

**Titre:** Étude des pointes épileptiques intercritiques par acquisition simultanée en spectroscopie proche infrarouge et électroencéphalographie  
Title: [\[View\]](#)

**Auteur:** Alexis Machado  
Author: [\[View\]](#)

**Date:** 2010

**Type:** Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

**Référence:** Machado, A. (2010). Étude des pointes épileptiques intercritiques par acquisition simultanée en spectroscopie proche infrarouge et électroencéphalographie  
Citation: [Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie.  
<https://publications.polymtl.ca/344/>

## Document en libre accès dans PolyPublie

Open Access document in PolyPublie

**URL de PolyPublie:** <https://publications.polymtl.ca/344/>  
PolyPublie URL: [\[View\]](#)

**Directeurs de recherche:** Frédéric Lesage, & Christophe Grova  
Advisors: [\[View\]](#)

**Programme:** Génie biomédical  
Program: [\[View\]](#)

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDE DES POINTES ÉPILEPTIQUES INTERCRITIQUES PAR  
ACQUISITION SIMULTANÉE EN SPECTROSCOPIE PROCHE  
INFRAROUGE ET ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE

ALEXIS MACHADO

INSTITUT DE GENIE BIOMÉDICAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION  
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE EN SCIENCES APPLIQUÉES  
(GÉNIE BIOMÉDICAL)

AOÛT 2010

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire est intitulé:

ÉTUDE DES POINTES ÉPILEPTIQUES INTERCRITIQUES PAR ACQUISITION  
SIMULTANÉE EN SPECTROSCOPIE PROCHE INFRAROUGE ET  
ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE

Présenté par : MACHADO Alexis

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M.BERTRAND Michel, Ph.D., président

M.LESAGE Frédéric, Ph.D., membre et directeur de recherche

M.GROVA Christophe, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M.GOTMAN Jean, Ph.D., membre

## DÉDICACE

*Je dédie ce mémoire à mes parents qui m'ont toujours encouragé.*

## REMERCIEMENTS

Ce travail de maîtrise a été effectué au Laboratoire d'Imagerie Optique Moléculaire (LIOM) de l'école Polytechnique de Montréal et dirigé par le professeur **Frédéric Lesage** que je tiens à remercier. Grâce à ses nombreux conseils et encouragements il a su me superviser tout le long de ce projet. Je le remercie pour m'avoir fait confiance et donné l'opportunité de travailler avec de nombreux chercheurs et étudiants en neuroscience cognitive lors de mon arrivée au laboratoire. Je remercie donc par la même occasion **Karima Kahlaoui** et son étudiante **Catrine Demers** ainsi que le professeur **Pierre Jolicoeur** et son étudiant **Patrik Pluchino**.

Je tiens ensuite à remercier mon codirecteur de maîtrise le professeur **Christophe Grova** travaillant au Biomedical Engineering Department de l'université McGill. C'est lui qui m'a encadré et dirigé lors de ce projet de maîtrise. En plus de m'avoir sensibilisé à la problématique clinique qu'est l'épilepsie en m'ayant permis d'assister à de nombreuses réunions et conférences cliniques, j'ai développé à son contact de nombreuses qualités scientifiques grâce à un suivi permanent, ses nombreuses corrections et tous ses conseils. Je tiens par la même occasion à remercier toute l'équipe du professeur **Jean Gotman** du Montréal Neurological Institute pour m'avoir accueilli à leurs très intéressantes réunions de laboratoire, m'avoir accompagné lors de la conférence de l'American Epilepsy Society à Boston et pour m'avoir fait partager leur grande expertise.

Je tiens à remercier tout particulièrement **Jean-Marc Lina** professeur à l'École de Technologie Supérieure et qui fut mon second codirecteur. J'ai particulièrement apprécié sa pédagogie d'enseignement ainsi que son expertise mathématique. Il m'a beaucoup aidé lors de ce projet.

Je tiens à remercier toute l'équipe de l'hôpital Sainte Justine avec laquelle nous avons collaboré, en particulier le professeur **Maryse Lassonde** qui est directrice du Centre de recherche, le neurologue **Dang Khoa Nguyen** et l'ingénierie **Julie Tremblay**. Je les remercie de m'avoir laissé analyser les données EEG/SPIR acquises dans leur centre.

J'adresse mes remerciements à la technicienne EEG du Montréal Neurological Institute **Chantal Mesnard** qui m'a formé à la pose des électrodes EEG, au professeur de l'UQAM **André Achim** qui m'a apporté beaucoup d'idées lors de la réalisation des casques EEG/SPIR. Je

remercie aussi **Yann Potiez**, **Anne-Sophie Dubarry** ainsi que **Mathieu Desrosiers** pour leurs aides diverses lors des acquisitions SPIR. Je remercie aussi **Pierre Bellec** pour m'avoir fourni l'environnement de simulation PSOM.

Je remercie **toute l'équipe du LIOM**. J'ai vécu avec eux de très bon moments et ils m'ont beaucoup apporté autant personnellement et culturellement que scientifiquement. Je les remercie pour avoir bien voulu participer à de nombreuses expériences et pour avoir toujours su m'apporter l'aide nécessaire. Je les remercie pour leur bonne humeur et leur entrain qui ont rendu ces années d'étude passée en leur compagnie très agréables.

J'adresse enfin mes remerciements à ma chérie **Alexandra Anouchka Létourneau** qui a su me supporter et faire face à de nombreux moments de solitude tout au long de ma période de rédaction. Je lui dédie une partie de ce travail.

## RÉSUMÉ

L'épilepsie affecte entre 0,5 et 1 % de la population Canadienne et chez environ 30% des patients épileptiques les crises sont réfractaires aux traitements pharmacologiques. Une chirurgie de la zone épileptogène peut alors être envisagée à condition que l'intervention n'entraîne pas de pertes fonctionnelles sévères. Durant l'évaluation préchirurgicale, des techniques d'imagerie non-invasives sont utilisées pour localiser le foyer épileptogène responsable de la génération des crises. Elles sont aussi utilisées pour localiser les zones cérébrales générant des décharges épileptiques intercritiques (DEIs) se manifestant généralement sans symptômes cliniques. L'électroencéphalographie (EEG) est l'examen de référence pour identifier ces événements électrophysiologiques anormaux. Les DEIs ont une valeur localisatrice car ils sont impliqués dans les réseaux de propagation des crises épileptiques. La spectroscopie proche infrarouge (SPIR) est une technique d'imagerie optique diffuse sensible aux variations corticales d'oxygénéation microvasculaire. Elle possède une très bonne résolution temporelle et contrairement à l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf), elle est sensible à la fois aux changements de concentrations en oxyhémoglobine et en désoxyhémoglobine. L'acquisition simultanée EEG/SPIR apparaît donc comme une technique complémentaire aux acquisitions simultanées EEG/IRMf afin de caractériser le couplage entre décharge électrique épileptique et réponse hémodynamique associée. L'objectif de ce projet est donc de mettre en place l'environnement technique et méthodologique nécessaire afin de démontrer la pertinence clinique de cette nouvelle modalité dans le contexte de la prise en charge préchirurgicale des épilepsies réfractaires. La première partie du projet est ainsi consacrée au développement d'un casque permettant une mise en place rapide et sécuritaire des électrodes EEG et des optodes SPIR; la seconde partie à la validation de méthodes d'analyse. Mon travail de maîtrise a en effet consisté à étudier et à comparer le comportement de deux algorithmes de détection basés sur des modèles linéaires généralisés afin de différencier la réponse hémodynamique corrélée à l'activité épileptique du bruit de fond physiologique. En effet en SPIR les nuisances physiologique sont différentes de celle rencontrées en IRMf. Ces deux méthodes ont été évaluées dans un environnement simulant des paradigmes rencontrés chez des patients épileptiques. Quelques analyses sur données réelles ont aussi été réalisées.

## ABSTRACT

Epilepsy is a neurological disorder that affects 0.5 to 1% of Canadians. Treatment implies long-term drug therapy, to which approximately 30% of patients do not respond. For these patients surgery may be considered. The goal of surgery is the resection of brain tissue that contributes to generate seizures, without causing functional loss. During pre-surgical evaluation, multimodal non-invasive imaging is performed to localize brain areas involved during the generation of seizures, i.e., the epileptic focus, but also other areas generating epileptic discharges with no clinical manifestations, the Interictal Epileptiform Discharges (IEDs). IEDs are transient abnormal waveforms characteristic of the epilepsy of each patient one can measure using scalp Electroencephalogram (EEG). Functional Near infrared spectroscopy (NIRS) acquired simultaneously with EEG is a new promising technique to study hemodynamic responses at the time of epileptic activity. NIRS can monitor local fluctuations of deoxy and oxy haemoglobin concentrations within 1cm of cortex depth and with excellent temporal resolution. NIRS is therefore the ideal complement to simultaneous EEG/ functional magnetic resonance (fMRI) imaging technique. In order to characterize brain areas involved in the generation of seizures and IEDs, this project aims at setting a complete environment for data acquisition and analysis of simultaneous EEG/NIRS data. Our objective is to demonstrate the clinical relevance of this technique during the presurgical evaluation of epileptic patients. The first step of this project will consist in the development of a cap enabling a quick and safe positioning of NIRS optodes and EEG electrode. The second step will consist to validate two detection methods of the hemodynamic response. These methods are based on the general linear model but differ from the ones used in fMRI analysis, as they need to take into account the specificities of large physiological fluctuations observed in NIRS data. They will be evaluated in an environment mimicking the occurrence of epileptic activity. Some analysis on real data has also been done.

## TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS .....	IV
RÉSUMÉ.....	VI
ABSTRACT .....	VII
TABLE DES MATIÈRES .....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES FIGURES .....	XII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	XVI
LISTE DES ANNEXES.....	XIX
INTRODUCTION.....	1
Chapitre 1 CONTEXTE DE L’ÉTUDE.....	6
1.1 L’épilepsie .....	6
1.2 Évaluation préchirurgicale des épilepsies réfractaires. ....	8
1.2.1 Techniques d’exploration non invasives.....	9
1.2.2 Enregistrements invasifs et chirurgie de l’épilepsie.....	12
1.3 Électroencéphalographie. ....	15
1.3.1 Notions d’electrophysiologie. ....	15
1.3.2 EEG clinique normal.....	16
1.3.3 Décharges épileptiformes.....	17
1.4 Imagerie optique diffuse.....	20
1.4.1 Notions sur le couplage neurovasculaire.....	20
1.4.2 La spectroscopie proche infrarouge à intensité continue .....	22
1.4.3 Application de la SPIR à l’épilepsie .....	26

Chapitre 2 MISE EN PLACE D'UN ENVIRONNEMENT D'ACQUISITION EEG/SPIR . 29	
2.1    Instrumentation : .....	29
2.2    Développement d'un casque permettant l'acquisition simultanée de la SPIR et de l'EEG .....	31
Chapitre 3 DÉTECTION DE LA RÉPONSE HÉMODYNAMIQUE : MÉTHODOLOGIE D'ANALYSE .....	38
3.1    Modèle linéaire.....	38
3.2    Marquage EEG et définition du paradigme épileptique.....	40
3.3    Modèle Linéaire Généralisé (GLM) et inférence statistique.....	41
3.4    Nuisances .....	42
3.5    Méthode 1 : Modèle Linéaire Généralisé Bayésien (BGLM) .....	44
3.6    Méthode 2 : Modèle linéaire généralisé dans le domaine des ondelettes (WLS) .....	44
3.7    Mise en place d'un environnement de simulation et application sur données réelles....	46
Chapitre 4 ARTICLE 1: DETECTION OF HEMODYNAMIC RESPONSES TO EPILEPTIC ACTIVITY USING SIMULTANEOUS ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHY (EEG) / NEAR INFRA RED SPECTROSCOPY (NIRS) ACQUISITIONS.....	48
4.1    ABSTRACT .....	49
4.2    INTRODUCTION.....	50
4.3    METHODS.....	54
4.3.1    Detection methods.....	54
4.3.2    Realistic simulation of NIRS signals .....	57
4.3.3    Validation and evaluation of performance .....	59
4.3.4    Validation parameters .....	61
4.3.5    Detection of NIRS hemodynamic response related to IEDs: Illustration on clinical data .....	63

4.4	RESULTS.....	65
4.4.1	Evaluation using simulated data.....	65
4.5	NIRS detection of hemodynamic response: illustration on clinical data. ....	74
4.6	DISCUSSION .....	77
4.7	CONCLUSION .....	81
Chapitre 5	DISCUSSION GÉNÉRALE .....	82
Chapitre 6	CONCLUSION .....	87
BIBLIOGRAPHIE .....	88	
ANNEXES .....	102	

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1-1 : Propriétés optiques des tissus cérébraux à 800nm tiré de (Fukui et al. 2003) .....23

## LISTE DES FIGURES

Figure 1-1 : A) Épilepsie du lobe temporal : hypométabolisme intercritique (FDG–TEP) qui affecte la face interne du lobe temporal chez un patient atteint d'une sclérose hippocampique gauche. Image tirée de (Semah 2007). B) Hyperperfusion critique du lobe temporal médial vu par TEMP chez un patient atteint d'une sclérose temporelle droite. Image tirée de (Panigrahi et al. 2008) .....	10
Figure 1-2: A) ECoG : Mise en place d'une grille d'électrodes sur le cortex cérébral, image tirée de (Rosenfeld 2002). B) SEEG : Image IRM pondérée en T1 d'électrodes profondes implantées de manière stéréotaxique, les électrodes de diamètre 0.8mm induisent un artefact IRM assez large, image tirée de (Luders 2008) figure 104.5.....	13
Figure 1-3 : Mesures du système International 10-20 %. Image tirée de (Malmivuo & Plomsey 1995).....	15
Figure 1-4 : Rythmes EEG normaux image adaptée de (Malmivuo & Plomsey 1995).....	17
Figure 1-5 : Exemple de pointes, de polypointes et d'ondes à front raide. Images adaptées de (Niedermeyer & Lopes) chapitre 13.....	18
Figure 1-6 : Décharges thêta 7 Hz temporales droites chez un patient avec épilepsie partielle temporaire. Tirée de Tatum 2007, figure 4.11 .....	19
Figure 1-7 : Couplage neurovasculaire : phénomène d'activation suite à une tache de mouvement des doigts de 2 s mesurée en IRMf/SPIR. On observe l'augmentation du signal BOLD et de la concentration de HbO <sub>2</sub> et la diminution de la concentration de HbR. Courbes tirées de (Boas et al. 2004) .....	22
Figure 1-8 : A : Exemple de la distribution des optodes sur le scalp, les 4 optodes sur la ligne médiane sont des sources (chaque source émet en continu de la lumière à 690nm et 830nm par l'intermédiaire de deux fibres optiques), les autres optodes sont des détecteurs B : Principe de la spectroscopie proche infrarouge.....	23
Figure 1-9 : Spectre d'absorption de HbO <sub>2</sub> , HbR, H <sub>2</sub> O et des lipides. Le spectre est tracé pour des valeurs typiques de concentration dans les tissus (75% d'eau, 15% lipides, 40µM de HbO <sub>2</sub> et HbR). Image tirée de (Heiskala 2009) .....	24

Figure 2-1. Gauche : Salle d'acquisition optique du CRIUGM ; Droite : Imageur Techen® CW5. On retrouve les APD dans les rangées supérieures et les diodes laser dans les rangées inférieures.....	30
Figure 2-2 : Diagramme de fonctionnement du système CW5 (32 sources laser et 32 détecteurs) tiré de (Franceschini et al. 2006).....	31
Figure 2-3. A) Fibre optique utilisée pour collecter la lumière B) Principe du montage EEG/SPIR. Les fibres optiques sont insérées dans les électrodes EEG et maintenues par un grillage plastique et du velcro.....	32
Figure 2-4. Mise en place des électrodes EEG. De gauche à droite : Prise des mesures selon le système 10-20%; Nettoyage de la peau avec une solution légèrement abrasive; Disposition des électrodes et du gel de couplage légèrement adhésif; Application de compresses pour éviter de répendre le gel de couplage.....	33
Figure 2-5. Prototype de casque SPIR. De gauche à droite : Fibres optiques utilisées et fournies par le constructeur du Techen® CW5; Système de maintien des optodes grâce à des cylindres plastiques et un système à encoche; Aspect général du casque. ....	34
Figure 2-6 : Montage EEG/SPIR réalisé dans le cadre d'une tâche motrice du mouvement de l'index. EEG : 27 électrodes EEG disposées suivant le système 10-20 %. SPIR : 2 sources (en rouge) et 6 détecteurs (en vert) dans la région du cortex moteur.....	35
Figure 2-7 : Gauche : Schématisation du porte-optode disposé au niveau du cortex moteur gauche; Droite : Résultats de la tâche de mouvement de l'index droit chez le sujet 1 après filtrage et moyennage En rouge $\Delta[HbO_2]$ , bleu $\Delta[HbR]$ . Les barres verticales représentent l'erreur standard. Se servir du code de couleur pour la correspondance des paires.....	36
Figure 3-1 : Modèle linéaire. Une pointe épileptique est modélisée comme une impulsion unitaire générant une réponse hémodynamique canonique (SPM). .....	39
Figure 3-2 : Identification des événements épileptiques intercritiques ou critiques .....	40
Figure 3-3 : Modèle de réponses hémodynamiques pour un paradigme épileptique défini à partir de crises subcliniques (haut) ou pour un paradigme composé de pointes épileptiques (bas).41	

Figure 3-4 : A : Signal de variation de densité optique et signaux physiologiques de respiration et de pression sanguine. On peut voir une forte corrélation entre le signal d'intérêt et les nuisances physiologiques. B : Spectre fréquentiel d'un signal optique image tirée de Coyle et al. 2004 .....	43
Figure 4-1 : Simulation of realistic NIRS epileptic data. Top: simulated paradigm of 2 electrographic seizures of 20 s and of 50 spikes. Bottom: Simulated evoked response at a SNR of -15 dB for the spike paradigm (green) and the seizure paradigm (red). Blue: Simulated signal after the simulated hemodynamic responses (here seizure + spike) are added to a $\Delta[\text{HbO}_2]$ baseline.....	59
Figure 4-2 : Distribution of the relative errors and the t values at different SNR for BGLM and WLS ( $\Delta[\text{HbO}_2]$ , $N_s=50$ ). (Left) whisker plots representing distribution of $RE_{i,b}$ as a function of simulated SNR. Dotted lines represent +/- 100%. (Right) whisker plots of the distribution of $ t_i $ . Dotted line represents a statistical threshold $Tr=3.17$ .....	65
Figure 4-3 : Sensitivity and specificity of BGLM and WLS at different SNR. ROC curves of BGLM and WLS with data simulated at -35 dB and -15dB ( $\Delta[\text{HbO}_2]$ , $N_s=50$ ).....	67
Figure 4-4 : Model order selection: Histograms of $f_{max}$ (right column) and $f_{Jo}$ (left column) minimizing the model order selection criterion BIC for $\Delta[\text{HbO}_2]$ (red) and $\Delta[\text{HbR}]$ (blue). Results are presented when spikes are simulated $N_s= 50$ (top) and when 2 seizures (bottom) are simulated, $corr=0.1$ .....	68
Figure 4-5 : Distribution of the relative errors and the t values for different correlation threshold ( $\Delta[\text{HbO}_2]$ ). (Top) Distribution of $RE_{i,b}$ and $ t_{i,b} $ for spike condition ( $N_s=50$ ) and (Bottom) seizures condition (2 seizures of 20 s) as a function of the correlation threshold.....	70
Figure 4-6 : Estimation of the simulated response for 2 seizures and physiological drifts with BGLM and WLS when $corr=0.4$ : (Top) detection using BGLM (Bottom) detection using WLS. ....	71
Figure 4-7 : Distribution of the relative errors and the t values when some spike events are misspecified ( $\Delta[\text{HbO}_2]$ ), $N_s=50$ ). Distribution of $RE_{i,b}$ (left) and $ t_{i,b} $ (right) as a function of the percentage of misspecified events.....	72

Figure 4-8 : Distribution of the relative errors and the t values when study paradigm is shifted contrary to the simulated one ( $\text{HbO}_2$ ,  $N_s=50$ ). Distribution of  $\text{RE}_{i,b}$  (left) and  $|t_{i,b}|$  (right) as a function of the misspecification of the HRF peaking time. The SPM canonical HRF used to simulate hemodynamic response peaks at +6s.....73

Figure 4-9 : Patient 1 with frontal lobe epilepsy: NIRS results of activation detection to interictal events (461 frontal bilateral spikes marked during a run of 15 min) using WLS (a) and BGLM (b) for  $\Delta[\text{HbO}_2]$  (Top raw) and  $\Delta[\text{HbR}]$  (Bottom raw). Each source/detector pair is represented by a cylinder, the color being the t-value of the estimation. (c) BOLD activation, results from an EEG/fMRI study (Gallagher et al. 2008). .....76

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

APD	Photodiode à avalanche
BGLM	Bayesian General Linear Model, Modèle Linéaire Généralisé Bayésien
CRIUGM	Centre de Recherche de l’Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal
CMRO <sub>2</sub>	Cerebral Metabolic Rate in dioxygen [ml O <sub>2</sub> .min <sup>-1</sup> .100g <sup>-1</sup> ]
CMRGlu	Cerebral Metabolic rate in Glucose [mg.min <sup>-1</sup> .100g <sup>-1</sup> ]
CPS	Complex Partial Seizures, crises partielles complexes
CW	Continuous Wave, intensité continue
BOLD	Blood Oxygen Level Dependant
DEIs	Décharges Épileptiques Intercritiques
DPF	Differential Path length Factor
EcoG	ElectrocorticoGraphie
EEG	ÉlectroEncéphaloGraphie ou ÉlectroEncéphaloGramme ( suivant le contexte)
fMRI	functional Magnetic Resonance imaging
FWHM	Full Width at Half Maximum
GLM	General Linear Model, Modèle Linéaire Généralisé
Hb	Hémoglobine
HbO <sub>2</sub>	Oxyhémoglobine
HbR	Désoxyhémoglobine ou hémoglobine Réduite
HRF	Hemodynamic Response Function
IEDs	Interictal Epileptiform Discharges
IFSECN	International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology
i.i.d	indépendant et identiquement distribué

IOD	Imagerie Optique Diffuse
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMF	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
mBf	mouvement Brownien fractionnaire
LIOM	Laboratoire d'Imagerie Optique Moléculaire
MEG	MagnétoEncéphaloGraphie
NIRS	Near Infrared Spectroscopy
OEF	Oxygen Extraction Fraction, fraction extraite de dioxygène [sans unités]
PA	Potentiel d'action
PE	Potentiel évoqué
rCBF	regional Cerebral Blood Flow, débit sanguin cérébral régional [ml de sang.min <sup>-1</sup> .100 g <sup>-1</sup> ])
rCBV	regional Cerebral Blood Volume, Volume sanguin cérébral régional [ml de sang.100 g <sup>-1</sup> ])
RCPS	Rapidly generalized Complex Partial Seizures
RTE	Radiative Transfer Equation, équation de transfert radiatif
SEEG	Stéréo-ÉlectroEncéphaloGraphie
SNR	Signal to Noise ratio, Rapport Signal sur Bruit
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPIR	Spectroscopie Proche Infrarouge
<sup>99</sup> Tc	Technétium 99m
TEMP	Tomographie par Émission MonoPhotonique
TEP	Tomographie par Émission de Positrons
TOD	Tomographie Optique Diffuse
VEEG	Video-ÉlectroEncéphaloGraphie

WHO	World Health Organization
WLS	Wavelet generalized Least Square
ZE	Zone Épileptogène
ZL	Zone Lésionnelle
ZI	Zone Irritative

## **NOTATIONS**

$\Delta$	Variation
[HbO <sub>2</sub> ]	concentration en HbO <sub>2</sub>
[HbR]	concentration en HbR
$\mu_a$	Coefficient d'absorption en cm <sup>-1</sup>
$\mu_s$	Coefficient de diffusion en cm <sup>-1</sup>
$\mu_s'$	Coefficient de diffusion réduit ou isotrope en cm <sup>-1</sup>
$W$	Transformée en ondelette dyadique

**LISTE DES ANNEXES**

ANNEXE 1 : Optique des milieux biologiques.	102
ANNEXE 2 : Loi de Beer Lambert Modifiée.	107
ANNEXE 3 : Dérivation des estimateurs du BGLM dans un cadre Bayésien.	110
ANNEXE 4 : Dérivation des estimateurs du WLS.	113

## INTRODUCTION

L'épilepsie est une condition neurologique pendant longtemps stigmatisée et dont les crises chroniques sont le symptôme d'une hyperexcitabilité et d'une hypersynchronie neuronale anormale. Il existe différentes formes de crises et de syndromes épileptiques. Les avancées en instrumentation médicale et en particulier le développement de l'électroencéphalographie (EEG) au début du XX siècle, ont permis de mieux comprendre et définir l'épilepsie.

L'épilepsie concerne entre 0,5-1% de la population Canadienne. Chez environ 30 % des patients, les crises épileptiques ne peuvent être contrôlées avec un traitement pharmacologique et une chirurgie du cortex peut être envisagée. Cette intervention, qui s'applique avant tout aux épilepsies partielles à foyer unique, a pour objectif de diminuer ou de stopper la fréquence des crises enlevant ou en déconnectant le foyer dit épileptogène. Dans le cadre de l'évaluation préchirurgicale, toutes les informations relatives à la localisation du foyer épileptogène ainsi qu'aux modes de propagation des crises deviennent alors cruciales pour définir la zone minimale du cortex à reséquer. On veut en effet s'assurer de préserver les capacités fonctionnelles et cognitives du patient traité. Les enregistrements EEG intracrâniens restent la technique affichant la meilleure sensibilité et spécificité en termes de localisation spatiale. Ils présentent toutefois l'inconvénient d'être invasifs. De plus la couverture spatiale de ce type de mesures reste assez limitée. Les centres spécialisés disposent aujourd'hui d'un large éventail de modalités non invasives pour aider à inférer sur la localisation du foyer épileptogène. Ces méthodes permettent ainsi soit de limiter le recourt à la méthode invasive, soit d'aider à l'implantation des électrodes intracrâniennes.

Chez un individu épileptique la période séparant l'occurrence des crises est appelée phase intercritique. Durant cette phase le tracé EEG peut montrer des événements paroxystiques anormaux appelés Décharges Épileptiques Intercritiques (DEIs) se présentant sous forme de pointes épileptiques. La présence de ces décharges en dehors des périodes de crises peut impliquer des réseaux neuronaux similaires à ceux recrutés lors des crises. L'exploration de ces événements en imagerie est de plus facilitée du fait qu'ils sont générés spontanément par le cerveau sans manifestations cliniques. Comprendre les mécanismes et identifier les régions permettant la génération et la propagation de ces DEIs constitue donc un intérêt diagnostique primordial dans la compréhension des désordres épileptiques. Dans cette optique de plus en plus

d'études couplant l'EEG et l'Imagerie de Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) (principalement en phase intercritique) sont menées lors du bilan préchirurgical. Elles montrent généralement qu'une réponse hémodynamique plus ou moins localisée peut être corrélée aux DEIs.

La Spectroscopie Proche Infrarouge (SPIR) à mesure d'intensité continue, mieux connu sous sa terminologie anglaise Continuous wave (CW), est une technique basée sur l'absorption et la diffusion de la lumière dans les tissus biologiques. Elle permet de mesurer et de topographier les changements hémodynamiques (oxygénéation tissulaire, volume sanguin cérébral) à l'aide de sources et de détecteurs lumineux, appelés optodes et disposés à la surface du scalp. Lors de sa propagation dans les tissus, la lumière proche infrarouge (650-900nm) est en effet principalement absorbée par l'oxyhémoglobine ( $\text{HbO}_2$ ), forme oxygénée de l'hémoglobine, ainsi que par sa forme désoxygénée ou « réduite » notée HbR. On peut en mesurant les variations d'intensité lumineuse à la traversée de la tête, calculer les changements de concentration en  $\text{HbO}_2$  et HbR qui se sont produits suite à une activation neuronale dans le tissu illuminé. Bien que le principal défaut de la SPIR soit sa résolution spatiale (de l'ordre du cm), c'est une technique facile à mettre en œuvre et présentant une très bonne résolution temporelle (de l'ordre de la ms). Elle est donc utilisée depuis plus d'une vingtaine d'années par de multiples centres de recherche pour évaluer la réponse hémodynamique de divers processus neurocognitifs ou neurosensoriels. Alors que la condition pathologique qu'est l'épilepsie reste encore mal comprise, la SPIR se positionne, lors du bilan préchirurgical de patients à épilepsies pharmaco résistantes, comme une technique non invasive prometteuse et complémentaire en particulier à l'IRMf. Ainsi, de manière similaire à la technique EEG/IRMf, la SPIR peut être couplée à l'EEG de façon à évaluer la réponse hémodynamique associée aux DEIs.

L'objectif de ce projet est donc de mettre en place l'environnement technique et méthodologique nécessaire afin de démontrer la pertinence clinique de l'EEG/SPIR. Il n'existe cependant pas encore de solutions commerciales permettant l'acquisition simultanée de l'EEG et de la SPIR. La première partie du projet est donc consacrée au développement d'un casque artisanal permettant une mise en place rapide et sécuritaire des électrodes EEG et des optodes SPIR. La seconde partie du projet est dédiée à la validation de méthodes d'analyse. La stratégie envisagée pour détecter la réponse hémodynamique se décrit comme il suit. Après l'acquisition simultanée EEG/SPIR en période intercritique d'un patient, l'EEG est examiné par un

épileptologue responsable de marquer les DEIs survenus pendant l'acquisition. Des analyses statistiques basées sur des modèles linéaires généralisés (GLM) sont ensuite réalisées par rapport aux temps d'occurrence de ces événements. En SPIR de nombreuses méthodes d'analyse statistique du signal sont dérivées de techniques développées pour analyser le signal mesuré en IRMf. Ces méthodes ont toutefois été adaptées pour tenir compte du bruit physiologique et instrumental présent dans les données optiques. En effet à cause de sa résolution temporelle et du fait que le volume illuminé est assez peu localisé, le signal acquis en SPIR contient une importante contribution physiologique intra et extra cérébrale qu'il est nécessaire de modéliser adéquatement. Ce travail porte sur l'étude de deux algorithmes de détection capables de différencier la réponse d'intérêt du bruit de fond physiologique. Ces deux méthodes seront évaluées dans un environnement simulant des paradigmes rencontrés chez des patients épileptiques. En effet, lors d'études neurocognitives classiques, un paradigme expérimental peut être défini de façon à maximiser la probabilité de détection de la réponse hémodynamique. Ceci ne peut être contrôlé dans le contexte clinique présent car l'occurrence des DEIs est variable et aléatoire. Il est aussi important d'envisager les conséquences que peuvent avoir des erreurs de modélisation. Des erreurs de marquage du tracé EEG sont par exemple à envisager (pointes de trop faible amplitude, artéfacts).

Pour résumer, l'objectif à long terme de cette étude est l'acquisition EEG/SPIR de patients épileptiques dans un cadre clinique lié à l'évaluation préchirurgicale Pour cela un environnement d'acquisition et méthodologique doit être mis en place.

La principale hypothèse de recherche est :

L'acquisition simultanée EEG/SPIR est une technique complémentaire aux acquisitions simultanées EEG/IRMf afin de caractériser le couplage entre décharge électrique épileptique et réponse hémodynamique associée.

Les objectifs qui ont été fixés sont :

**Objectif 1 :** Mettre en place un environnement d'acquisition simultanée EEG/SPIR permettant d'assurer la sécurité et le confort du patient.

**Objectif 2 :** Définir une méthodologie d’analyse. Valider l’utilisation de 2 algorithmes de détection développés pour analyser le signal SPIR dans le contexte lié à l’étude des pointes intercritiques.

**Objectif 3 :** Appliquer les méthodes d’analyses sur des données réelles. Faire des acquisitions EEG/SPIR sur des sujets épileptiques.

**Présentations par affiches:**

**A. Machado, F. Lesage, J. Lina and C. Grova** Detection of hemodynamic responses to epileptic activity using EEG/NIRS simultaneous acquisitions, American Epilepsy Society December 4-8 2009.

**Articles Scientifiques :**

**A. Machado, J.M. Lina, J. Tremblay, M. Lassonde, D.K. Nguyen, F. Lesage, C. Grova,** Detection of hemodynamic responses to epileptic activity using simultaneous Electro-EncephaloGraphy (EEG) / Near Infra Red Spectroscopy (NIRS) acquisitions, Manuscript submitted to Neuroimage, July 9th 2010

**Résumés / Notes publiées**

Kahlaoui, K., Demers, C., **Machado, A.**, Lesage, F., Ska B, Joanette, Y. (2008). Effects of education on hemispheric dynamics of semantic processing in the aging brain: a Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) study. Abstracts of the 46th meeting of the Academy of Aphasia, Turku (Finland), October 19-21 2008. Cederom, #49.

Ce travail introduira tout d'abord le contexte général de l'étude. C'est-à-dire les problématiques liées à la localisation de foyer épileptogène lors de l'évaluation préchirurgicale des patients épileptiques, la description des événements intercritiques enregistrés en EEG, et enfin les principes de la SPIR. La seconde partie présentera les multiples essais que nous avons réalisés pour tenter de développer un prototype de casque EEG/SPIR. Le chapitre 3 présentera la méthodologie d'acquisition et d'analyse des signaux en EEG/SPIR. Les résultats des travaux de simulation et les résultats d'analyse sur un sujet épileptique seront présentés dans un article scientifique au chapitre 4. Nous terminerons par une discussion générale en reprenant les objectifs définis un à un.

## Chapitre 1 CONTEXTE DE L'ÉTUDE

### 1.1 L'épilepsie.

L'épilepsie est une condition neurologique chronique qui affecte le système nerveux et prédispose à avoir des crises. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO 2009) elle touche entre 0.4 et 1 % de la population mondiale de tout âge. Son incidence annuelle dans les pays développés est estimée entre 40 et 70 nouveaux cas sur 100000 personnes et presque le double dans les pays en voie de développement. Bien que le risque de mortalité lié à l'épilepsie soit faible, elle reste une affection qui peut s'avérer très contraignante. Une personne épileptique doit en effet modifier ses habitudes de vie, elle est soumise à l'interdiction d'exercer certaines activités et professions. Par ailleurs une crise peut être un événement spectaculaire et choquant. Les répercussions psychosociales peuvent donc être assez importantes.

Une crise épileptique peut être définie (Fisher et al. 2005) comme une altération du comportement dû à des changements temporaires de fonctionnement du cerveau et plus particulièrement du cortex cérébral. Elle est engendrée par une activation neuronale anormale, excessive et hypersynchrone. C'est un événement paroxystique (début et fin brutaux), qui ne présente pas en général de facteurs déclenchants particuliers (bien que des facteurs facilitants puissent exister). Elle dure généralement moins de 5 minutes. L'état de crise est appelé « **phase critique** », elle peut être précédée par une phase prodromique appelée « **aura** ». La phase critique est suivie d'une « **phase post-critique** » correspondant au retour du sujet vers un état normal qui peut durer de quelques minutes à plusieurs heures. La période qui sépare l'occurrence de deux crises est appelée « **phase intercritique** »

Les processus altérant la structure ou la fonction des neurones peuvent prédisposer à l'épilepsie. D'après les chiffres donnés (Baldy-Moulinier 1997), les causes sont dites « **idiopathiques** » c'est à dire liées à une cause génétique dans environ 20 % des épilepsies. Les causes sont « **symptomatiques** » dans 40 % des cas et peuvent relever d'une malformation ou d'une lésion cérébrale, d'une infection, de la présence de tumeurs et de problèmes vasculaires ou métaboliques. Lorsque l'on suppose qu'une cause organique existe, mais qu'on ne peut pas la mettre en évidence on parle alors de cause « **cryptogénique** » (40% des épilepsies).

Il existe plusieurs types de crises et de syndromes épileptiques, le lecteur est invité à consulter la revue de (Chabolla 2002) pour plus d'informations. La classification proposée en 1989 par la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE 1989) distingue deux groupes de crises:

- ✓ Lorsque la crise s'étend d'emblée aux deux hémisphères cérébraux, elle est dite « **généralisée** ». La perte de conscience est l'expression clinique commune à ce type de crise. La plus commune est la crise tonique-clonique convulsive. L'origine exacte de ces crises reste incertaine (implication des zones corticales et sous corticales).
- ✓ Lorsque la décharge électrique excessive apparaît initialement dans une partie limitée du cortex, la crise est dite « **partielle** » (représentatif d'un peu plus de 50 % des cas d'épilepsies). La décharge hypersynchrone responsable de la crise se propage cependant généralement à plusieurs régions du cerveau et on note ainsi plus d'un signe clinique comme des troubles moteurs (convulsions localisées à un membre), sensoriels (hallucinations des sens) et végétatifs. Dans le cas de crises dites « **partielles complexes** » une altération de la conscience et des automatismes peuvent survenir. Lorsque la crise partielle se propage à l'ensemble du cerveau on parle alors de « **crise secondairement généralisée** ».

Le diagnostic de l'épilepsie repose avant tout sur l'interrogatoire détaillé du patient ou de son entourage. L'épileptologue cherche à connaître le contexte d'apparition des crises et les manifestations associées. Des examens EEG sont généralement prescrits. En effet, l'EEG joue un rôle important dans le diagnostic de l'épilepsie, dans la classification du type de crise, du syndrome épileptique et dans la détermination de la zone du cerveau où les crises trouvent leur origine (Smith 2005). Certaines anomalies transitoires et paroxystiques appelées Décharges Épileptiques Intercritiques (DEIs) peuvent apparaître sur l'EEG (voir section sur l'EEG et la [Figure 1-5](#) ). La présence de ces décharges neuronales en dehors des crises peut impliquer des réseaux neuronaux similaires à ceux recrutés lors des crises. Comprendre les mécanismes et identifier les régions permettant la génération et la propagation de ces décharges intercritiques constitue donc un intérêt diagnostique primordial (Pillai et al. 2006) dans la compréhension des désordres épileptiques.

Dans le cas des épilepsies avérées, les médicaments anti-épileptiques sont utilisés en mono ou polythérapie. Leur action est symptomatique, ils agissent de manière à diminuer l'excitabilité neuronale en agissant à différents niveaux. Trois principaux mécanismes décrits

dans (Kwan et al. 2001) sont mis en jeu: la modulation des canaux ioniques membranaires ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) voltages dépendants, l'augmentation de l'activité inhibitrice de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique et l'inhibition de l'activité excitatrice glutamatergique.

## 1.2 Évaluation préchirurgicale des épilepsies réfractaires.

Chez 20-30% des patients atteints d'épilepsie, les crises sont réfractaires aux traitements pharmacologiques et une chirurgie du cortex cérébral peut être envisagée. C'est une opération qui a pour but la réduction ou le contrôle des crises en enlevant ou en déconnectant le foyer épileptogène. En épileptologie on distingue trois zones cérébrales (Luders et al. 2006): « **la zone lésionnelle (ZL)** », « **la zone irritative (ZI)** » et la « **zone épileptogène (ZE)** ». La première caractérise une altération morphologique ou métabolique du tissu nerveux. La seconde désigne le territoire des activités EEG intercritiques qui ne s'accompagnent pas de crises, enfin la ZE est la zone du cortex dont l'implication est indispensable à la génération des crises. On peut retrouver toutes les possibilités de localisation de zones, depuis le chevauchement parfait jusqu'à leur distinction complète.

La chirurgie de l'épilepsie s'applique surtout pour les épilepsies partielles où un bon résultat peut être attendu, surtout dans les cas d'épilepsie du lobe temporal. Elle n'est cependant pas sans risque et les patients présentant des crises pharmaco résistantes ne sont pas tous candidats à la chirurgie. Les patients sélectionnés sont des personnes n'arrivant pas à contrôler leurs crises depuis plusieurs années après l'essai de plusieurs médicaments anti-épileptiques. Les risques associés à la chirurgie (accidents vasculaires, perte de fonctions neurologiques, décès) sont évalués par rapport aux bénéfices (diminution de la prise de médicaments, réduction ou disparition des crises). Deux conditions sont essentielles : Premièrement la ZE doit être unique et pouvoir être localisée précisément. Deuxièmement il doit être possible de dissocier ce foyer des zones du cortex dites « **éloquentes** » et dont la résection pourrait entraîner des déficits fonctionnels. À cette fin, tout candidat à un éventuel traitement chirurgical doit se soumettre à un bilan préopératoire rigoureux, le lecteur est invité à consulter les articles de revue (Panigrahi et al. 2008; Siegel 2004; Cascino 2004; Rosenow et al. 2001; Engel 1996) pour plus d'information. Ce bilan se déroule généralement en deux phases. Une première phase consiste à déterminer la latéralisation et la localisation de la ZE par des méthodes non invasives. Lorsque les hypothèses sur l'organisation du réseau épileptogène et fonctionnel ne sont pas assez précises ou

concordantes, une investigation invasive par l'implantation d'électrodes intracrâniennes (phase 2) est fortement suggérée.

### **1.2.1 Techniques d'exploration non invasives.**

Les principales techniques d'exploration non invasives couramment utilisées lors du bilan préopératoire sont :

- ✓ Les enregistrements vidéo-EEG (VEEG) de longue durée (>24h) et effectués dans des centres spécialisés avec électrodes de surfaces ou des électrodes sphénoïdales. Comparativement aux enregistrements EEG de routine, la probabilité d'enregistrer des épisodes critiques est plus élevée. La symptomatologie clinique, corrélée aux données de l'EEG de surface donne des informations sur l'origine potentielle de la crise et son mode de propagation. L'EEG est relativement peu précis spatialement mais il offre une très bonne résolution temporelle et mesure directement l'activité électrique neuronale.
- ✓ L'imagerie de résonance magnétique (IRM) permet de rechercher dans le tissu cérébral toute anomalie lésionnelle qui pourrait être en partie responsable de l'épileptogénicité. L'IRM possède une très bonne résolution spatiale (de l'ordre du mm) et s'est révélée beaucoup plus sensible que l'imagerie par rayon X dans la détection d'éventuelles lésions, en particulier au niveau du lobe temporal.
- ✓ Grace à l'injection intraveineuse de traceurs radioactifs la [<sup>18</sup>F]-FDG-TEP (tomographie par émission de positron) et la <sup>99</sup>Tc hexamethyl-propyleneamineoxime ou Ethylcysteinate dimer TEMP (tomographie d'émission monophotonique) permettent de mesurer respectivement le métabolisme glucidique et la perfusion sanguine (débit sanguin) associés indirectement à l'activité épileptique (la Fougère et al. 2009; Semah 2007)).

Malgré une bonne résolution spatiale (de l'ordre du mm), l'assimilation du traceur radioactif en TEP dans les cellules neuronales est très lente (~1h avant stabilisation). Cette technique ne donne donc pas accès à la dynamique des mécanismes neuronaux et la majorité des études sont réalisées en période intercritique où l'on reporte en «général» un hypométabolisme [Figure 1-1-A](#) latéralisant la ZE (Papathanassiou et al. 2009; Chassoux 2009). La faible durée de demi-vie des radioisotopes impose la présence d'un cyclotron à proximité du site hospitalier.

La TEMP possède une moins bonne résolution spatiale (entre 5 et 10 mm) que la TEP mais la plus longue durée de demi-vie des radiotraceurs en fait une technique plus facile à mettre en œuvre. L'assimilation des radiotraceurs est relativement rapide comparativement à la TEP (~1 min) et permet donc de faire des études en phase intercritique, critique ou post-critique. Cependant cette résolution reste encore faible et les mesures effectuées lors de la phase critique intègrent généralement non seulement les effets provenant du foyer primaire mais aussi ses voies de propagation. Une hyperperfusion coïncidant avec le foyer épileptogène est «généralement» mesurée en phase critique [Figure 1-1-B](#) alors qu'une hypoperfusion est reportée durant les phases intercritiques et postcritiques. La SPECT est cependant bien plus sensible en phase critique qu'intercritique.

- ✓ Le bilan est complété par des examens neuropsychologiques et fonctionnels permettant d'apprécier un éventuel déficit lié aux crises, de préciser les capacités de l'hémisphère controlatéral à la ZE (test de WADA). Ce bilan permet d'augurer un éventuel déficit entraîné par l'intervention.

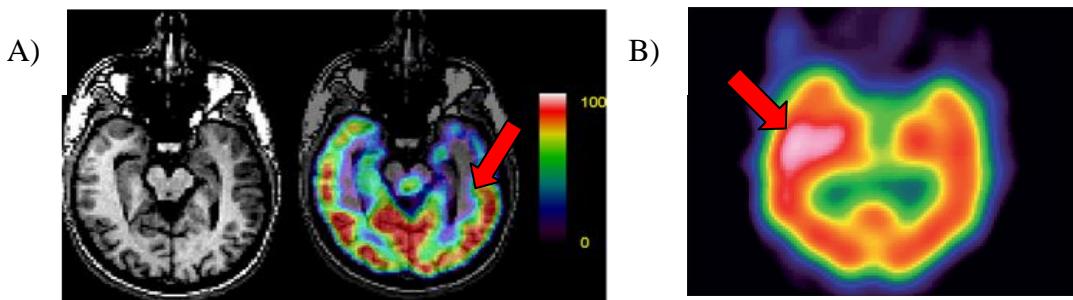


Figure 1-1 : A) Épilepsie du lobe temporal : hypométabolisme intercritique (FDG-TEP) qui affecte la face interne du lobe temporal chez un patient atteint d'une sclérose hippocampique gauche. Image tirée de (Semah 2007). B) Hyperperfusion critique du lobe temporal médial vu par TEMP chez un patient atteint d'une sclérose temporelle droite. Image tirée de (Panigrahi et al. 2008).

Aujourd’hui de plus en plus de centres ont recours à des modalités d’analyse qui présentent un intérêt grandissant dans l’évaluation préchirurgicale des foyers épileptogènes. L’enjeu principal de l’utilisation de ces nouvelles techniques d’exploration est, à terme, de limiter

l'emploi aux méthodes d'exploration invasives (phase 2), difficiles à mettre en œuvre et présentant des risques (infections, hémorragies). Parmi ces nouvelles techniques, on peut citer :

- ✓ Les techniques de localisation en problème inverse appliquée aux mesures EEG (Plummer et al. 2008) et/ou MEG (Pataria et al. 2002) qui permettent de localiser les générateurs de l'activité électrique principalement intercritique dans le cortex cérébral. Ces deux méthodes sont complémentaires car il a été démontré que l'EEG est préférentiellement sensible aux sources radiales (bien que théoriquement il soit sensible à n'importe quelle orientation de dipôle) alors que la MEG est sensible aux sources tangentielles, localisées principalement dans les sillons corticaux. Contrairement aux champs électriques, les champs magnétiques ne sont quasiment pas déformés par leur passage dans les tissus organiques, notamment l'os et la résolution spatiale en MEG est donc plus importante qu'en EEG. La nature du problème inverse «mal posé» impose d'utiliser des méthodes de régularisation coûteuses en calculs, la résolution spatiale de ces méthodes dépend entre autre du modèle direct utilisé, de la méthode d'inversion ainsi que de l'étendue spatiale des sources (Grova et al. 2006).
- ✓ L'IRMf couplée à l'EEG permet d'étudier et de localiser la réponse BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) (Ogawa et al. 1993) indirectement associée à l'activité électrique intercritique mesurée grâce à l'EEG qu'il est désormais possible d'acquérir dans l'environnement magnétique de l'appareil IRM. Le lecteur est invité à consulter les articles de revue (Gotman 2008; Laufs et al. 2007; Gotman et al. 2006; Salek-Haddadi et al. 2003) qui traitent du principe et expliquent les principaux résultats obtenus avec cette technique. Pour résumer, le contraste BOLD reflète principalement la concentration de HbR qui est une molécule paramagnétique. La technique consiste en l'acquisition rapide d'une succession d'images IRM volumiques (de type Echo Planar) du sujet épileptique au repos pendant environ 1 heure. Au niveau de chaque voxel, le rapport signal sur bruit des séries temporelles acquises étant important, la réponse BOLD corrélée aux pointes intercritiques n'est souvent pas directement visible. Des analyses statistiques de régression utilisant des modèles de réponse BOLD plus ou moins complexes sont donc utilisées pour inférer sur la présence d'une réponse hémodynamique. La condition expérimentale est déterminée par la survenue d'une décharge épileptique sur l'EEG alors que la condition de contrôle correspond à une période durant laquelle l'EEG est normal. En intégrant les résultats obtenus au niveau de chaque voxel et en appliquant certaines corrections statistiques, ces méthodes permettent de cartographier les réseaux épileptiques, en particulier la ZI. Cette

technique possède une bonne résolution spatiale (de l'ordre du mm bien que les filtres spatiaux appliqués puissent faire diminuer cette résolution) et une résolution temporelle acceptable (au mieux de l'ordre de la seconde) qui ne permet pas toutefois de rendre compte des phénomènes hémodynamiques transitoires très rapide qui peuvent survenir, comme la diminution initiale de la réponse BOLD. Les problèmes actuels concernent surtout l'interprétation des résultats à cause de la présence présumée de nombreux faux positifs.

✓ La spectroscopie proche infrarouge (SPIR) qui sera présentée dans une prochaine section est sensible tout comme l'IRMf à l'oxygénation sanguine des tissus illuminées. Contrairement à l'IRMf, cette technique est sensible à la fois aux concentrations en HbO<sub>2</sub> et HbR. Bien que sa résolution spatiale latérale soit faible (de l'ordre du cm) et que sa résolution en profondeur soit limitée aux régions superficielles du cortex, son excellente résolution temporelle (de l'ordre de la ms) peut apporter des informations importantes sur la nature du couplage neurovasculaire et en particulier à détecter la présence de réponse hémodynamique négative (Jacobs et al. 2007; Kobayashi et al. 2006) ou précoce (Bagshaw et al. 2004; Hawco et al. 2007). Elle peut aussi aider à la latéralisation et à la localisation du foyer épileptogène.

### **1.2.2 Enregistrements invasifs et chirurgie de l'épilepsie.**

Historiquement le traitement chirurgical des épilepsies a été proposé dans les années 50 avec les travaux de Penfield et Jaspers à Montréal (Penfield et al. 1954). Ils utilisaient des enregistrements et stimulations électriques sur la surface du cortex afin d'identifier le foyer épileptogène, de proposer une cartographie anatomo-fonctionnelle du cortex et de décider au mieux de la zone d'exérèse. De nos jours encore (Engel et al. 2007; Luders 2008), si le diagnostic non invasif ne permet pas de préciser l'origine du foyer épileptogène avec précision, une implantation d'électrodes dans le parenchyme cérébral ou posées sur le cortex peut être indiquée de façon à définir l'organisation spatiotemporelle des décharges en phase critique et intercritique.

Pour des aires superficielles facilement accessibles, on utilise des électrodes sous durales en forme de bandelettes ou de grilles (Electrocorticography ou EcoG), qui peuvent être mises en place directement sur le cortex par des fentes de trépanation ou des craniotomies [Figure 1-2-A](#). Pour les aires difficilement accessibles par la surface du cortex, par exemple l'hippocampe, on recourt de préférence à des électrodes intracérébrales profondes, implantées par technique

stéréotaxique [Figure 1-2-B](#). Cette technique appelée Stéréo-ÉlectroEncéphaloGraphie (SEEG) à été développée par Jean Talairach et Jean Bancaud à l'hôpital Sainte-Anne (Bancaud et al. 1965).

De telles implantations presupposent cependant qu'on dispose au minimum d'une hypothèse de travail raisonnable sur la localisation de la ZE. En effet, à cause de son caractère invasif, la principale limitation de ces techniques est la couverture spatiale limitée et le faible nombre d'électrodes pouvant être insérées.

Après la mise en place des électrodes intracrâniennes le patient peut rester sous surveillance plusieurs semaines. Comparé à l'EEG de surface les enregistrements réalisés directement dans le cerveau présentent l'avantage de ne pas être atténusés et filtrés par le volume conducteur que représente la tête. Ces enregistrements présentent donc une bien meilleure résolution fréquentielle et spatiale. Les enregistrements invasifs sont considérés comme un «gold standard» pour identifier les réseaux neuraux impliqués dans la génération des activités paroxystiques critiques et intercritiques et comprendre leurs dynamiques.

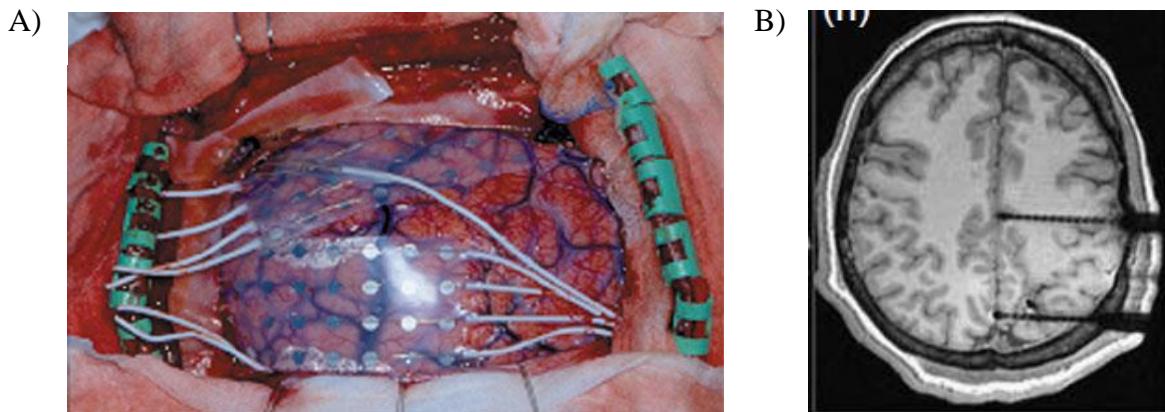


Figure 1-2: A) ECoG : Mise en place d'une grille d'électrodes sur le cortex cérébral, image tirée de (Rosenfeld 2002). B) SEEG : Image IRM pondérée en T1 d'électrodes profondes implantées de manière stéréotaxique, les électrodes de diamètre 0.8mm induisent un artefact IRM assez large, image tirée de (Luders 2008) figure 104.5.

A l'issue de cette batterie d'examens, il est décidé d'enlever le foyer ou de s'en abstenir (soit parce que le foyer n'est clairement identifié, soit qu'il n'était pas extirpable sans risque de séquelles majeures). La principale intervention en chirurgie de l'épilepsie est la cortectomie qui consiste à reséquer une partie d'un lobe du cortex. Le lecteur est invité à consulter (Luders 2008;

Miller et al. 2005; Shorvon et al. 2004; Rosenfeld 2002) traitant de la chirurgie de l'épilepsie et de son évaluation.

## 1.3 Électroencéphalographie.

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique d'exploration de l'activité électrique évoquée ou produite spontanément par les cellules nerveuses. Le physiologiste Hans Berger réalisa la première acquisition EEG sur un humain trépané en 1929 (Berger 1929). De nos jours le signal EEG est mesuré grâce à des électrodes disposées à la surface du scalp. Bien qu'aujourd'hui des montages à 64 ou 128 électrodes puissent être utilisés, une analyse EEG de routine implique généralement 19 électrodes plus une électrode de référence ainsi qu'une électrode de terre. De façon à standardiser les observations entre sujets et laboratoires, le nom et l'emplacement des électrodes sont spécifiés selon le système international 10-20% (Jasper 1958; Harner et al. 1974) [Figure 1-3](#).

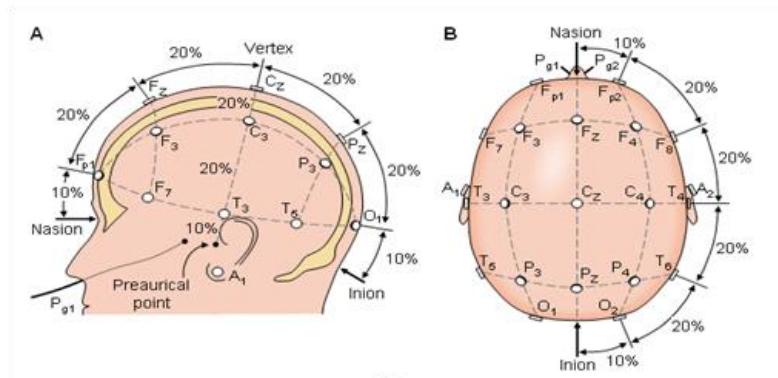


Figure 1-3 : Mesures du système International 10-20 %. Image tirée de (Malmivuo & Plomsey 1995).

### 1.3.1 Notions d'électrophysiologie.

Le cortex cérébral forme une couche de substance grise de 1 à 4,5 mm d'épaisseur à la surface des hémisphères cérébraux. Les travaux histologiques de Brodmann (Brodmann 1905) au début du XX<sup>ème</sup> siècle ont montré que les neurones du néocortex sont répartis en 6 couches parallèles superposées. On y trouve principalement deux types de neurones, les neurones pyramidaux et les neurones étoilés. Les neurones pyramidaux ont leurs dendrites orientées parallèlement entre elles et perpendiculairement à la surface corticale, tandis que les dendrites des neurones étoilés n'ont pas d'orientation préférentielle.

Lorsque le cerveau exécute une fonction, les réseaux neuronaux transmettent les informations par des séries de courants électriques ou potentiels d'action (PA) qui se propagent le long des axones jusqu'aux synapses où ils entraînent la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ceux-ci, en se liant aux récepteurs post-synaptiques, engendrent des potentiels post-synaptiques excitateurs ou inhibiteurs. Au niveau neuronal, le PA dans un axone peut être modélisé par un quadripôle (Gulrajani 1998; Malmivuo et al. 1995) mais n'est pas susceptible de fournir un potentiel mesurable au niveau du scalp. La durée moyenne du PA de 1 milliseconde est de plus bien trop courte pour permettre la synchronisation de plusieurs milliers de neurones. Au contraire aux niveaux des synapses il se crée un courant dipolaire qui dure quelques centaines de millisecondes. L'organisation parallèle des longues dendrites apicales des neurones pyramidaux favorise l'addition spatiale des courants dans chaque arbre dendritique. De plus les travaux de Mountcastle (Mountcastle 1997; Mountcastle 1957) sur le cortex visuel ont montré que les neurones du cortex forment des unités fonctionnelles appelées colonnes corticales. Une colonne peut être vue comme une entité cylindrique (0,5 à 2mm de diamètre) qui s'étend verticalement à travers les 6 couches du cortex et qui regroupe les neurones réagissant préférentiellement au même type de stimuli. On considère ainsi que chaque colonne corticale se comporte comme un dipôle électrique dont la direction moyenne est celle des dendrites de cette macro colonne. Bien qu'inhomogène et anisotrope la tête est un volume conducteur, une disposition des dipôles crée en tous points de l'espace un champ électromagnétique caractérisé par son potentiel électrique et son champ magnétique, qui sont les signaux enregistrés respectivement en EEG et en Magnétoencéphalographie (MEG).

### **1.3.2 EEG clinique normal.**

L'activité EEG normale est décrite par une activité de fond rythmique presque oscillatoire sur laquelle peuvent venir s'insérer des évènements transitoires. Suivant l'état de vigilance du sujet les rythmes observés diffèrent en fréquence et amplitude. L'amplitude du signal est proportionnelle au degré de synchronisation de l'activité nerveuse des neurones d'une région donnée du cortex. L'électrogenèse de cette activité rythmique doit être comprise dans le contexte de réseaux neuronaux interconnectés. À l'éveil, le cortex est engagé dans l'analyse de multiples informations, l'activité de ses neurones est relativement élevée mais également peu synchronisée. Les ondes bêta frontales de faible amplitude seront alors dominantes. Dans un état de relaxation

(yeux fermés), on voit apparaître le rythme  $\alpha$  occipital. Durant le sommeil profond, les neurones corticaux ne sont plus impliqués dans le traitement de l'information et plusieurs d'entre eux sont en plus stimulés par le même influx lent et rythmique en provenance du thalamus (Steriade et al. 1993). La synchronisation forte amène alors le tracé EEG à de fortes amplitudes caractéristiques des ondes delta.

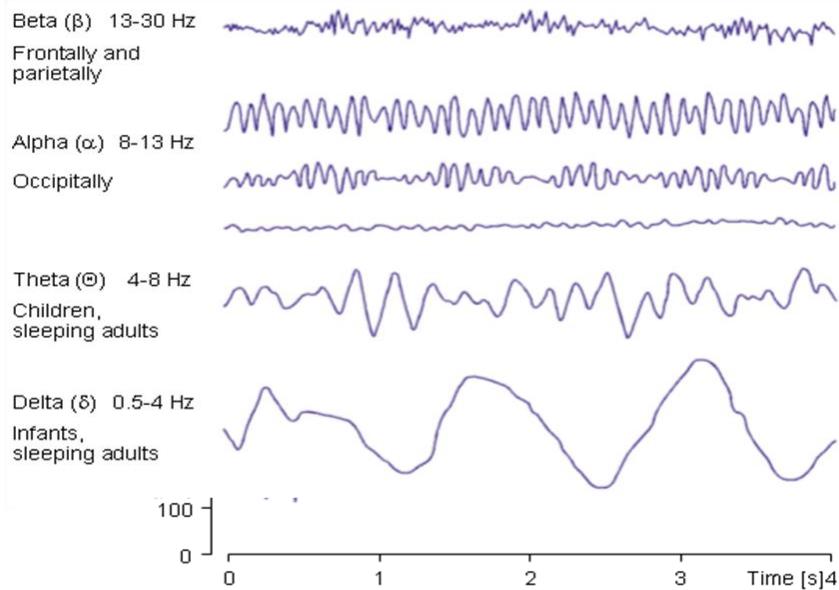


Figure 1-4 : Rythmes EEG normaux image adaptée de (Malmivuo & Plomsey 1995).

### 1.3.3 Décharges épileptiformes.

Les activités paroxystiques se distinguent suivant qu'elles surviennent au cours ou en dehors d'une crise, bien que dans certains cas la différence entre état critique et intercritique puisse être discutée. Durant la période intercritique, des ondes anormales paroxystiques se détachant du signal de fond peuvent apparaître sur le tracé EEG. L'International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (IFSECN 1974) donne une définition à ces grapho-éléments [Figure 1-5](#) :

- ✓ « **Un pointe** » est une onde très aiguë distincte de l'activité de fond par son amplitude et d'une durée de 20 à 70 ms.

- ✓ « **Une pointe onde** » est une pointe suivie d'une onde lente de même polarité que la pointe de morphologie arrondie et de durée comprise entre 300 et 400 ms voir plus lente (400 à 1000 ms) appelée alors « **pointe onde lente** ».
- ✓ Les pointes peuvent arriver en bouffée (5 à 6 pointes) suivies ou non d'une onde lente, on les appelle alors « **polypointes** » ou « **polypointes-onde** ». Les pointes ondes peuvent aussi apparaître sous forme de décharges rythmiques de plusieurs secondes (5 à 30 s) présentant 3 à 5 cycles/seconde.
- ✓ « **Une onde à front raide** » ou « **onde aiguë** » est une onde lente (70 à 200 ms) de grande amplitude, d'aspect moins pointu que la pointe mais dont la phase initiale négative présente une pente très raide.

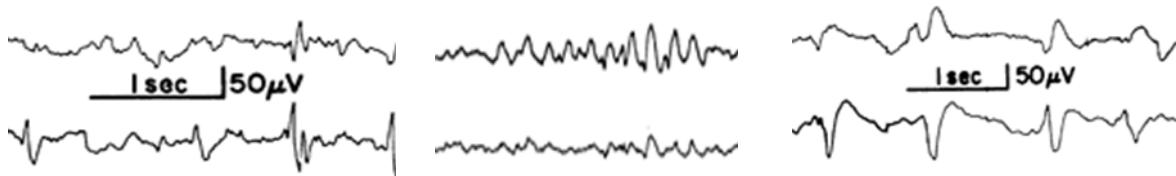


Figure 1-5 : Exemple de pointes, de polypointes et d'ondes à front raide. Images adaptées de (Niedermeyer & Lopes) chapitre 13

En fonction des différents syndromes épileptiques la survenue de ces grapho-éléments peut être généralisée ou focale. Certaines études suggèrent qu'une population neuronale de  $6\text{cm}^2$  (Ebersole 1997) doit être activée pour être visible sur le tracé EEG, de plus l'activité épileptiforme se produisant en profondeur (amygdale, hippocampe) est susceptible de ne pas être mesurée. D'un point de vue clinique, il n'y a pas de raison de distinguer les pointes, des ondes à fronts raides étant donné qu'elles sont supposées être générées par des processus neurophysiologique similaires, la différence de forme provenant du temps que mettent les neurones à se synchroniser et de la façon dont l'activité se propage (Pillai et al. 2006).

Les crises épileptiques Figure 1-6 (Tatum 2007) se traduisent à l'électroencéphalogramme (EEG) par l'organisation rythmique de décharges paroxystiques élémentaires et d'ondes lentes pouvant varier en amplitude, fréquence et topographie. Les modifications comportementales ajoutent aux tracés des artefacts notamment d'origine musculaire.

Il arrive aussi que l'on enregistre pendant la phase intercritique des «**crises électrographiques**» aussi appelées «**crises subcliniques**» qui sont des crises visibles à l'EEG mais accompagnées d'aucun symptôme clinique.

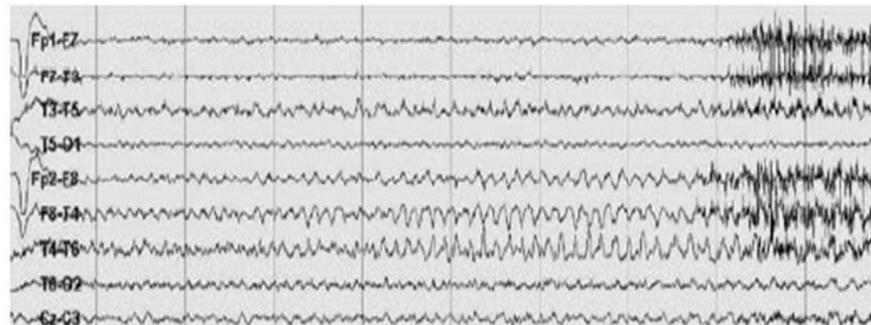


Figure 1-6 : Décharges thêta 7 Hz temporales droites chez un patient avec épilepsie partielle temporaire. Tirée de Tatum 2007, figure 4.11

## 1.4 Imagerie optique diffuse.

L'imagerie optique diffuse (IOD) (Gibson et al. 2005) regroupe un ensemble de techniques d'imagerie fonctionnelle dont le principe repose sur l'absorption et la diffusion de la lumière proche infrarouge dans les tissus biologiques. Elles permettent principalement d'estimer ou d'imager les variations locales d'hémoglobine associées à l'activité neuronale. En IOD, il convient de distinguer la Spectroscopie Proche Infrarouge (SPIR) de la tomographie optique diffuse (TOD).

- ✓ La TOD permet de reconstruire (en s'appuyant sur la théorie de la diffusion dans les tissus biologiques [annexe1](#)) les changements de propriétés optiques dans le volume illuminé à partir des signaux optiques recueillis en surface. La reconstruction nécessite toutefois de pouvoir mesurer un nombre important de signaux optiques et de résoudre un problème inverse par nature «mal posé». Une importante communauté est impliquée dans le développement de la TOD mais seulement quelques études (White et al. 2009; Zeff et al. 2007; Joseph et al. 2006; Gibson et al. 2006; Bluestone et al. 2001) reportent l'utilisation de la TOD chez l'humain.
- ✓ La SPIR est une technique d'imagerie fonctionnelle qui contrairement à la TOD rend des images topographiques, c'est-à-dire non résolues en profondeur, des variations locales d'hémoglobine. Il existe trois types de systèmes qui permettent de faire de la TOD ou de la SPIR suivant leur utilisation. Les systèmes à intensité continue dits Continous Wave (CW), les systèmes résolus en fréquence et ceux résolus en temps. Ce travail de maîtrise porte exclusivement sur des systèmes de type CW. Seul le fonctionnement de ce type d'appareil sera donc discuté dans les sections à venir. Le lecteur est invité à consulter (Delpy et al. 1997) pour une revue de principe des autres types de systèmes.

### 1.4.1 Notions sur le couplage neurovasculaire.

Dans les tissus biologiques, la majorité de l'énergie est fournie sous forme d'adénosine triphosphate grâce au métabolisme oxydatif du glucose lors de la respiration aérobie. Les métabolites sont apportés par le sang artériel et extraits au niveau des capillaires. D'après (Martin et al. 2006: 882-884; Hans et al. 1999), le métabolisme énergétique cérébral est considérable, le cerveau ne pèse qu'environ 2 % du poids du corps mais consomme respectivement 20 et 25 % de l'oxygène et du glucose au repos, 15 % du débit sanguin cardiaque est dirigé vers le cerveau. Le

métabolisme de base qui permet d'assurer la vie cellulaire représente environ 40 % de la consommation globale d'énergie alors que le métabolisme d'activation (restauration des gradients ioniques, recapture des neurotransmetteurs) permettant de maintenir la fonction neuronale en représente 60%.

Dès la fin du 19<sup>eme</sup> siècle, Roy et Sherrington (Roy et al. 1890) ont montré chez l'animal que l'activité neuronale était couplée avec des fluctuations locales de volume sanguin cérébral, de débit sanguin et d'oxygénation sanguine. Il a fallu attendre 1948 (Kety et al. 1948) pour confirmer que cette régulation était réalisée par le cerveau lui même. De manière simplifiée lorsque les neurones sont actifs, ils augmentent leur consommation en oxygène (CMRO<sub>2</sub>) et en glucose (CMRGlu), il s'en suit alors une augmentation locale du débit sanguin cérébral (rCBF). Le lecteur est invité à consulter (Raichle et al. 2006; Magistretti et al. 1999) pour des précisions sur les interactions cellulaires gouvernant ce type de phénomènes. Des études menées en PET (Fox et al. 1988; Fox et al. 1986) ont montré que suite à l'activation neuronale l'augmentation de rCBF (30% en moyenne) est bien plus importante que l'augmentation de CMRO<sub>2</sub> qui n'est que d'environ 5 %, et que la fraction d'oxygène extraite (OEF) diminue. Ce phénomène qualifié de découplage reste cependant encore mal compris.

Le sang artériel est saturé en oxygène et ne comporte que très peu de HbR alors qu'au repos le sang veineux contient à la fois du HbO<sub>2</sub> et du HbR. Pendant une activation neuronale le découplage CBF-CMRO<sub>2</sub> induit une suroxygénéation dans le versant veineux des capillaires et dans le système veineux. Il se produit donc une augmentation de la concentration HbO<sub>2</sub> et une diminution de la concentration en HbR avec l'accroissement du rCBF [Figure 1-7](#). Ce phénomène qui se caractérise en IRMf par une réponse BOLD positive est couramment défini par le terme « **activation** ». Le phénomène contraire (BOLD négatif) est appelée « **désactivation** ». On observe parfois des phénomènes transitoires comme dans les premiers instants qui suivent l'initiation de l'activité neuronale où une diminution de [HbO<sub>2</sub>] et une augmentation de [HbR] peuvent être observée apparemment dues à un certain décalage entre, d'une part, l'augmentation de consommation en oxygène induit par le renforcement de l'activité métabolique et, d'autre part, l'augmentation du CBF qui intervient plus tardivement (Chen et al. 2009).

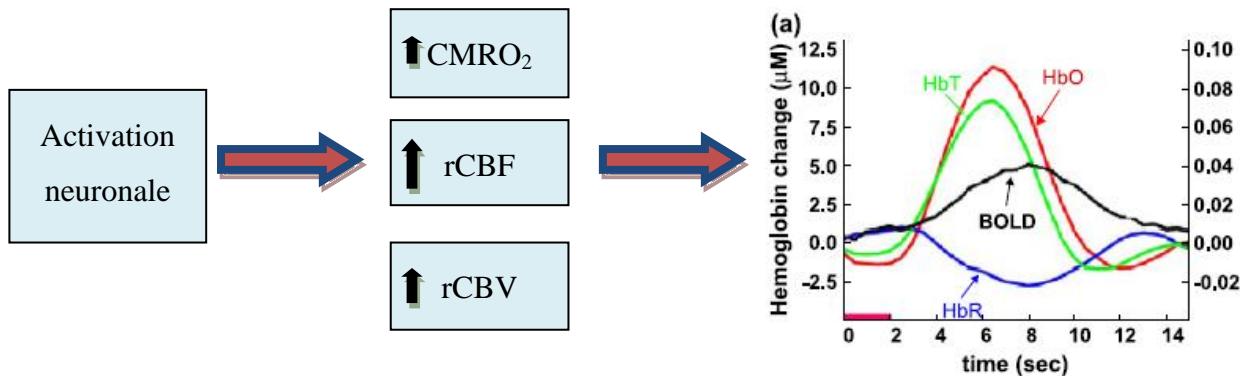


Figure 1-7 : Couplage neurovasculaire : phénomène d’activation suite à une tache de mouvement des doigts de 2 s mesurée en IRMf/SPIR. On observe l’augmentation du signal BOLD et de la concentration de HbO<sub>2</sub> et la diminution de la concentration de HbR. Courbes tirées de (Boas et al. 2004)

#### 1.4.2 La spectroscopie proche infrarouge à intensité continue

La Spectroscopie proche infrarouge est une technique qui utilise la lumière de faible puissance (typiquement de 5 à 10 mW) dans le spectre proche infrarouge (PIR) pour mesurer les changements de concentration en HbO<sub>2</sub> et HbR, dans les tissus biologiques cérébraux. En pratique un ensemble de sources et de détecteurs lumineux appelés « **optodes** » sont distribués sur la surface du scalp [Figure 1-8 A](#) ce qui permet de topographier des changements en oxygénation sanguine.

Dans le PIR les tissus cérébraux absorbent assez peu la lumière (McCormick et al. 1992), les principaux chromophores rencontrés étant la mélanine, l’hémoglobine, la myoglobine (seulement dans les muscles), la cytochrome oxydase (enzyme terminale du cycle respiratoire cellulaire), l’eau et les lipides. Par conséquent comme schématisé sur la [Figure 1-8 B](#) une partie de la lumière émise par une source lumineuse posée sur le scalp peut être transmise jusqu’aux couches supérieures du cortex cérébral (~1cm) suivant un processus diffusif puis être mesurée en sortie par un détecteur. En effet, les nombreuses irrégularités de densité ou de composition à l’intérieur des tissus biologiques (en particulier les interfaces entre l’eau et les lipides) se traduisent par des variations graduelles de l’indice de réfraction (Beuthan et al. 1996) ce qui

explique la forte diffusion dans ces milieux. La théorie de la propagation de la lumière dans les tissus est présentée en [annexe 1](#).

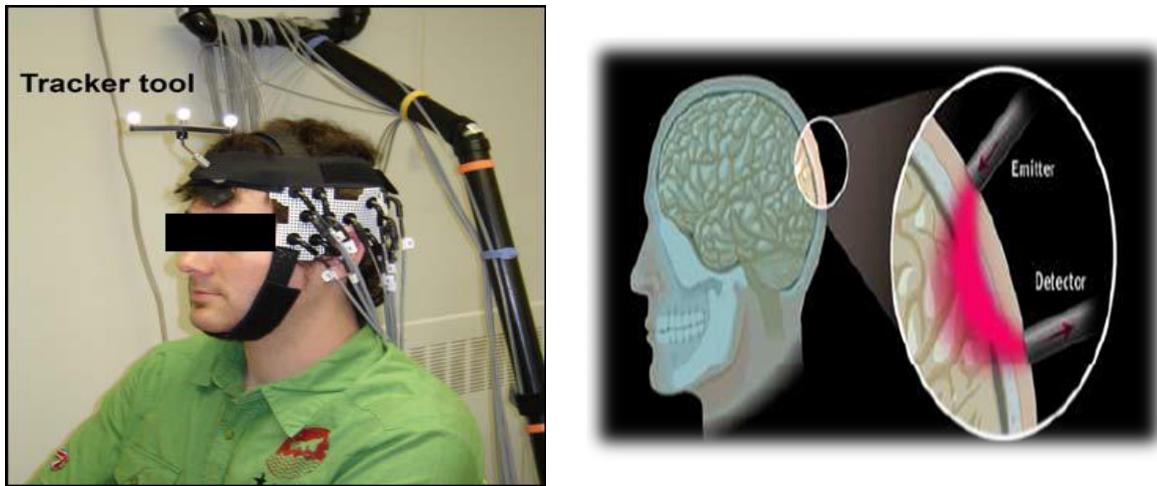


Figure 1-8 : A : Exemple de la distribution des optodes sur le scalp, les 4 optodes sur la ligne médiane sont des sources (chaque source émet en continu de la lumière à 690nm et 830nm par l’intermédiaire de deux fibres optiques), les autres optodes sont des détecteurs B : Principe de la spectroscopie proche infrarouge.

Le Tableau 1-1 (Fukui et al. 2003) résume les propriétés d’absorption et de diffusion des tissus dans les différentes structures cérébrales à 800 nm. Dans ce tableau, on peut voir que la matière grise, qui par ailleurs est fortement vascularisée, absorbe beaucoup comparativement aux autres couches cérébrales. La matière blanche riche en lipide est très diffusante.

Tableau 1-1 : Propriétés optiques des tissus cérébraux à 800nm tiré de (Fukui et al. 2003)

Adult Head Model		
	Transport Scattering Coefficient $\mu_s'$ ( $\text{mm}^{-1}$ )	Absorption Coefficient $\mu_a$ ( $\text{mm}^{-1}$ )
Scalp	1.9	0.018
Skull	1.6	0.016
CSF	0.25	0.004
Gray matter	2.2	0.036
White matter	9.1	0.014

Entre 700 et 900 nm, l'absorption de la lumière se fait principalement par l'hémoglobine. On peut voir en [Figure 1-9](#) (Heiskala 2009) que l'absorption de l'eau et des lipides reste en effet limitée comparativement à celle de  $\text{HbO}_2$  et  $\text{HbR}$  dans cette fenêtre spectrale.

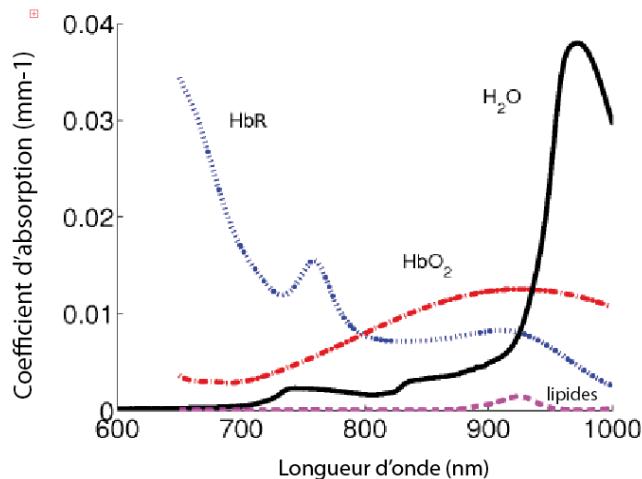


Figure 1-9 : Spectre d'absorption de  $\text{HbO}_2$ ,  $\text{HbR}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  et des lipides. Le spectre est tracé pour des valeurs typiques de concentration dans les tissus (75% d'eau, 15% lipides, 40 $\mu\text{M}$  de  $\text{HbO}_2$  et  $\text{HbR}$ ). Image tirée de (Heiskala 2009)

Considérons une source et un détecteur posés à la surface du scalp. Lors d'une activation cérébrale, les changements de concentration notés  $\Delta[\text{HbO}_2](t)$  et  $\Delta[\text{HbR}](t)$  dans les compartiments artériels, veineux et capillaires induisent un changement local des propriétés optiques dans le tissu échantillonné par la lumière. La lumière est absorbée différemment par rapport à l'état de repos. En mesurant les changements de puissance lumineuse entre ces différents états, on peut calculer les changements d'oxygénation survenus. Cette conversion est effectuée en utilisant la Loi de Beer Lambert Modifiée (LBLM) proposée par (Cope et al. 1988), présentée de manière complète en [annexe 2](#), qui est une adaptation de la loi de Beer Lambert tenant compte de la nature diffusante du tissu. En considérant que les deux principaux chromophores participant de manière significative à l'absorption de la lumière sont  $\text{HbO}_2$  et  $\text{HbR}$  on peut écrire :

$$\Delta OD^\lambda(t) = OD^\lambda(t) - OD^\lambda(\text{repos}) \quad (1-1)$$

$$= -\log \frac{I^\lambda(t)}{I^\lambda(\text{repos})} \quad (1-2)$$

$$= [\varepsilon_{\lambda,HbO_2} * \Delta[HbO_2](t) + \varepsilon_{\lambda,HbR} * \Delta[HbR](t)] * L * B^\lambda \quad (1-3)$$

où  $I^\lambda$  est la puissance lumineuse [W] recueillie à la surface du scalp par l'optode détectrice. OD représente la densité (ou l'absorbance) optique,  $\lambda$  la longueur d'onde,  $\varepsilon_{\lambda,X}$  [ $\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ] le coefficient d'extinction moléculaire de l'espèce X concernée, L la distance entre la source et le détecteur et  $B^\lambda$  un coefficient correcteur qui décrit à la fois le chemin optique moyen parcouru par la lumière diffuse et la correction de volume partiel (c'est-à-dire la zone illuminée qui participe réellement à l'absorption) (Strangman et al. 2003). D'après l'équation (1-3), en utilisant au minimum deux longueurs d'onde, les changements  $\Delta[HbO_2]$  et  $\Delta[HbR]$  peuvent être calculés en résolvant un système d'équation linéaire. Théoriquement les variations  $\Delta[HbO_2]$  et  $\Delta[HbR]$  devraient pouvoir être quantifiées en [ $\mu\text{mol.L}^{-1}.100\text{g}^{-1}\text{tissu}$ ] cependant les incertitudes sur les valeurs de  $B^\lambda$  peuvent entraîner des erreurs dans les mesures de  $\Delta[HbO_2](t)$  et  $\Delta[HbR](t)$ . Il faut donc être très prudent quand à l'interprétation des amplitudes mesurées en SPIR et il est préférable d'exprimer ces valeurs en unités arbitraires [u.a] ou en [ $\mu\text{mol.cm.L}^{-1}$ ] si on ne considère pas le chemin optique  $L * B^\lambda$  parcouru dans l'équation.

À partir des changements de concentration  $\Delta[HbO_2]$  et  $\Delta[HbR]$  on peut calculer d'autres quantités liées au processus de couplage neurovasculaire. Ainsi en considérant un taux d'hématocrite constant, les changements de concentration totale en hémoglobine  $\Delta[HbT] = \Delta[HbO_2] + \Delta[HbR]$  sont considérés proportionnels aux changements de volume sanguin cérébral régional (rCBV). On peut aussi dériver la saturation tissulaire à partir des valeurs absolues d'hémoglobine  $StO_2 = \frac{[HbO_2]}{[HbT]}$ . [%]. Il est à noter que d'après les principes de mesures présentés précédemment le système CW utilisé ne nous permet pas d'accéder aux valeurs absolues de  $StO_2$  (on a seulement  $\Delta[HbO_2]$  et  $\Delta[HbR]$ ) cependant certains systèmes de SPIR fournissent cette valeur grâce à des méthodes de mesure spécifiques (résolues spatialement par exemple). Pour une très bonne revue de ces différentes méthodes de mesure voir (Ferrari et al. 2004).

### 1.4.3 Application de la SPIR à l'épilepsie

Jöbsis (Jobsis 1977) a été le premier à démontrer l'intérêt d'utiliser la lumière proche infrarouge en transillumination pour mesurer les variations en  $[HbO_2]$  et  $[HbR]$  dans les tissus organiques. Une multitude d'études ont ensuite été menées pour étudier divers processus neurosensoriels et neurocognitifs dans des conditions normales ou pathologiques. Pour un récapitulatif complet de la majorité de ces études le lecteur est invité à consulter les articles de revue (Lloyd-Fox et al. 2010; Koizumi et al. 2005; Ferrari et al. 2004; Obrig et al. 2003; Wahr et al. 1996).

Depuis une quinzaine d'années la SPIR a été employée pour étudier la réponse hémodynamique associée aux crises épileptiques. Il est à noter que la majorité de ces études ont été réalisées en utilisant des montages très simples (1 source–1 détecteur) avec des systèmes de SPIR qualifiés d'oxymètres cérébraux. Les deux principaux oxymètres utilisés (INVOS® et NIRO®) sont capables de mesurer en plus des changements en  $\Delta[HbO_2]$  et  $\Delta[HbR]$  une valeur absolue de la  $StO_2$ .

En 1994 Villringer (Villringer et al. 1994) montre, chez 3 patients épileptiques à crise partielle complexe (CPS) d'origine extra temporelle et en utilisant des optodes localisées au niveau des foyers présumés, une augmentation de rCBV corrélée avec l'apparition des symptômes critiques. Steinhoff (Steinhoff et al. 1996) montre chez 2 sujets présentant une épilepsie temporelle, une diminution de la  $StO_2$  corrélée avec les signes électrocliniques. Contrairement à l'étude de Villringer la mesure a été prise en région frontale du côté ipsilatéral au foyer temporal présumé et donc éloigné des régions de propagation primaires des crises. Ces résultats laissent donc présumer à un éventuel phénomène de drainage veineux dans les zones éloignées. L'étude de Sokol (Sokol et al. 2000) regroupe 8 patients présentant une épilepsie temporelle, séparés en deux groupes (CPS et RCPS pour «rapidly generalized»). Une paire source-détecteur est positionnée en région fronto-temporale du côté ipsilatéral au foyer présumé. Une augmentation de  $StO_2$  est observée dans les cas de CPS (12 crises) alors qu'une diminution est enregistrée lors des RCPS (4 crises) soulignant l'existence de différentes pathophysiologies selon que la crise est focale ou généralisée. Ces observations sont appuyées par l'étude de Haginoya (Haginoya et al. 2002) regroupant 15 patients (<15 ans) avec différents syndromes épileptiques et dont les crises sont répartis en différents groupes (crises convulsives, absences et

spasmes toniques). Le montage consiste encore une fois en une paire source-détecteur placée en région frontale. Une augmentation de rCBV est mesurée dans les cas de crises convulsives bien que des phénomènes transitoires de diminution de rCBV puissent être observés dans certains cas. Les crises de type absence semblent induire une légère diminution de rCBV. Les observations concernant les spasmes sont variables. Ces observations sont à comparer à l'étude de Buchheim (Buchheim et al. 2004) (3 patients adultes, optodes positionnées en région frontale) qui rapporte une désactivation lors de la survenue de crises de type absence.

Contrairement à toute les études décrites précédemment Watanabe (Watanabe et al. 2002; Watanabe et al. 2000) est le premier à reporter l'utilisation simultanée en phase critique de la topographie optique grâce à un système de SPIR à canaux multiples, d'enregistrement VEEG, et de la TEMP chez 28 sujets (4-40 ans) (24 patients dont le foyer est temporal-2 frontal-2 Parietal) et dont les crises sont induites pharmacologiquement. Pour les épilepsies temporales, jusqu'à 12 paires sont disposés de chaque côté de la tête au niveau du lobe temporal. Ces études montrent que dans 96 % des cas, la SPIR montre une augmentation de rCBV du côté de la ZE alors que la SPECT critique ne montre une hyperperfusion que dans 69% des cas. Une autre étude (Munakata et al. 2004) rapporte des augmentations du rCBV synchronisées aux spasmes de 3 patients (3 à 8 ans) atteints du syndrome de West en positionnant un ensemble de sources-détecteurs en région frontale. Gallagher (Gallagher et al. 2008) rapporte une augmentation de rCBV, suite à des crises cliniques et subcliniques, spatialement localisée au niveau du foyer épileptogène (en région frontale) chez un patient à CPS en utilisant un nombre important de paires optiques couvrant une grande partie de la tête. Enfin les études de Roche-Labarbe et de Wallois (Roche-Labarbe et al. 2008; Wallois et al. 2009) reportent diverses dynamiques de rCBV chez des enfants admis en service de néonatalogie.

Alors que toutes les études présentées concernent principalement les changements survenant durant les états critiques, à notre connaissance seule une étude rapporte des résultats en période intercritique. Furusho (Furusho et al. 2002) rapporte en effet une augmentation de rCBV lors de pointes induites par stimulation photonique. Les résultats présentés ne sont cependant pas très clairs.

À travers ce projet, nous désirons estimer ou détecter la réponse hémodynamique corrélée aux pointes épileptiques en période intercritique grâce à la SPIR. Nos hypothèses sur la présence

de cette réponse sont appuyées par les nombreux résultats obtenus en EEG/IRMf (Gotman 2008; Laufs et al. 2007; Gotman et al. 2006; Salek-Haddadi et al. 2003) en période intercritique et par la capacité de la SPIR à suivre des changements en hémoglobine lors d'une activité épileptique.

## Chapitre 2 MISE EN PLACE D'UN ENVIRONNEMENT D'ACQUISITION EEG/SPIR

L'objectif de ce projet de recherche est à terme de pouvoir réaliser des acquisitions simultanées EEG/SPIR sur des patients à épilepsie pharmacorésistante afin d'aider à la localisation du foyer épileptogène. L'EEG est la technique de référence pour détecter les événements intercritiques alors que la SPIR permet d'enregistrer l'oxygénéation sanguine corrélée à ce type d'activité. Alors que les avancées technologiques et analytiques permettent désormais d'acquérir l'EEG dans l'environnement magnétique de l'IRM, très peu d'études (Gallagher et al. 2008; Watanabe et al. 2002) relatent l'utilisation simultanée de la SPIR et de l'EEG avec un grand nombre d'optodes et d'électrodes. De plus, les montages supportant les optodes de SPIR sont souvent des prototypes développés spécifiquement par chaque groupe de recherche. Nos collaborateurs de l'hôpital St Justine à Montréal utilisent par exemple un casque permettant la pose d'un système 10-20% complet et d'optodes comprenant jusqu'à 50 sources et 16 détecteurs. Cependant ce montage est spécifique à leur système EEG (électrodes en éponges) et SPIR. Bien qu'il semble y avoir de plus en plus de développements à ce niveau, très peu de constructeurs proposent des casques permettant à la fois la pose d'optodes et d'électrodes EEG. De plus les quelques modèles existants sur le marché sont aujourd'hui incompatibles avec le type d'optodes utilisées lors de ce projet. Par conséquent, un important travail a été entrepris pour développer un prototype de casque permettant ce type d'acquisition avec les systèmes qui seront présentés dans la section suivante et plusieurs tests sur sujets sains ont été effectués de façon à valider les montages développés.

### **2.1 Instrumentation :**

- ✓ **Système d'imagerie optique:**

La majorité de mes travaux de recherche, que ce soit lors de mes collaborations à mon arrivée au LIOM ou lors des acquisitions pilotes en EEG/SPIR, a été effectuée avec le système d'imagerie optique à intensité lumineuse continue Techen® CW5 développé par le Massachussetts General Hospital et installé au Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM). Le présent système [Figure 2-1](#) dispose de 12 paires de diodes lasers pouvant émettre à 690 nm et 830 nm ainsi que de 16 photodiodes à avalanche (APD)

chargées de convertir le signal lumineux recueilli au niveau du scalp en intensité électrique. Le signal lumineux est acheminé entre le système et le scalp par l'intermédiaire de fibres optiques. Comme schématisé à la [Figure 2-2](#) (Franceschini et al. 2006) chaque photodiode peut potentiellement acquérir en parallèle la lumière émise par les 24 sources lasers. En effet les sources sont modulées à différentes fréquences (6,4 à 12,6 kHz). En sortie des APD le signal modulé est filtré entre 500 Hz et 16 kHz pour enlever les interférences basses fréquences provenant de la lumière ambiante et du bruit en 1/f générée par l'électronique, ou encore pour prévenir du repliement de spectre lors de la conversion digitale. Un gain variable peut être programmé avant l'acquisition de façon à augmenter le rapport signal sur bruit des données. Durant la conversion digitale chaque voie est échantillonnée à 41,7 kHz. Après l'acquisition, chaque voie acquise est démodulée de façon à retrouver les variations de la composante continue du signal émis par les différentes sources. Le signal est ensuite sous échantillonnée (10 Hz lors de mes travaux), ce qui permet de réduire la taille des données sans pour autant dénaturer la réponse hémodynamique qui est par nature bien plus lente. Le système permet entre autre d'acquérir 8 voies additionnelles qui peuvent être utilisées pour enregistrer des mesures physiologiques ou des stimulations externes.



Figure 2-1. Gauche : Salle d'acquisition optique du CRIUGM ; Droite : Imageur Techen® CW5. On retrouve les APD dans les rangées supérieures et les diodes laser dans les rangées inférieures.

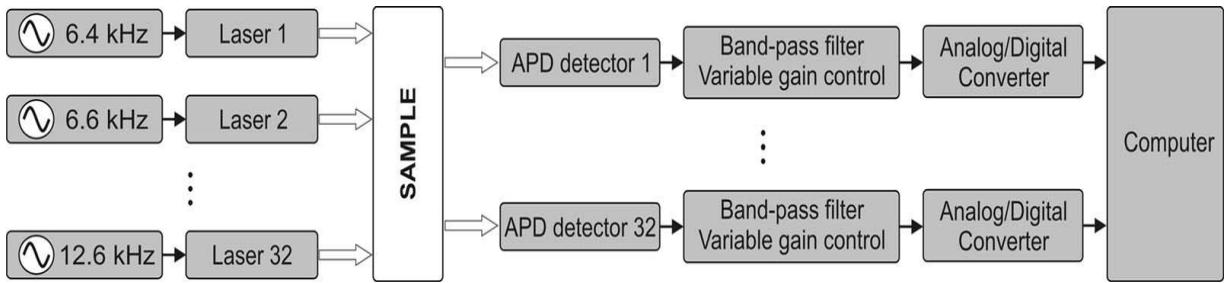


Figure 2-2 : Diagramme de fonctionnement du système CW5 (32 sources laser et 32 détecteurs) tiré de (Franceschini et al. 2006)

#### ✓ Système EEG:

Pour les acquisitions pilotes en EEG/SPIR, Le système EEG utilisé est le système BrainAMP MR (Brain Products) à 32 voies. De bande passante 0.016 à 500 Hz. De gamme dynamique +-16 mV et de résolution 0.5 µV. La fréquence d'échantillonnage est fixée à 500 Hz. Différents systèmes d'électrodes ou de bonnets EEG peuvent être connectés à ce type d'appareil.

## 2.2 Développement d'un casque permettant l'acquisition simultanée de la SPIR et de l'EEG

De façon à pouvoir acquérir simultanément le signal EEG et optique, le casque doit permettre de positionner au minimum 21 électrodes EEG reparties suivant le système international 10-20%. Un positionnement standardisé est important car suite à l'acquisition, l'EEG est revu par un épileptologue qui à l'habitude travailler suivant des configurations familiaires. Idéalement les optodes devraient être distribuées sur toute la surface du scalp de façon à pouvoir comparer les réponses hémodynamiques entre les deux hémisphères. L'objectif étant l'acquisition en milieu clinique, le système doit aussi pouvoir être installé rapidement (maximum 1h30) et retiré de façon sécuritaire en cas de crise épileptique survenant durant l'acquisition. Les électrodes EEG et les optodes doivent être maintenues sur le scalp tout le long de l'acquisition de façon à garder respectivement un bon contact électrique (impédance < 10kΩ) et un bon couplage optique avec la peau (contrôlé en observant en temps réel le spectre fréquentiel de la lumière détectée pour chaque paire source-détecteur), tout en préservant le confort du patient. Plusieurs solutions ont été envisagées et mises en œuvre :

✓ **Premier Montage :**

En première intention, un bonnet EEG en tissu à été utilisé comme support pour les fibres optiques. Les électrodes EEG (Ag/Agcl) cousues sur ce bonnet se présentent sous forme torique. Les fibres optiques choisies pour acheminer la lumière depuis les sources lasers (multimodes, 400 µm de cœur) sont relativement souples. Les fibres utilisées pour collecter la lumière [Figure 2-3-A](#) sont plus grosses (multimodes, 1 mm de cœur) mais aussi plus rigides. Suite à la mise en place du bonnet EEG sur le sujet, un gel de couplage est inséré grâce à une seringue dans le trou central de chaque électrode. Afin d'assurer le contact électrique, la qualité du couplage électrique est contrôlée en temps réel. Les fibres optiques sont par la suite insérées dans les trous centraux des électrodes jusqu'au cuir chevelu. Leur embout fin permet d'accéder assez facilement au cuir chevelu. Des tests ont montré que le gel de couplage EEG est transparent à la lumière infrarouge utilisée. Le maintien des fibres optiques est assuré grâce à un grillage plastique et à du velcro [Figure 2-3-B](#).

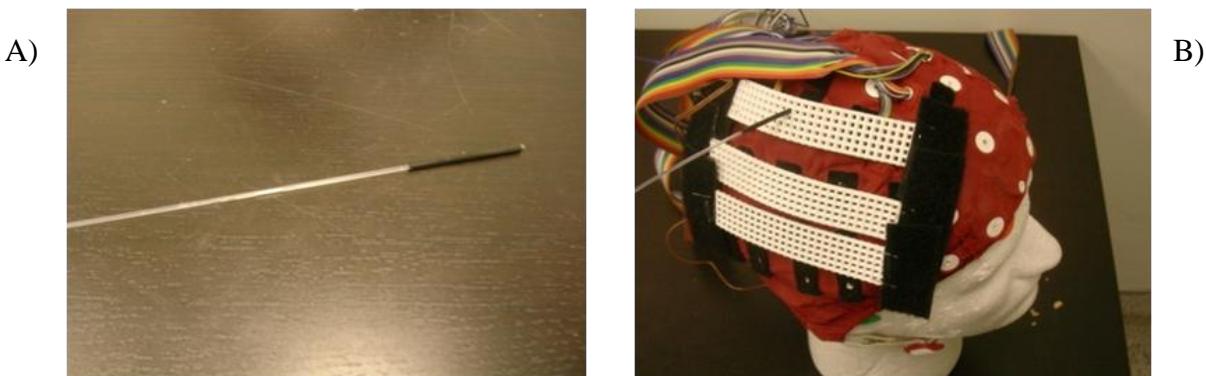


Figure 2-3. A) Fibre optique utilisée pour collecter la lumière B) Principe du montage EEG/SPIR. Les fibres optiques sont insérées dans les électrodes EEG et maintenues par un grillage plastique et du velcro.

Trois séances d'acquisitions pilotes EEG/SPIR ont put être effectuées avec ce montage (en tâche motrice du mouvement de l'index). Malheureusement les objectifs fixés n'ont pas été atteints et les résultats se sont avérés assez médiocres. La mise en place d'un tel montage s'est révélée en effet laborieuse (~3h pour l'installation). Le maintien des optodes, en particulier celui des fibres de détection s'est avéré difficile à obtenir du fait de leur rigidité et de leur poids.

✓ **Second montage :**

Dans un deuxième temps, nous avons opté pour l'utilisation d'électrodes EEG libres directement posées sur le scalp. 27 électrodes EEG (Ag/AgCl) cupules, sont placées suivant le système 10-20 %. classique (+ F9 T9 P9 F10 T10 P10) et maintenues grâce à de la pâte conductrice. Les principales étapes de l'application de ces électrodes sont illustrées à la [Figure 2-4](#). Dans la cadre de ma maitrise, j'ai donc suivi une formation avec une technicienne en EEG au Montréal Neurological Institute pour apprendre à poser les électrodes EEG de manière précise suivant le système 10-20 %.



Figure 2-4. Mise en place des électrodes EEG. De gauche à droite : Prise des mesures selon le système 10-20%; Nettoyage de la peau avec une solution légèrement abrasive; Disposition des électrodes et du gel de couplage légèrement adhésif; Application de compresses pour éviter de réenduire le gel de couplage.

De façon à pouvoir appliquer les optodes sur le scalp j'ai travaillé à concevoir et à manufacturer un prototype de casque optique [Figure 2-5](#) censé recouvrir les électrodes EEG libres. La base de ce casque est réalisée en caoutchouc (32DuroA). Il est composé d'une partie frontale, centrale et occipitale pouvant être lacées entre elles. La position des ouvertures pour accueillir les optodes a été définie pour tomber en moyenne entre les positions du système 10-20 % calculées sur un mannequin (tête adulte homme). La distance entre les différentes ouvertures varie de 3 à 4 cm. Les fibres optiques utilisées sont celle fournis par le constructeur du Techén® CW5 et présentent un embout plastique coudé [Figure 2-5](#). Le maintien de ces fibres est assuré dans les ouvertures par des embouts cylindriques plastiques et un système à encoche.



Figure 2-5. Prototype de casque SPIR. De gauche à droite : Fibres optiques utilisées et fournies par le constructeur du Techen® CW5; Système de maintien des optodes grâce à des cylindres plastiques et un système à encoche; Aspect général du casque.

Un sujet a été acquis avec ce montage en tâche motrice du mouvement de l'index. Bien que le signal EEG acquis soit de assez bonne qualité, le couplage optique entre les optodes et le scalp s'est avéré difficile à cause de l'élasticité du casque et de la difficulté à gérer les nombreux câbles électriques. Ce type de montage présente par ailleurs le défaut de ne pas laisser un accès suffisant pour dégager les cheveux.

✓ **Montage 3 :**

Une dernière solution a été mise en œuvre. Et bien qu'elle ne permettent pas de couvrir la globalité de la tête, elle nous a tout de même permis de réaliser des acquisitions EEG/SPIR. À nouveau les électrodes EEG libres sont collées une à une sur le scalp. Les optodes sont disposées et maintenue par un porte-optode en plastique appliqué par-dessus les électrodes et maintenu par des bandes velcro.

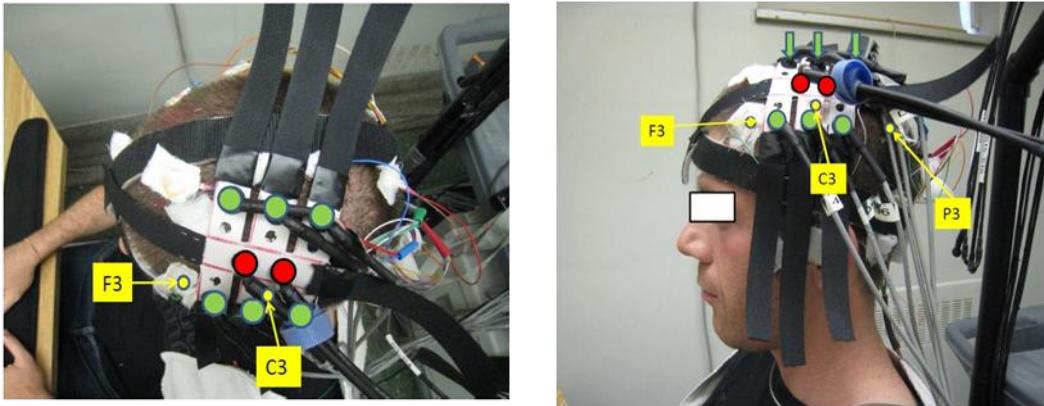


Figure 2-6 : Montage EEG/SPIR réalisé dans le cadre d'une tâche motrice du mouvement de l'index. EEG : 27 électrodes EEG disposées suivant le système 10-20 %. SPIR : 2 sources (en rouge) et 6 détecteurs (en vert) dans la région du cortex moteur.

Deux séances d'acquisitions sur 2 sujets ont été réalisées avec ce montage en tâche motrice du mouvement de l'index. Deux sessions de 12 minutes ont été acquises pour chaque sujet en respectant le protocole suivant : Une ligne de base de 1 minute est acquise en début et en fin d'acquisition. La tâche est divisée en 20 blocs du mouvement de l'index droit de 10 s suivis d'une phase de repos de 20s. Le début des phases d'activation et de repos est annoncé au sujet grâce par un écran de couleur. Il est demandé au sujet de taper de l'index de la main droite (à une fréquence ~1Hz) sur une touche d'un clavier d'ordinateur programmée pour enregistrer le temps d'occurrence de chaque mouvement.

La mise en place de l'EEG et de la SPIR s'est faite sans problème (entre 1h30 et 2h pour installer les deux modalités). Après un filtrage passe bande [0.01 0.15hz] (filtre de Butterworth), le signal optique acquis entre chaque paire source détecteur a été convertis en signaux de  $\Delta[HbO_2](t)$  et  $\Delta[HbR](t)$  grâce à la loi de Beer Lambert Modifiée. Un moyennage [-5s +25s] a été effectué à partir du début de chaque bloc.

Chez les deux sujets, lors de la tâche motrice du mouvement de l'index, une activation dans le cortex moteur contralatéral a été mesurée. La Figure 2-7 présente les résultats pour le sujet 1 et la session 1. Seules les paires significatives ont été représentées. L'on peut voir une augmentation de  $[HbO_2]$  et une diminution de  $[HbR]$  corrélé avec le début de la tâche sur plusieurs paires. Les oscillations observées sont probablement dues à des nuisances physiologiques.

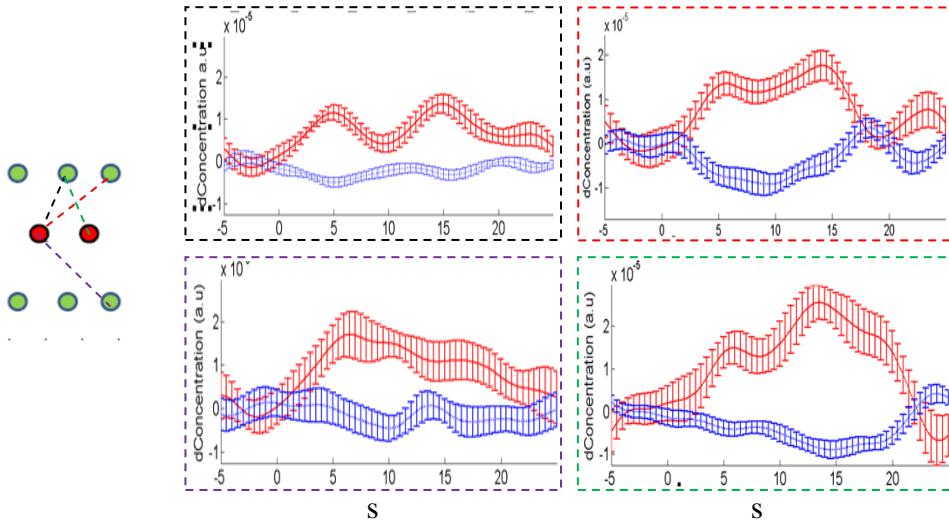


Figure 2-7 : Gauche : Schématisation du porte-optode disposé au niveau du cortex moteur gauche; Droite : Résultats de la tache de mouvement de l'index droit chez le sujet 1 après filtrage et moyennage En rouge  $\Delta[\text{HbO}_2]$ , bleu  $\Delta[\text{HbR}]$ . Les barres verticales représentent l'erreur standard. Se servir du code de couleur pour la correspondance des paires.

Nous avons recherché la présence de potentiel évoqués (PE) moteurs sur le tracé EEG. Pour cela les dérivations EEG ont d'abord été filtrées entre 1 et 20 Hz puis référencés par rapport à une moyenne. Un essai est défini par le temps d'occurrence de chaque mouvement de l'index dans une fenêtre de [-500 +500 ms]. Une inspection visuelle à ensuite été menée de façon à rejeter les essais trop bruités (exemple clignements de l'œil). Suite à cela un moyennage à été effectuée autour de chaque essai. Une correction de la ligne de base [-500 -400 ms] à été effectué auparavant. Malheureusement malgré un assez bon couplage électrique de l'EEG nous n'avons pu détecter de PE. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer ce manque de résultats. Tout d'abord les tracés EEG présentaient beaucoup d'ondes alpha due à une certaine somnolence des sujets face à ce type de tâche, ce qui nous montre qu'une installation rapide est primordiale dans ce type d'expérimentation. Après discussion avec des experts, il semblerait qu'obtenir des potentiels évoqués en tâche de mouvement des doigts soit plutôt difficile à obtenir.

Pour conclure cette partie, nous pouvons dire que nous avons rencontré beaucoup de difficultés pour concevoir un casque EEG/SPIR performant. Ce travail nous a cependant beaucoup apporté en enseignements. Comme il est expliqué dans la discussion générale nous

prévoyons de nous tourner vers des solutions moins artisanales en collaborant avec des fabricants SPIR ou EEG. Nous planifions aussi de faire de nouvelles acquisitions une fois que nous aurons un casque EEG/SPIR adéquat en faisant de la stimulation somatosensorielle (stimulation du nerf médian).

## Chapitre 3 DÉTECTION DE LA RÉPONSE HÉMODYNAMIQUE : MÉTHODOLOGIE D'ANALYSE

Ce chapitre a pour objectif d'introduire au lecteur la méthodologie considérée pour détecter la réponse hémodynamique associée à l'activité intercritique et le travail qui a été effectué pour tester les méthodes de régression utilisées. Comme une partie importante des simulations est décrite dans l'article scientifique présenté au chapitre 4, ce chapitre portera d'avantage sur le modèle linéaire et la présentation des algorithmes de détection.

### 3.1 Modèle linéaire.

Chez le sujet sain, certaines études (Boynton et al. 1996; Dale et al. 1997) menées en IRMf sur le cortex visuel ont montré que la réponse BOLD pouvait être approximativement prédite de manière linéaire en fonction du contraste (propriété de mise à l'échelle) et de la durée des stimuli présentés (propriété de superposition). Bien que des effets de non linéarité aient été reportés dans d'autres régions cérébrales et pour des stimuli soit de courte durée (Yesilyurt et al. 2008; Vazquez et al. 1998) soit d'occurrence trop proche (K. J Friston et al. 1998), les modèles linéaires à temps invariants sont classiquement utilisés lors d'analyses à paradigme événementiel. Une multitude de stratégies ont été développées pour tenter d'estimer ou de détecter la réponse hémodynamique à un très bref stimulus. Une stratégie très simple consiste à modéliser cette réponse impulsionnelle appelée «**Fonction de Réponse Hémodynamique (FRH)**» comme une fonction canonique puis à inférer sur sa présence dans les données par analyse statistique. Bien que plusieurs variantes de cette canonique aient été proposées (Lu et al. 2006), une mixture de fonctions gamma (Worsley et al. 2002; Glover 1999; Friston et al. 1998) est généralement considérée comme assez représentative de la dynamique de la réponse observée dans la plupart des études menées en IRMf. L'équation (3-1) ci-dessous donne l'expression de la FRH proposé par (Friston et al. 1998) [Figure 3-1](#) et classiquement utilisée dans le logiciel SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)

$$h(t) = \frac{l_1^{h_1} * t^{h_1-1} \exp(-l_1 t)}{\Gamma(h_1)} - c * \frac{l_2^{h_2} * t^{h_2-1} \exp(-l_2 t)}{\Gamma(h_2)} \quad (3-1)$$

Avec pour paramètres d'échelle  $[l_1, l_2] = [1,1]$  et paramètres de forme  $[h_1, h_2] = [6,16]$  donnant une fonction  $h(t)$  de support total 32s dont la première gamma pointe à 5s avec une FWHM (full width at half maximum) de 5,3s et une seconde gamma pointant à 15,8s et une FWHM de 9,2s. Le rapport  $c$  d'amplitude entre les deux gammes est fixé à 1/6.

En SPIR la même FRH canonique peut être utilisée pour modéliser les changements en  $[HbO_2]$  ou en  $[HbR]$ . Si l'on ne tient pas compte des différences temporelles, des études couplant l'IRMf et la SPIR (Huppert et al. 2006; Boas et al. 2004; Toronov et al. 2001; Kleinschmidt et al. 1996) ont montré une assez bonne corrélation entre le signal BOLD mesuré en IRMf et les variations de concentration  $\Delta[HbO_2]$  (corrélation positive) et de  $\Delta[HbR]$  (corrélation négative) lors de tâches induisant des activation neuronales, voir [Figure 1-7](#).

Dans le présent contexte, une hypothèse de linéarité est posée entre l'occurrence des pointes intercritiques (assimilées à des stimulations ponctuelles) et FRH canonique [Figure 3-1](#). Bien que cette hypothèse puisse être discutée, ce modèle a montré d'assez bons résultats dans de multiples études menées en EEG/IRMf (Gotman et al. 2006; Gotman 2008; Salek-Haddadi et al. 2003). De plus certaines études EEG/IRMf (Lemieux et al. 2001; Bénar et al. 2002) ont montré que les événements intercritiques sont susceptibles de générer une réponse BOLD de forme similaire à celle mesurée chez les sujets sains. Bien que des écarts par rapport au modèle standard puissent subsister, l'utilisation d'un modèle de réponse canonique peut se justifier.

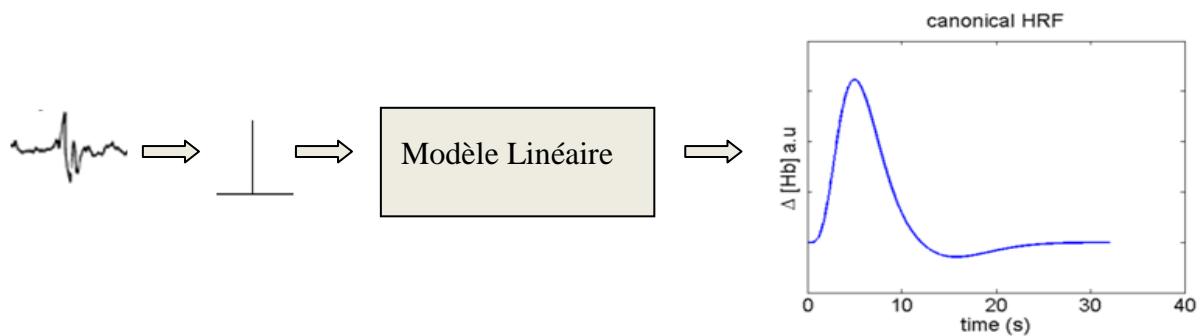


Figure 3-1 : Modèle linéaire. Une pointe épileptique est modélisée comme une impulsion unitaire générant une réponse hémodynamique canonique (SPM).

## 3.2 Marquage EEG et définition du paradigme épileptique

Suite à une acquisition EEG/SPIR (~1h) d'un patient épileptique au repos, un expert épileptologue examine le tracé EEG acquis et marque les DEIs. L'épileptologue différencie les pointes épileptiques, les salves de pointes ou encore les crises subcliniques. Il précise aussi la localisation spatiale (frontale, temporaire ....) de ces événements par rapport aux dérivations EEG où elles apparaissent [Figure 3-2](#).

Temps d'occurrence	Identification des événements
367813081	spkbiF
402455846	spkbiFC
410218406	spkbiFC
411717050	spkbiFT
431006423	spkbiFT
437024348	spkbiF
443458387	sz start final
448147247	sz end final
450037132	postictal slowing or sz activity
453454566	spkbiFT
455093490	spkbiFT
455370059	spkbiFT

Figure 3-2 : Identification des événements épileptiques intercritiques ou critiques

Ce marquage est la base du paradigme épileptique événementiel qui est utilisé dans les analyses de régression. La condition expérimentale est déterminée par la survenue d'une décharge épileptique sur l'EEG alors que la condition de contrôle correspond à une période durant laquelle l'EEG est normal. Dans le présent modèle, les pointes sont modélisées comme des impulsions unitaires alors que les crises subcliniques qui sont en général des événements de durée plus longue sont modélisées comme des créneaux d'amplitude unitaire [Figure 3-3](#). Ces paradigmes sont ensuite convolués par la FRH canonique afin de modéliser la variation du signal en [HbO<sub>2</sub>] ou en [HbR] attendue dans les régions cérébrales générant cette activité électrique [Figure 3-3](#).

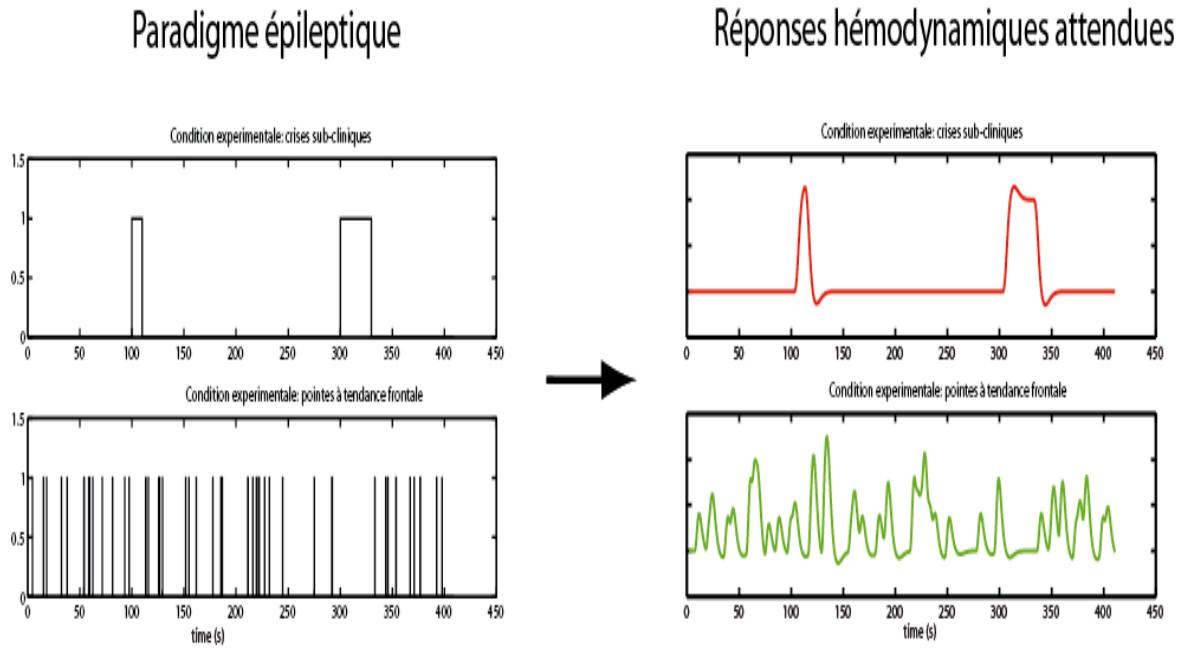


Figure 3-3 : Modèle de réponses hémodynamiques pour un paradigme épileptique défini à partir de crises subcliniques (haut) ou pour un paradigme composé de pointes épileptiques (bas).

### 3.3 Modèle Linéaire Généralisé (GLM) et inférence statistique

Introduit d'abord pour les analyses TEP et adapté par la suite pour l'IRMf (Friston et al. 1994), le GLM est une modèle de régression linéaire censé décrire la variabilité des données en termes d'effets expérimentaux, d'effets confondants et de variabilité résiduelle, et peut s'exprimer suivant la relation suivante :

$$\mathbf{y} = \mathbf{R} \cdot \boldsymbol{\beta} + \mathbf{e} \quad (3-2)$$

Il faut voir cette équation comme un système où chaque échantillon temporel est considéré comme une variable aléatoire indépendante. Le vecteur  $\mathbf{y}$  contient les  $n$  données échantillonnées ( $\Delta[\text{HbO}_2]$  ou  $\Delta[\text{HbR}]$ ) pour une paire source-détecteur. Les  $r$  colonnes de la matrice de design expérimental  $\mathbf{R}$  contiennent les différents régresseurs. Dans notre contexte  $\mathbf{R}$  contient les différentes réponses hémodynamiques que l'on obtient par convolution de la FRH avec le paradigme épileptique comme présenté en [Figure 3-3](#). La topologie des pointes identifiées et la nature des événements (crises vs pointes) participe à définir ces différents régresseurs

indépendants.  $\mathbf{R}$  contient également des régresseurs modélisant les nuisances présentes dans notre signal. Le vecteur  $\boldsymbol{\beta}$  appelé vecteur d'effet contient les différents coefficients de régression et il quantifie la part de variabilité expliquée par chaque régresseurs. C'est donc ici le paramètre d'intérêt à estimer. Enfin,  $\mathbf{e}$  est le bruit stochastique des mesures. C'est un vecteur aléatoire supposé indépendant et identiquement distribué (i.i.d) suivant une loi multidimensionnelle Gaussienne  $N_n(0, \sigma^2)$  où  $\sigma^2$  est la variance de ce bruit. Lorsque les hypothèses sur le bruit résiduel sont vérifiées un estimateur  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  et un estimateur sa variance  $\hat{V}_{\hat{\boldsymbol{\beta}}}$  peuvent être calculés par la méthode des moindres carrées.

À partir de  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  et de  $\hat{V}_{\hat{\boldsymbol{\beta}}}$ , différentes statistiques peuvent être calculées et permettent d'inférer sur la significativité des différents régresseurs introduits dans le modèle. On peut effectuer un test sur un seul paramètre  $\hat{\beta}_i$  ( $i=1\dots r$ ) ou, de façon plus générale, effectuer un test sur une combinaison linéaire de paramètres. On appelle contraste une combinaison linéaire des paramètres  $\hat{\beta}_i$  de la forme  $\mathbf{C}^t \hat{\boldsymbol{\beta}}$  où  $\mathbf{C}$  le vecteur de contraste permet de traduire l'hypothèse nulle qu'on désire tester. Pour cette étude nous utilisons principalement la statistique t (qui est créée à partir de la division d'une variable de distribution normale sur une variable suivant une loi de  $\chi^2$ ).

$$t = \frac{\mathbf{C}^t \hat{\boldsymbol{\beta}}}{\sqrt{\mathbf{C}^t \hat{V}_{\hat{\boldsymbol{\beta}}} \mathbf{C}}} \quad (3-3)$$

Sous l'hypothèse nulle  $H_0 (\mathbf{C}^t \hat{\boldsymbol{\beta}} = \mathbf{0})$ , t suit une loi de Student à  $v = n - r$  nombre de degré de liberté. Sous  $H_0$  on pose alors un seuil  $T_r$  tel que  $p(t > T_r) = \alpha$ . Lorsque la statistique t calculée est au dessus du seuil on peut rejeter hypothèse nulle avec une probabilité de faux positif  $< \alpha$ . En calculant les statistiques t pour chaque paire source-détecteur on crée une carte paramétrique statistique (SPM).

### 3.4 Nuisances

Tout comme pour le signal BOLD, le signal acquis en SPIR contient une importante part de nuisances d'origines instrumentales, physiologiques et environnementales (Franceschini et al. 2006; Coyle et al. 2004; Elwell et al. 1999). On y retrouve des dérives très basses fréquences (<0.05Hz), des ondes de Mayer (0.1Hz), du bruit respiratoire (0.2-0.3Hz), ainsi que des variations

dues au pulse artériel (1-2 Hz) Figure 3-4-A. Si l'on trace le spectre fréquentiel Figure 3-4-B on peut voir des pics caractéristiques aux fréquences énumérées. On s'aperçoit aussi que les nuisances de plus basses fréquences contribuent plus au niveau de bruit que les contributions hautes fréquences.

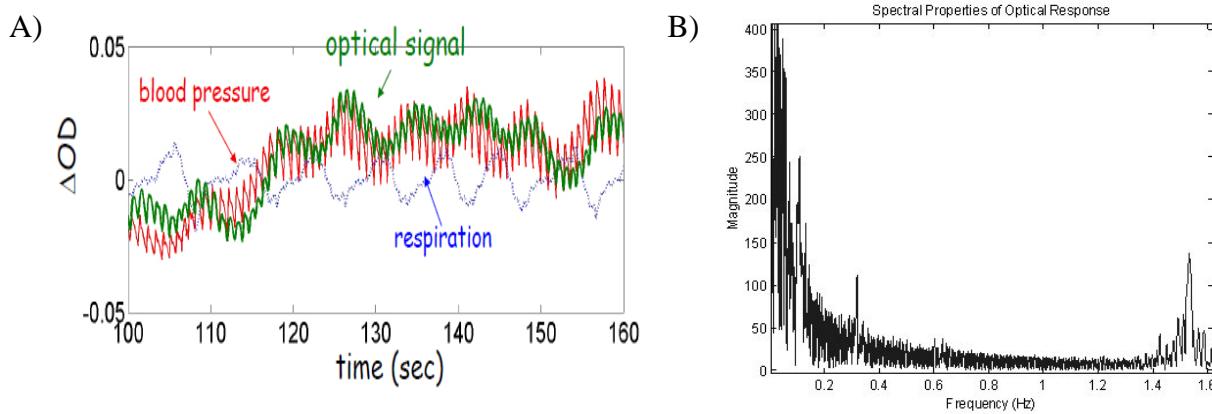


Figure 3-4 : A : Signal de variation de densité optique et signaux physiologiques de respiration et de pression sanguine. On peut voir une forte corrélation entre le signal d'intérêt et les nuisances physiologiques. B : Spectre fréquentiel d'un signal optique image tirée de Coyle et al. 2004.

Si ces nuisances ne sont pas filtrées ou modélisées adéquatement dans le GLM, elles peuvent venir se confondre avec les régresseurs d'intérêt ou avec le bruit résiduel  $e$ . Dans le premier cas elles vont biaiser l'estimateur  $\hat{\beta}$ . Dans le second cas, elles vont venir biaiser l'estimateur  $\hat{V}_{\beta}$  en introduisant des corrélations dans le bruit résiduel. Ces erreurs vont participer à biaiser les statistiques et introduire des faux positifs.

Depuis l'introduction du GLM en IRMf, une multitude de stratégies ont été proposées pour tenir compte de ces effets. Pour modéliser ces nuisances et les soustraire du signal BOLD on peut reporter l'emploi de bases polynomiales, cosinusoidales, de splines cubiques ou de mesures physiologiques (Lund et al. 2006). Des modèles de régression autorégressifs sont également utilisés pour venir décorrélérer les composantes qui pourraient subsister dans le bruit résiduel. En SPIR, les études en paradigmes événementiels (Plichta et al. 2007; Schroeter et al. 2004) utilisent généralement la méthodologie d'analyse développée pour l'IRMf. Finalement assez peu de méthodes spécifiques à la SPIR ont été redéfinies dans le cadre du GLM. Nous présentons dans

ce mémoire deux méthodes qui bien qu'inspirées des travaux réalisées en IRMf ont été réadaptées pour tenir compte de la spécificité des nuisances physiologiques dans le signal optique.

### 3.5 Méthode 1 : Modèle Linéaire Généralisé Bayésien (BGLM)

La méthode développée par Cohen-Adad et al (Cohen-Adad et al. 2007), propose de modéliser les nuisances grâce à une base de polynômes et une base de cosinus discrets. La matrice  $\mathbf{B}$  que l'on appellera matrice de dérives est définie par la relation

$$\mathbf{B} = \left[ \{t^s, s = 0, \dots, q\}, \left\{ \cos\left(\frac{\pi u t}{T}\right), u = 1, \dots, n_{cos} \right\} \right] \quad (3-4)$$

Où  $q$  représente le degré maximal des polynômes,  $T$  la durée des données, et  $n_{cos}$  est le nombre de cosinus introduits dans le modèle. La fréquence maximale des cosinus est en relation avec  $n_{cos}$  par la relation :  $f_{max} = \frac{n_{cos}}{2T}$ . Le modèle peut alors s'écrire :

$$\mathbf{y} = \mathbf{X} \cdot \boldsymbol{\beta} + \mathbf{B} \cdot \boldsymbol{\theta} + \mathbf{e} \quad (3-5)$$

Le vecteur d'effet  $\boldsymbol{\theta}$  contient les coefficients de régression associés aux régresseurs représentants les nuisances. De façon à éviter la dégénérescence du modèle de régression, une analyse de corrélation est effectuée entre chaque composante de  $\mathbf{B}$  et chaque régresseur d'intérêt. On fixe un seuil de corrélation au delà duquel toute composante de  $\mathbf{B}$  est exclue du modèle. Pour estimer le vecteur d'intérêt  $\boldsymbol{\beta}$  une approche Bayésienne inspirée de (Marrelec et al. 2003; Marrelec et al. 2002) est utilisée. Elle est présentée en détail en [annexe 3](#). Elle est équivalente à faire un maximum de vraisemblance dans l'espace orthogonal à la base  $\mathbf{B}$ .

### 3.6 Méthode 2 : Modèle linéaire généralisé dans le domaine des ondelettes (WLS)

Cette méthode dénommée Wavelet generalized Least Square (WLS) a été développée et adaptée pour la SPIR par (Matteau-Pelletier et al. 2009) à partir des travaux en IRMf de (Fadili et al. 2002). Comme pour le signal BOLD (Zarahn et al. 1997), le signal SPIR mesuré au repos

peut être décrit par un processus à mémoire longue, c'est à dire dont la fonction d'autocorrélation ne décroît pas de manière exponentielle. Le spectre de puissance d'un tel processus est approximé par une loi en  $1/f$ . Alors que les modèles autorégressifs peuvent être insuffisants pour tenir compte de ces effets, le présent modèle propose de considérer le bruit  $e$  comme étant décrit par un mouvement Brownien fractionnaire (mBf) à mémoire longue et dont la densité spectrale de puissance  $S(f)$  peut être décrite par la relation

$$S(f)|_{f \rightarrow 0} \sim \sigma^2 \frac{c_\gamma}{|f|^\gamma} \quad (3-6)$$

Où  $\gamma$ <sup>1</sup> appelé coefficient spectral est caractéristique du mBf, et où  $c_\gamma$  est une fonction de  $\gamma$ . Dans ce modèle les nuisances d'origines physiologiques et instrumentales sont considérées comme ayant des composantes à plusieurs échelles et positions (Meyer 2003). Une représentation multirésolutionnelle dans le plan temps fréquence paraît donc adaptée. La transformée en ondelettes dyadiques est une transformation qui permet de représenter un signal dans un plan temps-fréquence tout en possédant une propriété de blanchiment des signaux dont le bruit est décrit par un mBf. La transformée en ondelettes  $W$  (Mallat 1989) d'un signal discret  $\mathbf{x}$  de  $n$  échantillons est caractérisée par un ensemble de coefficients de détails  $d_k^j \mathbf{x}$  et d'approximations  $a_k^j \mathbf{x}$

$$W\mathbf{x} = [a_0^J \mathbf{x}, d_0^J \mathbf{x}, d_1^{J-1} \mathbf{x} \dots d_0^j \dots d_{2^{-j}n-1}^j \mathbf{x} \dots d_0^1 \mathbf{x} \dots d_{2^{-1}n-1}^1 \mathbf{x}]^t \quad (3-7)$$

Où  $j = 1 \dots J$  représente l'échelle de décomposition avec  $J$  l'échelle de décomposition maximale et  $k$  le paramètre de position (ou de location) de l'ondelette associée. Dans une telle représentation, les  $d_k^j \mathbf{x}$  de basse échelle représentent les composantes hautes fréquences dans le signal et inversement. Plus un coefficient est de basse échelle, plus il est résolu temporellement mais moins il est résolu fréquentiellement. Dans le plan temps fréquence le GLM s'écrit alors

<sup>1</sup>  $\gamma$  est relié à l'exposant de Hurst  $H$  par la relation  $\gamma = 2H + 1$  avec  $H > 1/2$  pour les processus à mémoire longue

$$W\mathbf{y} = WX\boldsymbol{\beta} + W\mathbf{m} + W\mathbf{e} \quad (3-8)$$

Où le vecteur  $W\mathbf{y}$  représente le vecteur des  $n$  (voir la note <sup>2</sup>) coefficients en ondelette de  $\mathbf{y}$ . Chaque colonne de  $WX$  contient les  $n$  coefficients d'ondelettes du régresseurs d'intérêt correspondant. Il convient ensuite à l'utilisateur de définir entre quelles échelles  $J_o < j < J$  les nuisances doivent être modélisées, ce qui participe à définir la complexité du modèle et  $W\mathbf{m}$  qui est un vecteur de  $n_o$  coefficients en ondelettes censé représenter les nuisances. Les  $n_o$  coefficients sont inconnus et donc à estimer. De plus tout coefficient dans  $W\mathbf{m}$  dont l'ondelette associée corrèle temporellement au dessus d'un certain seuil avec les régresseurs inclus dans  $X$  est considéré nul. Enfin  $W\mathbf{e}$  représente les coefficients en ondelette du bruit. L'estimation des paramètres ( $\boldsymbol{\beta}, W\mathbf{m}, \gamma$ ) est faites en utilisant un algorithme récursif basé sur les moindres carrés pondérés par la matrice de covariance du bruit. La description est présentée en [annexe 4](#).

### 3.7 Mise en place d'un environnement de simulation et application sur données réelles.

Nous recherchons à détecter la réponse hémodynamique corrélée aux DEIs. Lors des analyses classiques menées en neuroscience cognitive avec des paradigmes événementiels l'amplitude et l'occurrence des stimuli peut être contrôlée. Des études (Dale 1999) ont montré que le design du paradigme expérimental revêt une importance particulière pour maximiser la probabilité d'estimer ou de détecter la réponse hémodynamique. On cherche classiquement à définir un paradigme dont les corrélations entre la réponse attendue et les nuisances physiologique seront minimales.

Malheureusement la nature paroxystique des événements épileptiques empêche tout contrôle du paradigme. En effet le nombre d'occurrence de pointes ou de crises est très variable d'un sujet à un autre. La nature pathologique associée à la condition de l'épilepsie apporte aussi de nombreuses incertitudes sur la qualité du modèle considéré. Dans ce contexte nous tenterons de répondre à trois questions :

<sup>2</sup> On considère pour simplifier que le signal est de taille  $n=2^J$

- 1) Quelle est l'efficacité du BGGM par rapport au WLS dans un environnement bruité ?
- 2) Comment fixer la complexité du modèle, c'est à dire qu'elle est le nombre de cosinus inclus dans le BGGM ou combien de coefficients d'ondelettes estime t'on avec le WLS pour modéliser les nuisances physiologiques ?
- 3) Quelle est l'impact des erreurs de modélisation dans le modèle ?

Pour répondre à ces questions, de nombreuses simulations ont été effectuées. La description de ces simulations est donnée de manière exhaustive dans l'article scientifique exposé au chapitre 4.

Il est à noter que les simulations ont été réalisées en adaptant un environnement développé sous Matlab par Pierre Bellec et dénommé PSOM (<http://code.google.com/p/psom/>). Cet environnement qui impose d'utiliser des structures uniformes pour décrire les entrées et les sorties est organisé sous forme de pipelines. Grâce à sa structure, il permet de faire tourner simultanément et indépendamment multiples tâches de même niveau. De plus il dispose d'un système de traçabilité performant qui permet de reprendre les calculs erronés. En adaptant cet environnement à nos applications, nous avons pu réaliser une multitude de simulations en des temps très courts.

Pour finir, nous illustrerons les méthodes présentées sur les données réelles d'un patient épileptique. Ces données ont été acquises en EEG/SPIR en phase intercritique à l'hôpital St Justine de Montréal par nos collaborateurs que je remercie encore. L'équipe de St Justine fait en effet des acquisitions EEG/ SPIR depuis plusieurs années, ils ont par ailleurs développé un casque (en phase de brevetage) spécifique à leur système EEG et SPIR.

## **Chapitre 4 ARTICLE 1: DETECTION OF HEMODYNAMIC RESPONSES TO EPILEPTIC ACTIVITY USING SIMULTANEOUS ELECTRO- ENCEPHALOGRAPHY (EEG) / NEAR INFRA RED SPECTROSCOPY (NIRS) ACQUISITIONS**

L'article présenté dans ce chapitre a été soumis à la revue Neuroimage en Juillet 2010 et est actuellement en révision. Les coauteurs sont J.M. Lina, J. Tremblay, M. Lassonde, D.K. Nguyen, F. Lesage, C. Grova. Cette étude s'inscrit dans un contexte d'analyse de données acquises simultanément en EEG/SPIR. L'objectif de cette étude est d'évaluer et de comparer deux méthodes de détection de la réponse hémodynamique mesurée en imagerie proche infrarouge dans un environnement contrôlé, simulant des pointes intercritiques ou des crises électrographiques. Le bruit de fond physiologique et instrumental des données optiques a été modélisé de façon réaliste grâce à des acquisitions au repos sur sujets sains. Les pointes et les crises ont été simulées comme des événements ponctuels générateurs d'une réponse hémodynamique. Nous avons testé la capacité des méthodes à détecter une réponse simulée en présence de différents niveaux de bruit. Nous avons aussi caractérisé la façon optimale de paramétriser les méthodes de régression pour modéliser de manière adéquate le bruit physiologique. Nous avons enfin évalué les erreurs engendrées par un marquage erroné des événements épileptiques.

## 4.1 ABSTRACT

Simultaneous recordings of Electro-EncephaloGraphy (EEG) with Near InfraRed Spectroscopy (NIRS) allow measuring hemodynamic changes (changes in the concentration of oxy- and deoxy-hemoglobin) at the time of epileptic discharges detected on scalp EEG. Two NIRS detection methods based on the General Linear Model (GLM) respectively in the time domain and in the time-frequency domain are investigated in this study using realistic simulations of spontaneous interictal epileptic activity. We evaluated the sensitivity at different Signal to Noise Ratios (SNR), the effect of either a large or a small number of discharges and the impact of model misspecification (e.g. omission or false detection of epileptic discharges). We also explored the effect on the estimation of key parameters, which set the model order. Simulations showed that both methods become inaccurate in lower SNR conditions, leading to many false positives detections. However, the time-frequency estimator showed better performance than the time-domain one. Key parameters for each algorithm were identified and results suggest to model confounds in the GLM differently for oxy- and deoxyhemoglobin. We also demonstrated that inaccurate marking of epileptic events has a small impact on the detection statistics whereas inaccurate specification of the hemodynamic response function delay decreases drastically the detection abilities. Finally, we illustrated the two methods on clinical EEG/NIRS data of one patient with focal epilepsy, showing an increase of regional Cerebral Blood Volume (rCBV) spatially concordant with the presumed epileptogenic focus.

## 4.2 INTRODUCTION

In distinction to epileptic seizures usually associated with large clinical manifestations, Interictal Epileptiform Discharges (IEDs) (Niedermeyer et al. 1999) are transient abnormal waveforms characteristic of epilepsy that appear on the EEG trace of a patient between seizures. IEDs play an important role in the evaluation of patients with drug-resistant partial epilepsy that are candidate for epilepsy surgery, as they could bring relevant information in the identification of the underlying epileptogenic network involved during seizures. Over the last decade, simultaneous EEG/fMRI imaging (Gotman et al. 2006; Gotman 2008; Salek-Haddadi et al. 2003) has demonstrated its ability to localize the hemodynamic correlates of IEDs. Indeed, whereas scalp EEG reflects the brain's electrical activity and provides information specific to the epileptic state, fMRI measures a surrogate of the hemodynamic response through the Blood Oxygen Level Dependant (BOLD) signal (Ogawa et al. 1993). This contrast is mainly caused by local deoxyhemoglobin (HbR) variations combined with regulations of regional blood flow and volume. Near infrared spectroscopy (NIRS) (whose principles are reviewed in (Frostig 2009; Koizumi et al. 2005; Strangman et al. 2002)) is a non-invasive method that also measures the hemodynamic changes associated with brain activity. In NIRS a spatially distributed set of optodes (optic fibres) is placed on the surface of the scalp, emitting and detecting near infrared light. Biological tissues are highly scattering and present low absorption of near infrared light (Anderson et al. 1981), so the light can go through the head following a diffusive process, reach the outermost cortex (5–10mm) and then be recaptured by detectors. Because the two main optical absorbers in cerebral tissues are oxy- ( $\text{HbO}_2$ ) and deoxy-hemoglobin (HbR) (Wray et al. 1988), changes in the amount of detected light at two wavelengths during neuronal activation periods can be converted, using the Modified Beer Lambert Law (MBLL) (Cope et al. 1988; Kocsis et al. 2006), to changes of  $\text{HbO}_2$  and HbR concentrations. Although NIRS offers a lower spatial resolution than fMRI (2-3 mm for fMRI, centimeters for NIRS), NIRS provides additional information due to its higher temporal resolution (<100ms) and its unique ability to discriminate between  $[\text{HbO}_2]$  and  $[\text{HbR}]$  changes. For these reasons, simultaneous EEG/NIRS acquisitions may be a good complement to EEG/fMRI studies and should help answering some open questions such as early hemodynamic responses (Bagshaw et al. 2004; Hawco et al. 2007) or negative BOLD signals (Jacobs et al. 2007; Kobayashi et al. 2006) observed at the time of IEDs.

Over the last 10 years, different groups have studied EEG/NIRS towards diagnosis of epilepsy. For instance Watanabe et al (Watanabe et al. 2000; Watanabe et al. 2002) showed an increase in regional cerebral blood flow (rCBV) spatially concordant with the epileptogenic focus in 96% of 32 subjects (according to intracranial EEG investigation) during pharmacologically induced ictal states. EEG/NIRS studies have also been performed to characterize hemodynamic changes in different types of generalized or partial seizures in adults and children (Adelson et al. 1999; Buchheim et al. 2004; Gallagher et al. 2008; Haginoya et al. 2002; Munakata et al. 2004; Sokol et al. 2000; Steinhoff et al. 1996; Villringer et al. 1994) and neonates (Roche-Labarbe et al. 2008; Wallois et al. 2009). However, very few studies have investigated the hemodynamic response associated with IEDs in NIRS. Only Furusho et al (Furusho et al. 2002) reported in a patient with left temporal lobe epilepsy an increase of [HbR] and a small decrease in [HbO<sub>2</sub>] over the left temporal lobe correlated with an increase of spiking activity during photic stimulation. All these studies have mainly relied on visual examination of the NIRS signal during the ictal or interictal periods. We found no EEG/NIRS studies reporting the use of linear time-invariant models (Worsley et al. 2002) to describe the hemodynamic response related to IEDs, whereas it is classically used in EEG/fMRI data analysis (Gotman et al. 2006; Salek-Haddadi et al. 2006).

In the present study, we propose to detect the hemodynamic responses to IEDs in EEG/NIRS data using a similar framework to the one usually employed in EEG/fMRI investigations. In a typical recording session, EEG electrodes and NIRS optodes are placed on the head of the patient. Simultaneous EEG/NIRS signals are then acquired for a period of about one to two hours with the patient kept in a resting state condition. Following the acquisition, an expert epileptologist reviews the EEG signal in order to manually identify the occurrence of specific epileptic discharges, such as interictal spikes, burst of spikes, electrographic or clinical seizures. It is indeed possible to record and analyze epileptic seizures in EEG/fMRI and EEG/NIRS sessions, especially seizures associated with no clinical manifestations (electrographic seizures) or with minimal motion (Tyvaert et al. 2009). An epileptic discharge is expected to be accompanied by a hemodynamic change of [HbO<sub>2</sub>] and [HbR] in the sampled volume (Bénar et al. 2002; Lemieux et al. 2001). Thus a General Linear Model (GLM) (Friston et al. 1995) based on the hypothesis of a linear relationship (Boynton et al. 1996; Friston et al. 1994) between a Hemodynamic Response Function (HRF) and each marked EEG event is used. Generally spikes are modeled with delta function to generate an event-related paradigm associated with IEDs,

whereas burst of activity or electrographic seizures are modeled using a boxcar function including the duration of the event (Bagshaw et al. 2005). When different types of epileptiform activity (in morphology, topography) occur during the recording, they are considered as independent variables and classified into different regressors. Statistics on the regressors of interest are finally estimated to indicate the statistical significance of the hemodynamic response associated to specific epileptic events between each source/detector pair.

Former cognitive NIRS studies (Plichta et al. 2007; Schroeter et al. 2004) have shown the feasibility of event related approaches using the GLM. Methods are usually inspired from fMRI as both techniques share similar designs and hypotheses. However standard strategy for NIRS data analysis has not been fully established until today. In this study, two GLM-based detection methods specifically adapted to model the slow fluctuations in NIRS data are proposed and evaluated. When compared to fMRI data analysis, some specific issues should be taken into account when analysing NIRS data, due to the higher temporal resolution and the reduced spatial sensitivity. In addition to instrumental and environmental noise, NIRS data are strongly contaminated by systemic physiological fluctuations (Coyle et al. 2004; Franceschini et al. 2006) like the arterial pulse (1 Hz), respiratory fluctuations (0.2-0.3Hz), blood pressure oscillations (0.1 Hz) and slow hemoglobin variations related to pial arteries vasomotion (<0.05Hz) (Hoshi 2003). The first method denoted Bayesian General Linear Model (BGLM) was developed by (Cohen-Adad et al. 2007). It consists in modeling the slow drifts in NIRS signal using a set of periodic basis functions. The second one, denoted Wavelet Least Square algorithm (WLS) proposed by (Matteau-Pelletier et al. 2009), estimates these slow fluctuations in the time frequency domain using wavelet decomposition.

In these methods, the number of basis functions or the maximum scale of the wavelets decomposition used to model physiological fluctuations are key parameters. If not modeled adequately, these contributions can give rise to temporal autocorrelation in the residual and invalidate the statistical analyses (Friston et al. 1995). In addition, degeneracy of the linear model may occur when the regressors of interest and the drift models are correlated. When studying a specific brain function, statistical efficiency can be optimized by designing adequate paradigms (Dale 1999). However, when studying epileptic activity, the event-related design is completely random and uncontrolled, because of the spontaneous and unpredictable nature of the epileptic discharges. EEG/fMRI studies on epileptic patients showed a large variability of the number of

discharges to be considered for the analysis (e.g. from 1 single event to hundreds of events in a 10min recording (Salek-Haddadi et al. 2006)). The sensitivity of EEG/fMRI analyses in the presence of large or small number of discharges is still an open question (Al-Asmi et al. 2003; Krakow et al. 1999). Given this variability, the rationale used to set model parameters and how they affect the variance and statistical results in the estimates are questions of great interest. Finally a separate source of error in the detection of the hemodynamic response is the eventual errors in the detection of IEDs. Indeed, some epileptic activity likely to generate a hemodynamic response may not appear on scalp EEG tracings. Scalp-EEG measures electrical activity originating from different population of pyramidal cells in the cortex. To detect IEDs from normal EEG background, the generators of epileptic activity should be intense enough, because of skull attenuation. Ebersole (Ebersole 1997) suggested that at least  $6\text{ cm}^2$  of cortex should be activated in order to detect a spike from the EEG background. Other sources of bias in the regression may result from errors when marking by the EEG spikes, or from the presence of EEG discharges not associated with a hemodynamic response.

The present study aims at evaluating the performance of BGML and WLS in the context of EEG/NIRS analysis of epileptic activity. We want to address the difficult question of modelling slow physiological fluctuations as confound in GLM-based detection methods. This is a question that is particularly relevant when analysing NIRS data, because NIRS has higher temporal resolution than fMRI and there is even more impact of physiology fluctuations on HbO<sub>2</sub> than HbR (Elwell et al. 1999; Franceschini et al. 2000). Modeling these slow fluctuations has confound in a GLM-based analysis is even more challenging in the field of epilepsy, because the event-related paradigm of interest (the timing of epileptic discharges) is not controlled and probably partially mis-specified. So the article is addressing this important question when analysing one pair of source/detector. As no gold standard is available to compare the estimations in this clinical context, this evaluation is performed in a fully controlled environment using hemodynamic responses simulated with paradigms mimicking the spontaneous activity observed during epileptic activity involving both interictal and ictal events.

The impact of several parameters of the two proposed techniques on detection accuracy is evaluated. After a description of BGML and WLS methods, we introduced our simulation data sets and parameters to be studied. The sensitivity of the estimation at different SNR levels, as well as when varying the number of IED events, is first investigated. We then considered the

impact of key parameters setting the model order and the level of eventual correlation between regressors of interest and the drift models.

Finally, we studied the impact of model misspecification (i.e. detection of artefactual IEDs or omission of some IEDs, delay of the HRF) on NIRS detection accuracy. In the last section, we illustrate the behavior of BGLM and WLS on a clinical EEG/NIRS data set obtained on a patient with right frontal focal epilepsy.

## 4.3 METHODS

### 4.3.1 Detection methods.

In this section, the principles of the BGLM and WLS methods used to detect the hemodynamic response related to IEDs are briefly described. The reader is invited to consult (Cohen-Adad et al. 2007; Matteau-Pelletier et al. 2009) for more detailed information. The General Linear Model (GLM) is first introduced, as the common framework for both techniques.

#### 4.3.1.1 General Linear Model (GLM)

For each discrete measurement of optically derived variations in  $\Delta[\text{HbO}_2]$  or  $\Delta[\text{HbR}]$  between a pair of source/detector (n temporal samples, duration T seconds, sampling frequency  $f_s$ ), the GLM can be described by the following equation (Friston et al. 1995):

$$\mathbf{y} = \mathbf{X} \cdot \boldsymbol{\beta} + \mathbf{m} + \boldsymbol{\epsilon} \quad (4-1)$$

where  $\mathbf{y}$  is an n-dimensional column vector of the measured response. Each column of the design matrix  $\mathbf{X}$  represents a regressor of interest that is the expected hemodynamic responses obtained by convolving the timing of the marking of each epileptic event by a canonical HRF<sup>3</sup> (Friston et al. 1998). When different types of epileptiform activity (different types of interictal spike,

<sup>3</sup> While in practice there are many strategies to model the HRF (canonical, set of basis function, finite impulse responses function, non linear regression), in our simulation context we have chosen to use a simple parametric model where only the weight coefficient  $\boldsymbol{\beta}$  of the canonical HRF is free to vary.

seizures) appear during the recording, they could be considered as independent variables and classified into different regressors.  $\beta$  is the vector of effects, it contains the regression coefficients to be estimated. The deterministic noise  $m$ , is a column vector representing the experimental, physiological and instrumental nuisance present in data, it will be termed “drifts” or “confounds” in the following sections. Finally, the stochastic noise process  $e$  is assumed to be Gaussian, independent and identically distributed (i.i.d). It is an  $n \times 1$  zero mean random vector with variance  $\sigma^2$ . When these assumptions regarding the noise  $e$  are respected, the minimum least square estimate of  $\beta$ , denoted  $\hat{\beta}$ , can be computed together with its covariance matrix  $\hat{V}_{\hat{\beta}}$ . Statistical scoring based on contrasts between different experimental regressors (either t-tests or F-tests) are then used to quantify the significance of the results.

#### 4.3.1.2 Bayesian General Linear model (BGLM)

In the method proposed by Cohen-Adad et al (2007) for NIRS, the confounds  $m$  are modeled by a set of polynomial drifts functions and cosinusoidal drifts functions up to a user-specified maximum frequency  $f_{max}$ . This choice is motivated because instrumental drift functions are mostly polynomial whereas physiological functions tend to be periodic. Whereas similar models are commonly used to analyze fMRI data, NIRS analysis requires a much larger number of basis functions to cope with its higher temporal resolution. Moreover in order to avoid degeneracy of the GLM model, cosinusoidal drifts functions that correlate up to a correlation threshold (*corr*) with regressors of interest in  $X$  are not included in the analysis. The above GLM is then rewritten as

$$\mathbf{y} = \mathbf{X} \cdot \boldsymbol{\beta} + \mathbf{B} \cdot \boldsymbol{\theta} + \mathbf{e} \quad (4-2)$$

where  $\boldsymbol{\theta}$  represents the vector of effects related to drifts polynomial and cosinusoidal regressors in  $B$ . Assuming non-informative prior on the distributions of the unknown parameters and hyperparameters  $(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2)$ ,  $\boldsymbol{\beta}$  and its corresponding covariance matrix are estimated within a Bayesian framework as described in (Marrelec et al. 2003). The degree of freedom of the estimation is  $v = n - r - n_{drifts} - 2$  with  $r$  is the number of regressors of interest and  $n_{drifts}$  the number of polynomial and cosinusoidal drifts in  $B$ .

#### 4.3.1.3 Wavelet Least Square (WLS) for NIRS

In this model, slow physiological fluctuations are described as a superposition of drifts that occur at different time and scales. As in fMRI (Zarahn et al. 1997), noise encountered in NIRS exhibits a  $1/f$ -like spectral structure (Franceschini et al. 2004) due to either the imaging system or physiological mechanisms. These processes with long-range dependence exhibit slowly decaying autocorrelations. The wavelet transform is useful since it provides a time-scale (or time-frequency) representation of the signals in which  $1/f$  processes mostly decorrelate (Flandrin 1992). The WLS approach uses the GLM in the time-frequency domain. If the operator  $W$  represents the Discrete Wavelet Transform (DWT) pyramidal algorithm (Mallat 1989) up to a scale  $j=J$ , the above GLM (1) is then re-written in the wavelet domain:

$$W\mathbf{y} = W\mathbf{X}\cdot\boldsymbol{\beta} + W\mathbf{m} + W\mathbf{e} \quad (4-3)$$

$W\mathbf{y}$  is a column vector of size  $2^J$  containing the set of wavelet coefficients (details and approximations coefficients). The columns of  $W\mathbf{X}$  contain the wavelets coefficients of the columns of  $\mathbf{X}$ .  $W\mathbf{m}$  is a vector of unknown details and approximations coefficients that have to be estimated in order to model the physiological fluctuations in the data. Assuming that drifts mainly occur at low frequencies, only longer scales detail coefficients with  $J_o < j < J$  are considered in  $W\mathbf{m}$ , the wavelet coefficients with  $1 < j < J_o$  being set to zero. The remaining coefficients model then slow fluctuation frequency content in the data up to  $f_{J_o} = f_s * 2^{-J_o}$  Hz. Similarly to the BGLM method, a correlation analysis is performed to avoid ambiguities in the model. If, scales  $j$  ( $J_o < j < J$ ) and time location  $k$  of the wavelet atom  $\psi_{j,k}(t)$  correlates over a specified threshold ( $corr$ ) in the time domain with any of the regressors in  $\mathbf{X}$ , then the corresponding detail coefficient in  $W\mathbf{m}$  is set to zero.

Given the whitening property of DWT, a first estimate of  $\boldsymbol{\beta}$  and  $W\mathbf{m}$  is obtained using ordinary least square. Analysis of the residuals (Fadili et al. 2002) is then used to estimate the spectral exponent  $\gamma$ , which characterizes the  $1/f$  noise, as well as  $\sigma^2$  the variance of the stochastic noise. These parameters are further used to fit the model again using weighted least square. This procedure is iterated until convergence of all parameters (i.e. when successive changes in parameter estimates are less than 0.1%). The degree of freedom of the estimation

$v = n - r$  with  $r$  is the number of regressors of interest considered for the regression plus the number of drift coefficients to be estimated.

### 4.3.2 Realistic simulation of NIRS signals

The objective of this work is to investigate the performance of the two regression methods, BGLM and WLS, in a specific clinical situation: the detection in NIRS of the hemodynamic response to EEG epileptic discharges. To assess performance, an evaluation is performed using a fully controlled simulation environment, which aims at reproducing the marking of spontaneous epileptic activity done by an expert epileptologist. A simulated NIRS measurement is constructed using a real physiological baseline to which we added, at a specified signal to noise ratio (SNR), a simulated hemodynamic response generated from an ad hoc event-related paradigm mimicking the occurrence of interictal spikes, burst of spikes or seizures.

First, in order to model realistic instrumental noise and physiological background a set of 10 real baselines of  $\Delta[\text{HbO}_2]$  and  $\Delta[\text{HbR}]$  ( $T=7$  minutes,  $f_s=10$  Hz) is used. Optical signals (830 and 690 nm) were acquired over the right motor cortex (4 sources, 8 detectors) on two healthy subjects in awake resting state condition using a continuous wave NIRS system (Techen CW5, Milford, MA, USA) (Franceschini et al. 2006). Then conversion in  $\Delta[\text{HbO}_2]$  and  $\Delta[\text{HbR}]$  was done using the modified Beer Lambert Law (MBLL). Finally among all the channels available, 10 channels were kept (5 for each subject) based on visual examination in order to reject channels showing movement artifacts or low signal intensity.

The occurrence of interictal spikes was modeled using  $N_s$  randomly distributed Dirac impulsions in a stimulus vector of 7 min, sampled at 128 Hz in order to take into account the high temporal resolution of EEG data. Each of the simulations were performed using respectively  $N_s = 10, 50$  or  $100$ , in order to model the variability in the number of spontaneous epileptic discharges that may occur in clinical data. In some cases (see sections model order selection and correlation analysis), a subclinical seizure or burst of spikes was modeled using an additional boxcar function representing the duration of the seizure (or burst).

Assuming a linear relation between epileptic discharges and the hemodynamic response, stimulus vectors mimicking the occurrence of interictal spikes (and/or seizures) were convolved with a canonical HRF (also sampled at 128 Hz). We used the canonical HRF from the statistical

parametric mapping software (SPM <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) (Friston et al. 1998) (difference of two gamma function which peaks respectively at 6s and 16s). Convolving the stimulus vectors with the HRF provides the shape of the simulated hemodynamic response. This simulated response is then sub-sampled at the NIRS sampling frequency ( $f_s=10$  Hz).

For each of the 10 selected real baseline  $bas_b$  ( $b=1\dots10$ ), 10 distinct hemodynamic responses ( $h_i^{sim}$   $i=1\dots10$ ) are simulated resulting in a set of 100 realistic time series for both  $\Delta[HbO_2]$  or  $\Delta[HbR]$ . To simulate realistic NIRS data at a specified SNR, each  $h_i^{sim}$  was multiplied by a coefficient  $\beta_b^{sim}$  defined accordingly to the relation defined below (4-4), then added to the baseline  $bas_b$

$$\beta_b^{sim} = \sqrt{\frac{E_{bas_b}}{E_{spk}} e^{\frac{SNR \ln 10}{10}}} \quad (4-4)$$

where  $E_{spk}$  is the energy of a reference event related paradigm composed of 50 random spikes and  $E_{bas_b} = \sum_{z=0}^n bas_b^2(z)$  is the energy of the baseline  $bas_b$ . When electrographic seizures (or bursts) are included, the coefficient  $\beta_b^{seiz sim}$  is defined in the same manner as for spikes but according to a reference paradigm composed of 2 blocks of 20s duration, mimicking the occurrence of two electrographic seizure during a 7min run. For example, Figure 4-1 shows a random paradigms of 50 spikes and 2 electrographic seizures and the corresponding simulated  $\Delta[HbO_2]$  time series at (SNR = -15 dB).

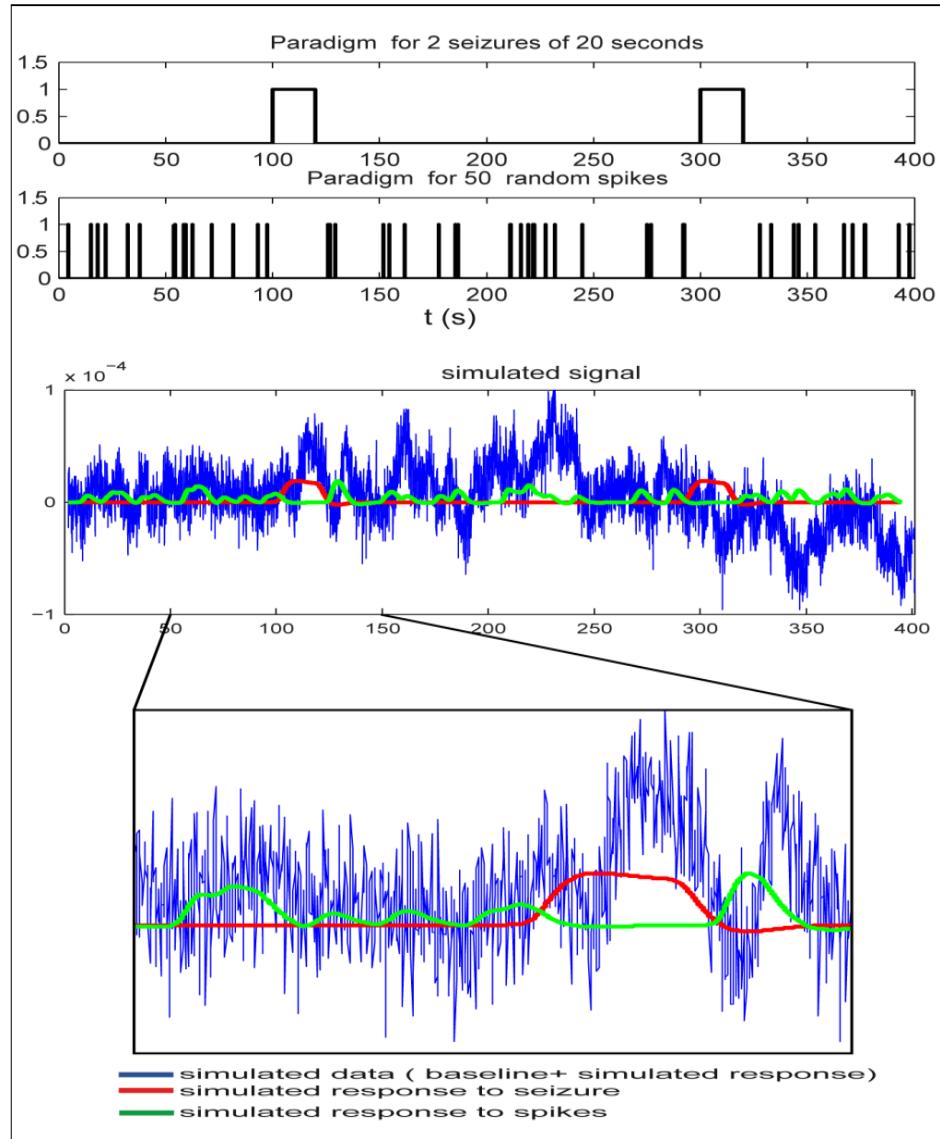


Figure 4-1 : Simulation of realistic NIRS epileptic data. Top: simulated paradigm of 2 electrographic seizures of 20 s and of 50 spikes. Bottom: Simulated evoked response at a SNR of -15 dB for the spike paradigm (green) and the seizure paradigm (red). Blue: Simulated signal after the simulated hemodynamic responses (here seizure + spike) are added to a  $\Delta[\text{HbO}_2]$  baseline.

### 4.3.3 Validation and evaluation of performance

In this section, we present the different criteria we used to characterize the ability of both estimators to detect the simulated hemodynamic response.

#### 4.3.3.1 Relative error

The relative error characterizes the bias of the estimate, as an index of detection accuracy. It is defined by

$$RE_{i,b} = 100 \frac{\hat{\beta}_{i,b} - \beta_b^{sim}}{\beta_b^{sim}} \quad (4-5)$$

Where  $\hat{\beta}_{i,b}$  is the estimation of  $\beta_b^{sim}$  for the  $i^{\text{th}}$  simulated hemodynamic response added on the  $b^{\text{th}}$  baseline. A signed value of the relative errors is kept since a value lower than -100 % refers to the estimation of an inverted hemodynamic response. In some cases, a positive hemodynamic response could be falsely estimated as a negative response, leading to a wrong interpretation of the underlying processes.

#### 4.3.3.2 t statistic

A t-test is used to infer whether the coefficient of regression  $\hat{\beta}_{i,b}$  is significantly different from zero, assessing the occurrence of a hemodynamic response to epileptic activity. If the null hypothesis  $H_0$  is true (no hemodynamic response related to epileptic activity (i.e  $\beta_b^{sim}=0$ ), the statistic defined below follows a t Student distribution with  $v$  degrees of freedom (see description of BGML and WLS method).

$$t_{i,b} = \frac{\hat{\beta}_{i,b}}{\sqrt{\hat{V}_{\hat{\beta}_{i,b}}}} \quad (4-6)$$

Where  $\hat{V}_{\hat{\beta}_{i,b}}$  the estimated variance of  $\hat{\beta}_{i,b}$ . Whenever  $|t|$  is above a certain threshold defined through a p-value, one can reject  $H_0$  and conclude to the presence of a hemodynamic response with respect to the p-value probability of false positive. For this study, a non-corrected p-value < 0.001 is chosen, leading to a threshold Tr=3.17 to consider the hemodynamic response to be significant.

#### 4.3.3.3 Bayesian information criterion for model selection

One of the purposes of the study is the identification of the most appropriate model. This corresponds to the number of basis functions required to model physiological noise and drifts in

BGLM or the minimum scale  $J_o$  in WLS. To identify the ‘best’ model, we chose an information criterion designed to quantify a balance between a measure of goodness of fit and parsimonious specification of the model. Denote the residual sum of squares by  $RSS = \|\boldsymbol{\varepsilon}\|_2$  with  $\boldsymbol{\varepsilon}$  the vector of residuals.  $r$  being the total number of regressors included in the model,  $n$  the number of samples of the data. Assuming a normal distribution for the residuals, the Bayesian information criterion (BIC) (Schwarz 1978) is defined as:

$$BIC = n \ln\left(\frac{RSS}{n}\right) + r \ln(n) \quad (4-7)$$

The criterion is an increasing function of  $RSS$  (unexplained variance) and an increasing function of  $r$  (explanatory variables). Following a principle of parsimony, between two models, the one with the lower BIC value will be the one to be preferred.

#### 4.3.4 Validation parameters

In this section we present the various parameters, which will be tested through the different simulations.

##### 4.3.4.1 Sensitivity of the detection at different levels of signal to noise ratio (SNR)

Cohen-Adad et al (2007) and Matteau-Pelletier et al (2009) have respectively shown that BGLM and WLS can retrieve small amplitude hemodynamic responses in noisy baselines; however they did not investigate of the effect of the level of the SNR on detection accuracy. Our objective was to use simulated data to evaluate the limits of both BGLM and WLS to detect accurately a true hemodynamic response in a noisy environment. We varied the SNR from -35dB to -5dB. Only event related paradigms simulating the occurrence of interictal spikes were considered with  $N_s = 10, 50$  and  $100$  spikes. BGLM analysis was performed using cosine drifts up to  $f_{max}=0.15$  Hz and the polynomial order  $q$  was set equal to 2. For WLS, a minimum scale  $J_o=6$  was chosen to fix the number of drift wavelet coefficients to be estimated. This is equivalent to modeling drifts up to a frequency  $f_{J_o} = 0.15$  Hz in this case. A correlation threshold,  $corr=0.1$ , was used to discard drift regressors that correlated with the regressor of interest.

To compare the accuracy and the specificity of the two methods, Receiving Operator Characteristic (ROC) curves at two levels of SNR (-30dB and -15dB) were computed. To

generate these curves, we first computed the distribution of the estimated  $|t_{i,b}|$  under the null hypothesis  $H_0$  (i.e. when no hemodynamic response is added to the noisy baselines but estimations are done as if paradigms were inserted) and then the distribution of the  $|t_{i,b}|$  under  $H_1$ , i.e. when an hemodynamic response was simulated at a fixed SNR. A t value threshold ( $Tr$ ) was varied from 0 to 20 for BGLM and WLS by steps of 1. We computed the proportion of  $|t_{i,b}| > Tr$  under  $H_0$  which is the false positive rate and under  $H_1$  which is the true positive rate.

#### **4.3.4.2 Number of cosinusoidal drift ( $f_{max}$ ) and minimum scale ( $J_o$ ) to be considered to model drifts for BGLM and WLS:**

Choosing  $f_{max}$  or scale  $J_o$  so that they provide the best fit would result in an overfitting procedure. On the one hand, when including too many regressors for physiological noise, the model becomes able to fit anything and the variance of the  $\hat{\beta}_{i,b}$  decrease leading to many false positive detections. On the other hand, decreasing the complexity of the model can also introduce bias in the estimations (Meyer 2003). Moreover the physiological fluctuations content in term of frequency and amplitude in  $\Delta[\text{HbO}_2]$  and  $\Delta[\text{HbR}]$  time series is not necessarily identical (Elwell et al. 1999). Therefore, it may be necessary to use different parameters for HbO<sub>2</sub> and HbR models.

Hemodynamic responses related to spikes ( $N_s = 10, 50$  and  $100$ ) and seizures (two electrographic seizures modeled by boxcar functions of 20 seconds each) were simulated separately. For BGLM,  $f_{max}$  was varied from 0.025 to 0.3 Hz by steps of 0.05 Hz. For WLS  $J_o$  was varied from 12 ( $f_{J_o} = 0.0024$  Hz) to 5 ( $f_{J_o} = 0.31$  Hz) by steps of 1. The SNR was fixed at -15 dB for seizure and spike conditions.

#### **4.3.4.3 Correlation coefficient ( $corr$ )**

The correlation threshold  $corr$  is selected to discard drifts regressors (polynomials and cosinusoids in BGLM; wavelet coefficients in WLS) that are correlated with the regressors of interest to avoid degeneracy of the GLM. The impact of the choice of  $corr$  in the presence of an event related paradigm was investigated including seizures or spikes. Hemodynamic responses corresponding to spikes ( $N_s = 10, 50$  and  $100$ ) and seizures (two electrographic seizures of 20 seconds) were separately simulated for both BGLM and WLS.  $corr$  varied from 0 (all drift removed) to 0.4 by steps of 0.05.

#### **4.3.4.4 Misspecification of the number of events.**

As mentioned in the introduction, our model can be biased due to either missed epileptic events or spikes not associated with an HRF. In these simulations, we want to investigate the effect of such model misspecifications. Spike related hemodynamic responses were simulated with  $N_s = 10, 50$  and  $100$ . However, the model used for the detection was different from the one used to simulate data. The detection model was built by removing or adding a specified percentage of spikes events from the original simulated model. Missed events were simulated by removing 0% to 80% of the spikes in steps of 20 % from the simulation before the estimation using BGLM or WLS. Events associated with no hemodynamic responses were simulated by adding spikes in the detection model, i.e., between 0% to 80 % additional random spikes from the original simulation. In all estimations, the following parameters were used:  $f_{max}=0.15$  Hz and  $q=2$  for BGLM,  $J_o=6$  for WLS and  $corr=0.1$  for both methods.

#### **4.3.4.5 Misspecification of the canonical HRF**

NIRS studies (Jasdzewski et al. 2003) have also demonstrated that the HRF peaking time can be different between regions of the brain and between  $HbO_2$  and  $HbR$ . In our simulations, peaking time of the HRF was fixed. However, the objective of this section was to quantify the impact of the misspecification of the delay of the HRF when applied to NIRS data. Only spike related hemodynamic responses were simulated with  $N_s = 10, 50$  and  $100$  spikes. The detection model was different than the one used to simulate data. Instead of using a HRF with different peaking time, the detection regressor was generated by shifting the simulated spikes from -10s to +10s by step of 1s. The few spikes that fell outside of the boundaries of the paradigm were removed. In all estimations, the following parameters were used:  $f_{max}=0.15$  Hz and  $q=2$  for BGLM,  $J_o=6$  for WLS and  $corr=0.1$  for both methods.

#### **4.3.5 Detection of NIRS hemodynamic response related to IEDs: Illustration on clinical data.**

In this section, both algorithms are illustrated on one clinical case of simultaneous EEG/NIRS recordings in epilepsy. We selected one patient with refractory epilepsy who underwent simultaneous EEG/NIRS as an additional non invasive exploration during their presurgical evaluation at Sainte Justine University Hospital. This patient whose pathology and

EEG/NIRS acquisition details were previously described in a separate study (Gallagher et al. 2008), is a 10 year-old boy with drug-resistant epilepsy. Multimodal pre-surgical evaluation revealed a probable right frontal origin, where the surgery confirmed the presence of a right frontal focal cortical dysplasia as the epileptogenic focus. In (Gallagher et al. 2008), the analysis of NIRS signal associated with ictal states (one clinical and one electrographic seizure) revealed in right frontal optode pairs an increase in  $[HbO_2]$  concentration followed by a small decrease in  $[HbR]$ . NIRS response to interictal activity for this patient was however not analyzed in this latter study.

Forty-three NIRS pairs (20 sources and 8 detectors) were placed over the right frontal, bilateral parasagittal regions and bilateral rolandic regions. EEG was carried out simultaneously using 19 electrodes placed according to the 10-20 system. EEG/NIRS recording was done over a period of two hours and the patient remained passive or slept. Placement of the optodes was optimized in order to cover brain regions identified by the analysis of EEG/fMRI data from the same patient (Gallagher et al. 2008).

After the acquisition, EEG data were marked by an expert epileptologist (D.K.N). A 15 min run containing clear interictal epileptic spikes with no ictal activity was selected. 462 similar interictal spikes involving bilateral fronto-temporal regions were marked in the selected run. The DC NIRS signal ( $f_s = 10$  Hz) was converted in  $\Delta[HbO_2]$  and  $\Delta[HbR]$  using the MBLL with differential path length correction (Duncan et al. 1996). No filtering was applied. In order to increase sensitivity to the variability of the hemodynamic response several SPM canonical HRF respectively peaking between +2 and + 10s, by steps of 1s were used. Indeed in the context of EEG/fMRI studies of epileptic data, (Bagshaw et al. 2004) demonstrated that the sensitivity of the detection of the BOLD signal related to IEDs can be improved using different HRF modelled using Gamma function with different peaking times (respectively 3, 5, 7 and 9s). Parameters were set according to our best simulation results, BGLM analysis was performed with  $f_{max}=0.15$  Hz and WLS with  $J_o=6$ ,  $corr$  was fixed at 0.1 for both methods.

## 4.4 RESULTS

### 4.4.1 Evaluation using simulated data

All the simulations were performed with Matlab (R2009b) using the simulation environment Pipeline System for Octave and Matlab (<http://code.google.com/p/psom/>).

#### 4.4.1.1 Sensitivity to signal to noise ratio levels

For each method, the influence of the SNR level on detection accuracy was evaluated. Figure 4-2 shows the distribution of the relative errors ( $RE_{i,b}$ ) and the t values  $|t_{i,b}|$  over the 100 simulated  $\Delta[HbO_2]$  curves with  $N_s=50$  spikes using whisker plots representation. SNR values were varied between -35dB to -5 dB. White boxes represent results for BGLM whereas grey boxes represent results for WLS. The horizontal black dotted lines represent  $RE$  of  $\pm 100\%$  or a t threshold value  $Tr= 3.17$  (uncorrected p-value  $<0.001$ ).

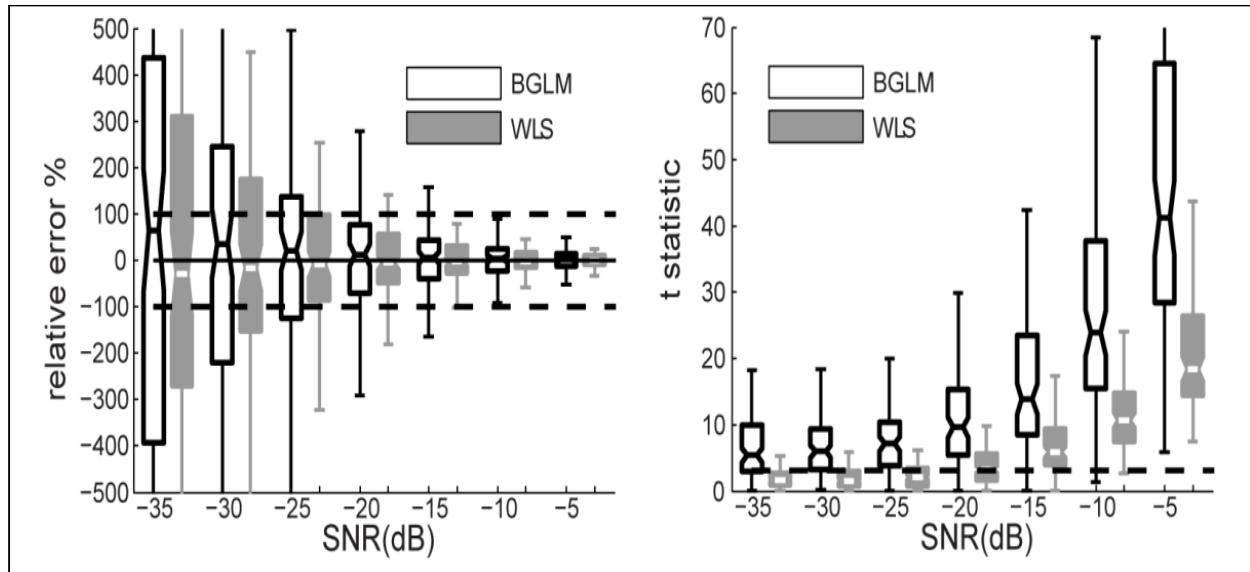


Figure 4-2 : Distribution of the relative errors and the t values at different SNR for BGLM and WLS ( $\Delta[HbO_2]$ ,  $N_s=50$ ). (Left) whisker plots representing distribution of  $RE_{i,b}$  as a function of simulated SNR. Dotted lines represent  $\pm 100\%$ . (Right) whisker plots of the distribution of  $|t_i|$ . Dotted line represents a statistical threshold  $Tr=3.17$ .

For BGLM and WLS, the distribution of the relative errors shows less dispersion for higher SNR values. Dispersion of the  $RE_{i,b}$  are larger for BGLM compared to WLS. The median value, measuring the bias of the estimation, tends to zero as the SNR increases. As expected, the t values for both methods increase with the SNR level. However, BGLM show higher t-values than WLS, even in very noisy simulations. 75 % of the  $|t_{i,b}|$  for BGLM are higher than the statistical threshold of 3 at very low SNR (-35 to -25 dB), whereas the corresponding  $RE_{i,b}$  are very high for similar conditions. On the other hand, 75 % of the  $|t_{i,b}|$  obtained with WLS were found below the statistical threshold of 3.17 in noisy simulations (SNR between -35 to -25 dB). Similar behaviours were found for BGLM and WLS when considering  $N_s=10$  and 100 instead of 50 spikes, as well as when using HbR signals instead of HbO<sub>2</sub> signals (data not shown). As expected, increasing the number of spikes increased detection accuracy.

These results suggest that WLS is more specific than BGLM, as confirmed by the ROC analysis shown in Figure 4-3. For both SNR = -35 and -15dB, ROC curves show a specificity of 72 % for a threshold Tr=3 for WLS, whereas the BGLM shows a specificity of only 22%. The sensitivity (Tr=3) of both WLS and BGLM was at 88 % for SNR = -15dB and at 78 % for SNR=-35dB. For SNR= -15dB, the area under the curve (AUC) considered as a detection accuracy index was 0.92 for WLS and 0.76 for BGLM. For SNR=-35dB, AUC= 0.8 for WLS and 0.5 for BGLM.

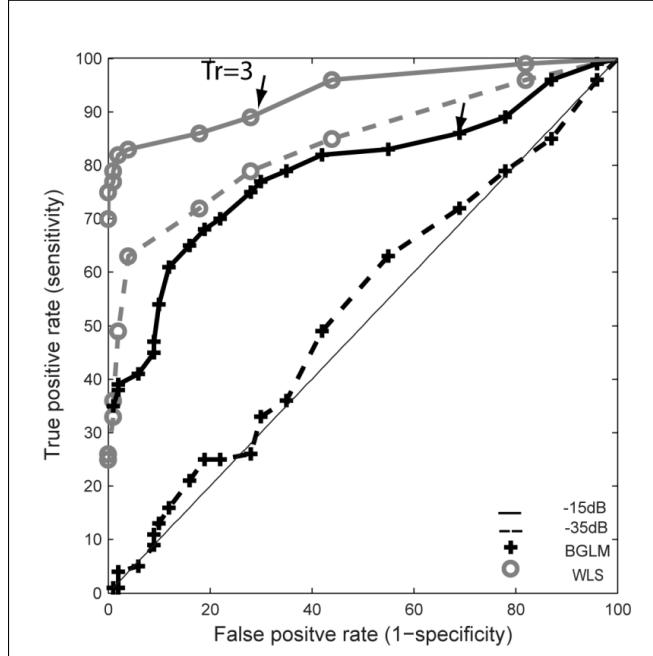


Figure 4-3 : Sensitivity and specificity of BGLM and WLS at different SNR. ROC curves of BGLM and WLS with data simulated at -35 dB and -15dB ( $\Delta[\text{HbO}_2]$ ,  $N_s=50$ ).

#### 4.4.1.2 Model order selection

The objective of these simulations was to investigate the optimal frequency  $f_{max}$  parameter in the case of BGLM and the scale  $J_o$  in the case of WLS that should be considered to model physiological fluctuations in  $\Delta[\text{HbO}_2]$  or  $\Delta[\text{HbR}]$  data. Figure 4-4 shows the histograms of the distributions of  $f_{max}$  for BGLM (left column) and  $J_o$  for WLS (right column) that minimizes the BIC criterion for each of the 100 simulated data. Red bars indicate results for HbO<sub>2</sub> and blue bars results for HbR. Similar results were obtained when spikes (top) or electrographic seizures (bottom) were simulated. For BGLM, according to the BIC index, the optimal  $f_{max}$  was centered on 0.125 Hz for HbO<sub>2</sub>, and around 0.025 Hz for HbR. For WLS, the optimal  $J_o$  was centred on 0.08 Hz (corresponding to  $J_o=7$ ) for HbO<sub>2</sub> and distributed between 0.002 Hz and 0.04 Hz ( $J_o=12$  to 9) for HbR. These results suggest that it is necessary to model more slow fluctuations when analysing HbO<sub>2</sub> data (up to 0.125Hz) than when analysing HbR data (up to 0.04 Hz). Another point is that the RE<sub>i,b</sub> for HbO<sub>2</sub> and HbR estimated using BGLM and WLS were not affected by the choice of  $f_{max}$  or  $J_o$  and remained relatively constant (data not shown). Moreover, for WLS,

the t values slowly increased with  $J_o$ , when simulating spikes or seizures. A maximum t value was always reached at  $J_o=5$  for the 100 simulated data. Similar results were observed when simulating more spikes.

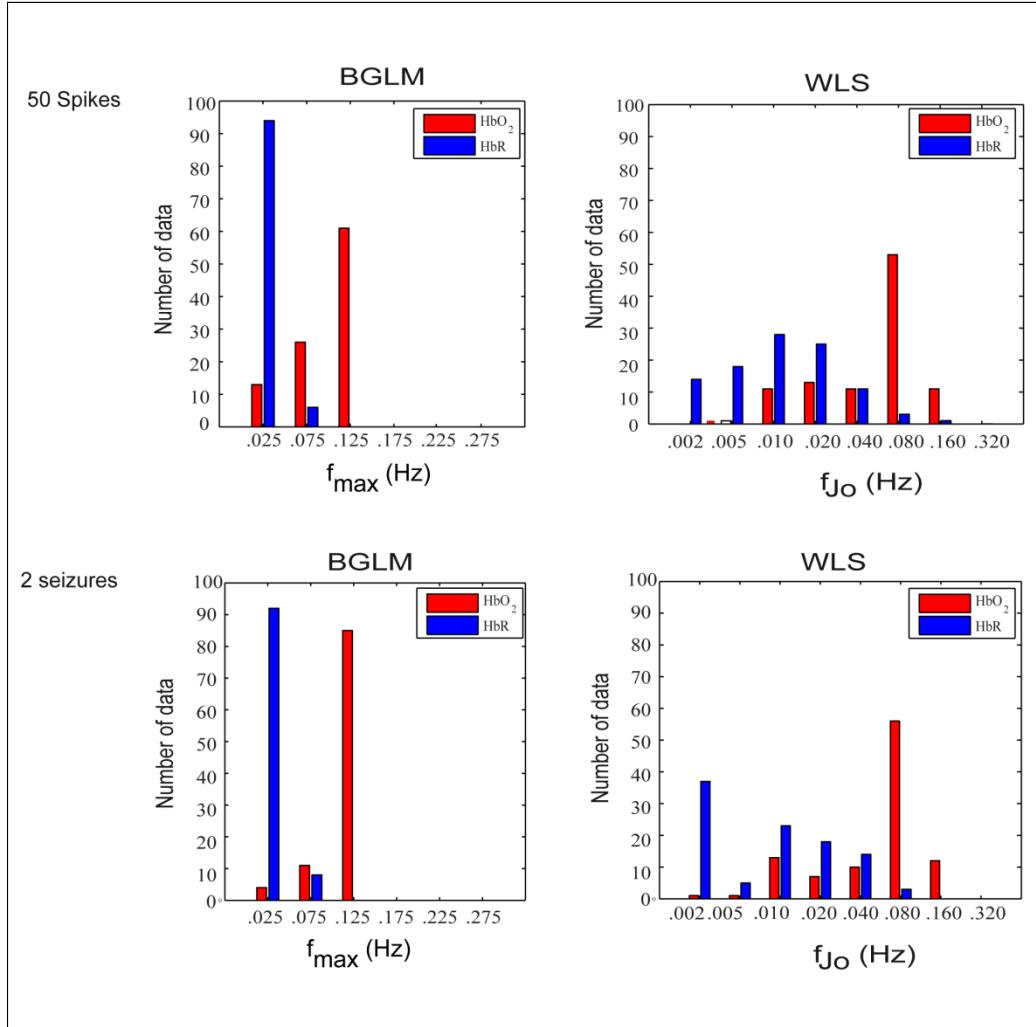


Figure 4-4 : Model order selection: Histograms of  $f_{max}$  (right column) and  $f_{J_o}$  (left column) minimizing the model order selection criterion BIC for  $\Delta[HbO_2]$  (red) and  $\Delta[HbR]$  (blue). Results are presented when spikes are simulated  $N_s= 50$  (top) and when 2 seizures (bottom) are simulated,  $corr=0.1$ .

#### 4.4.1.3 Effect of the correlation coefficient

For every simulated data, an analysis was done by varying the correlation threshold,  $corr$ , from 0 (all drift regressor removed) to 0.4. Data were simulated with spikes ( $N_s=50$ ) or electrographic seizures (2 boxcar events of 20 s). Figure 4-5 shows the results for the spike condition (top) and the seizure condition (bottom). For simulations involving spikes,  $RE_{i,b}$  was not affected between  $corr=0$  and  $corr= 0.4$ , whereas t values increased slowly for both WLS and BGLM until 0.2. For  $corr > 0.2$ , t values of the BGLM decreased rapidly, when compared to WLS. For simulations involving only seizures, the variance of  $RE_{i,b}$  for BGLM increased dramatically for  $corr > 0.3$  associated with an important decrease of the t-values, suggesting a GLM degeneracy. In similar conditions, WLS did not show similar instability. Similar results were found with HbR or when simulating different number of spikes.

Figure 4-6 shows an example of an estimation performed at  $corr=0.4$  for both BGLM and WLS with a simulated evoked response (red) composed of 2 electrographic seizures of 20 s. The black curve represents the estimation of the simulated hemodynamic response whereas the green line shows the drifts estimation. The yellow line (black+green) represents how the global model fits the simulated data (in blue). For BGLM, we observed a model degeneracy effect. Although the quality of the fit of the model was good, the true simulated HRF was not detected accurately. The confound regressors falsely overcompensate the very large response estimated for the regressor of interest. For the same simulated data, WLS did not display such instability.

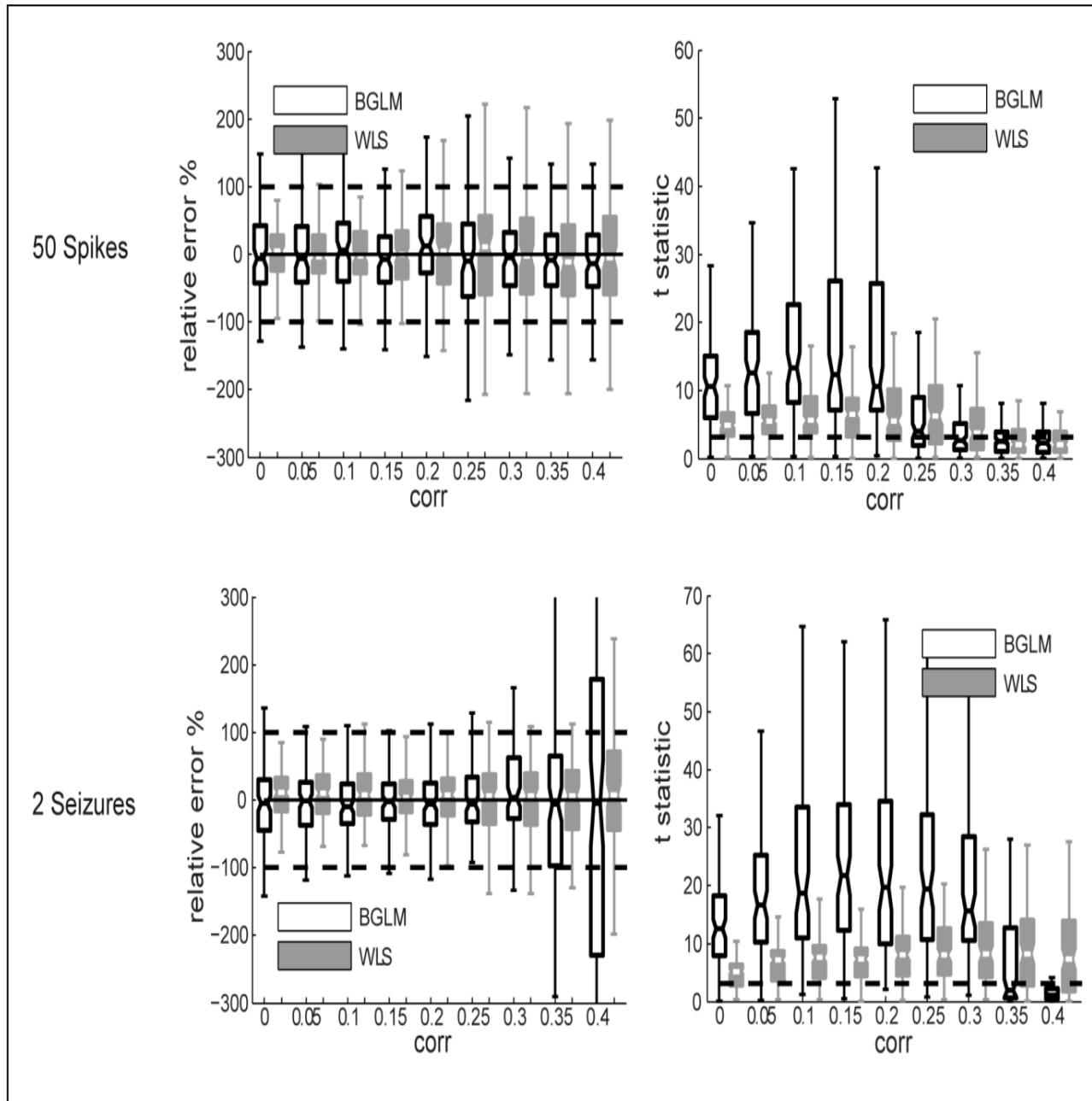


Figure 4-5 : Distribution of the relative errors and the t values for different correlation threshold ( $\Delta[\text{HbO}_2]$ ). (Top) Distribution of  $RE_{i,b}$  and  $|t_{i,b}|$  for spike condition ( $N_s=50$ ) and (Bottom) seizures condition (2 seizures of 20 s) as a function of the correlation threshold.

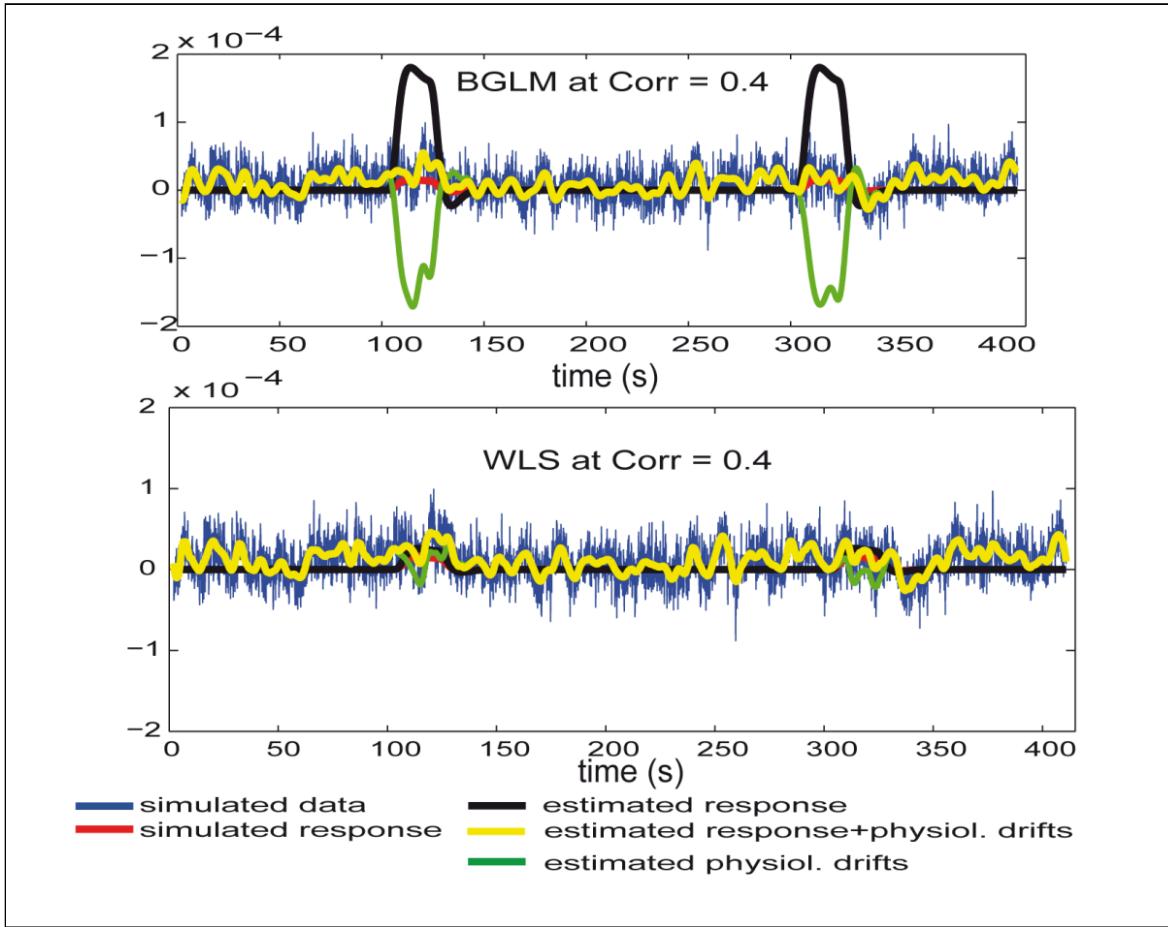


Figure 4-6 : Estimation of the simulated response for 2 seizures and physiological drifts with BGLM and WLS when  $corr=0.4$ : (Top) detection using BGLM (Bottom) detection using WLS.

#### 4.4.1.4 Misspecification of the number of events included in the paradigm

In this section, we simulated data using an event-related paradigm composed of  $N_s=10$ , 50 or 100 spikes. However, for the detection analysis using BGLM or WLS, some spikes were either added or removed (-80% to +80 %) when creating the design matrix. Figure 4-7 presents results for  $HbO_2$  and  $N_s=50$ .

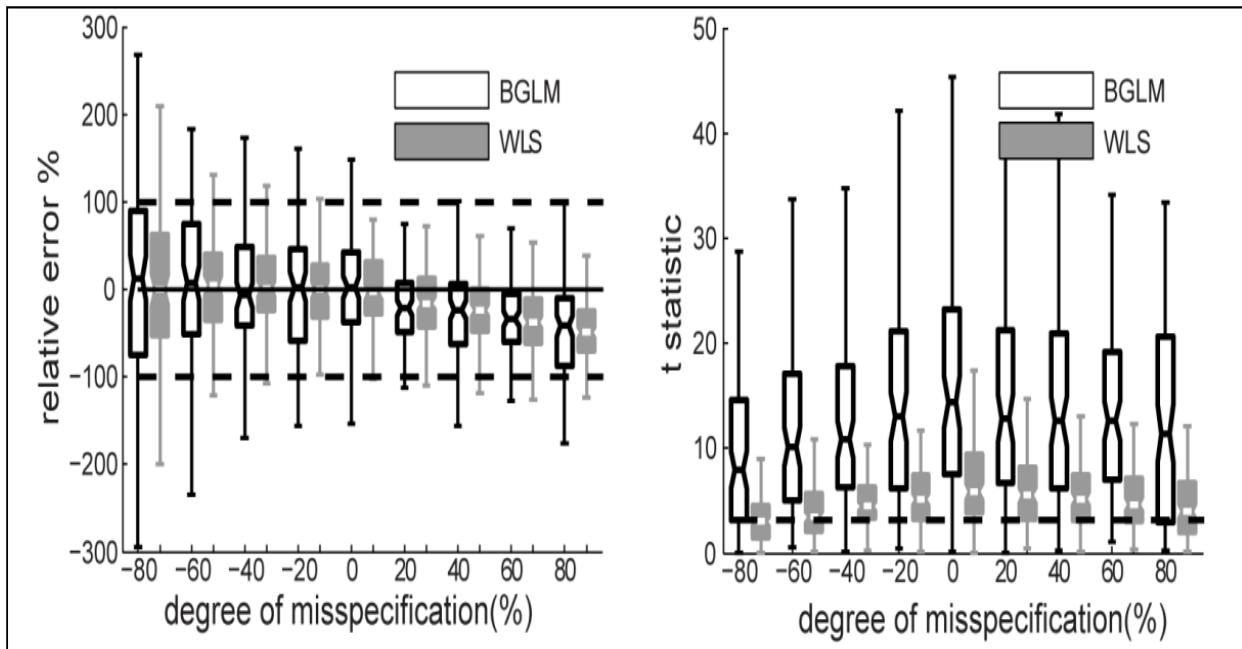


Figure 4-7 : Distribution of the relative errors and the t values when some spike events are misspecified ( $\Delta[\text{HbO}_2]$ ),  $N_s=50$ ). Distribution of  $RE_{i,b}$  (left) and  $|t_{i,b}|$  (right) as a function of the percentage of misspecified events.

Removing events from the design matrix (from -20 to -80 %), Figure 8 shows an increase of the variance of the relative errors and a decrease of the t-values associated with the number of events removed. On the other hand, when including additional random events in the design matrix (+20 to +80 %), the median value of the distribution of  $RE_{i,b}$  slightly decreases below zero whereas the t-values distributions stay relatively constant. This result suggests that including additional events in the model, not associated with a hemodynamic response, will bias the results, whereas omitting some events will increase the variability of the response. In both cases, it will result in lower t-values. In general, the two methods were relatively robust to inaccurate identification of the events as the hemodynamic response was still detected ( $Tr=3.17$ ) and RE remains in the  $\pm 100$  % limit even when more than 40 % of spikes were mis-specified.

When simulating more spikes, these trends were more pronounced (as more spikes were removed or added at each step) but relative errors and t statistics still vary at lower rates. Similar results were observed using HbR data (not shown).

#### 4.4.1.5 Misspecification of the HRF peaking time

To test the robustness of the model regarding misspecification of the underlying HRF, this simulation consisted in using a detection model with an HRF slightly shifted in time in comparison with the HRF used to simulate the data, using steps of 1s from -10 to +10 s. Figure 4-8 presents the results obtained with  $N_s=50$  simulated spikes for  $\text{HbO}_2$ .

The median value of relative errors and t values for BGLM and WLS decreased rapidly as the study paradigm was shifted from the simulated one, showing a clear peak when the simulated and analysis model were aligned. This suggests the possibility of exploring the delay of a variable HRF by shifting the model, as it was proposed in EEG/fMRI studies (Bagshaw et al. 2004). After  $\pm 4$ s, most of the  $|t_{i,b}|$  of WLS are below the statistical threshold of 3.17. BGLM t values are still significant; however it is related to the fact that BGLM generates more false positives detections (see section sensitivity to signal to noise ratio).

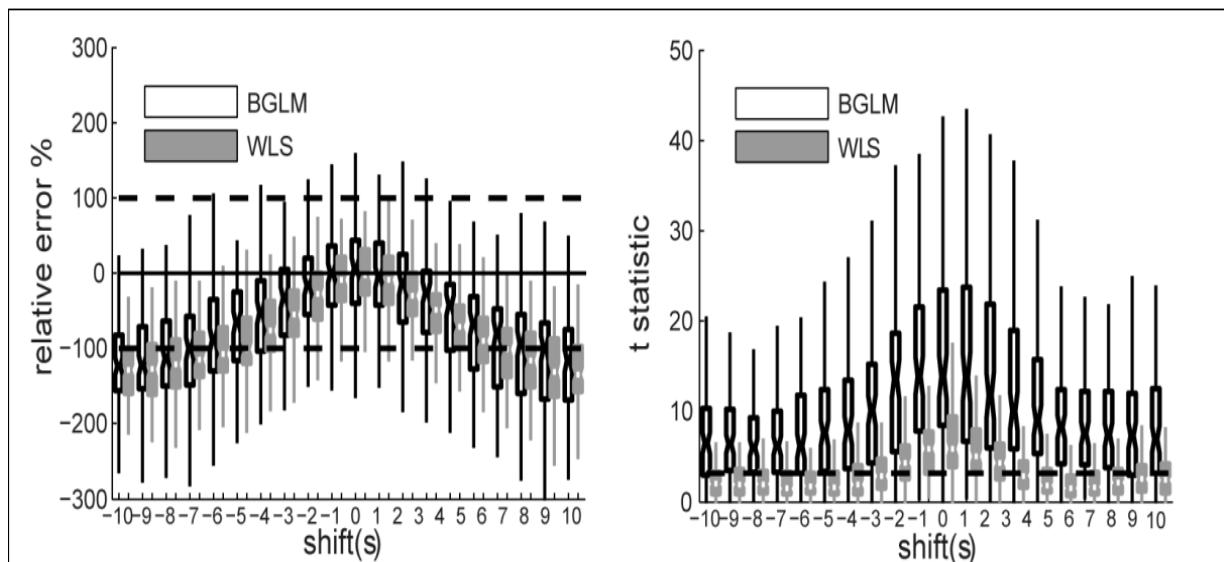


Figure 4-8 : Distribution of the relative errors and the t values when study paradigm is shifted contrary to the simulated one ( $\text{HbO}_2$ ,  $N_s=50$ ). Distribution of  $RE_{i,b}$  (left) and  $|t_{i,b}|$  (right) as a function of the misspecification of the HRF peaking time. The SPM canonical HRF used to simulate hemodynamic response peaks at +6s.

## 4.5 NIRS detection of hemodynamic response: illustration on clinical data.

This section illustrates the analysis of NIRS response to bilateral fronto-temporal spikes on a patient with focal right frontal epilepsy who was scanned using simultaneous EEG/NIRS. Figure 4-9 shows the statistical maps of detection for WLS (a) and BGLM (b). Increase (red) and decrease (blue) of  $\text{HbO}_2$  (top row), and  $\text{HbR}$  (bottom row) are represented separately. Each source/detector pair is represented by a cylinder, superimposed in a 3D scene with the cortical surface of the patient, after co-registration with the anatomical MRI. Co-registration was performed using a 3D neuronavigation system (Brainsight, Rogue-Research Inc., Canada). For each source/detector pair, a color texture was added on the corresponding cylinder to code the t-value of detection. Only  $|t|$  values greater than  $Tr=3.17$  ( $p<0.001<0.05/43$ , Bonferroni correction) are represented for WLS case and  $|t|$  greater than 8 for BGLM (according to figure 4-3 using  $Tr=8$  for BGLM we observed the same specificity for the 2 methods). For each chromophore and method, we computed among all the 43 pairs available,  $P$  the total number of pairs showing a significant response at least one time (among all the estimations with the different shifted HRFs). As optodes were placed where we could expect an hemodynamic response according previous fMRI results, we also calculated for each different estimation,  $K$ , the number of significant pairs reaching their maximum t value among all shifted HRF results. Using WLS, we found  $P=30$  for  $\Delta[\text{HbO}_2]$  and  $P=29$  for  $\Delta[\text{HbR}]$ . The maximum activation was found for  $\Delta[\text{HbO}_2]$  when using an HRF which peaks at +8s ( $K=16$ ) For BGLM, we found  $P=26$  for  $\Delta[\text{HbO}_2]$  and  $P=23$  for  $\Delta[\text{HbR}]$ . Although a clear trend cannot be seen using BGLM, the maximum activation was found for  $\Delta[\text{HbO}_2]$  when using an HRF which peaks at +5s ( $K=9$ )

For WLS (Figure 4-9a) a large increase of  $[\text{HbO}_2]$  at +8s spatially extended over all right frontal pairs was detected. This increase is presumed to cover the epileptogenic focus and is spatially correlated with the fMRI activation (figure 4-9c). For  $\Delta[\text{HbR}]$ , a slight increase at +4s is also detected in some frontal pairs, one pair on each central side showed a significant decrease.

Results for BGLM (Figure 4-9b) computed at the same peaking times for comparison purposes. They are overall spatially concordant with WLS results. An increase in  $[\text{HbO}_2]$  was detected in frontal pairs but only restricted to 5 right frontal pairs. A decrease in  $[\text{HbO}_2]$  was found in bilateral superior central regions. For  $[\text{HbR}]$ , the increase was localized to the right

frontal pairs; a decrease was also detected in some right frontal and bilateral central pairs. A lot of pairs are activated compared to WLS results probably due to the lower specificity of the algorithm.

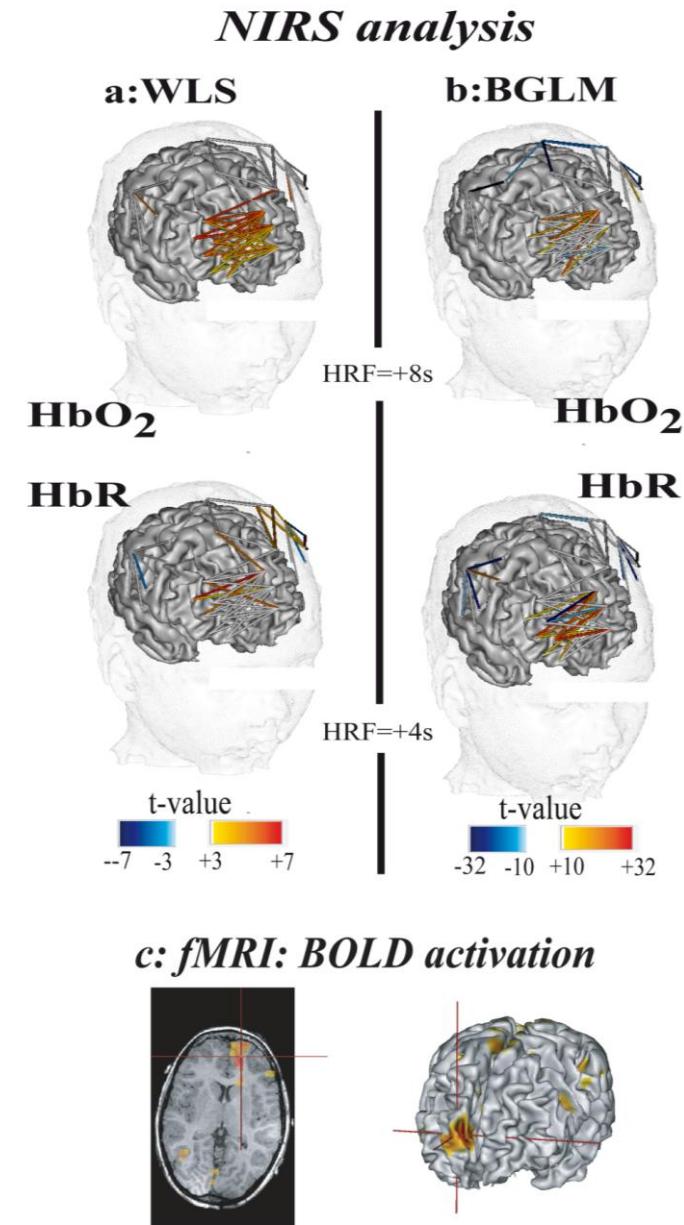


Figure 4-9 : Patient 1 with frontal lobe epilepsy: NIRS results of activation detection to interictal events (461 frontal bilateral spikes marked during a run of 15 min) using WLS (a) and BGLM (b) for  $\Delta[\text{HbO}_2]$  (Top raw) and  $\Delta[\text{HbR}]$  (Bottom raw). Each source/detector pair is represented by a cylinder, the color being the t-value of the estimation. (c) BOLD activation, results from an EEG/fMRI study (Gallagher et al. 2008).

## 4.6 DISCUSSION

In this study, we evaluated two algorithms, BGGM and WLS, in the clinical context of the detection of the hemodynamic response to interictal spikes using simultaneous EEG/NIRS data. Different aspects have been investigated to allow a better understanding of the advantages and the drawbacks of the BGGM and WLS detection methods.

Analysis on SNR first suggests that WLS and BGGM methods are accurate at estimating the true amplitude of the simulated hemodynamic response within a good range of SNRs. However in the presence of noisy data, the accuracy of both methods decreases. So in the context of the detection of hemodynamic response to IEDs, it is then particularly important to arrange optodes position by considering the expected depth of the penetration of the light and the characteristics of the underlying tissue to maximize the SNR. fMRI results could potentially guide the optimal placements of NIRS optodes.

Though sensitivity of both algorithms was good, the BGGM showed many false positives at a significance threshold of 3.17 (uncorrected  $p < 0.001$ ). This low specificity of BGGM has been demonstrated using ROC analysis. For similar SNR levels, the ROC analysis showed that WLS ( $AUC=0.92$ ) was more specific than BGGM ( $AUC=0.76$ ). Results on clinical data support these hypotheses, as the  $t$  values were very large when the analysis was performed with BGGM. A hypothesis can be formulated to explain this behavior. While an important part of physiological confounds can be filtered using cosine basis functions, temporal correlation can persist in the residual signal, leading to fallacious regression and optimistic  $t$  statistics. As opposed to the BGGM approach, the wavelet decomposition is able by nature to whiten the 1/f structured noise and provides less biased  $t$  statistics. To overcome this problem, the noise could be modeled using an autoregressive model as in fMRI studies (Bullmore et al. 1996). However, one would need some investigations to characterize the autocorrelation structure of NIRS data, which is probably different from the one in fMRI data due to the NIRS high temporal resolution and different biophysical process of acquisition.

In the simulation sections, the multiple comparison problem was out the scope of this study as we focused our detection analysis on only one source/detector pair. As few channels were available in the clinical case (43 pairs), we decided that Bonferroni correction was sufficient to address the multiple comparison problem in this case. However, as we plan to use more

optodes covering the whole head in the future, we will need to address this issue. Some groups have developed statistical frameworks to take into account the spatial correlation that exists between different pairs in order to improve the specificity and sensitivity of GLM-based methods. (Koh et al. 2007) proposed to use the Gaussian Random Field (GRF) theory. Stating that the GRF theory may be inadequate for the sparse spatial NIRS measurements, (Ye et al. 2009) have introduced a theory using inhomogeneous random field. An approach using false discovery rate like proposed in fMRI by (Genovese et al. 2002) and in NIRS by (Singh et al. 2006) could also be used. This approach is less conservative and more powerful than channel familywise error rate methods. However because we had only 43 measurement points, and because the placement of the channels was guided by previous fMRI results (see (Gallagher et al. 2008)) where an hemodynamic response is expected we did not use the FDR approach.

Results on model order selection illustrate the complexity usually encountered when trying to fix parameters of model confounds in NIRS data. With a correlation coefficient  $corr=0.1$  limiting the degeneracy of the model, the estimation bias was not strongly impacted when simple (i.e few drift regressors included) or complex models were used. On the other hand, the increase in t statistics may be due the fact that the goodness of fit increases when using more complex models, suggesting maybe an overfit of the data.

Results using the information criterion (BIC value) suggest that modeling physiological drifts had more impact on  $\Delta[HbO_2]$  than on  $\Delta[HbR]$ . This is expected as the power spectrum of  $\Delta[HbR]$  signal acquired at rest exhibits less systemic physiological fluctuations components than  $\Delta[HbO_2]$  (Elwell et al. 1999; Franceschini et al. 2000). When analysing the NIRS response to spikes or seizure, our results on  $\Delta[HbO_2]$  suggested that a good trade-off between the quality of fit and the number of parameters to be included in model was obtained when modelling physiological fluctuations up to a frequency around 0.8 and 0.12 Hz.

Analyzing the impact of the correlation threshold, we demonstrated that one should use a low coefficient of correlation threshold ( $corr<0.2$ ) to avoid degeneracy of the linear model. However, if the correlation analysis is too restrictive ( $corr<0.1$ ), no bias is observed but the detection rate decreased (i.e. smaller t values). The WLS method was more robust than the BGML, as we observed less model degeneracy using this technique. An explanation for this observation may be that using the correlation between the responses of few unpredictable

transient events (such as seizures modeled using a boxcar) and periodic functions to discard correlated regressors was not really efficient, as the correlation between a cosine function and a more localized in time hemodynamic response was not expected to produce high correlation values. On the other hand, as WLS estimates slow drifts as a superposition of signals at different time and scale, it was then able to better discriminate the transient hemodynamic response from the systemic fluctuations.

In the present clinical context, one would need to account for every possible event, which can influence differently the hemodynamic response. The different types of IEDs recorded on the EEG trace could be distinguished in terms of amplitude, shape or topography. Failing to distinguish between different types of events could bias our estimations. When some events were omitted from the analysis, we observed an increase of the relative error variance and a decrease of the statistics of detection for both BGLM and WLS, probably due to the fact that the response from missed events were then included in the background contributing to increase the variance of the estimates  $\widehat{V}_{\beta}$ . On the other hand, when additional events not associated with an HRF were included in the model, the estimation was biased, as the model of the hemodynamic response was not well-specified. Simulations also showed that low misspecification of the model did not strongly affect the statistics of detection. This study is partially in agreement with EEG/fMRI results of Flanagan et al (Flanagan et al. 2009) who found in data of 10 epileptic subjects that omitting true epileptiform events or mixing epileptiform and non-epileptiform events resulted in a decrease in the number of voxels that survive statistical threshold. In a clinical context, these results could be very useful for the epileptologist to decide whether some not very clear epileptic discharges should be included or not in the model, resulting in either less detectability or more bias.

Misspecification of the peaking time of the canonical HRF decreased the detection rate of the hemodynamic response and was shown to strongly bias the estimates. As in fMRI data (Aguirre et al. 1998), a high degree of variability of the  $\Delta[\text{HbO}_2]$  and  $\Delta[\text{HbR}]$  responses to sensorimotor stimuli has been reported in NIRS between subjects (Sato et al. 2005) and between regions of the brain (Wolf et al. 2002) in healthy subjects. Moreover because an average lag of 2s is usually recorded (Jasdzewski et al. 2003; Wolf et al. 2002) between  $\Delta[\text{HbO}_2]$  and  $\Delta[\text{HbR}]$ , NIRS analysis must consider this potential delay of the hemodynamic response. A model using canonical HRF plus temporal derivative and dispersion could be considered but it is limited to

low variation ( $\pm 2$ s). We believe the approach of using multiple HRFs is appropriate, consistent with the literature and accounts for observed inter-subject variability.

In epilepsy, the nature of the hemodynamic response to interictal spikes has not been fully described although it seems that IEDs can instigate a BOLD response with a time-course consistent with the characteristic shape of the HRF (Bénar et al. 2002; Lemieux et al. 2001). Simplistic models (fixed canonical HRF) used in this study are useful to first infer on the presence of activation, as the reduced complexity of these models allows for more powerful statistical testing. In addition, we demonstrated for the first time, the importance of modeling physiological fluctuations when analysing epileptic data. However the present assumption of a simple canonical HRF may still not be appropriate. In order to avoid any systemic errors and incorrect model, methods of estimation of the HRF where no fixed canonical HRF is assumed could be more appropriate. They allow studying more precisely the dynamics of the hemodynamics during interictal states, as such estimation methods allow recovering the temporal shape of the HRF, taking clear benefits from the high temporal resolution of NIRS data. In EEG/fMRI (Grouiller et al. 2010) has proposed a simple approach that provides HRFs, defined as a limited set of gamma functions, optimized to elicit strong activations after standard model-driven statistical analysis. Huppert et al (Huppert et al. 2009) developed a deconvolution algorithm using ordinary least square in the time domain, detrending nuisance in data using low pass and high pass filtering. In order to benefit from the whitening properties of the wavelet transform, our group is currently developing a wavelet-based estimation method of the hemodynamic response.

The present work was the first study that considered detecting the hemodynamic response to IEDs with NIRS towards the localization of the generators of epileptic activity using linear time invariant model and statistical parametric mapping. A clear increase of rCBV spatially concordant with presumed epileptogenic focus was found in the clinical case illustrated. These results can be compared to the analysis reported by (Gallagher et al. 2008) which correlates NIRS with the presurgical evaluation performed by different modalities (SPECT PET EEG/fMRI, MEG source localization and ictal EEG/NIRS). However, the estimated increase of [HbR] concentration at the time of IEDs is not concordant with fMRI findings, showing a positive BOLD signal in the frontal region. Moreover discordant results on the HRF peaking times have been found between HbO<sub>2</sub> and HbR and between the two methods. This could be explained by

the fact that BGLM methods produce more false positives and high t values thus biasing the criterion for maximum activation. It is also possible that these dynamics are due to intrinsic errors of measurement. Indeed as reported by (Boas et al. 2001; Strangman et al. 2003), a cross correlation can occur between  $\Delta[\text{HbO}_2]$  and  $\Delta[\text{HbR}]$  measurements, since the partial path length and partial volume effects are not fully specified in NIRS spectroscopy (cf. use of the MBLL for quantification). Since  $\text{HbO}_2$  response usually exhibits higher amplitude ratio than  $\text{HbR}$  we may expect to find more reliable results for  $\text{HbO}_2$ . Since the objective of this study was to evaluate the performance of the two algorithms in a specific clinical context, we will present in future studies the results of such analysis on EEG/NIRS data acquired on a set of epileptic patients.

## 4.7 CONCLUSION

In this paper, two NIRS detection methods were investigated in an environment mimicking the spontaneous activity observed during epileptic activity. Results showed that WLS was overall more accurate, more specific and more reliable than BGLM (more robust to GLM degeneracy), mainly because of its ability to model transient events for the drifts and its inherent whitening property. While in need of refinement, we have demonstrated its ability to detect a hemodynamic response spatially concordant with epileptogenic focus during interictal discharges on one patient with focal epilepsy.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by a FQRNT research team grant (PR-119989). C.Grova is supported by NSERC, FRSQ and QBIN. F. Lesage and JM Lina are supported by NSERC and FQRNT.

## Chapitre 5 DISCUSSION GÉNÉRALE

Ce chapitre discutera des résultats obtenus en reprenant point par point les objectifs établis au début du projet.

**Objectif 1) Mettre en place un environnement d'acquisition simultanée EEG/SPIR permettant d'assurer la sécurité et le confort du patient.**

Les systèmes de SPIR et d'EEG sont des systèmes transportables et d'utilisation assez simple. De plus il n'existe pas d'interférences directes entre le signal optique recueilli en SPIR et le signal électrique recueilli en EEG. La principale difficulté consistait donc à disposer dans le même espace les optodes et les électrodes tout en assurant d'un bon couplage optique et électrique. Bien qu'un important travail fût fourni pour réaliser un casque permettant d'acquérir simultanément l'EEG et la SPIR, les prototypes développés ne se sont pas révélés très convaincants et incapables de satisfaire au cahier des charges défini. Nous avons pu toutefois en retirer un bon nombre d'enseignements.

Lors de ces travaux deux stratégies ont été employées : l'emploi d'un bonnet EEG accueillant les optodes ou l'utilisation d'électrodes libres EEG collées sur le scalp puis recouvertes d'un casque supportant les optodes. Le dernier montage optique présenté (montage 3), s'est révélé relativement facile à poser bien que ne couvrant qu'une partie limitée de la tête. Il semblerait toutefois que l'utilisation d'électrodes libres collées sur le scalp ne soit pas une solution compatible avec la pose d'un nombre important d'optodes comme espéré pour de futures acquisitions. Les nombreux câbles électriques reliant les électrodes EEG sont en effet sensibles aux contraintes mécaniques et peuvent rapidement entraîner un décollement des électrodes. De plus, ces câbles nuisent grandement à la disposition des optodes surtout en région occipitale où ils se regroupent en une natte et occupent beaucoup d'espace.

L'utilisation d'un casque accueillant à la fois les électrodes EEG et les optodes paraît une solution plus adaptée bien que pour l'instant l'emploi de systèmes artisanaux paraisse rédhibitoire. Depuis récemment, plusieurs constructeurs de systèmes de SPIR ou d'EEG ont commencé à s'intéresser et à proposer des solutions de casques EEG/SPIR. Nous prévoyons par

exemple d'acquérir à court terme un bonnet EEG (Société EASYCAP) comprenant 64 portes électrodes et 64 portes optodes compatibles Techen® CW5.

Nous prévoyons aussi d'acquérir un système de SPIR pour le laboratoire du professeur Christophe Grova. La fourniture d'un casque EEG/SPIR fait partie du cahier des charges de l'appel d'offre. Je serai par ailleurs impliqué dans les étapes de conception du casque EEG/SPIR en collaboration avec le constructeur choisi.

**Objectif 2) Définir une méthodologie d'analyse. Valider l'utilisation de 2 méthodes de détection développées pour analyser le signal SPIR dans le contexte liée à l'étude des pointes intercritiques.**

La méthodologie d'acquisition et d'analyse basée sur des modèles linéaires généralisés est grandement inspirée de celle couramment utilisée en EEG/IRMf et son implémentation se révèle au premier abord particulièrement directe. Toutefois les principes biophysiques de mesure en SPIR et la nature aléatoire du paradigme rencontré chez les sujets épileptiques imposent d'utiliser des méthodes spécifiques à la SPIR et de les valider. Deux méthodes ont été choisies pour leur capacité à modéliser les différentes nuisances physiologiques et ont été testées dans un environnement reproduisant les paradigmes rencontrés chez des sujets épileptiques. De plus, en utilisant un environnement de simulation (PSOM) optimisé, nous avons réalisé un nombre conséquent de simulations et testé une multitude de paramètres.

Si l'on généralise les résultats, nous avons pu montrer que malgré de bonnes performances d'estimation pour le BGLM à plus haut niveau de signal sur bruit, la méthode WLS présente une meilleure sensibilité et spécificité probablement due au fait de sa capacité à modéliser la non stationnarité des nuisances physiologiques et instrumentales et d'autre part à blanchir le bruit. Les observations faites ont soulevé un bon nombre de problèmes relatifs à la capacité de détection de ces méthodes. En effet, tout comme en IRMf, le problème lié à l'occurrence de faux positifs est à considérer. La méthode BGLM tend à rendre de hautes valeurs statistiques t, ce qui laisse présager à la présence d'autocorrélations dans le bruit résiduel amenant à des régressions fallacieuses. Des corrections pourraient être apportées au BGLM. En effet le cadre Bayésien utilisé devrait pouvoir permettre d'incorporer des a priori sur l'auto corrélation du bruit résiduel dans les données de SPIR. Un des aspects non traité dans cette étude est la correction des cartes

statistiques pour tenir compte de la présence d'une éventuelle corrélation spatiale entre les différentes paires sources-détecteurs. Récemment plusieurs groupes (Ye et al. 2009; Koh et al. 2007) ont commencé à investiguer ce problème non trivial en s'appuyant sur la théorie des champs gaussiens aléatoires qui est une technique de filtrage spatiale classiquement utilisée en IRMf.

Nous avons aussi exploré la notion de complexité du modèle pour éviter la surparamétrisation. Les résultats suggèrent d'utiliser une complexité différente pour les données en HbO<sub>2</sub> ou en HbR. On peut envisager d'inclure des régresseurs de nuisance aux alentour de 0.1 Hz pour analyser les données en  $\Delta[\text{HbO}_2]$ . Il est intéressant de constater que cette valeur est incluse dans la bande de fréquence relative aux ondes de Mayer. Pour  $\Delta[\text{HbR}]$  des modèles à très basse fréquences (0.02) semblent idéaux. Ces résultats paraissent par ailleurs concordants avec les études de (Franceschini et al. 2000; Elwell et al. 1999) qui montrent que le spectre de  $\Delta[\text{HbO}_2]$  contient une proportion plus importante de nuisances d'origines physiologiques que le spectre de  $\Delta[\text{HbR}]$ . Il pourrait être aussi très intéressant d'effectuer les analyses de régression sur des segments du signal de façon à faire diminuer le degré de liberté du modèle qui est très élevé en SPIR à cause de la résolution temporelle d'acquisition. L'inférence statistique tiendrait compte des effets fixes et des effets aléatoires des estimations obtenues sur les différents segments. Nous pensons aussi à améliorer nos méthodes en incorporant dans nos modèles de régression des mesures des signaux physiologiques par le biais de l'ECG, de l'oxymétrie et de ceintures de respiration.

Nous avons aussi montré une certaine robustesse des méthodes vis-à-vis des erreurs qui pourraient être commises lors de la définition du paradigme épileptique. Il est intéressant de voir qu'une sur spécification du nombre d'événements tend à biaiser les estimations alors qu'une l'oubli des ces événements tend à faire augmenter la variance des estimateurs. Nous n'avons pas dans cette étude simulé des FRH avec différentes formes en faisant varier par exemple la FWHM. Cependant aux vues des erreurs engendrées par une mauvaise modélisation du délai de la FRH on peut se demander qu'elle est l'impact de nos hypothèses de modélisation sur nos résultats de régression. De manière critique l'hypothèse concernant la forme canonique de la FRH peut sembler incohérente aux vue des connaissances que nous avons sur cette réponse. De plus de tels modèles ne permettent pas de profiter pleinement de la résolution temporelle que nous offre la SPIR. Dans un futur proche nous envisagerons d'utiliser des méthodes beaucoup moins

contraintes en utilisant par exemples des bases de Fourier, voir en déconvoluant la réponse impulsionnelle à support fini corrélée aux DEIs. Il faut toutefois garder à l'esprit que plus la complexité du modèle augmente plus sa puissance statistique diminue, et plus l'interprétation des résultats devient difficile.

L'hypothèse de linéarité et l'utilisation de modèles à temps invariant peut sembler aussi très forte. Intéressons nous d'abords à l'hypothèse de mise à l'échelle. Lors de ces analyses l'amplitude des pointes n'a pas été prise en compte. Alors que les études sur sujet sains (Boynton et al. 1996) montrent clairement que la FRH dépend du contraste du stimulus qui peut être contrôlé par l'expérimentateur, les pointes épileptiques recueillis sur le scalp sont issues de signaux électriques neuronaux filtrées par un volume conducteur. Discriminer la contribution relative de ces différentes pointes peut donc paraître difficile. L'étude de LeVan (LeVan et al. 2010) en EEG/IRMf montre que l'amplitude de la FRH estimée semble corrélée à l'amplitude de DEIs au niveau du foyer épileptogène, ce type d'information pourrait être utilisé pour améliorer la spécificité des méthodes. Concernant l'hypothèse de superposition il peut sembler aberrant de ne pas tenir compte d'effets de saturation possible de la réponse suite par exemple à une salve de pointes. L'utilisation de modèle non linéaire intégrant ces effets comme proposé en IRMf en utilisant des séries de Volterra (K. J Friston et al. 1998) pourrait être intéressante. Enfin l'hypothèse d'invariance temporelle peut elle aussi être critiquée et pourrait être analysée par le biais de données segmentées.

Quelque soit les futures avenues dans ce domaine, nous avons réussi à caractériser le comportement de nos méthodes dans un contexte très spécifique, ce qui s'avère primordial pour la compréhension et l'interprétation des résultats.

### **Objectif 3) Appliquer les méthodes sur des données réelles. Faire des acquisitions EEG/SPIR sur sujets épileptiques**

Comme il a été expliqué précédemment, nous avons rencontré de nombreuses difficultés à fabriquer un casque EEG/SPIR performant et n'avons pu acquérir de patients épileptiques par nos propres moyens. Toutefois en collaboration avec l'équipe de l'hôpital St Justine nous avons pu analyser des données d'enregistrements EEG/SPIR en période intercritique chez un patient épileptique. Bien que la signification clinique des résultats obtenus reste encore à valider nous

avons réussi à illustrer la capacité de la SPIR à détecter une réponse hémodynamique corrélée aux DEIs. De plus la localisation spatiale de cette activation semble corréler avec le foyer épileptique défini lors de la phase d'évaluation préchirurgicale. Ces premiers résultats sont donc prometteurs et nous espérons toujours en collaboration pouvoir analyser d'autres données et par la suite arriver à acquérir nos propres sujets.

Il faut se rappeler que la SPIR ne peut mesurer une réponse trop en profondeur et que son utilisation doit donc être restreinte à certains types d'épilepsies. Il pourrait donc être intéressant de faire de la tomographie optique diffuse et de se servir des à priori obtenus sur la localisation du foyer épileptogène lors des études EEG/IRMf pour prédire sur quelles paires l'activation est attendue, afin d'optimiser pour chaque patient le positionnement des optodes.

## Chapitre 6 CONCLUSION

Les travaux réalisés dans le cadre de ce projet ont permis de poser un cadre méthodologique pour détecter la réponse hémodynamique corrélée aux décharges épileptiques intercritiques en SPIR. Aucune étude auparavant n'avait reporté de travaux similaires. Grâce aux nombreuses simulations effectuées nous avons pu définir les avantages et les inconvénients des méthodes utilisées. Ces résultats peuvent d'ailleurs être extrapolés à des cadres autres que celui développé dans ce mémoire. Les premières études sur données réelles sont plutôt encourageantes car elles montrent que l'on peut localiser une activité hémodynamique dans des régions bien spécifiques qui semblent corrélées avec les foyers épileptogènes présumés.

Ces travaux ont aussi soulevés de nombreux problèmes méthodologiques, et par là ils ont ouvert la voie à de futures études. Nous espérons aussi nous tourner vers la tomographie optique diffuse et intégrer les résultats de nombreuses modalités en particulier de l'IRMf et de l'EEG/MEG.

Bien qu'une partie du travail doive être poursuivie, nous espérons avoir montré que la SPIR a potentiellement un rôle à jouer dans le cadre de l'évaluation préchirurgicale des patients épileptiques à épilepsie réfractaire et qu'elle a de nombreuses informations à fournir en complément des méthodes actuellement utilisées.

## BIBLIOGRAPHIE

Adelson PD, Nemoto E, Scheuer M, Painter M, Morgan J, Yonas H. 1999. Noninvasive Continuous Monitoring of Cerebral Oxygenation Periictally Using Near-Infrared Spectroscopy: A Preliminary Report. *Epilepsia* 40:1484-1489.

Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. 1998. The Variability of Human, BOLD Hemodynamic Responses. *NeuroImage* 8:360-368.

Al-Asmi A, Bénar CG, Gross DW, Khani YA, Andermann F, Pike B, Dubeau F, Gotman J. 2003. fMRI activation in continuous and spike-triggered EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *Epilepsia* 44:1328–1339.

Anderson RR, Parrish JA. 1981. The Optics of Human Skin. *J Investig Dermatol* 77:13-19.

Arridge SR. 1999. Optical tomography in medical imaging. *Inverse problems* 15:R41–R93.

Bagshaw A, Aghakhani Y, Bénar CG, Kobayashi E, Hawco C, Dubeau F, Pike GB, Gotman J. 2004. EEG-fMRI of focal epileptic spikes: Analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. *Hum. Brain Mapp.* 22:179-192.

Bagshaw AP, Hawco C, Bénar C, Kobayashi E, Aghakhani Y, Dubeau F, Pike GB, Gotman J. 2005. Analysis of the EEG-fMRI response to prolonged bursts of interictal epileptiform activity. *Neuroimage* 24:1099-1112.

Baldy-Moulinier M. 1997. *Épilepsies en questions*. John Libbey Eurotext

Bancaud J, Talairach J, Bonis A, Schaub C, Szikla G, Morel M, Bordas-Ferrer M. 1965. *La Stéréoencéphalographie Dans l'épilepsie : Informations Neurophysiopathologiques Apportées Par L'investigation Fonctionnelle Stéréotaxique*. Masson. Paris

Bénar CG, Gross DW, Wang Y, Petre V, Pike B, Dubeau F, Gotman J. 2002. The BOLD Response to Interictal Epileptiform Discharges. *NeuroImage* 17:1182-1192.

Berger H. 1929. {über das Elektroenkephalogramm des Menschen}. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87:570, 527.

Beuthan J, Minet O, Helfmann J, Herrig M, Muller G. 1996. The spatial variation of the refractive index in biological cells. *Physics in Medicine and Biology* 41:369-382.

Bevilacqua F, Piguet D, Marquet P, Gross JD, Tromberg BJ, Depeursinge C. 1999. In vivo local determination of tissue optical properties: applications to human brain. *Appl. Opt* 38:4939–4950.

Bluestone A, Abdoulaev G, Schmitz C, Barbour R, Hielscher A. 2001. Three-dimensional optical tomography of hemodynamics in the human head. *Opt. Express* 9:272–286.

Boas DA, Gaudette T, Strangman G, Cheng X, Marota JJ, Mandeville JB. 2001. The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics. *Neuroimage* 13:76–90.

Boas DA, Dale AM, Franceschini MA. 2004. Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy. *Neuroimage* 23 Suppl 1:S275-288.

Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ. 1996. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *Journal of Neuroscience* 16:4207-4221.

Brodmann K. 1905. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde: dritte Mitteilung: Die Rindenfelder der niederen Affen. *Journal für Psychologie und Neurologie* 4:177-226.

Buchheim K, Obrig H, v. Pannwitz W, Müller A, Heekeren H, Villringer A, Meierkord H. 2004. Decrease in haemoglobin oxygenation during absence seizures in adult humans. *Neuroscience letters* 354:119–122.

Bullmore E, Brammer M, Williams SCR, Rabe-Hesketh S, Janot N, David A, Mellers J, Howard R, Sham P. 1996. Statistical methods of estimation and inference for functional MR image analysis. *Magnetic Resonance in Medicine* 35:261-277.

Cascino GD. 2004. Surgical treatment for epilepsy. *Epilepsy research* 60:179-86.

Chabolla DR. 2002. Characteristics of the Epilepsies. *Mayo Clinic Proceedings* 77:981-990.

Chassoux F. 2009. Utilité de la TEP au 18FDG dans l'épilepsie. Méthodes et indications.

Médecine Nucléaire 33:305-310.

Chen JJ, Pike GB. 2009. Origins of the BOLD post-stimulus undershoot. Neuroimage 46:559-568.

Cohen-Adad J, Chapuisat S, Doyon J, Rossignol S, Lina JM, Benali H, Lesage F. 2007. Activation detection in diffuse optical imaging by means of the general linear model. Medical Image Analysis 11:616–629.

Cope M, Delpy DT, Reynolds EO, Wray S, Wyatt J, Van der Zee P. 1988. Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data. Adv. Exp. Med. Biol 222:183-189.

Coyle S, Ward T, Markham C. 2004. Physiological noise in near-infrared spectroscopy: Implications for optical brain computer interfacing. Dans: Proc. 26th Annu. Int. Conf. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.

Dale AM, Buckner RL. 1997. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. Human brain mapping 5:329–340.

Dale AM. 1999. Optimal experimental design for event-related fMRI. Human Brain Mapping 8:109-114.

Delpy DT, Cope M. 1997. Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352:649-659.

Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Fallon P, Tyszczuk L, Cope M, Delpy DT. 1996. Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. Pediatr. Res 39:889-894.

Ebersole JS. 1997. Defining epileptogenic foci: past, present, future. J Clin Neurophysiol 14:470-483.

Elwell C, Springett R, Hillman E, Delpy DT. 1999. Oscillations in cerebral haemodynamics. advances in Experimental Medecine and Biology Implications for functional activation studies. 471:57-65.

Engel J. 1996. Surgery for seizures. The New England Journal of Medicine 334:647.

Engel J, Pedley TA, Aicardi J, Dichter MA. 2007. Epilepsy: a comprehensive textbook. Lippincott Williams & Wilkins

Fadili MJ, Bullmore ET. 2002. Wavelet generalised least squares (WLS): a new BLU estimator for regression models with long memory errors. NeuroImage 15.

Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. 2004. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. Can J Appl Physiol 29:463-487.

Fisher R, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. 2005. Comment on epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 46:1698-9; author reply 1701-2.

Flanagan D, Abbott DF, Jackson GD. 2009. How wrong can we be? The effect of inaccurate mark-up of EEG/fMRI studies in epilepsy. Clinical Neurophysiology 120:1637–1647.

Flandrin P. 1992. Wavelet analysis and synthesis of fractional Brownian motion. IEEE transactions on information theory 38:910-917.

la Fougère C, Rominger A, Förster S, Geisler J, Bartenstein P. 2009. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. Epilepsy Behav 15:50-55.

Fox P, Raichle M, Mintun M, Dence C. 1988. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. Science 241:462-464.

Fox PT, Raichle ME. 1986. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proceedings of the National Academy of Sciences 83:1140.

Franceschini MA, Boas DA. 2004. Noninvasive measurement of neuronal activity with near-infrared optical imaging. Neuroimage 21:372–386.

Franceschini MA, Fantini S, Toronov V, Filiaci ME, Gratton E. 2000. Cerebral hemodynamics measured by near-infrared spectroscopy at rest and during motor activation. Dans: Proceedings qof the Optical Society of America In Vivo Optical Imaging Workshop. p. 73–80.

Franceschini MA, Joseph DK, Huppert TJ, Diamond SG, Boas DA. 2006. Diffuse optical imaging of the whole head. *Journal of biomedical optics* 11:054007.

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RS, others. 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2:189–210.

Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R. 1998. Event-Related fMRI: Characterizing Differential Responses. *NeuroImage* 7:30-40.

Friston KJ, Jezzard P, Turner R. 1994. Analysis of functional MRI time-series. *Human Brain Mapping* 1:153-171.

Frostig R. 2009. *In Vivo Optical Imaging of Brain Function*, Second Edition. 2 éd. CRC Press

Fukui Y, Ajichi Y, Okada E. 2003. Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models. *Appl. Opt* 42:2881–2887.

Furusho J, Suzuki A, Takakusa Y, Kawaguchi F, Ichikawa N, Kato T. 2002. Simultaneous study of interictal EEG and near-infrared spectroscopy in a boy with epilepsy. Dans: International Congress Series. Vol. 1232. p. 673–676.

Gallagher A, Lassonde M, Bastien D, Vannasing P, Lesage F, Grova C, Bouthillier A, Carmant L, Lepore F, Béland R, et al. 2008. Non-invasive pre-surgical investigation of a 10 year-old epileptic boy using simultaneous EEG-NIRS. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 17:576-82.

Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. 2002. Thresholding of Statistical Maps in Functional Neuroimaging Using the False Discovery Rate. *NeuroImage* 15:870-878.

Gibson AP, Hebden JC, Arridge SR. 2005. Recent advances in diffuse optical imaging. *Phys. Med. Biol.* 50:R1-R43.

Gibson AP, Austin T, Everdell NL, Schweiger M, Arridge SR, Meek JH, Wyatt JS, Delpy DT, Hebden JC. 2006. Three-dimensional whole-head optical tomography of passive motor evoked responses in the neonate. *Neuroimage* 30:521–528.

Glover GH. 1999. Deconvolution of Impulse Response in Event-Related BOLD fMRI1, NeuroImage 9:416-429.

Gotman J. 2008. Epileptic networks studied with EEG-fMRI. Epilepsia 49:42-51.

Gotman J, Kobayashi E, Bagshaw AP, Bénar C, Dubeau F. 2006. Combining EEG and fMRI: A multimodal tool for epilepsy research. J. Magn. Reson. Imaging 23:906-920.

Grouiller F, Vercueil L, Krainik A, Segebarth C, Kahane P, David O. 2010. Characterization of the hemodynamic modes associated with interictal epileptic activity using a deformable model-based analysis of combined EEG and functional MRI recordings. Hum Brain Mapp.

Grova C, Daunizeau J, Lina JM, Benar CG, Benali H, Gotman J. 2006. Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes. Neuroimage 29:734–753.

Gulrajani RM. 1998. Bioelectricity and Biomagnetism. Wiley

Haginoya K, Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Ishizuka M, Iinuma K. 2002. Ictal cerebral haemodynamics of childhood epilepsy measured with near-infrared spectrophotometry. Brain : a journal of neurology 125:1960-71.

Hans P, Damas F. 1999. Évaluation du métabolisme cérébral. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 18:599-603.

Harner P, Sannit T. 1974. A Review of the International Ten-Twenty System of electrodes Placement.

Hawco CS, Bagshaw AP, Lu Y, Dubeau F, Gotman J. 2007. BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG. NeuroImage 35:1450-1458.

Heiskala J. 2009. Accurate modelling of tissue properties in diffuse optical imaging of the human brain.

Hoshi Y. 2003. Functional near-infrared spectroscopy: potential and limitation in neuroimaging studies. Neuroimaging:237.

Huppert TJ, Diamond SG, Franceschini MA, Boas DA. 2009. HomER: a review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Applied Optics* 48:280–298.

Huppert TJ, Hoge RD, Diamond SG, Franceschini MA, Boas DA. 2006. A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage* 29:368–382.

IFSECN. 1974. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 37:538-48.

ILAE. 1989. Commision of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-99.

Jacobs J, Kobayashi E, Boor R, Muhle H, Stephan W, Hawco C, Dubeau F, Jansen O, Stephani U, Gotman J, et al. 2007. Hemodynamic Responses to Interictal Epileptiform Discharges in Children with Symptomatic Epilepsy. *Epilepsia* 48:2068-2078.

Jasdzewski G, Strangman G, Wagner J, Kwong KK, Poldrack RA, Boas DA. 2003. Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. *NeuroImage* 20:479-488.

Jasper H. 1958. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*:371-375.

Jobsis F. 1977. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198:1267, 1264.

Joseph DK, Huppert TJ, Franceschini MA, Boas DA. 2006. Diffuse optical tomography system to image brain activation with improved spatial resolution and validation with functional magnetic resonance imaging. *Applied optics* 45:8142–8151.

K. J Friston, O. Josephs, G. Rees, R. Turner. 1998. Nonlinear event-related responses in fMRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 39:41–52.

Kety SS, Schmidt CF. 1948. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 27:484-492.

Kleinschmidt A, Obrig H, Requardt M, Merboldt KD, Dirnagl U, Villringer A, Frahm J. 1996. Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 16:817–826.

Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C, Dubeau F, Gotman J. 2006. Negative BOLD responses to epileptic spikes. *Hum. Brain Mapp.* 27:488-497.

Kocsis L, Herman P, Eke A. 2006. The modified Beer–Lambert law revisited. *Physics in Medicine and Biology* 51:N91-N98.

Koh PH, Glaser DE, Flandin G, Kiebel S, Butterworth B, Maki A, Delpy DT, Elwell CE. 2007. Functional optical signal analysis: a software tool for near-infrared spectroscopy data processing incorporating statistical parametric mapping. *J. Biomed. Opt.* 12:064010.

Koizumi H, Maki A, Yamamoto T, Sato H, Yamamoto Y, Kawaguchi H. 2005. Non-invasive brain-function imaging by optical topography. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 24:147-156.

Krakow K, Woermann FG, Symms MR, Allen PJ, Lemieux L, Barker GJ, Duncan JS, Fish DR. 1999. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 122:1679-1688.

Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. 2001. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology & therapeutics* 90:21-34.

Laufs H, Duncan JS. 2007. Electroencephalography/functional MRI in human epilepsy: what it currently can and cannot do. *Current Opinion in Neurology* 20:417-423.

Lemieux L, Salek-Haddadi A, Josephs O, Allen P, Toms N, Scott C, Krakow K, Turner R, Fish DR. 2001. Event-Related fMRI with Simultaneous and Continuous EEG: Description of the Method and Initial Case Report. *NeuroImage* 14:780-787.

LeVan P, Tyvaert L, Gotman J. 2010. Modulation by EEG features of BOLD responses to interictal epileptiform discharges. *Neuroimage* 50:15-26.

Lloyd-Fox S, Blasi A, Elwell C. 2010. Illuminating the developing brain: The past, present and

future of functional near infrared spectroscopy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 34:269-284.

Lu Y, Bagshaw AP, Grova C, Kobayashi E, Dubeau F, Gotman J. 2006. Using voxel-specific hemodynamic response function in EEG-fMRI data analysis. *NeuroImage* 32:238-247.

Luders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. 2006. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disorders* 8:1.

Luders HO. 2008. *Textbook of Epilepsy Surgery*. 1er éd. Informa Healthcare

Lund TE, Madsen KH, Sidaros K, Luo W, Nichols TE. 2006. Non-white noise in fMRI: Does modelling have an impact? *NeuroImage* 29:54-66.

Magistretti PJ, Pellerin L. 1999. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 354:1155-63.

Mallat SG. 1989. A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 11:674--693.

Malmivuo J, Plonsey R. 1995. Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and Biomagnetic field. Oxford University Press, New York

Marrelec G, Benali H, Ciuciu P, Péligrini-Issac M, Poline J. 2003. Robust Bayesian estimation of the hemodynamic response function in event-related BOLD fMRI using basic physiological information. *Hum. Brain Mapp.* 19:1-17.

Marrelec G, Benali H, Ciuciu P, Poline JB. 2002. Bayesian estimation of the hemodynamic response function in functional MRI. Dans: AIP Conference Proceedings. p. 229–247.

Martin C, Riou B, Vallet B. 2006. *Physiologie humaine appliquée*. Editions Arnette

Matteau-Pelletier C, Dehaes M, Lesage F, Lina J. 2009. 1/f Noise in Diffuse Optical Imaging and Wavelet-Based Response Estimation. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 28:415-422.

McCormick PW, Stewart M, Lewis G, Dujovny M, Ausman JI. 1992. Intracerebral penetration of infrared light. Technical note. *Journal of neurosurgery* 76:315-8.

Meyer F. 2003. Wavelet-based estimation of a semiparametric generalized linear model of fMRI time-series. *IEEE Trans. Med. Imaging* 22:315-322.

Miller JW, Silbergeld DL. 2005. *Epilepsy Surgery: Principles and Controversies*. 1er éd. Informa Healthcare

Mountcastle VB. 1957. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J. Neurophysiol* 20:408-434.

Mountcastle VB. 1997. The columnar organization of the neocortex. *Brain : a journal of neurology* 120 ( Pt 4):701-22.

Munakata M, Haginiya K, Ishitobi M, Sakamoto O, Sato I, Kitamura T, Hirose M, Yokoyama H, Iinuma K. 2004. Dynamic cortical activity during spasms in three patients with West syndrome: a multichannel near-infrared spectroscopic topography study. *Epilepsia* 45:1248-1257.

Niedermeyer E, Lopes Da Silva F. 1999. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 5 éd. Lippincott Williams & Wilkins

Obrig H, Villringer A. 2003. Beyond the Visible Imaging the Human Brain With Light. *J Cereb Blood Flow Metab* 23:1-18.

Ogawa S, Menon R, Tank D, Kim S, Merkle H, Ellermann J, Ugurbil K. 1993. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophysical Journal* 64:803-812.

Panigrahi M, Jayalakshmi S. 2008. Presurgical evaluation of epilepsy. *J Pediatr Neurosci* 3:74.

Papathanassiou D, Domange-Testard A, Thiriaux A, Bruna-Muraille C, Cuif-Job A, Motte J, Liehn J. 2009. Place de la TEP au FDG dans le bilan des épilepsies pharmacorésistantes. *Médecine Nucléaire* 33:352-362.

Pataraia E, Baumgartner C, Lindinger G, Deecke L. 2002. Magnetoencephalography in presurgical epilepsy evaluation. *Neurosurgical Review* 25:141-159.

Penfield W, Jasper H. 1954. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Little Brown and Co. Boston

Pillai J, Sperling MR. 2006. Interictal EEG and the Diagnosis of Epilepsy. *Epilepsia* 47:14-22.

Plichta M, Heinzel S, Ehlis A, Pauli P, Fallgatter A. 2007. Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (NIRS) data: A parametric validation study. *NeuroImage* 35:625-634.

Plummer C, Harvey AS, Cook M. 2008. EEG source localization in focal epilepsy: Where are we now? *Epilepsia* 49:201-218.

Raichle ME, Mintun MA. 2006. BRAIN WORK AND BRAIN IMAGING. *Annu. Rev. Neurosci.* 29:449-476.

Roche-Labarbe N, Zaaimi B, Berquin P, Nehlig A, Grebe R, Wallois F. 2008. NIRS-measured oxy- and deoxyhemoglobin changes associated with EEG spike-and-wave discharges in children. *Epilepsia* 49:1871-1880.

Rosenfeld JV. 2002. James IV Lecture. Epilepsy surgery, hypothalamic hamartomas and the quest for a cure. *J R Coll Surg Edinb* 47:653-659.

Rosenow F, Luder H. 2001. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 124:1683-1700.

Roy C, Sherrington C. 1890. On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol* 11:158-7-158-17.

Salek-Haddadi A, Diehl B, Hamandi K, Merschhemke M, Liston A, Friston K, Duncan JS, Fish DR, Lemieux L. 2006. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain research* 1088:148-166.

Salek-Haddadi A, Friston KJ, Lemieux L, Fish DR. 2003. Studying spontaneous EEG activity with fMRI. *Brain research reviews* 43:110-133.

Sato H, Fuchino Y, Kiguchi M, Katura T, Maki A, Yoro T, Koizumi H. 2005. Intersubject variability of near-infrared spectroscopy signals during sensorimotor cortex activation. *J Biomed*

Opt 10:44001.

Schroeter ML, Bücheler MM, Müller K, Uludag K, Obrig H, Lohmann G, Tittgemeyer M, Villringer A, von Cramon DY. 2004. Towards a standard analysis for functional near-infrared imaging. *NeuroImage* 21:283-290.

Schwarz G. 1978. Estimating the Dimension of a Model. *The Annals of Statistics* 6:461-464.

Semah F. 2007. La TEP et la TEMP pour l'étude des épilepsies. *Médecine Nucléaire* 31:329-336.

Shorvon SD, Fish D, Dodson WE. 2004. *The treatment of epilepsy*. Wiley-Blackwell

Siegel AM. 2004. Presurgical evaluation and surgical treatment of medically refractory epilepsy. *Neurosurgical Review* 27:1-18.

Singh AK, Dan I. 2006. Exploring the false discovery rate in multichannel NIRS. *NeuroImage* 33:542-549.

Smith SJM. 2005. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76 Suppl 2:ii2-7.

Sokol DK, Markand ON, Daly EC, Luerssen TG, Malkoff MD. 2000. Near infrared spectroscopy (NIRS) distinguishes seizure types. *Seizure* 9:323-327.

Steinhoff BJ, Herrendorf G, Kurth C. 1996. Ictal near infrared spectroscopy in temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Seizure* 5:97-101.

Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8235588>

Strangman G, Boas DA, Sutton JP. 2002. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biological Psychiatry* 52:679–693.

Strangman G, Franceschini MA, Boas DA. 2003. Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. *Neuroimage* 18:865–879.

Tatum WO. 2007. Handbook of Eeg Interpretation. 1er éd. Demos Medical Publishing

Toronov V, Webb A, Choi JH, Wolf M, Michalos A, Gratton E, Hueber D. 2001. Investigation of human brain hemodynamics by simultaneous near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging. *Med. Phys.* 28:521.

Tyvaert L, LeVan P, Dubeau F, Gotman J. 2009. Noninvasive dynamic imaging of seizures in epileptic patients. *Human Brain Mapping* 30:3993-4011.

Vazquez AL, Noll DC. 1998. Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. *Neuroimage* 7:108–118.

Villringer A, Planck J, Stodieck S, Bötzl K, Schleinkofer L, Dirnagl U. 1994. Noninvasive assessment of cerebral hemodynamics and tissue oxygenation during activation of brain cell function in human adults using near infrared spectroscopy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 345:559-565.

Vo-Dinh T. 2003. Biomedical Photonics Handbook. 1er éd. CRC Press

Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT. 1996. Near-infrared spectroscopy: theory and applications. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 10:406–418.

Wallois F, Patil A, Kongolo G, Goudjil S, Grebe R. 2009. Haemodynamic changes during seizure-like activity in a neonate: A simultaneous AC EEG-SPIR and high-resolution DC EEG recording. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 39:217–227.

Wang, Wu. 2007. Biomedical Optics: Principles and Imaging. John Wiley And Sons Ltd

Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, Yamashita Y, Koizumi H, Mayanagi Y. 2000. Noninvasive cerebral blood volume measurement during seizures using multichannel near infrared spectroscopic topography. *Journal of biomedical optics* 5:287-90.

Watanabe E, Nagahori Y, Mayanagi Y. 2002. Focus diagnosis of epilepsy using near-infrared spectroscopy. *Epilepsia* 43 Suppl 9:50-5.

White BR, Snyder AZ, Cohen AL, Petersen SE, Raichle ME, Schlaggar BL, Culver JP. 2009. Resting-state functional connectivity in the human brain revealed with diffuse optical

tomography. NeuroImage 47:148–156.

WHO. 2009. Fact sheet N°999: Epilepsy: aetiology, epidemiology and prognosis.

Wolf M, Wolf U, Toronov V, Michalos A, Paunescu LA, Choi JH, Gratton E. 2002. Different time evolution of oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin concentration changes in the visual and motor cortices during functional stimulation: a near-infrared spectroscopy study. Neuroimage 16:704–712.

Worsley K, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, Evans AC. 2002. A general statistical analysis for fMRI data. NeuroImage 15:1-15.

Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EO. 1988. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa<sub>3</sub> and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. Biochim. Biophys. Acta 933:184-192.

Ye JC, Tak S, Jang KE, Jung J, Jang J. 2009. NIRS-SPM: Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. NeuroImage 44:428-447.

Yesilyurt B, Ugurbil K, Uludag K. 2008. Dynamics and nonlinearities of the BOLD response at very short stimulus durations. Magnetic Resonance Imaging 26:853-862.

Zarahn E, Aguirre GK, D'Esposito M. 1997. Empirical Analyses of BOLD fMRI Statistics. NeuroImage 5:179-197.

Zeff BW, White BR, Dehghani H, Schlaggar BL, Culver JP. 2007. Retinotopic mapping of adult human visual cortex with high-density diffuse optical tomography. Proceedings of the National Academy of Sciences 104:12169.

## ANNEXE 1 –Approximation de diffusion dans les milieux biologiques

La propagation de la lumière dans les tissus peut être décrite grâce aux équations de Maxwell. Cependant la complexité de ce formalisme dans les milieux biologiques a amené à faire abstraction de la nature ondulatoire de la lumière et à ne considérer que l'énergie lumineuse. Le transport des photons dans les tissus est décrit de manière analytique par l'équation de transfert radiatif (RTE) qui modélise le transfert d'énergie alors que les photons voyagent dans le tissu. Cette approche nécessite toutefois l'introduction de grandeurs moyennes, caractéristiques du milieu, qui reposent sur les phénomènes d'absorption et de diffusion de la lumière.

### Absorption :

L'absorption d'un photon par une molécule a lieu quand son énergie correspond à celle d'une transition électronique ou vibrationnelle de cette molécule. Cette énergie est le plus souvent dissipée sous forme de chaleur (on ne considère pas ici les phénomènes de fluorescence). Dans un milieu absorbant, l'inverse du **coefficient d'absorption**  $\mu_a^\lambda$  [ $\text{m}^{-1}$ ] pour une certaine longueur d'onde  $\lambda$  décrit le libre parcours moyen des photons entre deux événements d'absorption.

### Diffusion :

On parle de diffusion lorsque la direction de l'onde émise au passage d'une interface entre deux milieux est différente de celle de l'onde incidente. On introduit le **coefficient de diffusion**  $\mu_s^\lambda$  [ $\text{m}^{-1}$ ] de façon analogue à l'absorption, son inverse décrit le libre parcours moyen des photons entre deux événements de diffusion. Afin de tenir compte de l'anisotropie du processus de diffusion, on introduit la **fonction de phase**  $P(\hat{s}', \hat{s})$  qui représente la probabilité que la lumière se propageant dans la direction  $\hat{s}'$  soit diffusée dans l'angle solide  $d\Omega$  de direction  $\hat{s}$ . Dans les tissus biologiques, on suppose généralement que cette fonction de phase ne dépend que de l'angle entre  $\hat{s}'$  et  $\hat{s}$  c'est-à-dire  $P(\hat{s}', \hat{s}) = P(\hat{s}' \cdot \hat{s})$ . Le **facteur d'anisotropie**  $g$  est une mesure du cosinus moyen de l'angle de diffusion. Ce facteur varie de 0 pour une diffusion isotrope, à 1 pour une diffusion uniquement vers l'avant. Dans le cerveau, le facteur d'anisotropie de l'ordre de 0,9 (Bevilacqua et al. 1999), la diffusion se fait préférentiellement vers l'avant. A partir de  $\mu_s^\lambda$  et  $g$  on

défini le coefficient de diffusion réduit  $\mu_s' \lambda$  qui peut être considéré comme un coefficient de diffusion isotrope équivalent de libre parcours moyen de transport ( $1/\mu_s' \lambda$ ). En effet au bout d'un certain nombre d'événements de diffusion un photon a perdu la mémoire de sa direction initiale [Figure A1-1](#).

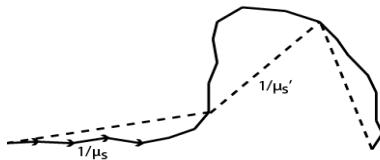


Figure A1-1. Au bout d'un certain nombre d'événements de diffusion le photon a perdu la mémoire de sa direction initiale, la diffusion peut être considérée comme isotropique

### Dérivation de la RTE

En radiométrie, la luminance énergétique (radiance en anglais)  $L(\vec{r}, \vec{s}, t)$   $\left[ \frac{W}{m^2 \cdot str} \right]$  exprime le flux d'énergie (i.e. le nombre de photons par unité de temps) transporté dans l'élément de surface différentiel  $dA$  et dirigé suivant l'angle solide différentiel  $d\Omega$  centré autour de la direction  $\vec{s}$ .

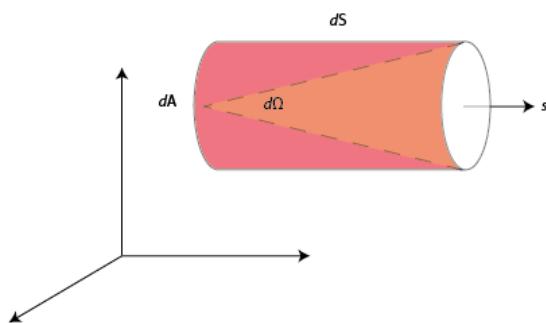


Figure A1-2. Schématisation de l'élément de volume cylindrique

Considérons un élément de volume cylindrique élémentaire  $dV$  [Figure A1-2](#) de section  $dA$  et de longueur  $ds$  orienté selon la direction du vecteur  $\hat{s}$ . La RTE est dérivée en faisant le bilan énergétique lié à la variation infinitésimale de luminance  $dL(\vec{r}, \hat{s}, t)$  à la traversée de  $dV$  (Wang et al. 2007). Cette variation a trois origines [Figure A1-3](#):

- ✓ **1** : Une partie de la luminance incidente suivant  $\hat{s}$  est absorbée ou diffusée hors de la direction  $\hat{s}$  par le volume  $dV$ .
- ✓ **2** : Une partie de la luminance incidente sur  $dV$  suivant l'ensemble des directions  $s'$  est diffusée suivant  $s$ .
- ✓ **3** : Il peut y avoir émission d'énergie dans  $dV$ . On définit  $q(\vec{r}, \hat{s}, t)$   $\left[\frac{W}{m^3 \cdot Str}\right]$  l'énergie émise par unité de volume et d'angle solide  $d\Omega$  dans la direction  $\hat{s}$ .

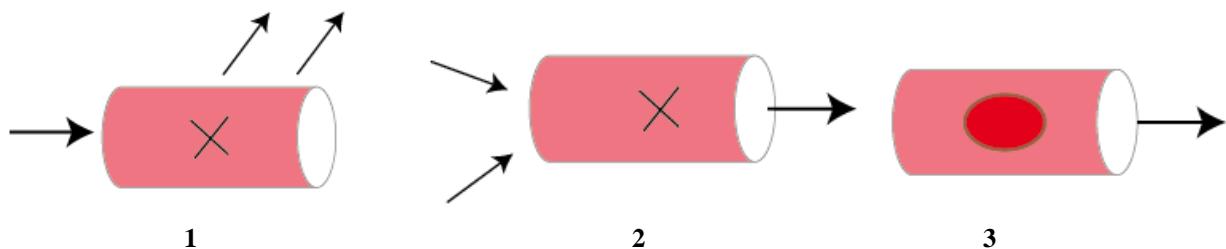


Figure A1-3. Schématisation du bilan énergétique de variation de luminance.

La RTE est alors décrite par la relation (Vo-Dinh 2003):

$$\underbrace{\frac{1}{c} \frac{\partial L(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} + \vec{s} \cdot \nabla L(\vec{r}, \hat{s}, t)}_{\text{1}} = \underbrace{-\mu_t L(\vec{r}, \hat{s}, t)}_{\text{2}} + \underbrace{\frac{\mu_t}{4\pi} \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}', t) P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\Omega'}_{\text{3}} + q(\vec{r}, \hat{s}, t) \quad (\text{A1-1})$$

Où  $c=c_0/r$  représente la vitesse de la lumière dans le tissu,  $c_0$  étant la célérité dans le vide,  $r$  l'indice de réfraction et  $\mu_t = \mu_a + \mu_s$  représente le coefficient d'extinction.

### Approximation de diffusion

Afin d'obtenir une description mathématique simplifiée de la propagation de la lumière dans les tissus biologiques, la théorie de la diffusion est très souvent utilisée. L'équation de diffusion est dérivée de la RTE en faisant plusieurs hypothèses. L'approximation de diffusion consiste tout d'abord à supposer que la densité d'événements de diffusion est élevée, notamment par rapport à l'absorption ( $\mu_a \ll \mu_s$ ). De ce fait la diffusion est considéré comme « pratiquement »

isotrope (la distribution angulaire des photons diffus est uniforme) lorsqu'on s'éloigne des sources (au moins à un  $1/\mu_s^*$ ). La luminance, le terme source et la fonction de phase sont donc décomposés dans une base d'harmoniques sphériques  $Y_{n,m}$  (Arridge 1999) où l'on ne va garder que le premier terme isotrope  $n=0$  et le premier terme anisotrope  $n=1$  représentant une faible composante selon la direction de propagation. On introduit la densité photonique (fluence rate or total intensity en anglais)  $\phi(\vec{r}, t)$   $\left[\frac{W}{m^2}\right]$  qui représente le flux d'énergie traversant l'élément de surface  $dA$  (selon n'importe quelle direction) et la densité de courant  $\vec{J}(\vec{r}, t)$   $\left[\frac{W}{m^2}\right]$  qui est un champ vectoriel représentant la direction privilégiée de la densité photonique.

$$\phi(\vec{r}, t) = \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega \quad (\text{A1-2})$$

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = \int_{4\pi} \hat{s}L(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega \quad (\text{A1-3})$$

On peut alors montrer en utilisant les propriétés des harmoniques sphériques (Arridge 1999) et les quantités introduites précédemment que

$$L(\vec{r}, \hat{s}, t) = \frac{\phi(\vec{r}, t)}{4\pi} + \frac{3}{4\pi} \vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s} \quad (\text{A1-4})$$

$$q(\vec{r}, \hat{s}, t) = \frac{q_0(\vec{r}, t)}{4\pi} + \frac{3}{4\pi} \vec{q}_1(\vec{r}, t) \cdot \hat{s} \quad (\text{A1-5})$$

Où  $q_0(\vec{r}, t) = q_{0,0}(\vec{r}, t)$  et  $\vec{q}_1(\vec{r}, \hat{s}, t) = \int_{4\pi} \hat{s}q(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega$  représentent respectivement les composantes isotropes et anisotrope du terme source après décomposition en harmoniques sphériques.

La première étape consiste à intégrer la RTE (A1-1) sur tout l'espace (angulaire), ce qui permet de dériver l'équation scalaire (A1-6) puis de refaire cette opération en multipliant préalablement tous les membres de l'ETR par  $\hat{s}$  ce qui permet de dériver l'équation vectorielle (A1-7).

$$\frac{\partial \phi(\vec{r}, t)}{c \partial t} + \mu_a \phi(\vec{r}, t) + \nabla \vec{J}(\vec{r}, t) = q_0(\vec{r}, t) \quad (\text{A1-6})$$

$$\frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{c \partial t} + \frac{1}{3} \nabla \phi(\vec{r}, t) + (\mu_a + \mu_s') \vec{J}(\vec{r}, t) = \vec{q}_1(\vec{r}, \hat{s}, t) \quad (\text{A1-7})$$

La seconde approximation (A1-8) consiste à supposer que le changement relatif de densité de courant sur la distance moyenne de transport  $l = 1/(\mu_a + \mu_s')$  est négligeable (Wang et al. 2007). Cette condition implique ( $\mu_a \ll \mu_s$ ).

$$\frac{l}{c} \left| \frac{1}{\vec{J}(\vec{r}, t)} \right| \left| \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{\partial t} \right| \ll 1 \quad (\text{A1-8})$$

Et que la source est isotrope donc que  $\vec{q}_1 = \vec{0}$ . Ce qui nous amène à considérer d'après (A1-7) et (A1-8) que le processus vérifie la loi de la diffusion analogue à la loi de Fick non lumineuse pour la densité de courant, de coefficient de diffusion  $\kappa = \frac{c}{3}(\mu_a + \mu_s')$ .

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = -\kappa \nabla \phi(\vec{r}, t) \quad (\text{A1-9})$$

En remplaçant (A1-10) dans (A1-6) on aboutit finalement à l'équation de diffusion

$$\frac{\partial \phi(\vec{r}, t)}{c \partial t} + \mu_a \phi(\vec{r}, t) + \nabla \cdot \kappa \nabla \phi(\vec{r}, t) = q_0(\vec{r}, t) \quad (\text{A1-11})$$

## ANNEXE 2 –Loi de Beer Lambert Modifiée

### Loi de Beer Lambert (LBL)

La loi de Beer-Lambert (LBL) est une relation empirique qui décrit la transmission de la lumière au travers un milieu absorbant. Considérons une cuve de largeur L [cm] comprenant un mélange de substances i de concentration  $C_i$  [mol.L<sup>-1</sup>]. Soit  $I_o^\lambda$  la puissance [W] de la lumière incidente et  $I^\lambda$  celle de la lumière transmise [Figure A2-1](#)

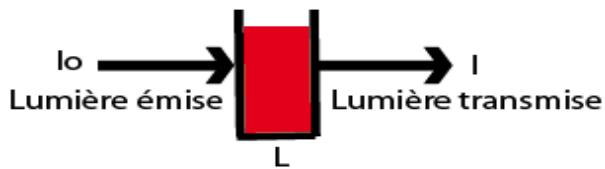


Figure A2-1 : Absorption d'un rayon lumineux lors de son passage dans une cuve de largeur L

D'après la LBL en absence de phénomène de diffusion et en régime stationnaire.

$$\frac{I^\lambda}{I_o^\lambda} = \exp(-\mu_a^\lambda l) \text{ avec } \mu_a^\lambda = \sum_i \epsilon_{\lambda,i} C_i \quad (\text{A2-1})$$

Où  $\epsilon_{\lambda,i}$  [L mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>] est le coefficient d'extinction moléculaire de l'espèce i concernée. On définit pour une longueur d'onde  $\lambda$  l'absorbance ou densité optique  $OD^\lambda$  par la relation :

$$OD^\lambda = -\log\left(\frac{I^\lambda}{I_o^\lambda}\right) = \sum_i \epsilon_{\lambda,i} C_i(t) L \quad (\text{A2-2})$$

### Loi de Beer Lambert Modifiée (LBLM)

La LBLM est une adaptation de la loi de Beer-Lambert pour les milieux fortement diffusants. Entre une source s et un détecteur d disposés à la surface du scalp, le profil de sensibilité entre d et s décrit en forme semi-elliptique, le parcours moyen du faisceau de photons émis de s à d est donc plus important que la distance séparant s et d au niveau du scalp. De plus, alors qu'elle est soumise à des phénomènes d'absorption et de diffusion tout le long de son

parcours à travers les tissus, seule une petite fraction de lumière peut être mesurée au niveau de d. Soit  $I_o^\lambda$  la puissance [W] de la lumière incidente et  $I^\lambda(t)$  celle de la lumière réfléchie [Figure A2-2](#). HbO<sub>2</sub> et HbR étant les principaux chromophores rencontrés dans les tissus cérébraux le coefficient d'absorption  $\mu_a$  est défini par la relation :

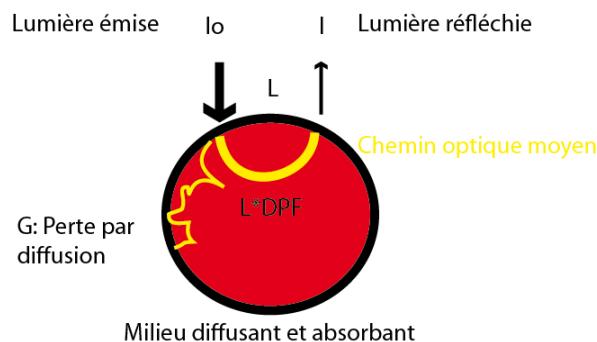
$$\mu_a(t) = \varepsilon_{\lambda,HbO_2} * [HbO_2](t) + \varepsilon_{\lambda,HbR} * [HbR](t) \quad (\text{A2-3})$$

Où  $\varepsilon_{\lambda,X}$  ( $\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) est le coefficient d'extinction moléculaire de l'espèce X concernée. La LBLM s'écrit alors:

$$OD^\lambda(t) = -\log\left(\frac{I^\lambda}{I_o^\lambda}\right) \quad (\text{A2-4})$$

$$= (\varepsilon_{\lambda,HbO_2} * [HbO_2](t) + \varepsilon_{\lambda,HbR} * [HbR](t)) * L * DPF^\lambda(t) + G^\lambda(t) \quad (\text{A2-5})$$

Où le  $DPF^\lambda(t)$  (Differential Path Length factor) est un coefficient de correction qui appliqué à L donne le chemin optique moyen parcouru par la lumière diffuse entre la source et le détecteur.  $G^\lambda(t)$  quand à lui est un coefficient qui ne dépend pas de l'absorption mais qui décrit la perte d'intensité par phénomène de diffusion.



[Figure A2-2 : Absorption et diffusion d'un rayon lumineux alors de son passage dans un milieu homogène](#)

Expérimentalement, il est très difficile de quantifier la puissance émise  $I_o^\lambda$  au niveau de la source avec un système CW classique, ou d'estimer les pertes par diffusion G. La LBLM ne nous permet donc pas d'obtenir les valeurs absolues de concentration [HbO<sub>2</sub>] et [HbR]. Cependant en mesurant les variations de densité optique entre l'état de repos et les périodes d'activité neuronale

on peut toutefois mesurer de variations de concentration des tissus en hémoglobine. Suite à une activation neuronale les changement  $\Delta[HbO_2](t)$  et  $\Delta[HbR](t)$  induisent un changement d'absorption  $\Delta\mu_a^\lambda(t) = \mu_a^\lambda(t) - \mu_a^\lambda(repos)$ . Cependant ce changement d'absorption n'est pas homogène sur tout le volume illuminé, il est localisé aux régions du cortex où il se produit un afflux sanguin. C'est ce que l'on appelle **l'effet de volume partiel**. Si l'on veut quantifier  $\Delta[HbO_2]$  et  $\Delta[HbR]$  il faut donc appliquer un facteur correctif au chemin optique considéré dans la LBLM. Des études suggèrent d'appliquer un facteur correctif compris en 40 -60 (Strangman et al. 2003). On pose donc désormais  $B^\lambda(t) = \frac{DPF^\lambda(t)}{50}$ . En faisant les suppositions que :

- 1) que le changement d'absorption est limité,  $\Delta\mu_a^\lambda(t) \ll \mu_a^\lambda(0)$  ce qui implique que l'on peut considérer  $B^\lambda$  et  $DPF^\lambda$  constantes
- 2) que le coefficient de diffusion  $\mu_s^\lambda$  du volume illuminé est constant ( $G^\lambda$  est constant)

$$\Delta OD^\lambda(t) = OD^\lambda(t) - OD^\lambda(repos) \quad (\text{A2-6})$$

$$= -\log\left(\frac{I^\lambda(t)}{I_o^\lambda}\right) + \log\left(\frac{I^\lambda(repos)}{I_o^\lambda}\right) \quad (\text{A2-7})$$

$$= -\log\left(\frac{I^\lambda(t)}{I^\lambda(repos)}\right) \quad (\text{A2-8})$$

$$= [\varepsilon_{\lambda,HbO_2} * \Delta[HbO_2](t) + \varepsilon_{\lambda,HbR} * \Delta[HbR](t)] * L * B^\lambda \quad (\text{A2-9})$$

En utilisant deux longueurs d'ondes  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  différentes, la LBLM nous permet de mesurer à la fois les variations globales de concentration en  $HbO_2$  et en  $HbR$  dans les zones illuminées en résolvant le système d'équation :

$$\begin{bmatrix} \Delta[HbO_2](t) \\ \Delta[HbR](t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{\lambda_1,HbO_2} & \varepsilon_{\lambda_1,HbR} \\ \varepsilon_{\lambda_2,HbO_2} & \varepsilon_{\lambda_2,HbR} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta OD^{\lambda_1}(t)/L * B^{\lambda_1} \\ \Delta OD^{\lambda_2}(t)/L * B^{\lambda_2} \end{bmatrix} \quad (\text{A2-10})$$

## ANNEXE 3 –Dérivation des estimateurs du BGLM dans un cadre Bayésien

Dans la méthode proposée par Cohen Adad et al (Cohen-Adad et al. 2007) le modèle linéaire est décrit par la relation

$$\mathbf{y} = \mathbf{X} \cdot \boldsymbol{\beta} + \mathbf{B} \cdot \boldsymbol{\theta} + \mathbf{e} \quad (\text{A3-1})$$

Où  $\mathbf{y}$  est un vecteur n échantillons. On pose r le nombre de régresseurs d'intérêts dans  $\mathbf{X}$  et  $n_{\text{drifts}}$  le nombre de régresseurs de nuisances dans  $\mathbf{B}$ . Pour estimer le vecteur d'effet  $\boldsymbol{\beta}$ , un cadre Bayésien est utilisé. Ce cadre est inspiré de la méthode proposée par (Marrelec et al. 2003; Marrelec et al. 2002) qui permet de déconvoluer la FRH en utilisant des a priori de lissage temporel. Dans notre cas, un fort a priori est utilisé car nous supposons une FRH canonique. La suite de cette annexe montre comment la théorie développée par Marrelec et al peut être appliquée à notre problème d'estimation.

La distribution a posteriori  $p(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2 | \mathbf{y})$  de  $(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2)$  peut être définie grâce à la loi de Bayes par la relation

$$p(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2 | \mathbf{y}) = \frac{p(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2) p(\mathbf{y} | \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2)}{p(\mathbf{y})} \quad (\text{A3-2})$$

En considérant les variables  $(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2)$  indépendantes, la densité de probabilité jointe à priori  $p(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2)$  peut être décomposée suivant la relation.

$$p(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2) = p(\beta)p(\theta)p(\sigma^2) \quad (\text{A3-3})$$

N'ayant aucune information à priori sur  $\boldsymbol{\beta}$  et  $\boldsymbol{\theta}$  nous considérerons que  $p(\beta)$  et  $p(\theta)$  suivent toutes deux une loi uniforme constante et que  $p(\sigma^2) \propto 1/\sigma^2$  (a priori de Jeffreys) qui est la loi la moins informative sur  $\sigma^2$ . Comme l'erreur  $\mathbf{e}$  est supposée i.i.d suivant une loi multidimensionnelle gaussienne  $N_n(0, \sigma^2)$  on peut écrire la fonction de vraisemblance.

$$p(\mathbf{y} | \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2) = p(\mathbf{e} | \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2) \quad (\text{A3-4})$$

$$= \prod_1^n \frac{1}{\sqrt{\sigma^2}} \exp\left(-\frac{e_i^2}{2\sigma^2}\right) = \left(\frac{1}{\sqrt{\sigma^2}}\right)^n \exp\left(-\frac{\sum_1^n e_i^2}{2\sigma^2}\right)$$

En remplaçant (A3-3) et (A3-4) dans (A3-2) la distribution à postériori devient

$$p(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2 | \mathbf{y}) \propto cst \times (\sigma^2)^{-\left(\frac{n}{2}+1\right)} \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2} \|\mathbf{y} - X\boldsymbol{\beta} + B\boldsymbol{\theta}\|^2\right) \quad (\text{A3-5})$$

$$\propto (\sigma^2)^{-\left(\frac{n}{2}+1\right)} \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2} Q(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})\right) \quad (\text{A3-6})$$

$$\text{avec } Q(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = \|\mathbf{y} - X\boldsymbol{\beta} + B\boldsymbol{\theta}\|^2$$

Nous sommes intéressés par l'estimation du vecteur d'effet  $\boldsymbol{\beta}$ ,  $(\boldsymbol{\theta}, \sigma^2)$  sont en effet des paramètres de nuisance. On intègre donc la fonction de densité postérieure en premier lieu suivant  $\boldsymbol{\theta}$ . Pour cela on réécrit

$$Q(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = n(\boldsymbol{\theta} - \mathbf{O})^t (\boldsymbol{\theta} - \mathbf{O}) + \boldsymbol{\beta}^t (X^t J X) \boldsymbol{\beta} - 2\boldsymbol{\beta}^t (X^t J \mathbf{y}) + \mathbf{y}^t J \mathbf{y} \quad (\text{A3-7})$$

Où  $\mathbf{O} = \frac{1}{n} \mathbf{B}^t (\mathbf{y} - X\boldsymbol{\beta})$  et  $J = \mathbf{I}_n - (\mathbf{B}\mathbf{B}^t)^{-1} \mathbf{B}^t$  est le projecteur orthogonal à l'espace décrit par les nuisances  $\boldsymbol{\theta}$ , en effet ( $J^2 = J$  et  $J\mathbf{B} = \mathbf{0}$ ).

$$p(\boldsymbol{\beta}, \sigma^2 | \mathbf{y}) = \int p(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}, \sigma^2 | \mathbf{y}) d\boldsymbol{\theta} \text{ où } d\boldsymbol{\theta} = d\theta_1 \dots d\theta_m \quad (\text{A3-8})$$

$$\propto (\sigma^2)^{-\left(\frac{n-(n_{drifts}+1)}{2}+1\right)} \exp(\boldsymbol{\beta}^t (X^t J X) \boldsymbol{\beta} - 2\boldsymbol{\beta}^t (X^t J \mathbf{y}) + \mathbf{y}^t J \mathbf{y}) \quad (\text{A3-9})$$

$$\propto (\sigma^2)^{-\left(\frac{n-(n_{drifts}+1)}{2}+1\right)} \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2} (\boldsymbol{\beta} - \mathbf{L})^t \mathbf{M} (\boldsymbol{\beta} - \mathbf{L}) + \mathbf{y}^t J \mathbf{y} - \boldsymbol{\beta}^t \mathbf{M} \boldsymbol{\beta}\right) \quad (\text{A3-10})$$

$$\text{avec } \mathbf{L} = \mathbf{M}^{-1} X^t J \mathbf{y}$$

La deuxième étape consiste à intégrer selon  $\sigma^2$

$$p(\boldsymbol{\beta} | \mathbf{y}) = \int p(\boldsymbol{\beta}, \sigma^2 | \mathbf{y}) d\sigma^2 \quad (\text{A3-11})$$

$$\propto (\boldsymbol{\beta} - \mathbf{L})^t \mathbf{M} (\boldsymbol{\beta} - \mathbf{L}) + \mathbf{y}^t \mathbf{J} \mathbf{y} - \boldsymbol{\beta}^t \mathbf{M} \boldsymbol{\beta})^{\frac{n-(n_{drifts}+1)}{2}} \quad (\text{A3-12})$$

Comme l'intégrante suit une loi de  $\chi^2$  (Marrelec et al. 2003; Marrelec et al. 2002), il peut être montré que cette expression prend la forme d'une loi de Student multivariée à  $\nu = n - (n_{drifts} + 1) - (r + 1)$  degrés de liberté avec pour paramètre de position  $\mathbf{L}$  et paramètre d'échelle  $\mathbf{S} = \frac{1}{\nu} (\mathbf{y}^t \mathbf{P} \mathbf{y} + \mathbf{L}^t \mathbf{M} \mathbf{L}) \mathbf{M}^{-1}$

L'estimateur de  $\boldsymbol{\beta}$  est enfin donnée par

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = \mathbf{E} (\boldsymbol{\beta} | \mathbf{y})] = \mathbf{L} = \mathbf{M}^{-1} \mathbf{X}^t \mathbf{J} \mathbf{y} \quad (\text{A3-13})$$

$$\hat{\mathbf{V}}_{\hat{\boldsymbol{\beta}}} = \mathbf{S} = \frac{1}{\nu} (\mathbf{y}^t \mathbf{P} \mathbf{y} + \hat{\boldsymbol{\beta}}^t \mathbf{M} \hat{\boldsymbol{\beta}}) \mathbf{M}^{-1} \quad (\text{A3-14})$$

## ANNEXE 4 –Dérivation des estimateurs du WLS

Dans la méthode proposée par (Matteau-Pelletier et al. 2009), le modèle linéaire est décrit par la relation

$$W\mathbf{y} = WX\boldsymbol{\beta} + W\mathbf{m} + W\mathbf{e} \quad (\text{A4-1})$$

Qui peut être réécrit sous la forme

$$W\mathbf{y} = \mathbf{A}\boldsymbol{\xi} + W\mathbf{e} \text{ avec } \boldsymbol{\xi} = [W\mathbf{m}; \boldsymbol{\beta}] \text{ et } \mathbf{A} = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_{n_o \times n_o} & WX \\ \mathbf{0}_{(l-n_o) \times n_o} & \end{bmatrix} \quad (\text{A4-2})$$

Où  $n_o$  représente le nombre de coefficients d'ondelettes à estimer pour modéliser les dérives physiologiques. Si l'on connaît la matrice de variance covariance  $\boldsymbol{\Sigma}$  de  $W\mathbf{e}$  Un estimateur un maximum de vraisemblance de (A4-2) est donné par la relation :

$$\hat{\boldsymbol{\xi}} = (\mathbf{A}^t \boldsymbol{\Sigma} \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^t \boldsymbol{\Sigma}^{-1} W\mathbf{y} \quad (\text{A4-3})$$

Cependant malgré les propriétés de blanchiment de la transformation, il subsiste une corrélation dans les coefficients de  $W\mathbf{e}$  entre les différentes échelles j. Ces coefficients sont toutefois i.i.d entre plusieurs facteurs de position k.  $\boldsymbol{\Sigma}$  peut donc s'exprimer sous la forme

$$\boldsymbol{\Sigma} = \text{diag}[Sa_J, Sd_J, Sd_{J-1}, Sd_{J-2}, \dots, (Sd_2 \dots Sd_2), (Sd_1 \dots Sd_1)] \quad (\text{A4-4})$$

D'après (Flandrin 1992) pour tout paramètre de position k

$$Sa_J = \frac{2^J}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\sigma^2 c_\gamma}{\omega^\gamma} |\Phi(2^J \omega)|^2 d\omega \quad (\text{A4-5})$$

$$Sd_j = \frac{2^j}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\sigma^2 c_\gamma}{\omega^\gamma} |\Psi(2^j \omega)|^2 d\omega \text{ avec } 1 < j < J \quad (\text{A4-6})$$

Ou  $\Phi(2^J \omega)$  et  $\Psi(2^j \omega)$  représentent les transformées de Fourier de  $2^J \varphi(2^{-J} t)$  et  $2^j \psi(2^{-j} t)$ . En supposant que  $\varphi$  et  $\psi$  peuvent être respectivement modélisés par un filtre passe bas idéal de fréquence de coupure  $[\epsilon, \pi * 2^{-(J+1)}]$  et  $\epsilon$  représente un paramètre de régularisation qui tends

vers 0 lorsque  $-1 < \gamma < 1$  et un filtre passe bande idéal de fréquence de coupure  $[\pi * 2^{-(J+1)}, \pi * 2^{-j}]$

$$S_{a_j} \cong \frac{2^{J+1}}{2\pi^\gamma} \int_{\epsilon}^{2^{-(J+1)}} \frac{\sigma^2 c_\gamma}{f^\gamma} df = \frac{\sigma^2 c_\gamma (2^{J+1})^\gamma (\epsilon^\gamma - 2^{(J+1)-\gamma(J+1)} \epsilon)}{(2\pi)^\gamma [1-\gamma] \epsilon^\gamma} \stackrel{\text{def}}{=} \sigma^2 R_{aJ}(\gamma)$$

$$S_{d_j} \cong \frac{2^{j+1}}{2\pi^\gamma} \int_{2^{-(j+1)}}^{2^{-j}} \frac{\sigma^2 c_\gamma}{f^\gamma} df = \frac{\sigma^2 c_\gamma (2^j)^\gamma (2 - 2^\gamma)}{(2\pi)^\gamma [1-\gamma]} \stackrel{\text{def}}{=} \sigma^2 R_{dj}(\gamma)$$

La fonction de vraisemblance donnée par la relation

$$L(\Lambda) = \frac{\Sigma^{-1}}{(2\pi)^{\frac{n}{2}}} \exp\left(\frac{We\Sigma^{-1}We}{2}\right) \quad (\text{A4-7})$$

Avec  $\Lambda = (\xi, \sigma^2, \gamma)$ . En prenant le logarithme et en remaniant l'expression aboutit à

$$\begin{aligned} LL(\Lambda) = & -\frac{1}{2} [n \log(2\pi\sigma^2) + \log(R_{aJ}(\gamma) + \sum_j \frac{n}{2^j} \log R_{dj}(\gamma)) \\ & - \frac{1}{2\sigma^2} \left( \frac{(a_0^J y - \sum_i \beta_i a_0^J x_i - a_0^J m)^2}{R_{aJ}(\gamma)} \right) \\ & + \sum_{j,k} \left( \frac{(d_k^j y - \sum_i \beta_i d_0^j x_i - d_k^j m)^2}{R_{dj}(\gamma)} \right)] \end{aligned} \quad (\text{A4-8})$$

L'estimateur de  $\Lambda$  doit maximiser  $LL(\Lambda)$ . Un processus itératif est utilisé :

- 1) Première estimation de  $\xi$  par méthode des moindres carrés (A4-9).
- 2) Définir une valeur pour  $c_\gamma$  et le paramètres de régularisation  $\epsilon$  (pris très petit)
- 3) Calculer les résidus  $Wr = W\mathbf{y} - \mathbf{A}\hat{\xi}$ ,  $Wr = [a_0^J r, \dots, d_0^J r, \dots]$
- 4) Estimer  $\sigma^2$  en différenciant la  $LL(\hat{\xi}, \sigma^2, \gamma)$  par rapport à  $\sigma^2$  ce qui donne

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{n} \frac{a_0^J r^2}{R_{aJ}(\gamma)} + \sum_{j,k} \frac{d_0^j r^2}{R_{dj}(\gamma)}$$

- 5) Estimer ensuite  $\gamma$  en maximisant  $\text{LL}(\hat{\xi}, \hat{\sigma}^2, \gamma)$
- 6) Remplacer  $S_{aJ}$  et  $S_{dj}$  dans  $\Sigma$  et estimer à nouveau  $\xi$  par maximum de vraisemblance
- 7) Revenir à l'étape 3 et itérer jusqu'à la convergence des paramètres
- 8) L'estimateur de la variance est donnée par  $\widehat{V}_{\hat{\xi}} = (\mathbf{A}^t \boldsymbol{\Sigma} \mathbf{A})^{-1} \hat{\sigma}^2$