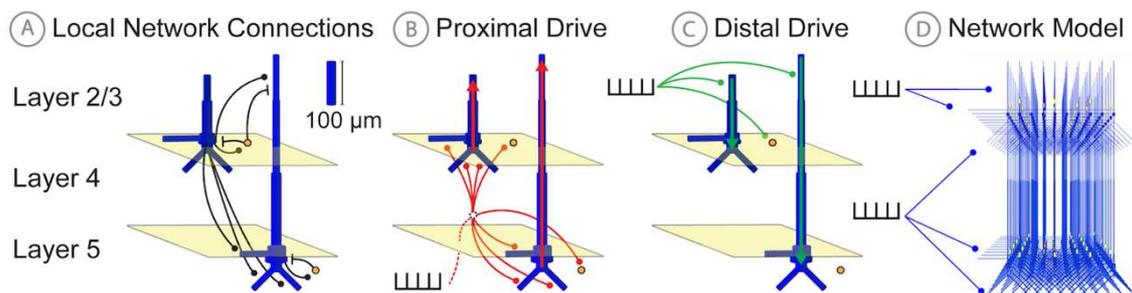


Fig. 51 Modélisation de l'activité générée dans une colonne néocorticale. A) Connectivité entre des neurones pyramidaux excitateurs (bleu) et des interneurons inhibiteurs (orange). B) Une stimulation lemniscale des dendrites basales (couches 5 et 2/3) des neurones pyramidaux induit un courant primaire dirigé vers la couche granulaire externe (flèche rouge). C) Une stimulation corticale des dendrites apicales (couche 2/3) induit un courant dirigé vers la couche granulaire interne (flèche verte). D) Disposition spatiale des neurones pyramidaux (bleu) et des interneurons (jaune) dans le modèle de colonne néocorticale. Dans chaque couche, les neurones pyramidaux sont disposés sur une grille 2D (10x10) où s'intercalent de manière régulière des interneurons, en proportion 3:1. (Neymotin et al., 2019).

HNN permet donc de construire des hypothèses sur les mécanismes à l'origine d'activités neuronales particulière. Par exemple, une modulation de potentiels évoqués somatosensoriels, induite par stimulation transcrânienne à courant direct (transcranial Alternating Current Stimulation, tACS) a été expliquée par une modification des gains synaptiques inhibiteurs (Sliva et al., 2018). Et surtout, certaines de ces prédictions ont pu être vérifiées expérimentalement en comparant l'activité prédite par le modèle dans les différentes couches avec des observations laminaires enregistrées chez l'animal (Sherman et al., 2016; Shin et al., 2017).

## A.1.2. The Virtual Brain

The Virtual Brain (TVB, <https://www.thevirtualbrain.org>) est un outil logiciel conçu pour développer des modèles globaux du cerveau (Jirsa et al., 2010; Sanz Leon et al., 2013) basé sur l'hypothèse selon laquelle l'activité d'une région repose en partie sur ses interactions avec les autres régions du cerveau auxquelles elle est connectée. Ce modèle global est construit en plaçant un modèle de masse neurale (MMN) à chaque sommet d'un maillage de cortex. Biophysique ou purement phénoménologique (oscillateur), le MMN est choisi parmi un ensemble d'implémentations : Wilson and Cowan (Wilson and Cowan, 1972), Kuramoto (Kuramoto, 1975), Jansen and Rit (Jansen and Rit, 1995), Epileptor (Jirsa et al., 2014) et bien d'autres (Sanz-Leon et al., 2015). Chaque MMN interagit avec les autres par l'intermédiaire d'une connectivité locale courte distance, de l'ordre du millimètre et d'une connectivité globale longue distance, de l'ordre du centimètre (Fig. 52). L'architecture du modèle global une fois définie, la dynamique d'ensemble est alors estimée au niveau neuronal (MMN) et éventuellement, selon les besoins, à un niveau macroscopique (IRMf, MEG, EEG, LFP).

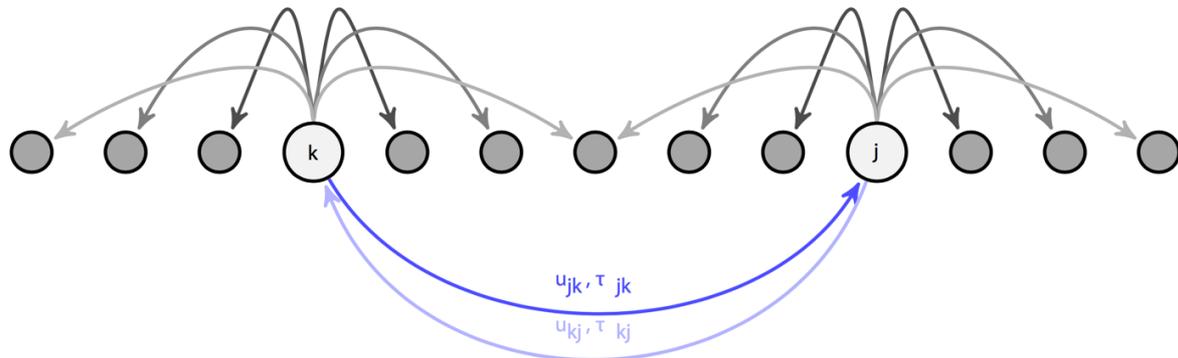


Fig. 52 Deux types de connectivité, locale et globale, sont prises en compte dans The Virtual Brain. L'activité d'un modèle de masse neurale (MMN)  $k$  est prise en compte localement par les MMN situés à proximité, dans la même région cérébrale (flèches grises partant de  $k$ , dont les forces décroissent avec la distance). Elle impacte aussi l'activité des MMN distants situés dans des régions cérébrales différentes (flèche bleue de  $k$  vers  $j$ ). Les caractéristiques de cette connectivité longue distance (une force  $u_{jk}$  et un délai de propagation  $\tau_{jk}$ ) sont extraites de l'IRMd, et correspondent à la quantité et à la longueur moyenne des fibres de matière blanche entre les régions  $k$  et  $j$ . (Sanz-Leon et al., 2015).

Cette approche a notamment permis de reproduire le profil de connectivité fonctionnelle mesuré en IRMf pendant une tâche de repos (Sanz-Leon et al., 2015). La connectivité longue distance, qui définit les forces de connexion et les délais de propagation entre des régions

cérébrales différentes, est établie à partir de l'IRM de diffusion qui permet de caractériser les fibres de matière blanche.

Il devient alors possible de construire des modèles globaux individualisés. En épilepsie par exemple, un Virtual Epileptic Patient (Jirsa et al., 2017; Proix et al., 2017) a été construit en utilisant le modèle de masse neurale Epileptor (Jirsa et al., 2014). Ce MMN est paramétré par une variable d'excitabilité  $x_0$  qui représente la facilité d'un Epileptor à déclencher une crise. Basé sur les comptes-rendus cliniques d'un patient, le modèle est personnalisé en attribuant une excitabilité locale d'autant plus élevée que la région est suspectée d'être épileptique. Un ensemble de simulations permet aussi d'explorer l'espace réduit des paramètres du modèle et d'identifier ceux capables de générer la dynamique globale la plus proche possible de celle observée dans les données SEEG du patient. Le modèle est en particulier capable de reproduire les crises spontanées, celles induites par stimulation, ainsi qu'une éventuelle propagation d'un hémisphère à l'autre. Dans un contexte de planning préchirurgical, des procédures automatiques d'ajustement aux données SEEG permettent d'estimer une distribution spatiale du paramètre d'excitabilité  $x_0$  pour la comparer ensuite à celle basée uniquement sur les critères cliniques (Fig. 53).

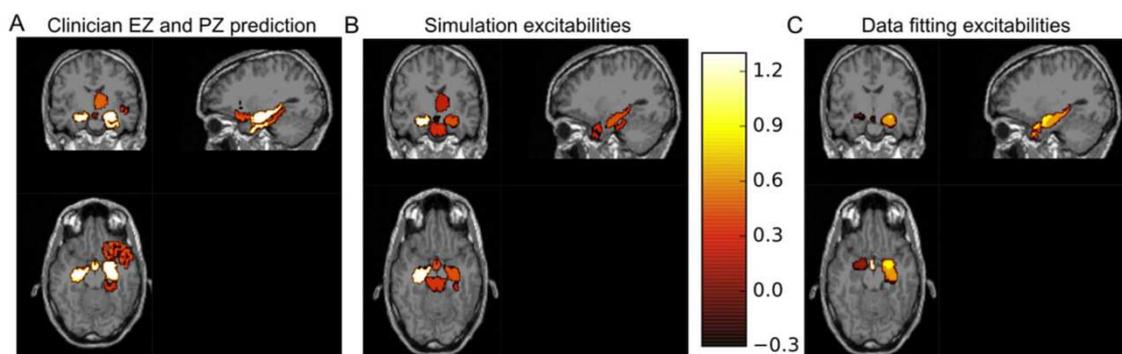


Fig. 53 Comparaison spatiale de la prédiction des zones épileptogènes (EZ, blanc) et de propagation (PZ, rouge). A) Estimation clinique. B) Paramètre d'excitabilité  $x_0$  estimé par simulation du modèle. C) Estimation de  $x_0$  par ajustement automatique du modèle aux données SEEG. (Jirsa et al., 2017).

En plus d'aider à la définition des zones épileptiques (localisation, taille), un modèle individualisé tel que le Virtual Epileptic Patient peut aussi permettre, par simulation, une évaluation des différentes possibilités d'intervention chirurgicale : résection du foyer principal, multiples lésions du réseau épileptique par laser.

En résumé, alors que le *Human Neocortical Neurosolver* permet une modélisation microscopique très détaillée, mais restreinte au niveau d'une seule région, *The Virtual Brain* utilise des MMN pour modéliser la dynamique cérébrale au niveau du cerveau entier. Cette différence de résolution spatiale est caractéristique du compromis à trouver entre la précision souhaitée et les ressources de calcul disponibles : modéliser un cerveau humain entier avec des neurones individuels reste pour l'instant un des défis de taille que s'est fixé le Blue Brain Project<sup>1</sup> depuis 2005.

La modélisation neuronale d'un PECC, qui fait intervenir uniquement les régions de stimulation et d'enregistrement, se place naturellement à la frontière entre les résolutions spatiales proposée par ces plateformes de simulation. Elle peut donc s'implémenter, avec un travail de développement relativement réduit, au travers de chacun de ces outils. En revanche, l'ajustement aux observations, qui se fait en explorant l'espace des paramètres par simulations pour trouver les paramètres optimaux, peut rapidement devenir un facteur limitant, dès lors que le nombre d'observations est important, comme c'est le cas dans la base de données F-TRACT utilisée dans notre travail (2543066 PECCs). C'est principalement pour cette raison que notre choix s'est tourné vers le Dynamic Causal Modeling. Le DCM implémente en effet la modélisation des PECCs à l'échelle de populations neuronales tout en proposant une estimation automatique et rapide de l'ensemble des paramètres par inférence Bayésienne.

---

<sup>1</sup> <https://www.epfl.ch/research/domains/bluebrain>

## Annexe II. Développements récents de DCM

Dans cette partie, deux développements récents de DCM sont passés en revue afin d'illustrer des directions originales de recherche actuelle en inversion de modèles neuronaux. Ils s'appuient directement sur les concepts présentés précédemment (Partie II.Chapitre II. ).

La première étude, (Rigoux and Daunizeau, 2015), considère le modèle neuronal comme un générateur d'activité à la fois cérébrale (mesurable par IRMf) et comportementale (réponse d'un sujet). En particulier, cette étude permet de prédire des modifications comportementales induite par une modification structurelle du modèle neuronal (lésion).

La deuxième étude, (van Wijk et al., 2018), implémente la possibilité de spécifier un modèle global flexible en combinant des modèles de masse neurale dont le type diffère suivant les régions considérées.

### A.II.1. Modèle neuronal de comportement

Cette section s'appuie directement sur la publication suivante :

*Rigoux, L., Daunizeau, J., 2015. Dynamic causal modelling of brain–behaviour relationships. NeuroImage 117, 202–221. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.041>*

#### *Présentation*

Cette étude propose de modéliser non seulement les données de neuro-imagerie fonctionnelle (IRMf) d'un sujet acquises pendant une expérience mais aussi les données de comportement enregistrées simultanément. Pour cela, le modèle neuronal "classique" de DCM pour IRMf (Friston et al., 2003; Stephan et al., 2008) est augmenté afin de générer, en plus du signal BOLD, une réponse comportementale (Fig. 54).

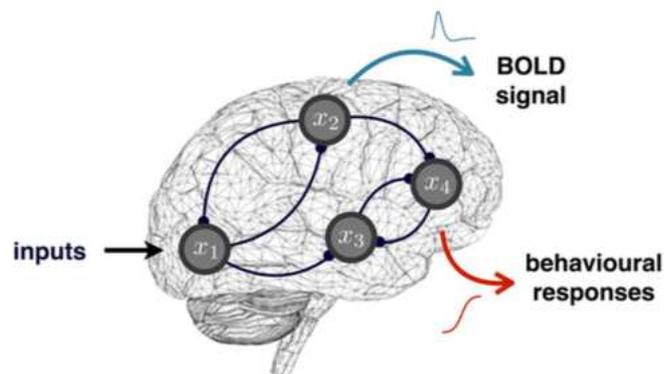


Fig. 54 Un modèle neuronal dont l'activité est à la fois mesurable en IRMf et à l'origine de réponses comportementales. (Rigoux and Daunizeau, 2015).

Mathématiquement, une fonction de transfert, approximée de manière paramétrique, permet de définir la relation existant entre l'état du modèle neuronal et une variable de décision, à son tour traduite en observation comportementale binaire (un choix exclusif) ou continue (une quantité d'effort exercée). L'inversion du modèle consiste alors, à partir des données d'IRMf et de comportement, à estimer les paramètres du modèle neuronal, du modèle hémodynamique et du modèle comportemental. Une fois le modèle estimé, il est possible de prédire le comportement du sujet, en réponse à un stimulus. Et par conséquent d'envisager les questions suivantes : quelle serait la réponse du sujet suite à une lésion dans le réseau ? quelles connexions du réseau sont critiques pour garantir la réponse comportementale ? Pour répondre à ces questions, le réseau est simulé en utilisant les paramètres du modèle estimé initialement auquel des lésions artificielles sont ajoutées (désactivation d'une entrée, d'une région ou d'une connexion). La réponse du sujet est alors comparée à la réponse générée par le réseau non lésé.

#### *Application à une tâche motrice de contrôle de l'inhibition (go/no-go)*

Cette méthodologie est appliquée à une tâche classique de Go/No-Go. Une indication présentée sur un écran demande d'abord au sujet de préparer un mouvement de la main soit vers la gauche, soit vers la droite. Ensuite, une instruction Go lui signifie d'exécuter le mouvement (Go) ou bien au contraire de le retenir (No-Go). Les principales régions cérébrales activées pendant la tâche sont identifiées dans les données IRMf : de manière bilatérale, le cortex prémoteur (préM), le cortex moteur primaire (M1) et le cortex préfrontal dorsal (CPFd).

Une procédure de sélection de modèle permet alors d'obtenir le DCM le plus plausible (Fig. 55).

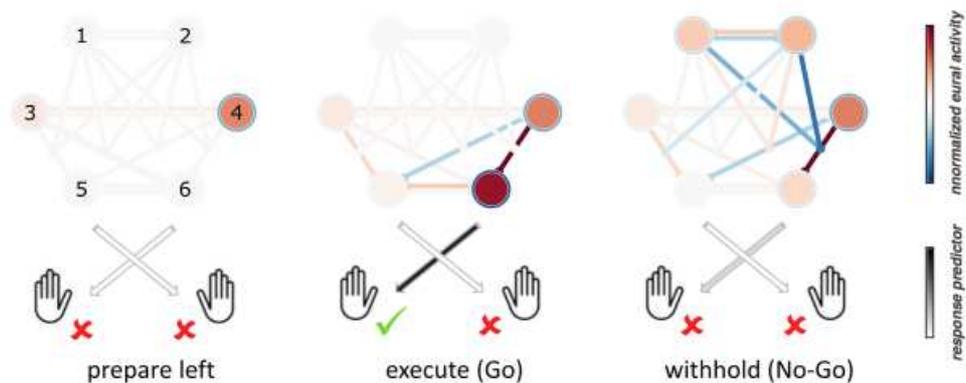


Fig. 55 Modèle neuronal utilisé au cours d'une tâche de contrôle de l'inhibition (Go/No-Go). Les régions du modèle sont le cortex préfrontal dorsal gauche (1) et droit (2), le cortex prémoteur gauche (3) et droit (4), le cortex moteur primaire (M1) gauche (5) et droit (6). L'activité neuronale du modèle est estimée suite à la présentation de la consigne (gauche), puis d'une instruction Go (milieu) et No-Go (droite). L'échelle de couleur supérieure (du bleu au rouge) est utilisée pour coder l'activité des régions et la force des connexions. L'échelle de couleur inférieure (du blanc au noir) est utilisée pour coder la probabilité de réponse du sujet. Le mouvement est effectué uniquement quand la consigne est suivie de l'instruction Go (flèche noire et marque verte). (Rigoux and Daunizeau, 2015).

L'analyse de lésion artificielle (Fig. 56) montre qu'une lésion de M1 ou du prM, dans l'hémisphère contralatéral au mouvement, entraîne l'absence de réponses Go. Une lésion du CPFd quant à elle empêche l'inhibition des mouvements dans la condition No-Go. La latéralisation spécifique de certains résultats (mouvement dans la mauvaise direction et perte de l'inhibition) est discutée dans l'étude et notamment mise en relation avec la préférence manuelle du sujet.

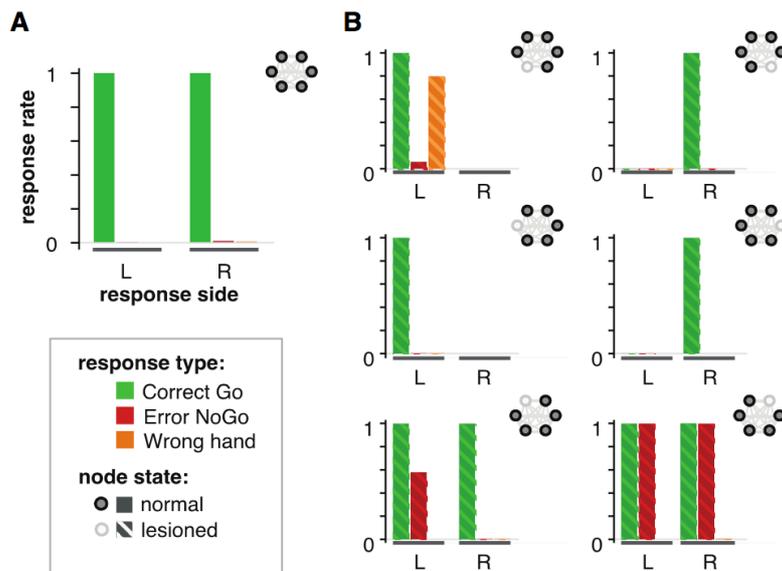


Fig. 56 Création de lésions artificielles dans le modèle neuronal et impact sur la réponse comportementale. A) Réponses comportementales du modèle non-lésionné : le sujet ne fait pas d'erreur. B) Réponses comportementales après lésion successive de M1 (haut), préM (milieu) et CPFd (bas) : le taux de bonnes réponses diminue et les taux d'erreur augmentent. (Rigoux and Daunizeau, 2015).

L'architecture de ce DCM modélise chacune des instructions de préparation, d'exécution et d'inhibition comme une entrée qui active des régions spécifiques du réseau. L'analyse de *susceptibilité* (Fig. 57) permet d'identifier quelles connexions sont cruciales pour garantir le comportement attendu. Par exemple, la modulation bilatérale exercée par le CPFd sur la connexion preM → M1 est indispensable pour que le modèle réponde à l'instruction No-Go par une inhibition du mouvement.

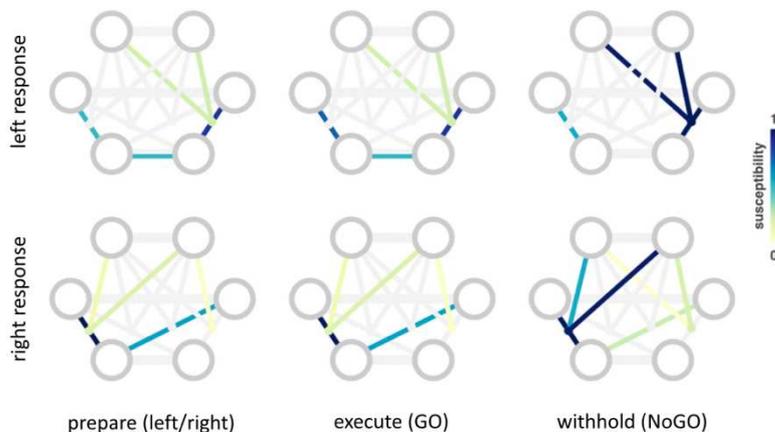


Fig. 57 Analyse de la susceptibilité de la réponse comportementale du sujet aux différentes instructions (préparation, exécution, inhibition), en fonction des connexions du réseau. (Rigoux and Daunizeau, 2015).

### *Conclusion*

Cette étude a l'originalité d'utiliser un modèle neuronal pour prédire les réponses comportementales d'un sujet. Les données fonctionnelles cérébrales (IRMf) servent dans ce contexte à définir l'architecture du DCM et à contraindre de manière réaliste l'estimation de ses paramètres. Avec cette approche, certains troubles ou déficits comportementaux peuvent s'expliquer directement par des altérations du réseau neuronal sous-jacent.

Menées à travers des populations de sujets, les analyses de susceptibilité pourraient permettre à l'avenir de mettre en évidence l'utilisation de stratégies différentes pour la production d'un même comportement. Et par la suite, prenant en compte la mise en place de mécanismes de plasticité cérébrale, d'estimer une capacité de récupération faisant suite à une lésion.

#### A.II.2. Un design de modèle flexible et évolutif

Cette section s'appuie directement sur la publication suivante :

*van Wijk, B.C.M., Cagnan, H., Litvak, V., Kühn, A.A., Friston, K.J., 2018. Generic dynamic causal modelling: An illustrative application to Parkinson's disease. NeuroImage 181, 818–830. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.039>*

### *Présentation*

Cette étude récente apporte une réponse à certains besoins exprimés par (Einevoll et al., 2019), à savoir l'importance de développer des plateformes logicielles de simulation neuronale flexibles et évolutives, et dont l'utilisation n'est pas seulement réservée à des experts. Elle s'appuie sur l'environnement de développement de DCM proposé par la boîte à outils SPM et repose sur le principe de "ségrégation/intégration" selon lequel certaines opérations complexes réalisées par le cerveau peuvent être modélisées comme le résultat de l'interaction d'un nombre limité de régions, chacune spécialisée pour la réalisation de sous-opérations plus simples. Dans ce contexte, un ensemble de modèles locaux, associés chacun à une région et connectés entre eux ( propagation axonale et synaptique ) permet de définir un modèle global de l'opération complexe à modéliser (Fig. 58A). Jusqu'à présent, un type

unique d'architecture locale pouvait être choisi parmi une bibliothèque de modèles (Fig. 45) avant d'être attribué uniformément à chaque région.

#### *Application à l'étude des oscillations beta dans la maladie de Parkinson*

L'apport majeur de l'étude a été la possibilité de modéliser chaque région par une architecture locale spécifique, et par conséquent de construire un modèle global plus réaliste. Pour permettre cette généralité, (van Wijk et al., 2018) ont spécifié l'implémentation nécessaire et suffisante à fournir par chacune des architectures locales, essentiellement une description des populations neuronales et de la dynamique de leurs interactions intrinsèques (système d'équations différentielles), et une fonction d'observation permettant de comparer l'activité neuronale de la région à une observation expérimentale. En plus d'unifier le code et d'en simplifier sa gestion par les développeurs, règle d'or pour des projets logiciels collaboratifs robustes, ce développement vise aussi clairement à faciliter et à encourager le développement de nouveaux modèles. De plus, il est important de mentionner que l'introduction de cette généralité s'est faite de manière transparente quant aux routines classiques utilisées dans DCM, comme l'estimation Bayésienne des paramètres ou la sélection de modèles.

Cet apport méthodologique a ensuite été mis en oeuvre pour étudier les mécanismes neuronaux à l'origine de la modulation des oscillations bêta dans le noyau sous-thalamique (NST) induite par la prise de dopamine chez les patients Parkinsoniens. Pour cela, des données MEG et intra-cérébrales dans le NST ont été enregistrées avec et sans médication. Pour modéliser les interactions entre le cortex et les ganglions de la base, un modèle global à 2 régions, le cortex moteur et les ganglions de la base, a été choisi (voir Fig. 58B). Pour prendre en compte la structure complètement différente de ces 2 structures néocorticales et sous-corticales, chacune a été décrite par un modèle neuronal particulier. Contrairement au cortex moteur qui a été modélisé par 4 populations neuronales différentes pour refléter sa structure laminaire, chacune des structures des ganglions de la base (striatum, globus pallidus externe, globus pallidus interne, noyau sous-thalamique), ainsi que la partie motrice du thalamus, a été modélisée par une seule population neuronale. En utilisant le décours temporel de l'activité beta reconstruit dans le cortex moteur et dans le NST, l'ensemble des paramètres du modèle a pu être estimé de façon standard par les techniques Bayésiennes variationnelles et comparé ensuite entre les conditions de médication (avec et sans prise de dopamine).

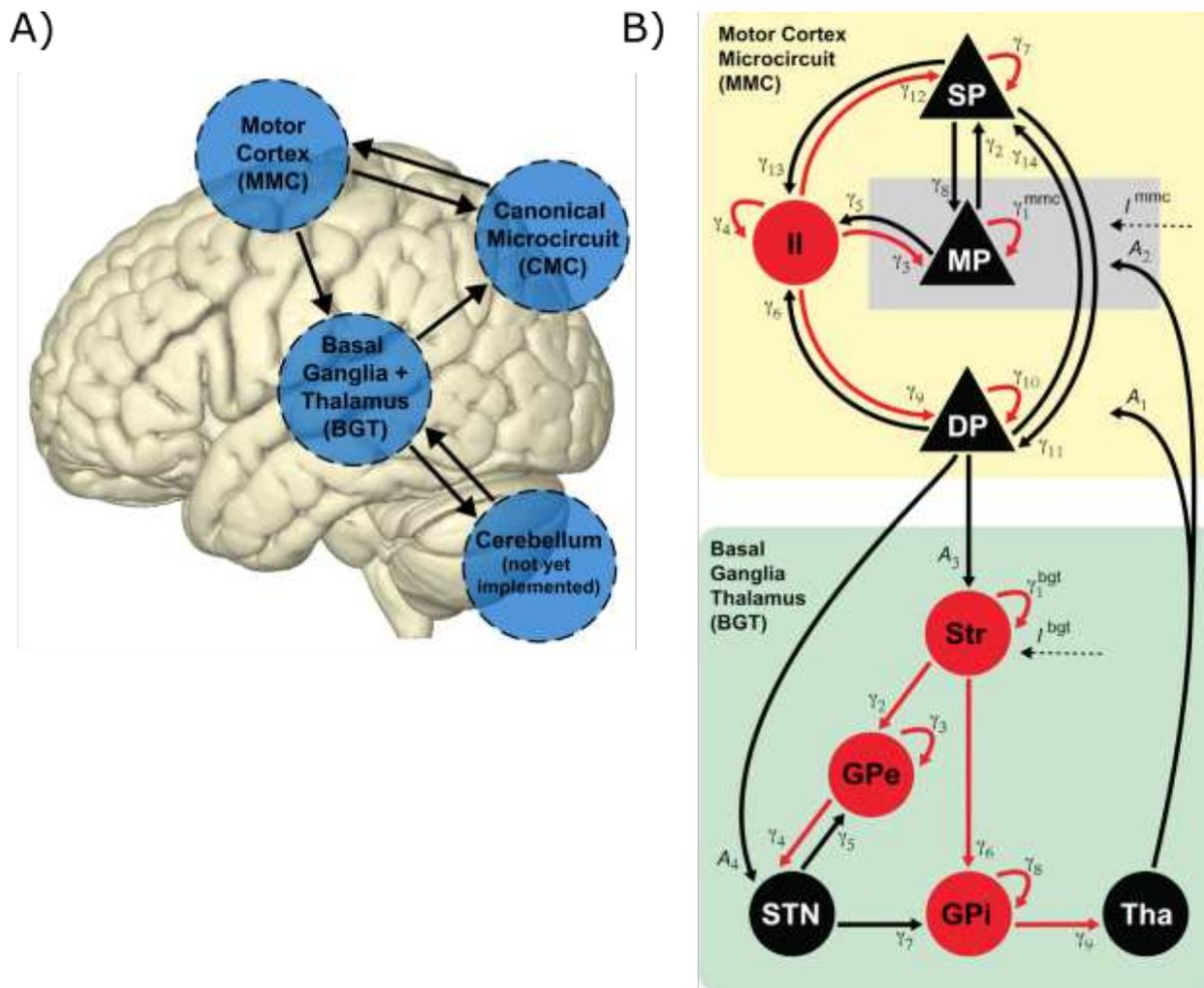


Fig. 58 A) DCM générique où chacune des régions du modèle global est modélisée par un modèle de masse neurale possédant une architecture neuronale spécifique. B) Modèle génératif pour étudier la modulation des oscillations beta dans le noyau sous-thalamique. La première région ( le cortex moteur ) est modélisée par un modèle multi-couche composé de 4 populations neuronales : les neurones pyramidaux de la couche superficielle (SP), intermédiaire (MP) et profonde (DP) et les interneurons inhibiteurs (II). La deuxième région, formée des ganglions de la base et du thalamus, est modélisée par 5 populations neuronales : le striatum (Str), le globus pallidus externe (GPe) et interne (GPI), le noyau sous-thalamique (STN) et le thalamus (Tha). Les flèches noires (resp. rouges) indiquent les connexions excitatrices (resp. inhibitrices). Les  $A_i$  (resp.  $\gamma_j$ ) représentent les forces des connexions inter-régions (resp. intra-région). Les flèches noires en pointillés représentent du bruit provenant de régions non modélisées. (van Wijk et al., 2018).

### Conclusion

En conclusion, cette étude a étendu les fonctionnalités de DCM pour permettre la construction de modèle neuronaux plus réalistes, en modélisant l'activité des régions de manière spécifique et indépendante. Des structures aux architectures neuronales complètement différentes peuvent donc maintenant interagir dans un modèle global, par exemple, des régions corticales et sous-corticales. Enfin, les procédures d'estimation de paramètres et de comparaison de modèles continuent à s'appliquer dans ce contexte de manière transparente et inchangée.

## Bibliographie

- Abraham, W.C., 2003. How long will long-term potentiation last? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 358, 735–744. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1222>
- Acunzo, D.J., MacKenzie, G., van Rossum, M.C.W., 2012. Systematic biases in early ERP and ERF components as a result of high-pass filtering. *J. Neurosci. Methods* 209, 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.06.011>
- Alvarado-Rojas, C., Lehongre, K., Bagdasaryan, J., Bragin, A., Staba, R., Engel, J., Navarro, V., Le Van Quyen, M., 2013. Single-unit activities during epileptic discharges in the human hippocampal formation. *Front. Comput. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00140>
- Amengual, J.L., Vernet, M., Adam, C., Valero-Cabré, A., 2017. Local entrainment of oscillatory activity induced by direct brain stimulation in humans. *Sci. Rep.* 7, 41908. <https://doi.org/10.1038/srep41908>
- Amunts, K., Lepage, C., Borgeat, L., Mohlberg, H., Dickscheid, T., Rousseau, M.-E., Bludau, S., Bazin, P.-L., Lewis, L.B., Oros-Peusquens, A.-M., Shah, N.J., Lippert, T., Zilles, K., Evans, A.C., 2013. BigBrain: An Ultrahigh-Resolution 3D Human Brain Model. *Science* 340, 1472–1475. <https://doi.org/10.1126/science.1235381>
- 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>
- Arnulfo, G., Hirvonen, J., Nobili, L., Palva, S., Palva, J.M., 2015. Phase and amplitude correlations in resting-state activity in human stereotactical EEG recordings. *NeuroImage* 112, 114–127. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.031>
- Arslan, S., Ktena, S.I., Makropoulos, A., Robinson, E.C., Rueckert, D., Parisot, S., 2018. Human brain mapping: A systematic comparison of parcellation methods for the human cerebral cortex. *NeuroImage* 170, 5–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.04.014>
- Ashburner, J., 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38, 95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
- Auzias, G., Coulon, O., Brovelli, A., 2016. MarsAtlas : A cortical parcellation atlas for functional mapping: MarsAtlas. *Hum. Brain Mapp.* 37, 1573–1592. <https://doi.org/10.1002/hbm.23121>
- Ball, T., Kern, M., Mutschler, I., Aertsen, A., Schulze-Bonhage, A., 2009. Signal quality of simultaneously recorded invasive and non-invasive EEG. *NeuroImage* 46, 708–716. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.02.028>
- Bancaud, J., Talairach, J., Bonis, A., 1965. *La Stéréoencéphalographie dans l'épilepsie*. Paris Masson.
- Bartolomei, F., Chauvel, P., Wendling, F., 2008. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain* 131, 1818–1830. <https://doi.org/10.1093/brain/awn111>
- Bartolomei, F., Lagarde, S., Wendling, F., McGonigal, A., Jirsa, V., Guye, M., Bénar, C., 2017. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia* 58, 1131–1147. <https://doi.org/10.1111/epi.13791>
- Basu, I., Crocker, B., Farnes, K., Robertson, M.M., Paulk, A.C., Vallejo, D.I., Dougherty, D.D., Cash, S.S., Eskandar, E.N., Kramer, M.M., Widge, A.S., 2018. A neural mass model to

- predict electrical stimulation evoked responses in human and non-human primate brain. *J. Neural Eng.* 15, 066012. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aae136>
- Beal, M.J., 2003. Variational Algorithms for Approximate Bayesian Inference 281.
- Beal, M.J., 1998. Variational Algorithms for Approximate Bayesian Inference 281.
- Blauwblomme, T., 2016. Chirurgie de l'épilepsie. *Bull. Académie Natl. Médecine* 200, 1657–1667. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)30576-X](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30576-X)
- Breakspear, M., 2017. Dynamic models of large-scale brain activity. *Nat. Neurosci.* 20, 340–352. <https://doi.org/10.1038/nn.4497>
- Breakspear, M., Heitmann, S., Daffertshofer, A., 2010. Generative Models of Cortical Oscillations: Neurobiological Implications of the Kuramoto Model. *Front. Hum. Neurosci.* 4. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00190>
- Brodman, K., 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Leipz. Barth.
- Brookes, M.J., Woolrich, M., Luckhoo, H., Price, D., Hale, J.R., Stephenson, M.C., Barnes, G.R., Smith, S.M., Morris, P.G., 2011. Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 16783–16788. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112685108>
- Brunel, N., 2000. Dynamics of Sparsely Connected Networks of Excitatory and Inhibitory Spiking Neurons 26.
- Brunel, N., Wang, X.-J., 2001. Effects of Neuromodulation in a Cortical Network Model of Object Working Memory Dominated by Recurrent Inhibition 23.
- Cabral, J., Hugues, E., Sporns, O., Deco, G., 2011. Role of local network oscillations in resting-state functional connectivity. *NeuroImage* 57, 130–139. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.04.010>
- Cardinale, F., Rizzi, M., Vignati, E., Cossu, M., Castana, L., d'Orio, P., Revay, M., Costanza, M.D., Tassi, L., Mai, R., Sartori, I., Nobili, L., Gozzo, F., Pelliccia, V., Mariani, V., Lo Russo, G., Francione, S., 2019. Stereoelectroencephalography: retrospective analysis of 742 procedures in a single centre. *Brain* 142, 2688–2704. <https://doi.org/10.1093/brain/awz196>
- Chau, W., McIntosh, A.R., 2005. The Talairach coordinate of a point in the MNI space: how to interpret it. *NeuroImage* 25, 408–416. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.007>
- 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., Blauwblomme, T., Job, A.-S., Chabardès, S., Hoffmann, D., Minotti, L., Kahane, P., 2011. Imaging the seizure onset zone with stereo-electroencephalography. *Brain* 134, 2898–2911. <https://doi.org/10.1093/brain/awr238>
- David, O., Cosmelli, D., Friston, K.J., 2004. Evaluation of different measures of functional connectivity using a neural mass model. *NeuroImage* 21, 659–673. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.006>
- 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., Kiebel, S.J., Harrison, L.M., Mattout, J., Kilner, J.M., Friston, K.J., 2006. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *NeuroImage* 30, 1255–1272. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.10.045>

- 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>
- de Cheveigné, A., Nelken, I., 2019. Filters: When, Why, and How (Not) to Use Them. *Neuron* 102, 280–293. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.039>
- Deco, G., Jirsa, V.K., Robinson, P.A., Breakspear, M., Friston, K., 2008. The Dynamic Brain: From Spiking Neurons to Neural Masses and Cortical Fields. *PLoS Comput. Biol.* 4, e1000092. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000092>
- Deco, G., Kringelbach, M.L., Jirsa, V.K., Ritter, P., 2017. The dynamics of resting fluctuations in the brain: metastability and its dynamical cortical core. *Sci. Rep.* 7, 3095. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03073-5>
- Deman, P., Bhattacharjee, M., Tadel, F., Job, A.-S., Rivière, D., Cointepas, Y., Kahane, P., David, O., 2018. IntrAnat Electrodes: A Free Database and Visualization Software for Intracranial Electroencephalographic Data Processed for Case and Group Studies. *Front. Neuroinformatics* 12. <https://doi.org/10.3389/fninf.2018.00040>
- Desmurget, M., Reilly, K.T., Richard, N., Szathmari, A., Mottolese, C., Sirigu, A., 2009. Movement Intention After Parietal Cortex Stimulation in Humans. *Science* 324, 811–813. <https://doi.org/10.1126/science.1169896>
- Despouy, E., Curot, J., Denuelle, M., Deudon, M., Sol, J.-C., Lotterie, J.-A., Reddy, L., Nowak, L.G., Pariente, J., Thorpe, S.J., Valton, L., Barbeau, E.J., 2019. Neuronal spiking activity highlights a gradient of epileptogenicity in human tuberous sclerosis lesions. *Clin. Neurophysiol.* 130, 537–547. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.12.013>
- Destexhe, A., 2014. Network Models of Absence Seizures, in: *Neuronal Networks in Brain Function, CNS Disorders, and Therapeutics*. Elsevier, pp. 11–35. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415804-7.00002-2>
- Destexhe, A., Rudolph, M., Paré, D., 2003. The high-conductance state of neocortical neurons in vivo. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 739–751. <https://doi.org/10.1038/nrn1198>
- 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>
- Donos, C., Mîndruță, I., Ciurea, J., Mălîia, M.D., Barborica, A., 2016. A comparative study of the effects of pulse parameters for intracranial direct electrical stimulation in epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 127, 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.013>
- Donos, C., Mîndruță, I., Mălîia, M.D., Rașină, A., Ciurea, J., Barborica, A., 2017. Co-occurrence of high-frequency oscillations and delayed responses evoked by intracranial electrical stimulation in stereo-EEG studies. *Clin. Neurophysiol.* 128, 1043–1052. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.11.028>
- Eickhoff, S.B., Yeo, B.T.T., Genon, S., 2018. Imaging-based parcellations of the human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 672–686. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0071-7>
- Einevoll, G.T., Destexhe, A., Diesmann, M., Grün, S., Jirsa, V., de Kamps, M., Migliore, M., Ness, T.V., Plesser, H.E., Schürmann, F., 2019. The Scientific Case for Brain Simulations. *Neuron* 102, 735–744. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.027>
- 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>

- Felleman, D.J., Van Essen, D.C., 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 1, 1–47.
- Finger, H., Bönstrup, M., Cheng, B., Messé, A., Hilgetag, C., Thomalla, G., Gerloff, C., König, P., 2016. Modeling of Large-Scale Functional Brain Networks Based on Structural Connectivity from DTI: Comparison with EEG Derived Phase Coupling Networks and Evaluation of Alternative Methods along the Modeling Path. *PLOS Comput. Biol.* 12, e1005025. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005025>
- Fischl, B., 2004. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cereb. Cortex* 14, 11–22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087>
- Fischl, B., Dale, A.M., 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 11050–11055. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- FitzHugh, R., 1961. Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane. *Biophys. J.* 1, 445–466. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(61\)86902-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(61)86902-6)
- Fogelson, N., Litvak, V., Peled, A., Fernandez-del-Olmo, M., Friston, K., 2014. The functional anatomy of schizophrenia: A dynamic causal modeling study of predictive coding. *Schizophr. Res.* 158, 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.011>
- Fourcaud-Trocme, N., Hansel, D., van Vreeswijk, C., Brunel, N., 2003. How Spike Generation Mechanisms Determine the Neuronal Response to Fluctuating Inputs. *J. Neurosci.* 23, 11628–11640. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-37-11628.2003>
- Foutz, T.J., McIntyre, C.C., 2010. Evaluation of novel stimulus waveforms for deep brain stimulation. *J. Neural Eng.* 7, 066008. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/7/6/066008>
- Friston, K., Mattout, J., Trujillo-Barreto, N., Ashburner, J., Penny, W., 2007. Variational free energy and the Laplace approximation. *NeuroImage* 34, 220–234. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.035>
- Friston, K.J., 2011. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connect.* 1, 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Friston, K.J., 2002. Bayesian Estimation of Dynamical Systems: An Application to fMRI. *NeuroImage* 16, 513–530. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1044>
- Friston, K.J., Bastos, A., Litvak, V., Stephan, K.E., Fries, P., Moran, R.J., 2012. DCM for complex-valued data: Cross-spectra, coherence and phase-delays. *NeuroImage* 59, 439–455. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.048>
- Friston, K.J., Harrison, L., Penny, W., 2003. Dynamic causal modelling. *NeuroImage* 19, 1273–1302. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7)
- Friston, K.J., Preller, K.H., Mathys, C., Cagnan, H., Heinzle, J., Razi, A., Zeidman, P., 2017. Dynamic causal modelling revisited. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.045>
- Gadsby, D.C., 2009. Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 10, 344–352. <https://doi.org/10.1038/nrm2668>
- Gelman, A., 2014. Bayesian data analysis, Third edition. ed, Chapman & Hall/CRC texts in statistical science. CRC Press, Boca Raton.
- Gelman, A., Carlin, J.B., Stern, H.S., Dunson, D.B., Vehtari, A., Rubin, D.B., 2014. Bayesian data analysis.
- Gerstner, W., 2008. Spike-response model. *Scholarpedia* 3, 1343. <https://doi.org/10.4249/scholarpedia.1343>

- Gerstner, W., Kistler, W.M., Naud, R., Paninski, L., 2014. Neuronal Dynamics - a neuroscience textbook [WWW Document]. URL <https://neurondynamics.epfl.ch/index.html> (accessed 10.5.19).
- Glasser, M.F., Coalson, T.S., Robinson, E.C., Hacker, C.D., Harwell, J., Yacoub, E., Ugurbil, K., Andersson, J., Beckmann, C.F., Jenkinson, M., Smith, S.M., Van Essen, D.C., 2016. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* 536, 171–178. <https://doi.org/10.1038/nature18933>
- Gramfort, A., Papadopoulos, T., Olivi, E., Clerc, M., 2011. Forward Field Computation with OpenMEEG. *Comput. Intell. Neurosci.* 2011, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2011/923703>
- Guevara, M., Román, C., Houenou, J., Duclap, D., Poupon, C., Mangin, J.F., Guevara, P., 2017. Reproducibility of superficial white matter tracts using diffusion-weighted imaging tractography. *NeuroImage* 147, 703–725. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.066>
- 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>
- Hammers, A., Allom, R., Koepp, 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>
- Harrison, L.M., David, O., Friston, K.J., 2005. Stochastic models of neuronal dynamics. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 360, 1075–1091. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1648>
- Histed, M.H., Bonin, V., Reid, R.C., 2009. Direct Activation of Sparse, Distributed Populations of Cortical Neurons by Electrical Microstimulation. *Neuron* 63, 508–522. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.016>
- Hodgkin, A.L., Huxley, A.F., 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117, 500–544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
- Jansen, B.H., Rit, V.G., 1995. Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns. *Biol. Cybern.* 73, 357–366.
- Jehi, L., Friedman, D., Carlson, C., Cascino, G., Dewar, S., Elger, C., Engel, J., Knowlton, R., Kuzniecky, R., McIntosh, A., O’Brien, T.J., Spencer, D., Sperling, M.R., Worrell, G., Bingaman, B., Gonzalez-Martinez, J., Doyle, W., French, J., 2015. The evolution of epilepsy surgery between 1991 and 2011 in nine major epilepsy centers across the United States, Germany, and Australia. *Epilepsia* 56, 1526–1533. <https://doi.org/10.1111/epi.13116>
- Jirsa, V.K., Proix, T., Perdikis, D., Woodman, M.M., Wang, H., Gonzalez-Martinez, J., Bernard, C., Bénar, C., Guye, M., Chauvel, P., Bartolomei, F., 2017. The Virtual Epileptic Patient: Individualized whole-brain models of epilepsy spread. *NeuroImage* 145, 377–388. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.049>

- Jirsa, V.K., Sporns, O., Breakspear, M., Deco, G., McIntosh, A.R., 2010. Towards the virtual brain: network modeling of the intact and the damaged brain 18.
- Jirsa, V.K., Stacey, W.C., Quilichini, P.P., Ivanov, A.I., Bernard, C., 2014. On the nature of seizure dynamics. *Brain* 137, 2210–2230. <https://doi.org/10.1093/brain/awu133>
- Jiruska, P., Alvarado-Rojas, C., Schevon, C.A., Staba, R., Stacey, W., Wendling, F., Avoli, M., 2017. Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in seizures and epileptic disorders. *Epilepsia* 58, 1330–1339. <https://doi.org/10.1111/epi.13830>
- Joliot, M., Jobard, G., Naveau, M., Delcroix, N., Petit, L., Zago, L., Crivello, F., Mellet, E., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2015. AICHA: An atlas of intrinsic connectivity of homotopic areas. *J. Neurosci. Methods* 254, 46–59. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.07.013>
- Jones, S.R., Pritchett, D.L., Sikora, M.A., Stufflebeam, S.M., Hämäläinen, M., Moore, C.I., 2009. Quantitative Analysis and Biophysically Realistic Neural Modeling of the MEG Mu Rhythm: Rhythmogenesis and Modulation of Sensory-Evoked Responses. *J. Neurophysiol.* 102, 3554–3572. <https://doi.org/10.1152/jn.00535.2009>
- Kahane, P., 2016. Traiter le signal EEG pour soigner l'épilepsie. *Bull. Académie Natl. Médecine* 200, 1647–1656. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)30575-8](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30575-8)
- Keller, C.J., Honey, C.J., Megevand, P., Entz, L., Ulbert, I., Mehta, A.D., 2014. 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>
- Knight, B., 2000. Dynamics of Encoding in Neuron Populations: Some General Mathematical Features 47.
- 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>
- Kumaravelu, K., Oza, C.S., Behrend, C.E., Grill, W.M., 2018. Model-based deconstruction of cortical evoked potentials generated by subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J. Neurophysiol.* 120, 662–680. <https://doi.org/10.1152/jn.00862.2017>
- Kuramoto, Y., 1975. Self-entrainment of a population of coupled non-linear oscillators, in: Araki, H. (Ed.), *International Symposium on Mathematical Problems in Theoretical Physics*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, pp. 420–422. <https://doi.org/10.1007/BFb0013365>
- Lambrecq, V., Lehongre, K., Adam, C., Frazzini, V., Mathon, B., Clemenceau, S., Hasboun, D., Charpier, S., Baulac, M., Navarro, V., Le Van Quyen, M., 2017. Single-unit activities during the transition to seizures in deep mesial structures. *Ann. Neurol.* 82, 1022–1028. <https://doi.org/10.1002/ana.25111>
- Lee, H., Golkowski, D., Jordan, D., Berger, S., Ilg, R., Lee, J., Mashour, G.A., Lee, U., Avidan, M.S., Blain-Moraes, S., Golmirzaie, G., Hardie, R., Hogg, R., Janke, E., Kelz, M.B., Maier, K., Mashour, G.A., Maybrier, H., McKinstry-Wu, A., Muench, M., Ochroch, A., Palanca, B.J.A., Picton, P., Schwarz, E.M., Tarnal, V., Vanini, G., Vlisides, P.E., 2019. Relationship of critical dynamics, functional connectivity, and states of consciousness in large-scale human brain networks. *NeuroImage* 188, 228–238. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.12.011>
- Lemaréchal, J.-D., George, N., David, O., 2018. Comparison of two integration methods for dynamic causal modeling of electrophysiological data. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.02.031>

- Lemaréchal, J.-D., George, N., David, O., n.d. An atlas of neural parameters based on dynamic causal modeling of cortico-cortical evoked potentials.
- Lhatoo, S.D., Kahane, P., Lüders, H.O., 2018. Invasive Studies of the Human Epileptic Brain: Principles and Practice. Oxf. Univ. Press.  
<https://doi.org/10.1093/med/9780198714668.001.0001>
- Li, G., Jiang, S., Paraskevopoulou, S.E., Wang, M., Xu, Y., Wu, Z., Chen, L., Zhang, D., Schalk, G., 2018. Optimal referencing for stereo-electroencephalographic (SEEG) recordings. *NeuroImage* 183, 327–335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.020>
- Lodato, S., Arlotta, P., 2015. Generating Neuronal Diversity in the Mammalian Cerebral Cortex. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 31, 699–720. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100814-125353>
- Logothetis, N.K., Augath, M., Murayama, Y., Rauch, A., Sultan, F., Goense, J., Oeltermann, A., Merkle, H., 2010. The effects of electrical microstimulation on cortical signal propagation. *Nat. Neurosci.* 13, 1283–1291. <https://doi.org/10.1038/nn.2631>
- Lømo, T., 2003. The discovery of long-term potentiation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 358, 617–620. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1226>
- Lytton, W.W., 2008. Computer modelling of epilepsy. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 626–637. <https://doi.org/10.1038/nrn2416>
- MacKay, D.J.C., 2005. Information Theory, Inference, and Learning Algorithms 640.
- MacKay, D.J.C., 2003. Information theory, inference, and learning algorithms. Cambridge University Press, Cambridge, UK ; New York.
- Mandonnet, E., Winkler, P.A., Duffau, H., 2010. Direct electrical stimulation as an input gate into brain functional networks: principles, advantages and limitations. *Acta Neurochir. (Wien)* 152, 185–193. <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0469-0>
- Marreiros, A.C., Daunizeau, J., Kiebel, S.J., Friston, K.J., 2008. Population dynamics: Variance and the sigmoid activation function. *NeuroImage* 42, 147–157. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.239>
- Marreiros, A.C., Kiebel, S.J., Daunizeau, J., Harrison, L.M., Friston, K.J., 2009. Population dynamics under the Laplace assumption. *NeuroImage* 44, 701–714. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.008>
- Marreiros, A.C., Kiebel, S.J., Friston, K.J., 2010. A dynamic causal model study of neuronal population dynamics. *NeuroImage* 51, 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.098>
- Matsumoto, R., Kunieda, T., Nair, D., 2017. Single pulse electrical stimulation to probe functional and pathological connectivity in epilepsy. *Seizure* 44, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.003>
- 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>
- 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>
- Moran, R., Pinotsis, D.A., Friston, K., 2013. Neural masses and fields in dynamic causal modeling. *Front. Comput. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00057>

- Moran, R.J., Kiebel, S.J., Stephan, K.E., Reilly, R.B., Daunizeau, J., Friston, K.J., 2007. A neural mass model of spectral responses in electrophysiology. *NeuroImage* 37, 706–720. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.032>
- Moran, Rosalyn J., Stephan, K.E., Dolan, R.J., Friston, K.J., 2011. Consistent spectral predictors for dynamic causal models of steady-state responses. *NeuroImage* 55, 1694–1708. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.012>
- Moran, R.J., Stephan, K.E., Kiebel, S.J., Rombach, N., O’Connor, W.T., Murphy, K.J., Reilly, R.B., Friston, K.J., 2008. Bayesian estimation of synaptic physiology from the spectral responses of neural masses. *NeuroImage* 42, 272–284. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.025>
- Moran, R.J., Stephan, K.E., Seidenbecher, T., Pape, H.-C., Dolan, R.J., Friston, K.J., 2009. Dynamic causal models of steady-state responses. *NeuroImage* 44, 796–811.
- Moran, Rosalyn J., Symmonds, M., Stephan, K.E., Friston, K.J., Dolan, R.J., 2011. An In Vivo Assay of Synaptic Function Mediating Human Cognition. *Curr. Biol.* 21, 1320–1325. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.06.053>
- Morris, C., Lecar, H., 1981. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys. J.* 35, 193–213. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(81\)84782-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(81)84782-0)
- Muller, L., Chavane, F., Reynolds, J., Sejnowski, T.J., 2018. Cortical travelling waves: mechanisms and computational principles. *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 255–268. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.20>
- Mullin, J.P., Shriver, M., Alomar, S., Najm, I., Bulacio, J., Chauvel, P., Gonzalez-Martinez, J., 2016. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia* 57, 386–401. <https://doi.org/10.1111/epi.13298>
- Neymotin, S.A., Daniels, D.S., Caldwell, B., McDougal, R.A., Carnevale, N.T., Jas, M., Moore, C.I., Hines, M.L., Hämmäläinen, M., Jones, S.R., 2019. Human Neocortical Neurosolver (HNN): A new software tool for interpreting the cellular and network origin of human MEG/EEG data (preprint). *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1101/740597>
- Nowak, L.G., Bullier, J., 1998. Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter I. Evidence from chronaxie measurements. *Exp Brain Res* 118, 477–488.
- Nykamp, D.Q., Tranchina, D., 2000. A Population Density Approach That Facilitates Large-Scale Modeling of Neural Networks: Analysis and an Application to Orientation Tuning 32.
- Omurtag, A., Knight, B.W., Sirovich, L., 2000. On the Simulation of Large Populations of Neurons 13.
- Ostwald, D., Starke, L., 2016. Probabilistic delay differential equation modeling of event-related potentials. *NeuroImage* 136, 227–257. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.025>
- Parvizi, J., Kastner, S., 2018. Promises and limitations of human intracranial electroencephalography. *Nat. Neurosci.* 21, 474–483. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0108-2>
- Penny, W.D., Stephan, K.E., Daunizeau, J., Rosa, M.J., Friston, K.J., Schofield, T.M., Leff, A.P., 2010. Comparing Families of Dynamic Causal Models. *PLoS Comput. Biol.* 6, e1000709. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000709>

- Penny, W.D., Stephan, K.E., Mechelli, A., Friston, K.J., 2004. Comparing dynamic causal models. *NeuroImage* 22, 1157–1172. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.026>
- Pinotsis, D.A., Moran, R.J., Friston, K.J., 2012. Dynamic causal modeling with neural fields. *NeuroImage* 59, 1261–1274. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.020>
- Pinotsis, D.A., Schwarzkopf, D.S., Litvak, V., Rees, G., Barnes, G., Friston, K.J., 2013. Dynamic causal modelling of lateral interactions in the visual cortex. *NeuroImage* 66, 563–576. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.078>
- Pizzo, F., Roehri, N., Medina Villalon, S., Trébuchon, A., Chen, S., Lagarde, S., Carron, R., Gavaret, M., Giusiano, B., McGonigal, A., Bartolomei, F., Badier, J.M., Bénar, C.G., 2019. Deep brain activities can be detected with magnetoencephalography. *Nat. Commun.* 10, 971. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08665-5>
- Pothof, F., Bonini, L., Lanzilotto, M., Livi, A., Fogassi, L., Orban, G.A., Paul, O., Ruther, P., 2016. Chronic neural probe for simultaneous recording of single-unit, multi-unit, and local field potential activity from multiple brain sites. *J. Neural Eng.* 13, 046006. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/13/4/046006>
- Prime, D., Rowlands, D., O’Keefe, S., Dionisio, S., 2017. Considerations in performing and analyzing the responses of cortico-cortical evoked potentials in stereo-EEG. *Epilepsia* n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/epi.13939>
- Proix, T., Bartolomei, F., Chauvel, P., Bernard, C., Jirsa, V.K., 2014. Permittivity Coupling across Brain Regions Determines Seizure Recruitment in Partial Epilepsy. *J. Neurosci.* 34, 15009–15021. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1570-14.2014>
- Proix, T., Bartolomei, F., Guye, M., Jirsa, V.K., 2017. Individual brain structure and modelling predict seizure propagation. *Brain* 140, 641–654. <https://doi.org/10.1093/brain/awx004>
- Radivojevic, M., Jäckel, D., Altermatt, M., Müller, J., Viswam, V., Hierlemann, A., Bakkum, D.J., 2016. Electrical Identification and Selective Microstimulation of Neuronal Compartments Based on Features of Extracellular Action Potentials. *Sci. Rep.* 6, 31332. <https://doi.org/10.1038/srep31332>
- Rattay, F., 1999. The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience* 89, 335–346. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00330-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00330-3)
- Richardson, M.J.E., 2009. Dynamics of populations and networks of neurons with voltage-activated and calcium-activated currents. *Phys. Rev. E* 80, 021928. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.80.021928>
- Rigoux, L., Daunizeau, J., 2015. Dynamic causal modelling of brain–behaviour relationships. *NeuroImage* 117, 202–221. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.041>
- Risken, H., 1996. *The Fokker-Planck equation: methods of solution and applications*, 2nd ed. ed, Springer series in synergetics. Springer-Verlag, New York.
- Rubino, D., Robbins, K.A., Hatsopoulos, N.G., 2006. Propagating waves mediate information transfer in the motor cortex. *Nat. Neurosci.* 9, 1549–1557. <https://doi.org/10.1038/nn1802>
- Rutishauser, U., Ross, I.B., Mamelak, A.N., Schuman, E.M., 2010. Human memory strength is predicted by theta-frequency phase-locking of single neurons. *Nature* 464, 903–907. <https://doi.org/10.1038/nature08860>
- Sanz Leon, P., Knock, S.A., Woodman, M.M., Domide, L., Mersmann, J., McIntosh, A.R., Jirsa, V., 2013. The Virtual Brain: a simulator of primate brain network dynamics. *Front. Neuroinformatics* 7. <https://doi.org/10.3389/fninf.2013.00010>

- Sanz-Leon, P., Knock, S.A., Spiegler, A., Jirsa, V.K., 2015. Mathematical framework for large-scale brain network modeling in The Virtual Brain. *NeuroImage* 111, 385–430. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.002>
- Schevon, C.A., Trevelyan, A.J., Schroeder, C.E., Goodman, R.R., McKhann, G., Emerson, R.G., 2009. Spatial characterization of interictal high frequency oscillations in epileptic neocortex. *Brain* 132, 3047–3059. <https://doi.org/10.1093/brain/awp222>
- Selimbeyoglu, A., 2010. Electrical stimulation of the human brain: perceptual and behavioral phenomena reported in the old and new literature. *Front. Hum. Neurosci.* <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00046>
- Sherman, M.A., Lee, S., Law, R., Haegens, S., Thorn, C.A., Hämäläinen, M.S., Moore, C.I., Jones, S.R., 2016. Neural mechanisms of transient neocortical beta rhythms: Converging evidence from humans, computational modeling, monkeys, and mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113, E4885–E4894. <https://doi.org/10.1073/pnas.1604135113>
- Shin, H., Law, R., Tsutsui, S., Moore, C.I., Jones, S.R., 2017. The rate of transient beta frequency events predicts behavior across tasks and species. *eLife* 6, e29086. <https://doi.org/10.7554/eLife.29086>
- Shlens, J., 2014. Notes on Generalized Linear Models of Neurons. ArXiv14041999 Cs Q-Bio.
- Sliva, D.D., Black, C.J., Bowary, P., Agrawal, U., Santoyo, J.F., Philip, N.S., Greenberg, B.D., Moore, C.I., Jones, S.R., 2018. A Prospective Study of the Impact of Transcranial Alternating Current Stimulation on EEG Correlates of Somatosensory Perception. *Front. Psychol.* 9, 2117. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02117>
- Stephan, K.E., Kasper, L., Harrison, L.M., Daunizeau, J., den Ouden, H.E.M., Breakspear, M., Friston, K.J., 2008. Nonlinear dynamic causal models for fMRI. *NeuroImage* 42, 649–662. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.262>
- Stephan, K.E., Penny, W.D., Daunizeau, J., Moran, R.J., Friston, K.J., 2009a. Bayesian model selection for group studies. *NeuroImage* 46, 1004–1017. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.025>
- Stephan, K.E., Tittgemeyer, M., Knösche, T.R., Moran, R.J., Friston, K.J., 2009b. Tractography-based priors for dynamic causal models. *NeuroImage* 47, 1628–1638. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.096>
- Tate, M.C., Herbet, G., Moritz-Gasser, S., Tate, J.E., Duffau, H., 2014. Probabilistic map of critical functional regions of the human cerebral cortex: Broca's area revisited. *Brain* 137, 2773–2782. <https://doi.org/10.1093/brain/awu168>
- Trebaul, L., n.d. 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 216.
- Trebaul, L., Deman, P., Tuyisenge, V., Jedynek, M., Hugues, E., Rudrauf, D., Bhattacharjee, M., Tadel, F., Chanteloup-Foret, B., Saubat, C., Reyes Mejia, G.C., Adam, C., Nica, A., Pail, M., Dubeau, F., Rheims, S., Trébuchon, A., Wang, H., Liu, S., Blauwblomme, T., Garcés, M., De Palma, L., Valentin, A., Metsähonkala, E.-L., Petrescu, A.M., Landré, E., Szurhaj, W., Hirsch, E., Valton, L., Rocamora, R., Schulze-Bonhage, A., Mindruta, I., Francione, S., Maillard, L., Taussig, D., Kahane, P., David, O., 2018. Probabilistic functional tractography of the human cortex revisited. *NeuroImage* 181, 414–429. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.039>
- Trebaul, L., Rudrauf, D., Job, A.-S., Mălfia, 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>
- Truccolo, W., Donoghue, J.A., Hochberg, L.R., Eskandar, E.N., Madsen, J.R., Anderson, W.S., Brown, E.N., Halgren, E., Cash, S.S., 2011. Single-neuron dynamics in human focal epilepsy. *Nat. Neurosci.* 14, 635–641. <https://doi.org/10.1038/nn.2782>
- Tuyisenge, V., Trebaul, L., Bhattacharjee, M., Chanteloup-Forêt, B., Saubat-Guigui, C., Mîndruță, I., Rheims, S., Maillard, L., Kahane, P., Taussig, D., David, O., 2018. Automatic bad channel detection in intracranial electroencephalographic recordings using ensemble machine learning. *Clin. Neurophysiol.* 129, 548–554. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.12.013>
- 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>
- Valdes-Sosa, P.A., Sanchez-Bornot, J.M., Sotero, R.C., Iturria-Medina, Y., Aleman-Gomez, Y., Bosch-Bayard, J., Carbonell, F., Ozaki, T., 2009. Model driven EEG/fMRI fusion of brain oscillations. *Hum. Brain Mapp.* 30, 2701–2721. <https://doi.org/10.1002/hbm.20704>
- Valentin, A., 2002. Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain in vivo. *Brain* 125, 1709–1718. <https://doi.org/10.1093/brain/awf187>
- Valentin, A., Anderson, M., Alarcón, G., García Seoane, J.J., Selway, R., Binnie, C.D., Polkey, C.E., 2002. Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain in vivo. *Brain* 125, 1709–1718. <https://doi.org/10.1093/brain/awf187>
- van den Heuvel, M.P., Scholtens, L.H., Feldman Barrett, L., Hilgetag, C.C., de Reus, M.A., 2015. Bridging Cytoarchitectonics and Connectomics in Human Cerebral Cortex. *J. Neurosci.* 35, 13943–13948. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2630-15.2015>
- van den Heuvel, M.P., Yeo, B.T.T., 2017. A Spotlight on Bridging Microscale and Macroscale Human Brain Architecture. *Neuron* 93, 1248–1251. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.048>
- 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>
- van Wijk, B.C.M., Cagnan, H., Litvak, V., Kühn, A.A., Friston, K.J., 2018. Generic dynamic causal modelling: An illustrative application to Parkinson's disease. *NeuroImage* 181, 818–830. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.039>
- Varela, F., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Martinerie, J., 2001. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 229–239. <https://doi.org/10.1038/35067550>
- Vignal, J.-P., Chauvel, P., 2008. Functional localization of the cortex with depth electrodes, in: *Textbook of Epilepsy Surgery*. pp. 1068–1072.
- Vincent, M., Guiraud, D., Duffau, H., Mandonnet, E., Bonnetblanc, F., 2017. Electrophysiological brain mapping: Basics of recording evoked potentials induced by electrical stimulation and its physiological spreading in the human brain. *Clin. Neurophysiol.* 128, 1886–1890. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.07.402>

- Wendling, F., Benquet, P., Bartolomei, F., Jirsa, V., 2016. Computational models of epileptiform activity. *J. Neurosci. Methods* 260, 233–251. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.03.027>
- Wendling, F., Chauvel, P., Biraben, A., Bartolomei, F., 2010. From Intracerebral EEG Signals to Brain Connectivity: Identification of Epileptogenic Networks in Partial Epilepsy. *Front. Syst. Neurosci.* 4. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00154>
- Widmann, A., Schröger, E., Maess, B., 2015. Digital filter design for electrophysiological data – a practical approach. *J. Neurosci. Methods* 250, 34–46. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.08.002>
- Wilson, H.R., Cowan, J.D., 1972. Excitatory and Inhibitory Interactions in Localized Populations of Model Neurons. *Biophys. J.* 12, 1–24. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(72\)86068-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(72)86068-5)
- Woolrich, M.W., Stephan, K.E., 2013. Biophysical network models and the human connectome. *NeuroImage* 80, 330–338. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.059>
- Zangaladze, A., Sharan, A., Evans, J., Wyeth, D.H., Wyeth, E.G., Tracy, J.I., Chervoneva, I., Sperling, M.R., 2008. The effectiveness of low-frequency stimulation for mapping cortical function. *Epilepsia* 49, 481–487. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01307.x>
- Zhang, H., Watrous, A.J., Patel, A., Jacobs, J., 2018. Theta and Alpha Oscillations Are Traveling Waves in the Human Neocortex. *Neuron* 98, 1269–1281.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.019>