



Vers une imagerie fonctionnelle de l'électrophysiologie corticale modélisation markovienne pour l'estimation des sources de la magneto/electroencephalographie et évaluations expérimentales .

Sylvain Baillet

► To cite this version:

Sylvain Baillet. Vers une imagerie fonctionnelle de l'électrophysiologie corticale modélisation markovienne pour l'estimation des sources de la magneto/electroencephalographie et évaluations expérimentales .. Optique [physics.optics]. Université Paris Sud - Paris XI, 1998. Français. NNT: . pastel-00713794

HAL Id: pastel-00713794

<https://pastel.hal.science/pastel-00713794>

Submitted on 2 Jul 2012

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

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

ORSAY
N° D'ORDRE

Université de Paris-Sud
U.F.R. Scientifique d'Orsay

THESE
Présentée
Pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES
DE L'UNIVERSITE PARIS XI ORSAY

Par

Sylvain Baillet

Sujet

Vers une imagerie fonctionnelle de l'électrophysiologie corticale
Modélisation markovienne pour l'estimation des sources de
l'électro/magnétoencéphalographie et évaluations expérimentales

Soutenue le mercredi 8 juillet 1998 devant la Commission

MM.

Guy Demoment	Laboratoire des Signaux & Systèmes Université de Paris-Sud Ecole Supérieure d'Electricité — CNRS	
Line Garnero	Laboratoire de Neurosciences Cognitives & Imagerie Cérébrale — CNRS	Directrice de thèse
Richard M. Leahy	Signal & Image Processing Institute University of Southern California	Rapporteur
Bernard Mazoyer	Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle GIP Cyceron	
Yoshio Okada	MEG Unit — VA Medical Center University of New Mexico	
Jacques Pernier	Processus Mentaux et Activation Cérébrale INSERM	Rapporteur

Remerciements

On dit que dans un manuscrit de thèse, la page de remerciements est à la rigueur la seule à être lue attentivement après la soutenance. J'espère que ce sera au moins le cas pour celle-ci.

Merci à **Jacques Pernier**, Directeur de l'Unité INSERM d'étude des Processus Mentaux et Activation Cérébrale à Lyon, d'avoir accepté de revoir ce manuscrit à l'époque encore tout à fait désarticulé. Je voudrais saluer en lui l'un des précurseurs en France du développement de méthodes d'identification des générateurs de l'EEG. Cette thèse s'inscrit dans la continuité de ses travaux.

Merci également à **Richard M. Leahy**, Directeur du Signal & Image Processing Institute de l'University of Southern California à Los Angeles, d'avoir accepté de travailler au rapport de ce manuscrit. Je le remercie tout particulièrement pour sa confiance en m'accueillant dès l'année prochaine dans son groupe de recherche. Il est remarquable qu'un grand nombre des idées développées ici aient également été abordées simultanément au sein de son équipe. Ceci augure de collaborations très fructueuses dans le futur.

Merci à **Guy Demoment**, Professeur à l'Université de Paris-Sud et Directeur du Groupe Problèmes Inverses au Laboratoire des Signaux & Systèmes à l'Ecole Supérieure d'Electricité. Tout au long de ma formation, j'ai pu apprécier ses qualités de professeur exceptionnelles qui ont bien sûr contribué à me faire adopter tout naturellement bon nombre des approches utilisées ici. J'espère qu'il trouvera la récolte satisfaisante. J'attache une importance particulière au jugement qu'il portera sur ce travail car il représente pour moi un exemple à suivre pour son esprit incisif, une bonne dose de détachement sympathique et un humour imparable.

Merci à **Yoshio Okada**, Professeur à l'Université du Nouveau-Mexique à Albuquerque et expert international de l'expérimentation MEG. Son appréciation m'est essentielle car il maîtrise entre autres bon nombre des aspects électrophysiologiques sous-jacents qu'il a su identifier au cours de nombreuses expériences qui font aujourd'hui référence. J'ai particulièrement apprécié ses premières remarques et nos discussions lors de sa venue à Paris l'année dernière. Je le remercie également pour ses conseils avisés concernant *l'après-thèse*.

Merci à **Bernard Mazoyer**, Professeur à l'Université de Caen et Directeur de Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle au GIP Cyceron sur le site du GANIL. Son regard critique en tant qu'expert reconnu de l'Imagerie des fonctions cognitives apportera une perspective enrichissante aux approches proposées ici.

Merci, merci et merci à **Line Garnerio** qui, en tant que directrice de thèse, a su m'orienter et épanouir mon goût initial pour les applications de l'imagerie. Sa disponibilité et sa capacité à résoudre (tous) les problèmes ont quelque chose de fascinant. Il en est de même pour son pouvoir de toujours avoir dans ses tiroirs la référence qui vous manquait. En outre, son aptitude à conduire des collaborations scientifiques fructueuses est pour moi exemplaire. Merci Line pour tout ça et pour ta confiance, et à bientôt !

Mille mercis à **Bernard Renault**, Directeur du Laboratoire de Neurosciences Cognitives & d'Imagerie Cérébrale pour son enthousiasme, sa confiance en nos travaux et le regard aiguisé qu'il a toujours su leur porter. Qu'il me soit permis de le féliciter pour sa volonté d'introduire et de maintenir dans son laboratoire une thématique de recherche méthodologique à long terme, et pour son pari misant sur les interactions entre chercheurs issus de communautés distinctes.

Merci à **Pierre Chavel** pour son accueil au sein du Groupe Physique des Images de l'Institut d'Optique Théorique & Appliquée à Orsay, dont il est le Directeur, et où cette thèse a débuté. Je retiendrai entre autres sa rigueur et son intégrité scientifique. Je lui suis reconnaissant pour l'intérêt qu'il a accordé à notre recherche et pour sa relecture détaillée de notre premier manuscrit avant soumission pour publication.

Merci également à **Francisco J. Varela** pour l'accueil enthousiaste qu'il nous a communiqué lors de notre installation au LENA et l'intérêt soutenu qu'il a manifesté dans nos recherches. Merci pour les livres, les discussions, sans oublier le premier Pentium. Mes projets de recherche à venir doivent beaucoup aux travaux de son équipe.

Merci à **Jean-François Mangin** du Service Hospitalier Frédéric Joliot du CEA à Orsay, pour cette collaboration fructueuse qui m'a permis d'aborder sereinement l'extension de nos modèles à la morphologie du cortex.

Merci à **Jacques Martinerie** « Coach of the Year » pour la deuxième année consécutive (cf. JPL). C'est mérité car il sait communiquer un enthousiasme infaillible.

Merci à **Samuel J. Williamson** pour son accueil à l'Université de New York et ses encouragements à poursuivre mon travail de recherche.

Merci à **Michael Posner** et **Don M. Tucker** de l'Université de l'Oregon, ainsi qu'à **John S. George** du Los Alamos National Laboratory, pour leur confiance et leur invitation à venir poursuivre mes recherches dans leurs équipes respectives.

Merci à **Ghislaine Dehaene-Lambertz** du Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique pour m'avoir impliqué dans la représentation phonologique chez les bébés et m'avoir donné envie d'un jour parcourir l'Oregon.

Merci à **Jorge J. Riera** du Cuban Neuroscience Center pour cette collaboration si efficace que je compte bien prolonger par des cours de salsa à la Havane.

Merci aux **équipes cliniques de Neuroradiologie, d'Epileptologie et de Neurochirurgie** de la Salpêtrière pour leur curiosité et leur ouverture à des méthodes encore peu abouties. J'adresse ici des remerciements très spéciaux à **Dominique Hasboun & Sophie Taillibert**.

Merci à **Olivier Bertrand** de l'U280 INSERM, pour sa bienveillance à l'égard de mon travail depuis l'origine, sans oublier nos discussions animées entamées autour des bonnes tables de Lyon, Caen & Santa Fe.

Merci à **Habib Benali** de l'Unité INSERM U494 pour ses idées fructueuses sinon fertiles auxquelles mes projets de recherche sont redevables.

Merci à **Yves Meyer** pour sa sollicitude envers nos travaux et son approche enthousiaste des sciences appliquées.

Merci à **Marc Joliot & Jean-Baptiste Poline** du Service Hospitalier Frédéric Joliot du CEA à Orsay, pour entre autres leur curiosité manifestée à l'égard de cette aventure.

Merci à **Jérôme Idier** du Laboratoire des Signaux & Systèmes et notamment pour cette discussion à la Salpêtrière entre temps et fréquence.

Merci à **Horacio Vanegas**, Directeur de l'Institut de la Recherche Scientifique à Caracas, pour son hospitalité et l'attention qu'il a accordée à nos recherches. J'en profite pour remercier **mes transparents** qui me sont restés fidèles malgré les 3 semaines passées au fond d'un sac à dos à escalader les montagnes tabulaires de la Grande Savane vénézuélienne. Je n'oublie pas **Franck, Arnaud, Gilles & Marie-Georges** qui à cette occasion se sont improvisés experts es MEG l'espace d'une journée.

Ce n'est pas tout et j'y tiens. Merci à **Jean-Philippe**, alter ego stupéfiant, pour évidemment des tas de choses et notamment pour avoir tenté de m'initier en vain à sa théorie du DÉTACHEMENT™. Sa deuxième théorie, celle du TOGETHER ACTION®, je la prends à mon compte et le défie de révolutionner la Théorie du Signal et les Neurosciences en moins de deux ans. Merci aux « *gens du LENA* » pour cette ambiance ineffable qui vous donne envie d'y manger (donc d'y boire) voire d'y dormir. Je pense évidemment aux GUAPOS — **Eugenio** le Sage, **Michel** le Chaotique romantique, **Alex** le Ténébreux généreux, **Vincent** Kendu et plus récemment **Matthias** et **Antoine**. Je pense bien sûr à **Nitzouille** et ses bizouilles, **Bouthéina**, **Nathalie** et **Soumeiya** et à ce congrès à Pacific Grove. Spécial Merci à **Mon Amiral Bourzeix**, **Richard**, **Florence** (Tiramisu!), **Maïté**, **Antoine**, **Monique**, **Séverine**, **Sandrine**, **Viviane**, **Vincent**, **Nicole**, **Farid**, **Pierre-Marie**, **Laurent & Laurent**, **Anne-Marie**, **Serge & Casper** pour avoir fait en sorte que j'aie le mal du pays l'année prochaine. Pardon à **Laurence**, **Jérémy & Jérôme** pour les avoir délaissés pendant la rédaction de ce manuscrit.

Merci aussi aux membre du *groupe 15* de l'IOTA, et notamment à **Alain Bellemain** pour sa précieuse assistance dans la conception de l'électronique du fantôme, **Philippe Lalanne** pour ses encouragements répétés, **Sham Malick** pour ses relectures éclairées, **Frédérique**, **Donald**, **Guy & Moussa** pour le reste. Merci évidemment à **Gildas Marin** pour la qualité de son travail concernant les modèles physiques de tête utilisés ici et sa disponibilité enjouée. Je lui souhaite la meilleure réussite dans sa nouvelle aventure. Merci enfin à **Jean Taboury**, **Fabienne Bernard & Eric Ackmansoy** pour leur accueil à l'Ecole Supérieure d'Optique.



*à mes parents, Pierre & Mireille
pour avoir initié cette thèse il y a maintenant 28 ans*

*à Marion
pour son soutien attentif et bien d'autres choses encore...*

« Messieurs, au lieu de vous promettre de
contenter votre curiosité touchant l'Anatomie
du cerveau, je vous fais icy une confession
sincère et publique, que je n'y connois rien ».

Nicolas Sténon (1638-1686)

Résumé

La Magnétoencéphalographie (MEG) et l'Electroencéphalographie (EEG) possèdent une résolution temporelle exceptionnelle qui les destine naturellement à l'observation et au suivi des processus électrophysiologiques sous-jacents. Cependant, il n'existe pas à ce jour de méthode d'exploitation des signaux MEG et EEG qui puisse les faire prétendre au statut de véritables méthodes d'imageries. En effet, la modélisation de la production des champs magnétiques et des différences de potentiels électriques recueillis sur le scalp nécessite a priori la prise en compte de la géométrie complexe de la tête et des propriétés de conductivité des tissus. Enfin, l'estimation des générateurs est un problème qui fondamentalement ne possède pas de solution unique.

La motivation initiale de notre travail a concerné le développement d'approches permettant d'obtenir une *tomographie corticale* de l'électrophysiologie. Nous avons alors mis en oeuvre une modélisation markovienne du champ d'intensité des sources en proposant des modèles spatio-temporels adaptés à la MEEG, et notamment aux variations morphologiques locales des structures anatomiques corticales. De plus, nous avons exploité cette notion d'ajustement local afin de proposer une nouvelle méthode de fusion de données MEG et EEG au sein d'un seul et unique problème inverse.

Nous avons également accordé une importance particulière à l'évaluation des méthodes proposées. Ainsi, et pour aller au-delà des simulations numériques souvent trop limitatives, nous avons mis au point un fantôme physique adapté à la MEG et à l'EEG qui nous a permis d'étudier les performances des estimateurs en association avec des modèles de tête à divers degrés de réalisme.

Enfin, nous proposons une première application à ces méthodes dans le cadre de l'identification de réseaux épileptiques chez des patients souffrant d'épilepsie partielle.

Abstract

Magnetoencephalography (MEG) and Electroencephalography (EEG) possess excellent temporal resolution for the observation of the underlying electrophysiological processes. However, there is no processing method that could pretend to make today MEEG become a true imaging modality. Actually, the proper modelization of the magnetic fields and scalp electric potentials a priori necessitates to take into account the complex geometry of the head, together with the conductivity properties of the head tissues. Finally, MEEG source estimation is a problem that fundamentally possesses no unique solution.

Our first motivation here was to develop a method for a genuine *cortical tomography* of electrophysiology processes. We have then developed some Markovian modelization of the source intensity fields with spatio-temporal source models dedicated to MEEG, and specially adapted to local morphological variations of the cortical structures. Further, we applied this local viewpoint to the development of a new method that combines MEG with EEG in a single inverse problem.

We were also concerned with the evaluation of these models and methods. Hence, to go further some too restricted classical numerical simulations, we have built a real skull phantom head for MEG and EEG, that allowed the comprehensive study of various direct and inverse methods at many scales of realism. Finally, we propose herein a first application of these methods to the identification of the epileptic network in partial epilepsy.

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS	13
1. Introduction	15
2. Présentation du manuscrit	16

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE :

MAGNÉTO/ELECTROENCÉPHALOGRAPHIE ET IMAGERIE FONCTIONNELLE CÉRÉBRALE :

UN PROBLÈME INVERSE SPATIO-TEMPOREL EN RECONSTRUCTION D'IMAGES..... 19

1. De la forme à la fonction: un chemin long et tortueux	21
2. Bases anatomiques et physiologiques	27
3. Principes de l'électroencéphalographie et de la magnétoencéphalographie	38
3.1 L'électroencéphalographie	38
3.2 La magnétoencéphalographie.....	40
3.3 Vers une modélisation réaliste des phénomènes électromagnétiques	45
4. Le problème de l'estimation des sources des champs magnétiques et des potentiels électriques cérébraux	47
4.1 Introduction et limitations de principes	47
4.2 Le problème inverse en MEEG : bases théoriques et terminologie	49
4.3 Principales méthodes d'estimation.....	52
5. Reconstruction d'images et régularisation : quelques aspects fondamentaux	61
5.1 Cadre général des problèmes inverses mal posés	61
5.2 Une approche mal adaptée : la SVD tronquée	63
5.3 Cadre général de régularisation : point de vue probabiliste.....	63
5.4 Modélisation markovienne du champ de pixels	64

AVANT-PROPOS — CHAPITRE 2.....	77
---------------------------------------	-----------

2. A BAYESIAN APPROACH TO INTRODUCING ANATOMO-FUNCTIONAL PRIORS IN THE EEG / MEG INVERSE PROBLEM..... 81

1. Introduction	85
2. EEG / MEG source imaging as an inverse problem	86
3. What kind of relevant spatio-temporal <i>a priori</i> information could be introduced ?	88
3.1 Anatomical constraints	88
3.2 Physiological constraints	89
4. A Bayesian framework for spatio-temporal regularization of the EEG / MEG inverse problem	90
4.1 MAP estimation	90
4.2 Spatial constraints	91
4.3 Temporal constraints	93
4.4 MAP estimation procedure	94

5.	The Quadratic Regularization and LORETA methods	97
5.1	Quadratic regularization	97
5.2	LORETA	97
6.	Results	98
6.1	Simulation framework.....	99
6.2	QR results.....	100
6.3	LORETA results.....	101
6.4	MAP estimation results.....	102
6.5	Primary conclusions	104
7.	Conclusions and Final Remarks	105

AVANT-PROPOS — CHAPITRE 3.....	111
---------------------------------------	------------

3. COMBINED MEG AND EEG SOURCE IMAGING BY MINIMIZATION OF MUTUAL INFORMATION 115

1.	Introduction	119
2.	Combination of MEG and EEG by Minimization of Mutual Information	121
2.1	Introduction.....	121
2.2	Combination of the electromagnetic data set.....	123
2.3	Normalization of sensor responses.....	124
2.4	Local selective weighting of MEG and EEG gain vectors	124
2.5	The choice of criteria based on conditional entropy quantification and mutual information minimization.....	125
2.6	Gain vector normalization at each source location	126
3.	The CMMI Method and the Source Estimation Problem	127
3.1	Source Estimation and Regularization	127
3.2	The CMMI Method in the Context of Regularization	128
3.3	Implementation of CMMI for the ST-MAP source estimation.....	130
4.	Results	131
4.1	Influence of the noise and of the source orientations.....	132
4.2	Initial Source Configuration	133
4.3	CMMI versus the classical combination method	134
4.4	Comparison between EEG, MEG and CMMI.....	134
4.5	Using a spherical head model with realistic data sets.....	138
4.6	Simulations with a Realistic Cortical Geometry.....	139
5.	Conclusions and Perspectives	142
6.	Appendix	143
	Conditional Entropy Quantification of Gain Vectors and the Computation of Mutual Information	
6.1	Conditional Entropy Quantification of Gain Vectors.....	143
6.2	Computation of Mutual Information	144

AVANT-PROPOS — CHAPITRES 4 & 5	151
---	------------

4. EVOKED POTENTIALS FROM A REAL SKULL PHANTOM HEAD: AN EXPERIMENTAL STEP FOR THE VALIDATION OF METHODS FOR SOLVING THE FORWARD & INVERSE PROBLEMS OF BRAIN CORTICAL IMAGING..... 155

1.	Introduction	
2.	The Real Skull Phantom Head	162
	2.1 The Real Skull Phantom Head Montage.....	162
	2.2 Data Recording Protocol	164
	2.3 Conductivity Properties of the Phantom Head	164
3.	Construction of a 3D anisotropic model for FEM calculation of the forward problem	168
4.	First Results from the Phantom Head Experiment Quantification of Modeling Errors	169
5.	Results	170
	5.1 Report of Scalp Potentials Recording	170
	5.2 Validation of the linear superposition of potentials.....	171
	5.3 Mapping of Potentials on the Phantom Head.....	173
6.	Conclusion and perspectives	177

5. EVALUATION OF INVERSE METHODS AND HEAD MODELS FOR EEG SOURCE LOCALIZATION USING A HUMAN SKULL PHANTOM 181

1.	Introduction	185
2.	Experimental Materials and Physical Models.	187
	2.1 The Experimental Setting	187
	2.2 Measurement of the conductivity properties	188
	2.3 Solutions to the forward problem	189
	2.4 Phantom "Evoked Potentials"	191
3.	Estimation of the localization accuracy of typical inverse procedures	192
	3.1 Spatio-temporal Dipole Fit.....	192
	3.2 Methods Based on Distributed Source Models	197
4.	Discussion and Conclusions	224
	4.1 Spatio-temporal dipole fit and the BESA implementation:	224
	4.2 Distributed source models in the whole head volume.....	225
	4.3 Distributed source models on the cortical surface	226
	4.4 Discussion	227

6. UNE APPLICATION POSSIBLE : LA LOCALISATION DES ACTIVITÉS ÉPILEPTIQUES DANS L'ÉVALUATION DES ÉPILEPSIES PARTIELLES 235

1.	Avant-propos	237
	Pourquoi avoir choisi l'épilepsie ?	237
2.	Introduction	238
3.	Quelques aspects cliniques et leurs manifestations EEG et MEG	239
	3.1 Les explorations cliniques de l'épilepsie au moyen de l'EEG	239
	3.2 Les manifestations cliniques de l'épilepsie	241
4.	L'épileptogénèse : d'un foyer vers un réseau ?	244
	4.1 Le concept de foyer épileptogène	244

4.2 Les limites du modèle de foyer : l'émergence d'un réseau	246
5. Phénomènes intercritiques et générateurs sous-jacents	247
5.1 Introduction.....	247
5.2 Variabilité et extension spatio-temporelle des manifestations intercritiques.....	248
6. Etat des travaux récents en localisation des générateurs de l'activité intercritique des épilepsies partielles	251
6.1 Revue sélective des travaux précédents	251
6.2 Discussion	254
7. Etude d'un cas d'épilepsie partielle complexe	255
7.1 Patient étudié.....	255
7.2 Repérage anatomique — Recalage IRM/EEG.....	256
7.3 Données EEG.....	257
7.4 Localisation des sources de l'activité intercritique avec BESA	259
7.5 Estimation spatio-temporelle de sources distribuées — Méthode ST-MAP	262
7.6 Discussion générale et perspectives.....	268
 7. CONCLUSION GENERALE & PERSPECTIVES	 275
1. Conclusions générales	277
1.1 Résumé des travaux de recherche	277
1.2 Justification de l'emploi des modèles de générateurs distribués	277
1.3 Influence du modèle direct	278
2. Perspectives de recherche	279
2.1 Développement d'algorithmes multi-résolution	279
2.2 Vers une estimation de sources réellement spatio-temporelle	280
3. Encore quelques mots...	281
 8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	 285
 ANNEXE – PUBLICATIONS & CONFÉRENCES	 297
1. Publications with selection committee	299
1.1 Publications in journal	299
1.2 Submitted papers	299
1.3 Proceedings & Abstracts	299
2. Communications, Seminars & Posters	300
2.1 Invited Communications	300
2.2 Other communications.....	300
2.3 Seminars	301
2.4 Posters	301

AVANT-PROPOS

1. Introduction

Ce travail de thèse a débuté à l'Institut d'Optique Théorique et Appliquée de l'Université Paris-Sud¹ au sein du groupe *Physique des Images* (dirigé par Pierre Chavel). A la même époque, l'unité de Psychophysiologie Cognitive de l'hôpital de la Salpêtrière², avec laquelle nous collaborions déjà activement, opérait une profonde mutation pour élargir le spectre de ses compétences en faveur notamment du développement de nouvelles méthodes d'Imagerie Fonctionnelle Cérébrale. L'arrivée de nouvelles équipes dont le groupe d'Analyse Dynamique des Ensembles Neuronaux (dirigé par Francisco Varela) promettait de belles interactions entre physiciens, biologistes et les psychologues expérimentaux du noyau initial du laboratoire. L'ancienne unité devenait alors le Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Imagerie Cérébrale³.

C'est dans ce cadre que l'équipe d'Acquisition & Traitement de Données en Imagerie Cérébrale a vu le jour (dirigée par Line Garnero) au sein de laquelle cette thèse s'est poursuivie.

Le groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière offre de plus un plateau technique de qualité et la possibilité de développer des collaborations très actives, nous le verrons, avec de nombreuses équipes de recherche fondamentale ou clinique présentes sur le site⁴.

Le cadre général d'application de ce travail de thèse est celui de l'Imagerie Fonctionnelle Cérébrale. Parmi les autres modalités d'Imagerie Neurofonctionnelle disponibles (Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle, IRMf ; Tomographie à Emission de Positons, TEP ; Tomographie à Emission de Photon Unique, SPECT) la Magnétoencéphalographie (MEG) et l'Electroencéphalographie (EEG) occupent une place particulière à plus d'un titre⁵.

En effet, elles possèdent une résolution temporelle exceptionnelle qui les destine naturellement à l'observation et au suivi des processus électrophysiologiques sous-jacents. Notons que comme les signaux relevés en MEG et en EEG ont pour origine les mêmes générateurs, ceci permet d'envisager une combinaison de ces modalités au sein d'une même procédure d'estimation de leurs sources. De plus, la MEEG enregistre des activités électriques en prise directe avec la neurophysiologie, et non pas des modifications métaboliques ou de variation de débit sanguin qui lui sont associées. Cependant, il n'existe pas à ce jour de méthode d'exploitation des signaux MEEG qui puisse la faire prétendre au statut de véritable

¹ CNRS URA 14

² ex CNRS URA 654 – LENA

³ CNRS UPR 640

⁴ Grâce notamment à la création récente de l'Institut Fédératif de Neurosciences de la Pitié-Salpêtrière.

⁵ Nous nous référerons également par la suite à la Magnéto/électroencéphalographie (MEEG).

méthode d'imagerie. En effet, la modélisation de la production des champs magnétiques et des potentiels électriques recueillis sur le scalp nécessite a priori la prise en compte de la géométrie complexe de la tête et des propriétés de conductivité des tissus. De plus, l'estimation des générateurs en accord avec de tels modèles est un problème qui fondamentalement ne possède pas de solution unique.

La motivation initiale de notre travail s'est intéressée au développement d'approches permettant d'obtenir une « tomographie corticale » de l'électrophysiologie. A l'instar des autres méthodes d'imagerie tomographique, il est nécessaire de construire des modèles de générateurs basés sur des considérations à la fois anatomiques et fonctionnelles. Les approches les plus classiques intègrent ces informations de manière globale sur l'ensemble des paramètres à estimer. Nous nous sommes inspirés d'études récentes en reconstruction d'images en les étendant à des modèles spatio-temporels adaptés à la MEEG et notamment aux variations morphologiques locales des structures anatomiques corticales. Cette modélisation est basée sur l'attribution d'un système de voisinage spécifique à chaque générateur sur la surface du cortex. L'estimateur prend alors en compte localement davantage d'informations de nature anatomo-fonctionnelle. De plus, nous avons exploité cette notion d'ajustement local afin de proposer une nouvelle méthode de fusion de données MEG et EEG au sein d'un seul et unique problème inverse.

Nous avons également accordé une importance particulière à l'évaluation des méthodes développées. Ainsi, et pour aller au-delà des simulations numériques souvent trop limitatives, nous avons mis au point un fantôme physique adapté à la MEG et à l'EEG. C'est une approche répandue dans la plupart des autres techniques d'imagerie qui permet d'améliorer le réalisme des conditions d'acquisition des données à traiter. Ce fantôme nous a permis d'étudier les performances des estimateurs en association avec des modèles de tête à divers degrés de réalisme.

Enfin, nous proposons une première application à ces méthodes dans le cadre de l'identification de réseaux épileptiques chez les patients souffrant d'épilepsie partielle.

2. Présentation du manuscrit

Ce rapport est essentiellement constitué d'articles publiés, en révision ou simplement soumis à des revues internationales pour publication.

Nous exposerons dans une introduction générale (Chapitre 1), et avec un point de vue historique, la problématique générale qui sous-tend l'idée d'une discipline scientifique ayant pour objet l'observation du cerveau en action. Nous verrons que hormis les problèmes techniques inévitablement mis en jeu, se posent des questions cruciales sur les bases mêmes de l'interprétation des images du fonctionnement du cerveau.

Nous entrerons alors plus en avant dans la description des substrats de l'électrophysiologie. Après la description des techniques et de l'instrumentation de la magnéto et de l'électroencéphalographie nous aborderons une revue des modèles de

générateurs associés les plus utilisés aujourd'hui. Nous procéderons alors à une revue sélective des méthodes proposées pour la résolution du problème inverse en MEEG.

Nous en discuterons les points forts mais aussi les faiblesses, qui bien souvent sont liées à l'utilisation d'un modèle proposant une description globale de la distribution des générateurs sous-jacents. A la lumière des propriétés physiologiques déjà citées, nous verrons qu'il est possible d'envisager l'introduction de corrélations modérées entre la forme des structures anatomiques corticales et les propriétés des générateurs associés.

De telles considérations imposent la construction de modèles dont il serait possible d'ajuster localement certaines propriétés. Nous verrons alors que dans le cadre de la reconstruction d'images, des travaux récents sur les modèles de champs de pixels markoviens offrent un cadre adéquat à la description de ces modèles.

La construction de tels modèles adaptés à la géométrie corticale, et leur l'implantation dans un algorithme de résolution du problème inverse ont constitué la base de départ de nos travaux (Chapitre 2). Par la suite, nous avons proposé une extension de cette méthode à l'optimisation de la mise en commun des données MEG et EEG dans un même problème inverse (Chapitre 3). Puis nous poursuivrons l'exposé avec la présentation d'études concernant l'évaluation des méthodes proposées dans des expérimentations avec une maquette réaliste de tête (Chapitres 4 & 5). Enfin nous terminerons par un rapport préliminaire concernant l'application chez l'Homme de l'estimation des générateurs de la MEEG pour l'exploration des activités intercritiques dans les épilepsies partielles (Chapitre 6).

En conclusion nous ne pouvons que vous souhaiter *bonne lecture* et vous proposer au Chapitre 7 une discussion concernant les perspectives à court et moyen terme de la MEEG en tant que modalité d'imagerie fonctionnelle.

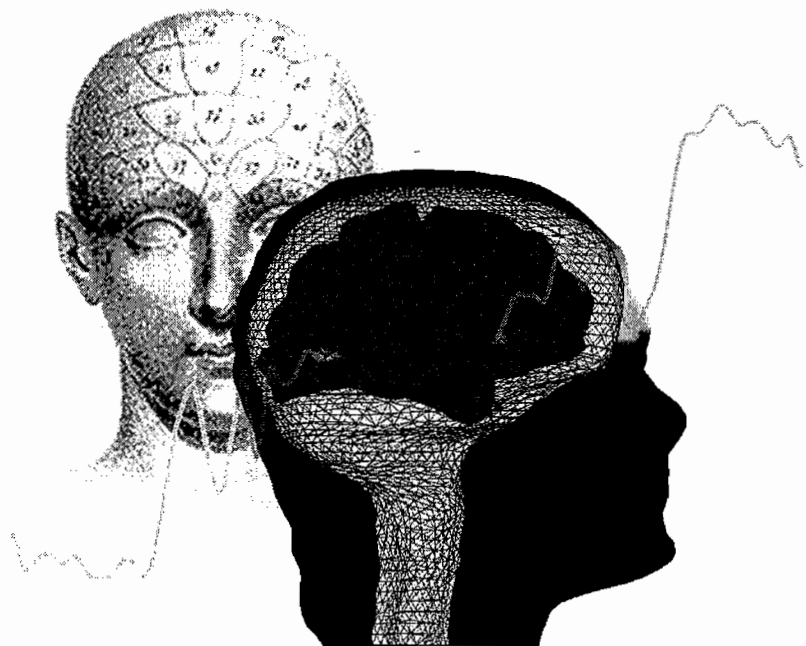
Paris, le 24 juin 1998

S.B.

1.

INTRODUCTION GENERALE

Magnéto/Electroencéphalographie et
Imagerie Fonctionnelle Cérébrale :
Un problème inverse spatio-temporel
en reconstruction d'images



1. De la forme à la fonction: un chemin long et tortueux

Le cerveau, organe de l'esprit ?

L'idée selon laquelle le cerveau est un organe impliqué dans les processus moteurs, sensoriels, attentionnels ou mnésiques a subi bien des controverses avant même qu'il ne soit question d'identifier des corrélats anatomiques et fonctionnels au sein de ses structures⁶.

Jusqu'à la première moitié du XVII^{ème} siècle, il est inconcevable de trouver une explication autre que divine au fonctionnement de l'esprit humain et en particulier à sa capacité de produire des images, des associations d'idées redoutables d'efficacité, d'exprimer des liens entre les choses. De telles capacités le renvoient à sa nature divine et seront même cultivées jusqu'à l'utopie encyclopédique de *l'art de la mémoire* qui trouvera son apogée au XVI^{ème} siècle. Des techniques mnémoniques sont mises au point pour que l'individu puisse se souvenir de mots, de faits et de concepts touchant aux arts comme aux sciences. L'Homme devenu Encyclopédie est alors capable d'appréhender l'unité profonde du monde en liant le divin au terrestre.

Cette conception de l'Homme, créature divine donc intouchable, devait accompagner les travaux de nombreux anatomistes, physiologistes et philosophes jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, en motivant leurs recherches du *siège de l'âme humaine*.

Dès l'antiquité, les controverses ont nourri de nombreux débats qui trouvent encore leur écho de nos jours dans la recherche d'une meilleure compréhension de ce que l'on pourrait appeler, l'émergence de la conscience ou les rouages de l'esprit.

Aristote (384-322 av. J.C.) par exemple considérait le cœur comme le grand ordonnateur des fonctions vitales et notamment des pensées. Le cerveau était crédité d'une certaine froideur qui venait tempérer les ardeurs de l'organe cardiaque. Sur ce point, il s'opposait bien sûr à Platon (vers 429-347 av. J.C.) qui de son côté se demandait : « [Est-ce le cerveau] qui nous procure les sensations (...) ? Et de celles-ci naissent la mémoire et l'opinion ? Puis de la mémoire et l'opinion, devenues stables, naît de la même manière la science ? » (*Phédon*).

Les thèses d'Aristote furent démontées par le médecin Galien (129-199 ap. J.C.) qui, à l'issue de nombreuses observations anatomiques et cliniques a pu établir la convergence des nerfs au cerveau, mais aussi distinguer les nerfs moteurs des nerfs sensitifs. Le cerveau, lieu de convergence des sens, se voit donc affublé d'une de ses toutes premières fonctions, celle du *sens commun*. Cette notion va rencontrer un réel succès et se développera pour connaître son

⁶ Le lecteur pourra se référer à l'ouvrage : « La Fabrique de la Pensée : la découverte du cerveau de l'art de la mémoire aux neurosciences », Electa, Milan, 1990, qui offre une perspective historique passionnante sur le cerveau en tant qu'objet scientifique.

apogée avec la philosophie sensualiste du XVIII^{ème} siècle. Se posait néanmoins le problème de l'action, transmise aux nerfs moteurs, corollaire de la localisation du siège de l'âme.

Jusqu'à la Renaissance, il était établi que l'âme siégeait au sein des ventricules cérébraux, à l'endroit où prenaient naissance les *esprits animaux*, vecteurs de l'action de l'esprit humain. La constatation de la présence de ces ventricules chez les animaux, à qui l'on refusait toute espèce d'âme rationnelle, laissa les anatomistes dans un grand embarras pour expliquer l'émergence de fonctions de haut niveau telles que la mémoire, ou plus largement, « la pensée ».

La révolution dans la vision de l'esprit humain viendra de Descartes (1596-1650) et de son « Homme Machine ». Certes, il n'abandonne pas totalement l'idée de trouver un siège à l'âme pensante (la glande pinéale, aujourd'hui appelée *hypophyse*), et conserve un rôle privilégié aux esprits animaux. Cependant, l'audace vient de sa conception de l'Homme en tant que machine dont il sera possible de saisir une vision claire du fonctionnement global en en démontant tous les rouages pour en observer l'agencement. On ne sait pas si le siège de l'âme proposé par Descartes part d'une conviction profonde, née de l'observation anatomique, ou s'il s'agissait plutôt d'une concession pour ne pas se voir taxé de matérialisme. Cette crainte est allée jusqu'à son refus de voir publier ses réflexions de son vivant, de peur de se voir infliger le même sort que Galilée⁷.

Malgré cela, les travaux de Descartes ont connu un retentissement profond et varié à travers l'Europe : l'étude systématique des rouages de l'anatomie et de leurs corrélats fonctionnels allait voir se développer les techniques de dissection, de vivisection et de préparation anatomique (comme l'injection de substances cireuses dans les vaisseaux) :

« Je cherchais, pour passer le temps, quelques notions relatives au cerveau et au mouvement des animaux. Dans ce but, j'avais enlevé à plusieurs reprises le cerveau à de nombreuses générations de volatiles et de quadrupèdes. Puis, lorsque j'observais les événements, il m'est venu l'idée de voir ce qui se passait chez les tortues terrestres. Au début du mois de novembre, je fis une large ouverture dans le crâne de l'une d'elles et j'en enlevai soigneusement le cerveau, nettoyant bien la cavité de telle sorte qu'il n'y resta plus le moindre fragment. Laissant ensuite ouverte la perforation dans le crâne, je laissai aller la tortue en toute liberté. Et celle-ci, comme si elle ne souffrait d'aucun mal, se déplaça et se promena franchement, errant à l'aveuglette là où il lui plaisait d'aller. J'ai dit à l'aveuglette, parce que, après la perte du cerveau, elle ferma aussitôt les yeux, sans jamais plus les rouvrir. La nature, qui est le seul vrai médecin des maux, recouvrit en trois jours le large trou effectué comme dit ci-dessus, dans le crâne, là où manquait l'os, d'un nouveau voile de chair fermant le trou. La tortue, sans jamais perdre la force de se promener librement à son désir ni de faire tous les mouvements qu'elle voulait, vécut jusqu'au milieu du mois de mai. Quand elle fut morte, j'observai la cavité où il devait y avoir le cerveau et je la trouvai bien nette et propre, totalement vide, exception faite d'un petit grumeau de sang sec et noir ».

⁷ Il est remarquable de noter la persistance de cette menace jusqu'à la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle. Darwin lui-même a dû faire preuve de beaucoup de patience et de subtilité avant de publier ses travaux (Bower, 1995). Finalement, il faudra attendre la révolution industrielle pour voir cette situation changer. On pourra cependant s'interroger sur certaines similitudes avec le débat actuel concernant l'éthique des sciences : l'Homme animal sacré ?

Francesco Redi (1626-1697)

Cité par *Renato G. Mazzolini*, dans « *La Fabrique de la Pensée*
La découverte du cerveau, de l'art de la mémoire aux neurosciences », p. 77,
 Electa, Milan, 1990

Le physiologiste suisse Albrecht von Haller (1708-1777) fut l'un des premiers à mettre en pratique une exploration systématique de la validité de certains modèles antérieurs de la théorie du cerveau. Il contesta notamment les déclarations de Descartes concernant le rôle de la glande pinéale en arguant qu'on ne disposait ni de suffisamment de matière à observations (comme des cerveaux lésés ou d'aliénés), ni de techniques appropriées à l'affirmation de telles conjectures.

L'évolution des techniques d'observation a bénéficié de l'apport des travaux des physionomistes qui depuis la première moitié du XVIII^{ème} siècle, ont recherché des corrélations (souvent contestables) entre le physique et le moral, l'enveloppe externe et l'agencement interne.

Un des premiers à s'inspirer de ces travaux fut La Mettrie (1709-1751), qui malgré les persécutions et les interdits dont il fut victime, parvint à faire diffuser l'idée selon laquelle la pensée était issue de l'organisation corporelle et notamment de celle du cerveau. Il remarqua que de tous les animaux, c'est l'homme dont le cerveau possède le plus de circonvolutions par rapport à la masse du corps. Dès lors, de nombreux travaux vinrent appuyer ses conceptions en réfutant la trop grande importance autrefois accordée aux dispositions innées et en soulignant les valeurs du développement (qui sera reprise par l'idéal de pédagogie des Encyclopédistes). Le cerveau, devenu organe de la pensée, est aussi considéré avant tout comme le grand ordonnateur des sensations, une conception d'une remarquable modernité (voir par exemple Damasio 1995, Chiel & Beer 1997, Berlucchi & Aglioti 1997).

Dès lors, les recherches concernant à la fois l'anatomie et la physiologie du cerveau connurent un engouement toujours croissant et concentrèrent autour d'elles une attirance et une admiration pour cet objet à l'organisation si mystérieuse. Une nécessité d'ordonnancement des terminologies, jusqu'à lors anarchiques, et de méthodologie rigoureuse dans les recherches de l'époque incita Félix Vicq D'Azyr (1746-1794) à jeter les bases d'une véritable synthèse méthodologique dans son *Traité d'Anatomie et de Physiologie* (1786). On y trouve regroupées des réflexions critiques sur l'usage de la dissection, de la vivisection et de la comparaison des organes sains aux organes malades.

Ce dernier point trouva un écho retentissant jusqu'à nos jours, notamment dans l'étude des troubles liés à la folie, dont jusqu'à lors, il semblait inconcevable d'en étudier l'étiologie somatique⁸ (Foucault 1961). Il faudra attendre la 3^{ème} édition de l'*Encyclopédie* pour que D'Alembert y inclue l'article « crétins » en 1754 (Pogliano 1990).

⁸ C'est-à-dire les causes qui trouvent leur origine dans le corps.

Le médecin italien Malacarne (1744-1816) fut l'un des premiers tenants de cette approche en rêvant de travailler dans un grand hôpital où chaque jour mourraient de nombreux patients, comme autant de sujets d'études et de découvertes :

« Je me renseigne sur le tempérament, les inclinations, la vivacité, le talent, la tendance à contracter certaines infirmités, certaines maladies, de ceux que je crains de voir mourir ; j'y ajoute mille autres recherches qui me seraient suggérées par la présence des sujets malades et je tiens un registre fidèle de toutes les informations que j'obtiens. Quand le malade meurt, j'en fais l'autopsie et j'examine avec curiosité le cerveau, le cervelet et toutes les parties connexes, et je décris très précisément tout ce que je peux y découvrir ».

Vincenzo Malacarne, 1776
Cité dans (Pogliano 1990).

Cette méthodologie mettant en correspondance l'observation de cas de troubles psychomoteurs avec des substrats anatomiques, malgré ses limitations, a été une véritable révolution scientifique qui fut sans aucun doute l'une des briques fondatrices d'une nouvelle discipline, les Neurosciences. On trouve encore aujourd'hui de nombreux échos à cette approche méthodologique qui connut son apogée au XIX^{ème} siècle avec notamment les travaux de Paul Broca (1824-1880), mais aussi plus récemment ceux de Damasio (Damasio 1995).

Malgré ces avancées importantes sur les bases méthodologiques, on assiste à la fin du XVIII^{ème} siècle à un mélange fait d'enthousiasme, de fascination pour cet objet à la nature pour le moins évocatoire voire mystique, et de désœuvrement face au vide béant qui reste ouvert entre le corps et l'esprit. Kant affronta cette question et la jugea insoluble : comment trouver une inscription corporelle à l'esprit, qui ne peut être perçu que par un sens interne, et qui de ce fait se devrait de s'imposer à lui-même un siège physique, pouvant alors être observé par des sens externes, à moins que ce siège ne soit hors de l'enveloppe corporelle ? Ce paradoxe, on le verra par la suite, reste d'une brûlante actualité, mais n'aura pas entamé l'ardeur des nombreux chercheurs qui s'escrimeront à trouver un ordre, une organisation sous-jacente à la diversité et à la complexité en apparence infinie de l'agencement du cerveau. Nous citerons notamment Luigi Rolando (1773-1831), anatomiste turinois, qui travailla à la description et la classification des circonvolutions corticales, qui à l'époque étaient un symbole de l'anarchie dans laquelle semblait devoir se complaire le cerveau. Rolando sut mettre en évidence des régularités morphologiques sur le cortex et les mit en relation avec des structures plus profondes. Ses travaux furent également à l'origine de l'étude du développement du système nerveux central.

Il est amusant de constater que ces travaux marqués par une grande rigueur scientifique trouvèrent un écho retentissant dans les abus de la phrénologie.

Gall, Spurzheim et la frénésie localisationiste

Née des dérives de l'anthropométrie (et notamment de la crâniologie) et des récentes découvertes de l'anatomie et de la physiologie, l'organologie (plus connue sous le nom de *phrénologie*) a porté jusqu'à la caricature la pensée selon laquelle le cerveau est une « merveilleuse collection d'appareils » (Gall (1758-1828), Spurzheim (1776-1832)). Les postulats de l'organologie reposaient sur l'idée de la prépondérance des facteurs innés sur l'acquis ; de l'organisation morphologique du cerveau en organes élémentaires comme bases physiques des facultés morales et intellectuelles.

Gall accordait aux circonvolutions cérébrales le statut de marqueurs de ces dispositions, mais pour plus de facilité, proposait d'en étudier la traduction au niveau des bosses et autres affaissements de la calotte osseuse. Basée sur une mise en correspondance statistique entre des centaines de moulages de crânes et la vie de leurs anciens propriétaires, la *science* de Gall eut tôt fait de se heurter à la définition de bases descriptives suffisamment complètes à la mesure des ambitions de l'entreprise. Les 27 facultés originales (ou *forces primitives*), décrites par Gall connurent très vite une inflation alors que la technique commença à rencontrer le succès. Nous citerons comme exemple celles qui nous paraissent aujourd'hui les plus exotiques :

- l'instinct de la reproduction,
- l'instinct carnassier, le penchant au meurtre,
- la vanité, l'ambition, l'amour de la gloire,
- l'esprit caustique, l'esprit de saillie,
- Dieu et la religion,

L'arrivée de la phrénologie dans le Nouveau Monde suite au voyage de Spurzheim lui assura une diffusion très rapide. Elle y connut un succès retentissant qui bien vite la fit tourner au charlatanisme. Le *Phrenological Cabinet* des frères Fowler reste un exemple fameux. Les clients s'y voyaient décerner des points sur chacune des facultés répertoriées, et pouvaient même consulter par correspondance à condition d'envoyer quatre dollars et « un bon daguerréotype de trois-quarts », (Pogliano 1990).

Et aujourd'hui ? L'association difficile de la forme et de la fonction.

On peut bien sûr se moquer de l'organologie et des abus localisationistes qu'elle engendra. Néanmoins elle gagna à sa cause un grand nombre de scientifiques (dont Broca) qui marquèrent l'histoire des neurosciences et imprimèrent très profondément une tradition qui associe encore aujourd'hui forme et fonction. Ne fait-on pas encore référence à la cartographie cytoarchitectonique de Broadman, dans bon nombre de publications parmi les plus récentes en imagerie fonctionnelle cérébrale ?

Cette cartographie est basée sur une étude systématique de l'agencement des cellules de la matière grise (organisation cytologique). Broadman fut le premier en 1909 à identifier une

cinquantaine d'aires auxquelles on a longtemps cru pouvoir associer une fonction spécifique aussi clairement que dans la scissure calcarine du cortex visuel. Même si certaines aires de Broadman semblent organisées selon une topographie fonctionnelle (notamment sensorimotrice dans les aires primaires des gyrii pré et postcentraux) rendue célèbre par les travaux de Penfield (Penfield & Rasmussen, 1950, Figure 1). La grande majorité reste muette ou répond à une assimilation anatomo-fonctionnelle abusive (Orrison 1995, Régis *et al.* 1995, Roland *et al.* 1997, Rizzolati *et al.* 1998).

Aujourd'hui, avec l'émergence et le développement des techniques d'imagerie qui offrent un point de vue unique sur le cerveau en action, les chercheurs se trouvent toujours confrontés aux problèmes du niveau de description et de classification de leurs observations, comme l'étaient avant eux les aventuriers anatomistes du XVIII^{ème} siècle. Des efforts de normalisation et de mise en commun des résultats des investigations anatomo-fonctionnelles récentes ont vu le jour et après avoir d'abord connu un certain succès, ont vite fait preuve de réelles lacunes qui brident aujourd'hui leur développement (Talairach *et al.* 1967, Lancaster *et al.* 1995).

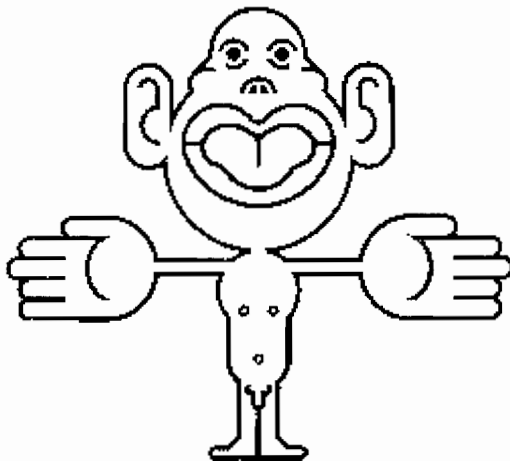


Figure 1 — Homunculus de Penfield
Représentation de l'apparence qu'aurait un être humain si les différentes parties de son corps étaient développées proportionnellement à la superficie des aires primaires du cortex sensorimoteur.
D'après « La Fabrique de la pensée », voir (Pogliano, 1990)

Le problème se situe ailleurs. Le paradoxe soulevé par Kant n'est évidemment toujours pas résolu et pose la question fondamentale de l'objet même des Neurosciences. L'émergence aujourd'hui de techniques d'observation toujours plus sophistiquées (dont ce travail de thèse n'est qu'un des reflets de la myriade d'études en cours) ne doit pas masquer cette interrogation essentielle. L'engouement actuel pour une approche scientifique de la conscience (on ne parle plus de l'*âme*, mais l'objet reste le même et touche de tellement près à la spiritualité que finalement ces recherches participent à un grand brassage d'idées entre science, religion et philosophie qui jusqu'à lors restaient fondamentalement opposées, (Varela 1998)) contribue à jeter de nouvelles bases qui, on le sent bien, sont nécessaires aux avancées dans des niveaux de description allant au-delà de la *fonction* et de la *perception* (voir (Changeux & Ricoeur 1998, Edelman 1992, Varela *et al.* 1993) pour des débats récents qui font se répondre éthique, biologie et esprit).

2. Bases anatomiques et physiologiques

Ce paragraphe pourrait être considéré comme un prétexte à la poursuite de la discussion entamée ci-dessus et n'a pour autre ambition « anatomique », que celle de fournir à un lecteur peu averti des éléments de base concernant la morphologie du système nerveux central qui lui seront utiles dans la suite de ce manuscrit.

La première description qui peut être donnée au cerveau est celle d'une masse gélatineuse gris-rose d'environ 1,4Kg dont la surface est recouverte d'un seul et même manteau, le cortex. Notons que chez la plupart des mammifères, la surface corticale est relativement lisse, alors que chez les primates, elle ondule fortement selon des plis (les gyri) et plonge profondément dans des fissures (appelées sillons ou scissures).

Au cours du développement, chez l'Homme, la gyrification (qui quantifie le rapport entre la surface totale du cortex et sa surface visible (i.e. sans considérer les sillons)) évolue au cours du développement et atteint environ 3 à la fin de la première année de la vie. Puis, cet indice décroît lentement et finit par se stabiliser vers la vingtième année pour ne pratiquement plus évoluer par la suite (Zilles *et al.* 1997).

Ce marquage morphologique évolutif ne semble pas souligner de différence significative entre les sexes. Cependant au sein d'une population homogène d'individus du même sexe, on note un degré de gyrification légèrement plus élevé dans l'hémisphère gauche que dans le droit.

Les comparaisons deviennent plus riches lorsque l'expérience voit se confronter une population de musiciens droitiers à une population de sujets dits de « contrôle », également droitiers et de même sexe. On remarque à l'issue d'une analyse morphométrique *in vivo* à l'aide d'images IRM, que les deux populations présentent une profondeur de la scissure centrale (associée au cortex sensorimoteur primaire, voire Figure 1) plus importante à gauche qu'à droite (les sujets sont droitiers). Il est encore plus intéressant de noter que la scissure centrale droite est quant à elle significativement plus profonde chez les musiciens que chez les sujets de contrôle (Zilles *et al.* 1997).

Cette étude, qui nous renvoie aux interrogations du premier paragraphe, est instructive à plus d'un titre :

- Le cerveau n'est pas une masse figée et inerte, mais subit des évolutions morphologiques qui semblent d'une certaine manière suivre les développements de certaines capacités acquises de l'individu ;
- Le développement et l'apprentissage sont à même d'induire des changements profonds, structurels dans la morphologie de l'anatomie cérébrale, tout comme dans la physiologie et l'organisation fonctionnelle du recrutement neuronal (voir par exemple (Pantev *et al.* 1998) pour une étude des marqueurs électrophysiologiques de la spécialisation par l'apprentissage également chez les musiciens).

Ces idées alimentent en l'actualisant le débat ancien sur les liens qui unissent la forme à la fonction, mais y font intervenir la conception nouvelle d'un cerveau dynamique, plastique, qui évolue et développe des spécificités au cours de l'apprentissage ou de la rééducation, et dont il est possible de traquer un certain nombre de marqueurs.

En association avec cette évolution morphologique, on trouve une grande variabilité dans la position, voire l'existence même de certains sillons d'un sujet à l'autre. Néanmoins, on peut isoler un certain nombre d'invariants qui sont autant de points de repères précieux (Figure 2)

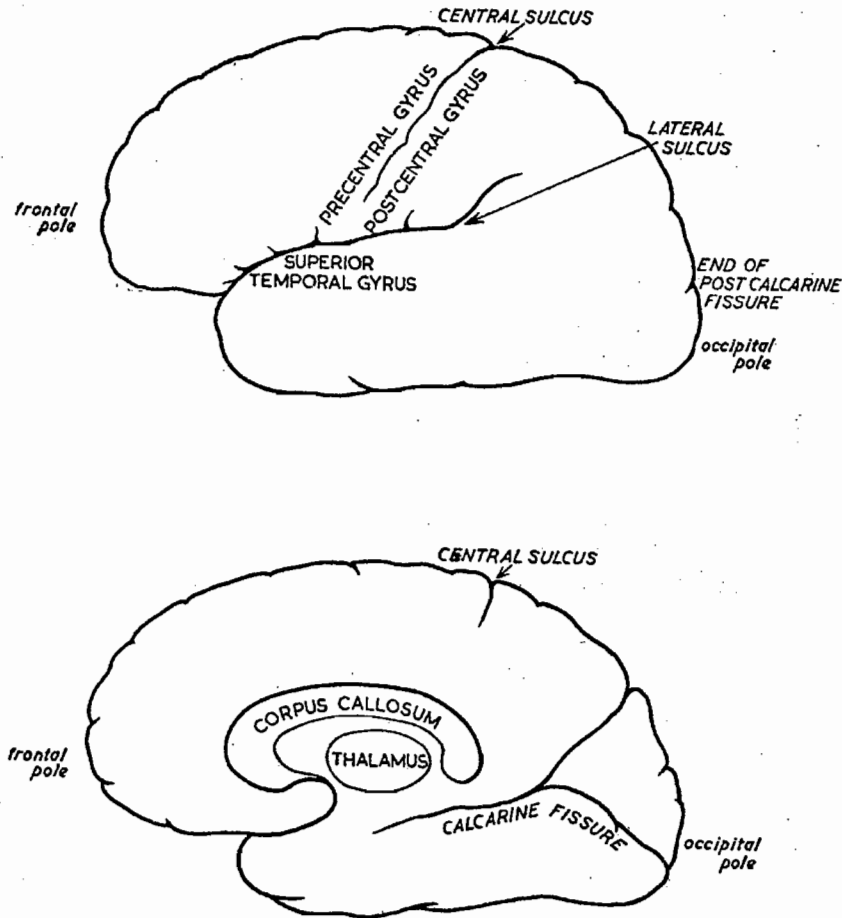


Figure 2 — Une représentation schématique de la surface du cerveau humain avec quelques points de repère anatomiques dans la terminologie internationale.
D'après (Scholl 1956)

Parmi les grands mythes de la localisation de fonctions, un des plus résistants concerne le rôle du lobe frontal. Alors que l'on associe par exemple le pôle du cortex occipital aux aires visuelles primaires, le lobe temporal aux aires auditives primaires, à la compréhension et à la motricité relative au langage, mais aussi à un rôle prépondérant dans la mémoire (via ses structures profondes telles que l'hippocampe), le lobe frontal est très longtemps resté orphelin de toute spécificité.

Des expériences cliniques de l'excitation électrique voire du retrait, même très important, d'une partie de la surface corticale du lobe frontal n'ont au départ pas permis d'assigner de *fonction* précise à ce dernier.

Le neurochirurgien Egas Moniz développa à partir de 1935 une technique qui consistait à rompre certaines fibres de la matière blanche au sein du lobe frontal chez des patients atteints de schizophrénie ou de dépression aiguë. Il put alors observer une amélioration souvent impressionnante de l'état d'anxiété chez de nombreux patients. Le succès de la technique fut immédiat et se généralisa avec de nombreux abus dramatiques. Petit à petit, on s'aperçut que bien que les patients furent libérés de leur humeur dépressive, ils souffraient de graves perturbations de la personnalité. On se trouvait alors devant un cas de figure inédit et troublant : alors que la suppression des aires visuelles primaires provoque la cécité immédiate, il s'avérait que certaines aires du lobe frontal semblaient reliées à la personnalité, au comportement émotionnel, voire à l'intelligence.

Face à ces concepts mal définis et la difficulté d'en évaluer quantitativement l'impact chez les patients, le lobe frontal se vit affublé de facultés du plus haut niveau et conséquemment les plus vagues qui soient (fonctions supérieures de l'intelligence, aires à haut degré d'association, etc.).

Il n'en reste pas moins intrigant que ce lobe particulièrement développé chez l'Homme soit en effet associé à ce qui en fait sa singularité⁹.

Nous n'allons pas poursuivre plus en détail la description de l'anatomie du SNC car cela sortirait du cadre de ce manuscrit. Le lecteur pourra se rapporter à de nombreux ouvrages spécialisés (voir par exemple (Lewine 1995) mais aussi quelques sites sur internet dont le support se prête à merveille à la mise en valeur du savoir encyclopédique des neuroanatomistes¹⁰). Pour une revue très complète des études menées en neuroimagerie fonctionnelle et des résultats récents qui viennent bouleverser les schémas classiques, voir (Cabeza & Nyberg, 1997), mais aussi (Rizzolatti *et al.* 1998).

Enfin nous terminerons cette première section en citant une remarque pertinente de Hughlings Jackson (l'un des précurseurs il y a près d'un siècle de l'étude des bases physiologiques de l'épilepsie et de leur interaction avec les processus sensorimoteurs, et dont les théories seront ensuite confirmées par Penfield (Penfield & Rasmussen. 1950)):



Localiser les dommages qui altèrent le langage et localiser le langage lui-même sont deux choses différentes »

Cité in (Sholl 1956)

⁹ L'exemple fameux de Phineas Gage est rapporté dans (Damasio 1995), avec une discussion qui mêle intelligemment spécificité fonctionnelle et une vision sensualiste contemporaine à la lumière des connaissances rassemblées par les Neurosciences aujourd'hui.

¹⁰ Voir par exemple le site du Dr Dominique Hasboun, Neuroanatomiste et grand pédagogue de La Salpêtrière (http://ourworld.compuserve.com/homepages/d_hasboun, site « Anatomia ») ou des réalisations à vocation d'atlas anatomofonctionnel « The Whole Brain Atlas »: <http://count51.med.harvard.edu:80/AANLIB/home.html>, ou « BrainMap » : brainmap.admin@UTHSCSA.edu.

A l'échelle du neurone

Chercher des bases morphologiques aux fonctions cognitives peut intéresser d'autres niveaux de description et notamment à l'échelle cellulaire ou à celle d'assemblées cellulaires. Les premiers exemples marquants inspirés de ce type de classification sont les cartes histologiques ou (cytoarchitectoniques) de l'agencement cellulaire du cortex déjà citées plus haut. Leur développement rapide au début du siècle a bénéficié des avancées concernant les techniques de colorations sélectives avec impression photographique de préparations de tissus cérébraux (dont la plus célèbre est celle de Golgi-Cox).

Ces travaux proposèrent de repérer des ruptures dans l'agencement cellulaire des stratifications du cortex. Toujours avec l'espoir de faire correspondre forme et fonction, les précurseurs de ces techniques pensaient jeter les bases d'une description mieux adaptée, parce que moins arbitraire, de l'anatomie fonctionnelle cérébrale. L'arbitraire était ailleurs : en considérant le cerveau comme un agencement d'objets spécialisés que l'on pourrait isoler les uns des autres sur des bases histologiques elles-mêmes arbitraires, les anatomistes s'inscrivaient dans les pas d'une nouvelle organologie.

Les cartographies de Campbell et de Brodmann virent le jour au début du siècle et restent parmi les plus célèbres. Si celle de Brodmann fait encore partie du vocabulaire de beaucoup de chercheurs aujourd'hui, ceci est sans doute dû au fait qu'il eut la prudence, ou l'intuition géniale, de ne pas affubler les aires mises en évidence d'attributs fonctionnels mais plutôt de numéros muets.

Finalement, on dut vite se rendre à l'évidence que s'il était presque impossible de faire correspondre deux cartes issues de sujets différents ou de différentes techniques, cela tenait au manque de critères objectifs dans la subdivision du cortex, mais aussi au fait que les différences morphologiques observées par cette méthode correspondaient sans doute à des irrégularités arbitraires ou liées au développement (Sholl 1956).

De plus, on s'aperçut que les frontières très marquées des aires identifiées devaient plutôt être considérées en général comme des zones de transition graduelle d'une structure vers une autre (Figure 3).

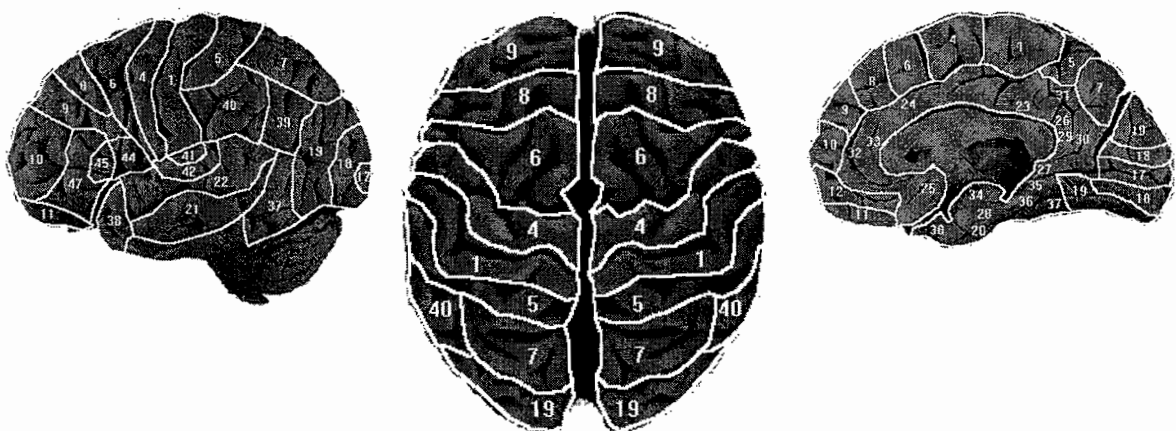


Figure 3 — Illustration des aires de Brodmann (1909) vue sagittale externe et interne (à gauche, à droite), vue dorsale (au centre) D'après (Brainiac, Medical Multimedia System, Brooklyn, 1993)

La plupart des polémiques autour des cartes architectoniques sont nées de la définition des bases mêmes de la description (Lashley & Clark 1946). Brodmann par exemple travailla dans le cadre d'une description de la stratification corticale en six couches, qui reste encore assez largement admise aujourd'hui bien que de nouveaux concepts l'aient enrichie, comme l'apparition possible de davantage de subdivisions en certaines parties du cortex (Figure 4).

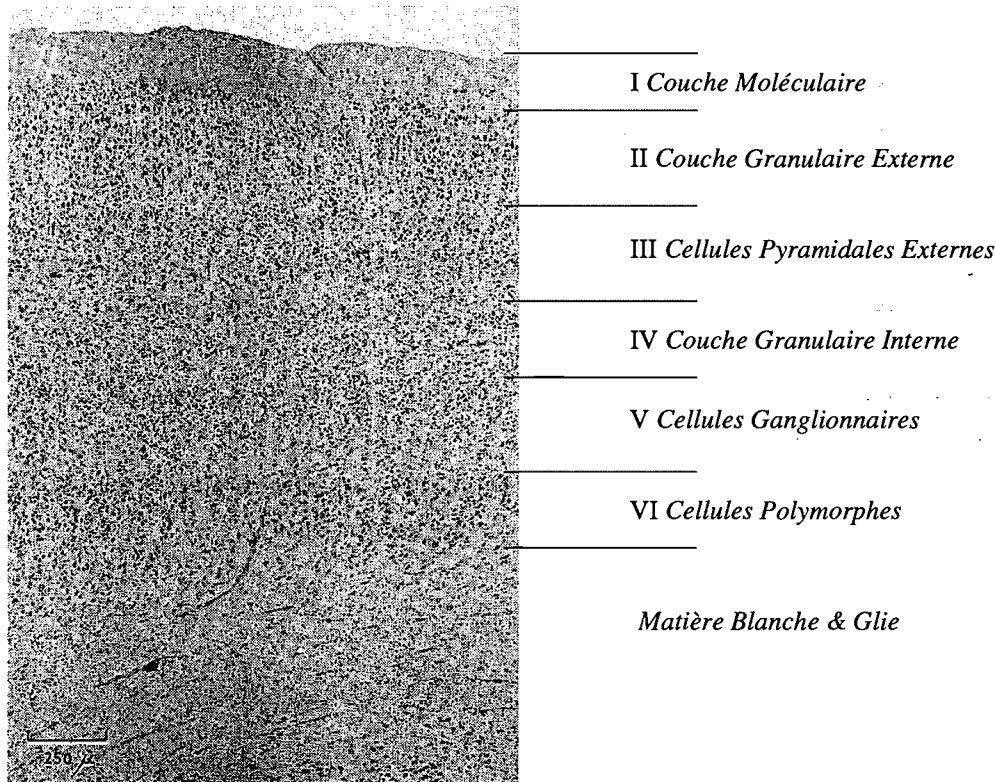


Figure 4 — Coupe de cortex humain à proximité de la scissure calcarine (cortex visuel)
D'après (Sholl 1956) & (Lewine 1995).

Les 4 premières couches externes du cortex sont en général des zones de réception d'afférences issues d'autres régions corticales, du tronc cérébral ou des noyaux sous-corticaux. Les deux dernières couches sont plutôt assimilées à des couches de sorties et de projection vers d'autres aires. La couche IV est par exemple associée à des réceptions thalamiques et est particulièrement développée dans les aires sensorielles primaires. La couche V se voit dotée de cellules pyramidales plus grosses (cellules de Betz) dans les aires motrices primaires (Lewine 1995).

Combien y a-t-il de neurones dans le cortex ? Un ordre de grandeur de l'ordre de 10 milliards est souvent avancé. En fait, ce chiffre n'est pas très évocateur. La densité volumique des neurones au sein du cortex ne plaide pas non plus en faveur d'une spécificité humaine (10.5 neurones / 0.001 mm^3 de cortex chez l'Homme, 142.5 chez la souris) (Tower 1954). On est cependant réellement saisi de vertige à la vue des interconnexions entre les neurones du cortex. Typiquement, un seul neurone peut posséder jusqu'à 50 dendrites (voir plus loin) et affecter l'état de 4000 neurones, parfois à plusieurs millimètres de distance.

Il est légitime de se sentir désarmé face à l'intrication ténue de cet ensemble de cellules. Hebb fut le principal précurseur d'une nouvelle voie d'exploration au sein des neurosciences (Hebb 1949). Il proposa le modèle de petits réseaux de neurones coopérant au sein d'assemblées et y associa des facultés spécifiques d'organisation (d'intégration). C'est d'une certaine manière, une proposition pour aborder l'étude de ce désordre apparent. Sa théorie, en accord avec bon nombre d'observations physiologiques, fut à l'origine du développement des études pluridisciplinaires des réseaux de neurones formels.

Aujourd'hui, la communauté des neurosciences reste très inspirée des modèles de Hebb, mais elle les a également discutés et enrichis en leur conférant des qualités de dynamisme et des capacités de coopérations transitoires (voir par exemple (Freeman 1994) et (Varela 1995)).

Il est à noter que ceci établit un cahier des charges véritablement spatio-temporel pour les techniques d'imagerie fonctionnelle, et que les méthodes d'estimation des sources de la magnéto/électroencéphalographie (MEEG) sont en théorie à même de remplir.

Cette organisation complexe et dense, de laquelle il semble difficile de faire émerger un réseau véritablement clair, a permis néanmoins la définition d'un modèle électrophysiologique dont l'intuition prend naissance à la vue de la même coupe de cortex que celle ci-dessus mais avec une autre méthode de coloration (Figure 5).



Figure 5 — La visualisation de la même préparation corticale, mais avec une méthode de coloration mettant en évidence les dendrites et les axones. Il apparaît ici très clairement une direction privilégiée dans l'organisation dendritique et axonale (notamment des cellules pyramidales). D'après (Sholl 1956)

Il apparaît alors clairement une direction privilégiée de développement des arborescences dendritiques et axonales des cellules pyramidales, qui plongent perpendiculairement à la surface du cortex. Cette spécificité sera évoquée lorsque nous développerons les modèles de sources pour la MEEG.

Éléments d'électrophysiologie

L'histoire de l'électrophysiologie a débuté il y a un peu plus de deux cents ans avec les travaux de Luigi Galvani à Bologne. En touchant avec un scalpel les nerfs de la colonne vertébrale d'une grenouille, Galvani observa de fortes contractions des pattes de l'animal ainsi que l'apparition d'une étincelle sur une machine électrique qui lui était reliée (Figure 6). En recommençant l'expérience avec des grenouilles exposées à l'extérieur par temps orageux, un fil métallique relié à l'un de leurs nerfs pointant vers le ciel, il nota une remarquable concordance entre les éclairs de l'orage et les contractions des pattes de l'animal. Enfin, il remarqua qu'en reliant tout simplement un nerf à un muscle avec un fil métallique, il pouvait à nouveau obtenir des contractions spontanées de la patte. Ces dernières observations l'amènèrent à échauffer sa théorie de l'*électricité animale* dont les réserves étaient selon lui situées dans les muscles. Ses débats violents avec Volta restent célèbres. Ce dernier contesta l'origine physiologique du phénomène en le qualifiant d'artefact des propriétés électriques du métal utilisé dans ces expériences. Néanmoins, ces travaux ouvrirent la voie d'une vraie recherche sur l'électricité qui dépassa le cadre de l'électrophysiologie (Piccolino 1997).

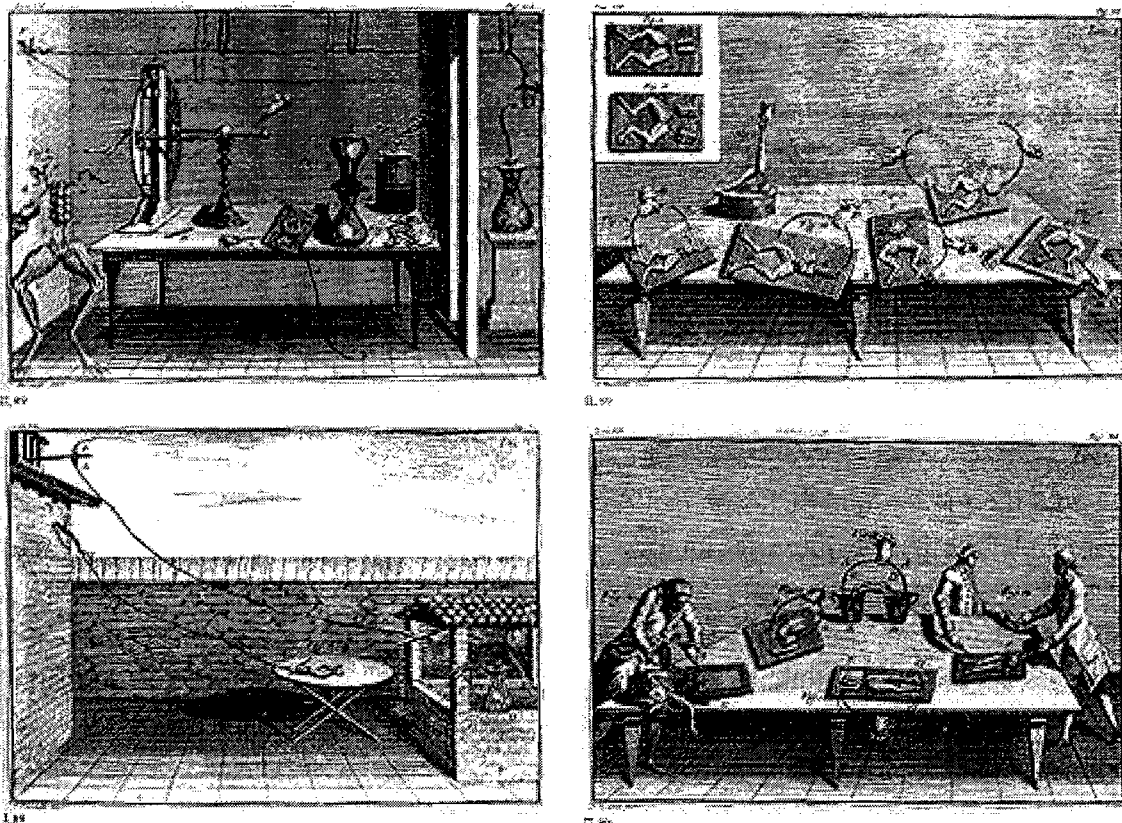


Figure 6 — Quelques illustrations originales des travaux de Galvani (1737-1798). L'expérience de l'étincelle (en haut à gauche), par temps orageux (en bas à gauche), au laboratoire avec le circuit nerf/conducteur/muscle (à droite), voir texte.
« De viribus electricitatis in motu musculari »
in « La Fabrique de la Pensée », voir (Pogliano 1990)

Nous ne donnerons ici que quelques éléments d'électrophysiologie du neurone pour très vite aboutir aux mécanismes à l'origine de la MEEG.

En effet, malgré l'apparente simplicité de la structure du neurone (Figure 7), les modèles complets de la propagation des courants neuronaux le long des fibres nerveuses sont assez récents et font appel à une théorie ionique complexe (voir les travaux de Hodgkin, Huxley & Keynes, 1952).

Il est amusant de considérer cette complexité comme une astuce du développement et de l'évolution pour s'échiner à faire circuler des signaux électriques dans des fibres nerveuses de très faible diamètre et aux pauvres propriétés conductrices¹¹.

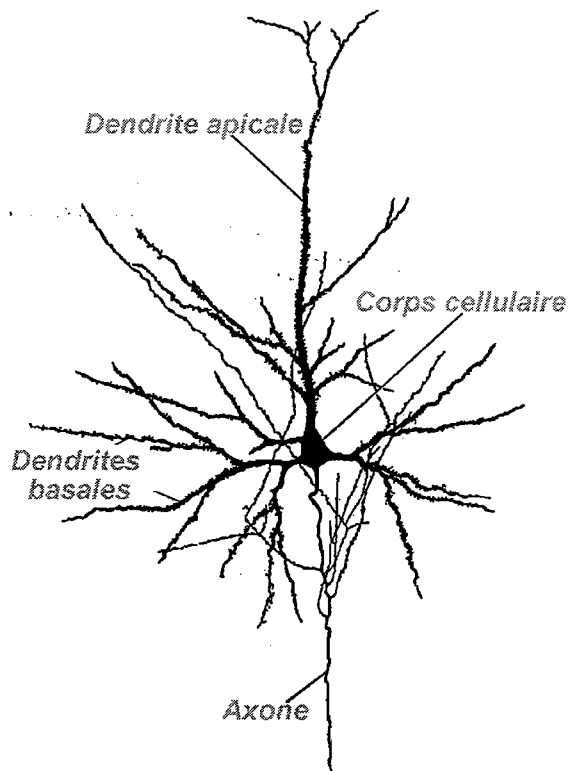


Figure 7 — Neurone pyramidal :
Quelques définitions
D'après (Sholl 1956)

La théorie ionique de la conduction des courants neuronaux fait appel à des propriétés remarquables de perméabilité ionique de la membrane cellulaire. En autorisant un passage sélectif d'ions à travers la membrane, il est possible de modéliser la propagation d'une pointe de potentiel d'action le long de l'axone, en réponse à des excitations dendritiques ou appliquées sur le corps cellulaire lui-même. Cette théorie autorise également la description de phénomènes connus tels que l'accommodation ou l'adaptation (que nous retrouverons au chapitre 6), et l'inactivation prolongée (Burgeat & Kayser, 1982). Nous ne rentrerons pas dans les détails des processus biochimiques impliqués ici mais donnons simplement les quelques points de repère suivants.

¹¹ Hodgkin quantifie les propriétés de conduction d'une longue fibre nerveuse en les comparant à celles d'un câble électrique reliant plusieurs fois la Terre à Saturne (Hodgkin 1964).

Trois ions jouent un rôle particulièrement important dans la biophysique du neurone ; les cations Na^+ et K^+ , et l'anion Cl^- . Le milieu extracellulaire est riche en ions Na^+ et Cl^- ; le milieu intracellulaire est lui plus riche en ions K^+ .

Au repos, il est possible de mesurer une différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Ce potentiel, habituellement mesuré en prenant le milieu extracellulaire comme référence est de -70 mV . C'est en fait le véritable réservoir de l'électricité animale de Galvani. Si ce potentiel de membrane devient plus grand en valeur absolue, on parle alors d'*hyperpolarisation* du neurone (et de *dépolarisation* dans le cas opposé).

En réponse à une stimulation suffisante (thermique, mécanique, électrique ou chimique), le neurone peut donner naissance au phénomène brusque et transitoire de la propagation d'un potentiel d'action le long de son axone. Ce potentiel correspond à une dépolarisation momentanée du potentiel de membrane.

La transmission du message électrique vers d'autres neurones passe par une interface biochimique au niveau des terminaisons synaptiques de l'axone. Ce processus de conversion met en jeu des agents neurotransmetteurs, qui font actuellement l'objet de recherches très actives pour leur implication possible dans de nombreuses pathologies (Dopamine & maladie de Parkinson, Gaba & épilepsie, etc.).

Un modèle abusivement télégraphiste du neurone pourrait être résumé ainsi (Burgeat & Kayser 1982) :

- une antenne réceptrice : les dendrites ;
- une source d'énergie : le corps cellulaire ;
- une ligne de communication : l'axone ;
- une antenne émettrice : l'extrémité synaptique de l'axone.

Ces considérations générales nous amènent directement au modèle de production des potentiels électriques et des champs magnétiques à la surface de la tête.

Le dipôle de courant : un modèle physique de l'électrophysiologie des assemblées de neurones

Les variations de potentiels d'action et de potentiels post-synaptiques provoquent des mouvements de charges ioniques à proximité de la membrane appelés courants locaux. Le déséquilibre électrique engendré sollicite des charges du milieu extracellulaire qui participent à la conduction d'un courant dit volumique dans le milieu conducteur, à distance du neurone. On parlera alors de densité locale de courant : les courants volumiques circulent dans le volume entier de la tête, la densité de courant décroissant avec la distance à la source originale (appelée *primaire*).

Une vision plus intuitive du phénomène mais aux belles qualités pédagogiques a été proposée par Pierre Gloor (Gloor 1985). Si l'on considère une cellule pyramidale sollicitée par des volées excitatrices en quelques contacts de son arborisation dendritique, il se produit un

phénomène de dépolarisation membranaire local qui va voir le sommet de l'arbre dendritique doté d'un potentiel plus faible que le pied de la cellule, enfoui à distance dans le cortex. Plus formellement, le haut de la cellule sera considéré comme électronégatif face aux terminaisons basales qui, relativement, deviennent électropositives (Figure 8)

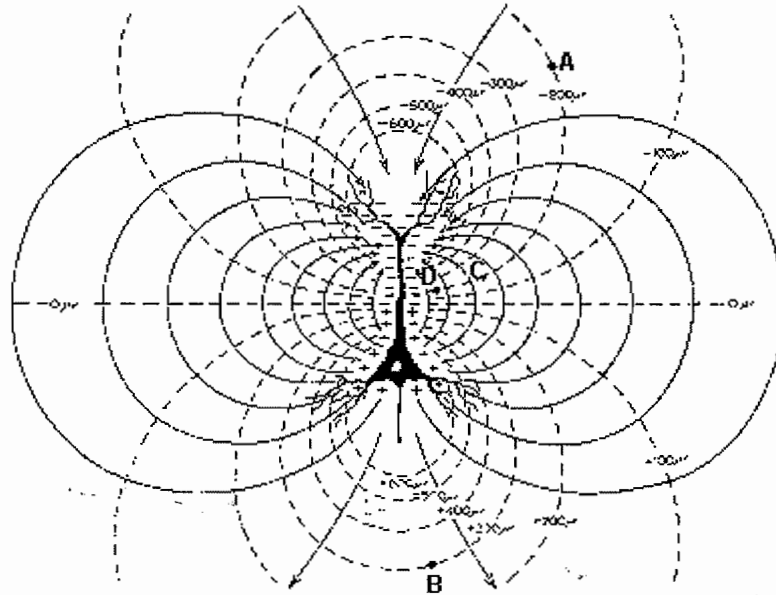


Figure 8 — Courants et potentiels produits par l'excitation d'un seul neurone. Voir le texte pour les détails.
D'après (Gloor 1985).

Cette différence de potentiel produit des déplacements de charges à la fois directement le long de l'axe principal de la cellule (courant primaire), mais aussi dans le volume entier entourant le neurone (courants volumiques, représentés par des traits continus (Figure 8) dans un milieu supposé homogène et anisotrope). Quantitativement, la somme des courants secondaires doit correspondre au courant primaire. La tête du neurone correspond à un puits de courant, et sa base en est la source. Le dessin représente aussi des équipotentiels en trait pointillé. Il est paradoxal que la différence de potentiel entre les points A et B est de $500\mu V$, alors que celle entre C et D (sensiblement plus proches de la cellule) est nulle. C'est une illustration naïve de la complexité inhérente à la localisation des courants primaires à partir de la mesure de différences de potentiels à distance comme nous le verrons en EEG. En outre, la distance entre deux isopotentiels consécutives est plus grande à distance du neurone qu'en ses environs immédiats. C'est également la raison pour laquelle la topographie des potentiels relevés à la surface de la tête en EEG présente de faibles gradients d'intensité, ce qui contribue également à la difficulté de son interprétation.

Quoiqu'il en soit, les courants volumiques produits par un seul neurone induisent des variations de potentiels à la surface de la tête, mais aussi des champs magnétiques, qui ne sont pas mesurables en pratique.

Fort heureusement, il existe comme nous l'avons déjà évoqué un degré de cohérence et de mise en synchronie d'assemblées locales de neurones, suffisant pour induire des courants volumiques et des champs magnétiques qui eux, peuvent être mesurés à distance (Lopes da Silva 1991). Le terme cohérence reste bien vague si l'on omet de préciser les points suivants :

- La théorie des assemblées de cellules implique que des neurones voisins reçoivent des inférences statistiquement similaires. En bref, leurs dendrites se situent en moyenne aux terminaisons synaptiques des mêmes populations de neurones afférents. Cette disposition assure des propriétés de cohérence spatiale dans l'agencement anatomo-fonctionnel.
- La mise en synchronie (c'est-à-dire l'alignement transitoire des phases) des potentiels post-synaptiques naissant suite à des volées d'excitations au niveau de l'arborescence dendritique des cellules (notamment pyramidales), contribue à la cohérence temporelle.

Cette mise en commun des potentiels post-synaptiques des membres d'une assemblée neuronale locale, avec un degré suffisant de cohérence spatio-temporelle, peut être modélisée par un dipôle de courant. Ce dernier se voit attribué la direction préférentielle de l'arborisation dendritique des neurones pyramidaux de l'assemblée (i.e. perpendiculaire localement à la surface du cortex), (Figure 9).

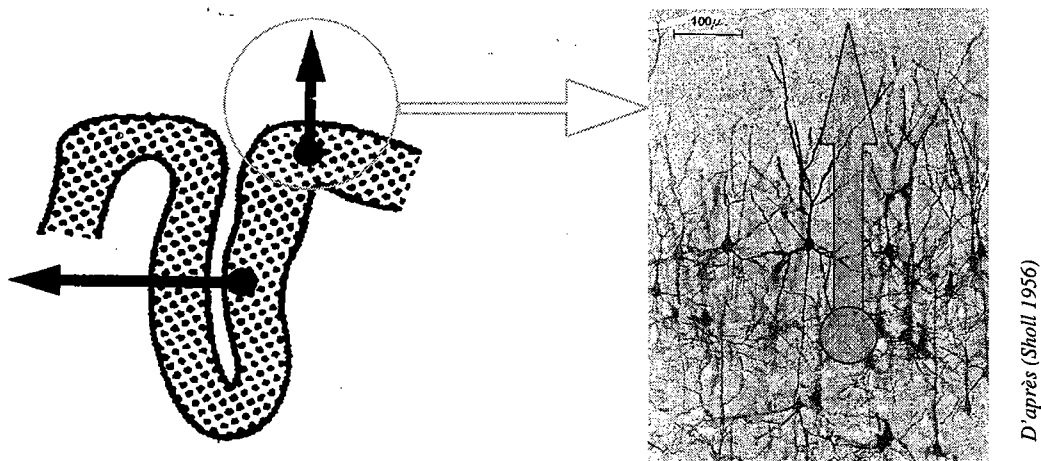


Figure 9 — Une illustration du modèle dipolaire d'une assemblée neuronale en cohérence spatio-temporelle.

Ces assemblées concernent environ 10 millions de neurones dans quelques millimètres cubes de cortex. L'ordre de grandeur du moment dipolaire est alors de 10nA.m .

Cette modélisation ne se prête correctement qu'aux assemblées corticales (ou macrocolonnes de neurones). Les arrangements dendritiques dans des structures plus profondes comme le noyau thalamique sont multipolaires car ils ne mettent pas en évidence de disposition régulière avec une orientation préférentielle des neurones comme sur le cortex. Il est alors communément admis que ces structures ont une activité électrique à champ fermé au sens où les différences de potentiel résultantes sont très faibles à distance.

Le contexte physiologique ayant été décrit, nous allons maintenant présenter les techniques de mesure associées à ces phénomènes : l'électroencéphalographie et la magnétoencéphalographie.

3. Principes de l'électroencéphalographie et de la magnétoencéphalographie

3.1 L'électroencéphalographie

A la suite des travaux de Galvani, et malgré les oppositions tenaces de Volta, l'étude de l'électricité animale, devenue peu à peu l'électrophysiologie, se développa tout au long du XIX^{ème} siècle. Les travaux de Caton par exemple sont restés célèbres : il décrit les premières réponses sensorielles évoquées, comme superposées à une activité spontanée permanente à la surface du cerveau (1875). Le terme « électroencéphalographie » fut proposé en 1929 par Hans Berger (Figure 10). Si les moyens techniques ont évolué, le principe de mesure est resté formellement le même jusqu'à nos jours (Swartz & Goldensohn 1998).

Il consiste à mesurer des différences de potentiel électrique entre deux électrodes disposées à la surface de la tête (le scalp). Les électrodes sont réparties soit uniformément sur la surface du scalp avec une disposition répondant à des standards internationaux, soit avec une densité variable pour assurer une couverture sélective de certaines zones d'intérêt. Dans le premier cas, les électrodes sont disposées dans un bonnet élastique d'environ 27 à 128, voire 256 électrodes (uniquement dans des protocoles de recherche), plus typiquement 64. Le contact électrique est assuré par l'introduction d'un gel conducteur entre l'électrode et le cuir chevelu. Dans le second cas, quelques électrodes peuvent être collées

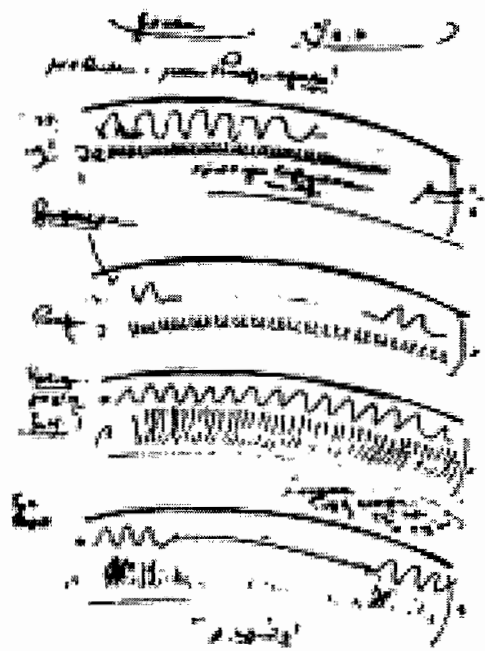


Figure 10 — Le premier EEG relevé par Berger

directement sur le scalp avec une pâte conductrice, ce qui permet une observation clinique prolongée (voir Chapitre 6). Un jeu d'électrodes s'appelle *montage*.

Si la tension est mesurée entre des paires successives d'électrodes, on parle alors de montage *bipolaire*. Dans le cas où une seule et même électrode tient lieu de référence électrique à tout le montage, il s'agit d'un montage *unipolaire*. Le choix de la référence est essentiel et constitue sans doute l'une des limitations de l'EEG (Gençer *et al.* 1996). Comme nous l'avons vu, les mesures consistent en des chutes de potentiels à travers les tissus parcourus par les courants volumiques générés à distance. D'après la figure 8, la distance entre deux

équipotentiels successives tend à augmenter avec la distance à la source primaire. Sur le scalp, ce phénomène est particulièrement prononcé (et amplifié par les sauts de conductivités dus à l'os) (voir par exemple Nunez, 1985). Ainsi deux électrodes voisines auront tendance à mesurer des potentiels d'autant plus analogues que la source sous-jacente sera située en profondeur. Dans ce cas, un montage bipolaire ne révélera aucun signal significatif. De plus, les électrodes proches de la référence d'un montage unipolaire sont susceptibles de présenter un niveau de signal très faible, et ce même si la source est proche. On parlera de « *référence moyenne* » lorsque les tensions sont ensuite évaluées en référence à la valeur moyenne du potentiel relevé sur toutes les électrodes à chaque instant.

L'EEG est très vite devenu un outil d'interprétation et d'aide au diagnostic dans de nombreux domaines cliniques comme l'épilepsie (voir Chapitre 6). Les neurosciences cognitives ont également adopté cet outil comme moyen d'investigation des réponses électrophysiologiques évoquées par un stimulus. En effet, ses potentialités d'enregistrement en continu, avec une excellente résolution temporelle parfaitement adaptée aux processus étudiés, ont contribué au développement de méthodes EEG quantitatives dans de nombreux protocoles expérimentaux (discrimination auditive, visuelle, études sur le langage, etc.) (voir (Nuwer 1998) par exemple.)

La difficulté majeure consistait à l'origine à faire ressortir de l'activité de fond, des composantes spécifiques à la tâche demandée au sujet dans l'expérience en cours. Dès 1937, Dawson démontra qu'en superposant et en sommant des tracés issus de la répétition de la même tâche, il était possible de faire émerger des composantes spécifiques (évoquées) pouvant être quantifiées (en amplitude et en temps d'arrivée par rapport au stimulus) et comparées entre divers protocoles. Les potentiels évoqués (PE) étaient nés. Cette technique de traitement des données EEG connut des développements importants et donna lieu à une littérature foisonnante en nomenclatures pour la classification des composantes spécifiques de PE sensorimoteurs mais aussi associés à des tâches à forte charge cognitive (PE *tardifs*, typiquement plus de 300ms après l'arrivée du stimulus) (voir (Halgren *et al.* 1998) pour une revue récente).

Les PE cognitifs ont apporté une contribution majeure à la mise en évidence de mécanismes spécifiques qui souvent interviennent très précocement dans la réponse évoquée. Ainsi, on a pu mettre en évidence par exemple des processus électrophysiologiques spécifiques et souvent précoces au traitement visuel des visages (George *et al.* 1997), ou de la nourriture (Thorpe *et al.* 1996). En ce sens, les potentialités des principes de l'EEG ont été bien exploitées.

Néanmoins, les PE cognitifs reposent sur l'hypothèse très forte d'une réponse fidèle et systématique à des stimulus de même nature ce qui permet un moyennage de plusieurs enregistrements (ou *essais*, souvent une centaine) chez un même sujet, voire à travers la population entière des sujets ayant enduré l'expérience (*Grande Moyenne*).

Cette hypothèse est très limitative et suppose une interprétation quasi-linéaire des phénomènes d'entrée/sortie du système « cerveau ». On peut rester perplexe devant nos

capacités à répéter de manière presque machinale des traitements de stimulus parfois complexes, sans faire intervenir une dimension d'apprentissage, voire d'habituation au cours de l'expérience (Polish 1996). Le principe d'une *Grande Moyenne* est lui-même sujet à débat. Il suppose la présence de composantes semblables d'un individu à l'autre dans le traitement de l'information, ce qui est en partie vrai mais jusqu'à quel point ? Comment faire intervenir la dimension d'un développement individuel et le fait que chacun puisse encoder et intégrer des informations d'une manière très personnelle donc peu comparable à quelqu'un d'autre ?

Ces questions sont actuellement fortement débattues par certains chercheurs qui font le choix de développer des méthodes de cartographie dynamique (émission de puissance & synchronies entre capteurs dans une bande de fréquence) ne faisant pas intervenir de moyenne intra ou inter-individuelle, mais des traitements statistiques plus sophistiqués basés sur l'examen de l'EEG essai par essai (Tallon-Baudry *et al.* 1996), (Lachaux *et al.* 1997), (Lachaux *et al.* 1998), (Le van Quyen *et al.* 1997), (Florian *et al.* 1998).

3.2 La magnétoencéphalographie

Malgré des origines électrophysiologiques communes, il existe une différence historique fondamentale entre la MEG et l'EEG.

3.2.1 Quelques aspects historiques : singularité de la MEG

Les champs magnétiques produits par les courants neuronaux déjà évoqués plus haut sont très faibles (de l'ordre du femto Tesla¹²). Alors que les potentiels EEG sont de l'ordre de la dizaine de microvolts, donc parfaitement mesurables avec des amplificateurs et des électrodes de bonne qualité, la MEG ne put voir le jour qu'à la suite de développements techniques très récents.

L'EEG a essentiellement bénéficié d'améliorations concernant la qualité des amplificateurs et des possibilités d'archivage et de post-traitements apportées par le développement de l'informatique. La technologie utilisée n'impliquait pas d'investissements spécifiques en recherche instrumentale car elle put fournir très vite des résultats satisfaisants aux cliniciens (qui restent les principaux utilisateurs de l'EEG). Les électrophysiologistes et psychologues quant à eux avaient fort à faire dans la classification des « ondes » cérébrales selon des critères de latence, d'amplitude et de spécificité à la tâche, et de plus ne possédaient pas la formation ni les moyens pour entreprendre de véritables recherches méthodologiques dans le traitement des données EEG (à de rares exceptions près, comme par exemple Antoine Rémond, fondateur de notre laboratoire).

La MEG quant à elle, est née dans les laboratoires de physiciens étudiant des applications possibles à la supraconduction. A la fin des années 1960, James Zimmerman

¹² 10^{-15} T, c'est-à-dire 10 milliards de fois plus faibles que le champ magnétique terrestre.

propose le SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) pour la détection de champs magnétiques radio-fréquences. Très vite, David Cohen (physicien spécialiste des techniques de blindage magnétique au MIT) procède à des enregistrements de champs magnétiques cérébraux (Cohen 1972). Il sera sans doute le premier à parler de magnétoencéphalographie. Le *biomagnétisme*, nouvelle discipline, était né.

Depuis ces premières expériences, la MEG a bénéficié de contributions de nombreuses équipes de physiciens, fondamentalement attirés vers la modélisation des phénomènes biophysiques sous-jacents, et qui contribuèrent à un regain d'intérêt envers l'estimation quantitative des sources électrophysiologiques de la MEG et conséquemment de l'EEG¹³.

Dans l'euphorie accompagnant les premiers développements de la MEG, nombreux sont ceux qui ont cru que celle-ci pouvait supplanter l'EEG. Les sources électrophysiologiques sont les mêmes, mais les champs magnétiques ne subissent pas autant de déformations que les lignes de courant à la traversée des interfaces entre tissus aux propriétés de conduction distinctes (notamment os/peau & LCR¹⁴/os), ce qui produit des topographies de champs en surface à l'aspect bien moins diffus que celles des potentiels (Figure 11).

Nous allons maintenant développer davantage cet aspect fondamental.

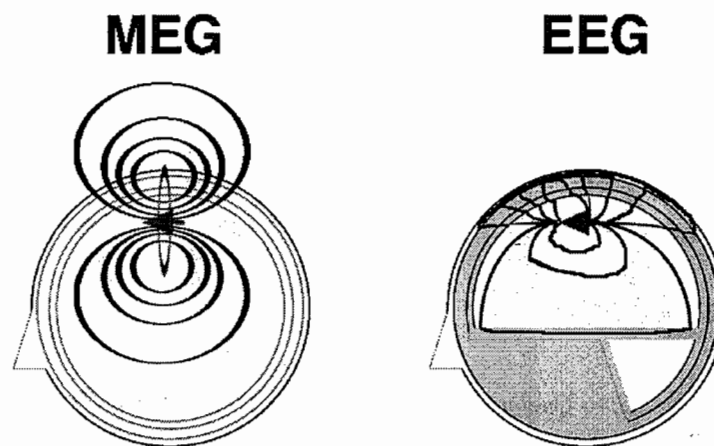


Figure 11 — Une illustration d'une différence fondamentale entre MEG et EEG
 A gauche, une source dipolaire (flèche) produit un champ magnétique dont les équipotentiels (en trait gras) ne sont pas déformés aux interfaces. A droite, les lignes de courant volumique à l'origine des chutes de potentiel mesurées en surface par l'EEG sont fortement déformées aux interfaces.
 D'après CTF Systems Inc., Vancouver, Canada

3.2.2 Quelques propriétés remarquables des champs magnétiques cérébraux :

Imaginons que nous voulons calculer les champs magnétiques et les potentiels électriques produits à la surface de la tête par une source dipolaire. Il nous est d'abord

¹³ Et ceci sans compter les investissements accordés par de grands groupes industriels.

nécessaire de rassembler les paramètres électromagnétiques des tissus traversés. Ces grandeurs sont la perméabilité magnétique et la conductivité électrique.

Une première propriété de la MEG vient du fait que les tissus traversés présentent la même perméabilité magnétique (identique à celle de l'air). De plus, les équations de Maxwell sont à résoudre en régime quasi-statique¹⁵.

Une deuxième propriété remarquable de la mesure des champs est qu'elle s'effectue de manière absolue, sans intervention d'une référence qui, nous l'avons vu, introduit un biais dans les mesures EEG.

Dans un modèle de la tête homogène par morceaux, champs et potentiels sont couplés au sein des équations de Maxwell. Les premiers développements des calculs de champs cérébraux ont utilisé un modèle géométrique simplifié de tête sphérique à couches multiples. Grâce aux propriétés de symétrie du volume conducteur, il est possible de montrer que les courants volumiques ne contribuent pas à la composante radiale du champ magnétique. Ceci a motivé la construction de magnétomètres qui détectent le flux sortant perpendiculairement à la surface de la tête¹⁶ (Figure 12).

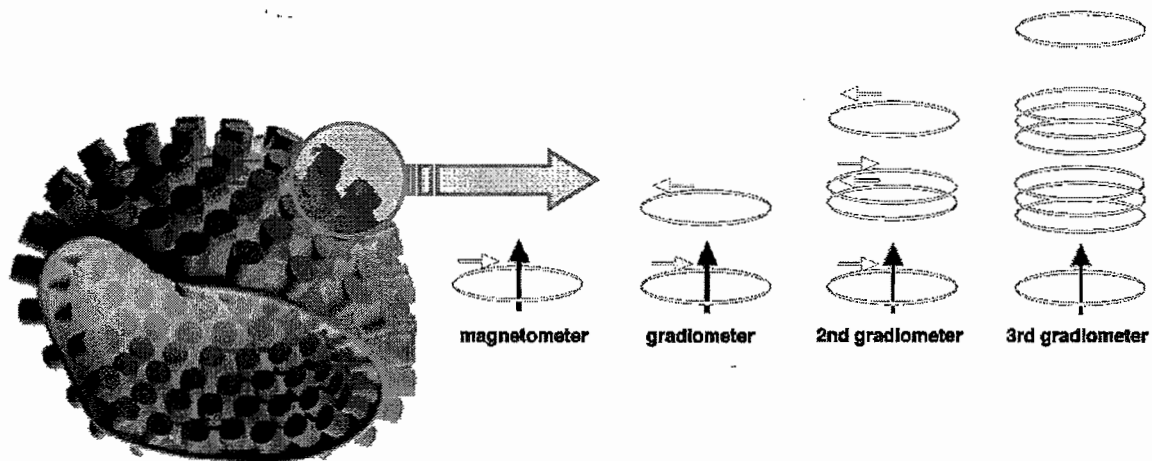


Figure 12 — Quelques types de magnétomètres utilisés aujourd'hui.

Il sont disposés sur un casque, leur axe est perpendiculaire à la surface de la tête (à gauche).

A droite, le magnétomètre simple et des magnétomètres à gradient (ici gradiomètres axiaux) de différents ordres.

Il existe également des gradiomètres planaires.

D'après CTF Systems Inc, Vancouver, Canada

Ainsi dans ce modèle, les champs magnétiques sont une image directe des courants primaires neuronaux via une expression analytique dérivée de la loi de Biot et Savart (Sarvas

¹⁴ Le liquide Céphalo-Rachidien (LCR) remplit entre autres l'interface entre le cerveau et la surface intérieure du crâne.

¹⁵ A l'échelle des phénomènes physiologiques, les fréquences d'intérêt se situent en dessous de 1kHz, ce qui correspondrait à des phénomènes de propagation à des longueurs d'onde de plus de 60m (Hämäläinen *et al.* 1993).

¹⁶ Aujourd'hui, la plupart des machines MEG commercialisées mesurent des gradients de champs magnétiques. On parle alors de détecteurs à gradiomètres planaires ou axiaux plus sensibles aux variations de champs locales, et qui permettent d'éliminer la contribution des perturbations magnétiques à très grande longueur d'onde (comme le champ magnétique terrestre).

1987). Cependant, la contribution des courants primaires au champ magnétique à l'extérieur du volume conducteur dépend fortement de l'orientation des sources dipolaires.

En effet toujours dans un volume conducteur à symétrie sphérique, une source radiale (i.e. pointant directement vers la surface extérieure du volume, (Figure 13)) ne crée aucun champ magnétique en dehors du volume conducteur.

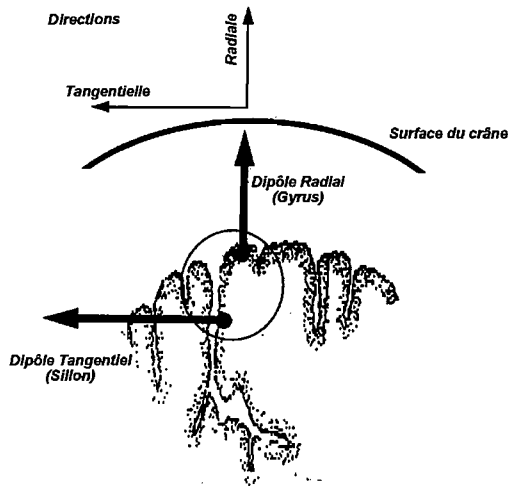


Figure 13 — Définition des dipôles radiaux et tangentiels
D'après (Wong 1998)

Dans le cas de modèles plus complexes de têtes (voir section suivante), cette propriété est certes moins prononcée, mais il subsiste un saut quantitatif important entre les champs issus de sources radiales et ceux issus de sources tangentielles à une position donnée.

Dans les mêmes conditions, les potentiels relevés à la surface du modèle sphérique ne dépendent pas quantitativement de l'orientation de la source dipolaire et sont moins sensibles à sa profondeur que la MEG (dont l'amplitude des champs décroît avec un ordre supérieur de la distance à la source). Notons aussi que dans un modèle sphérique de tête, les potentiels eux aussi conservent une expression analytique (de Munck 1988).

Cette sensibilité limitée aux dispositions de sources radiales a contribué au sentiment de déception, ou du moins d'interrogation, parmi les équipes de recherche : est-il raisonnable d'investir dans un appareil de magnétoencéphalographie alors qu'il reste aveugle à au moins un tiers de la surface corticale (Wikswo *et al.* 1993) ? Nous tenterons d'apporter un élément de réponse au Chapitre 3 de ce manuscrit en considérant l'apport possible d'un traitement optimisé de données MEG et EEG enregistrées simultanément (Figure 14).

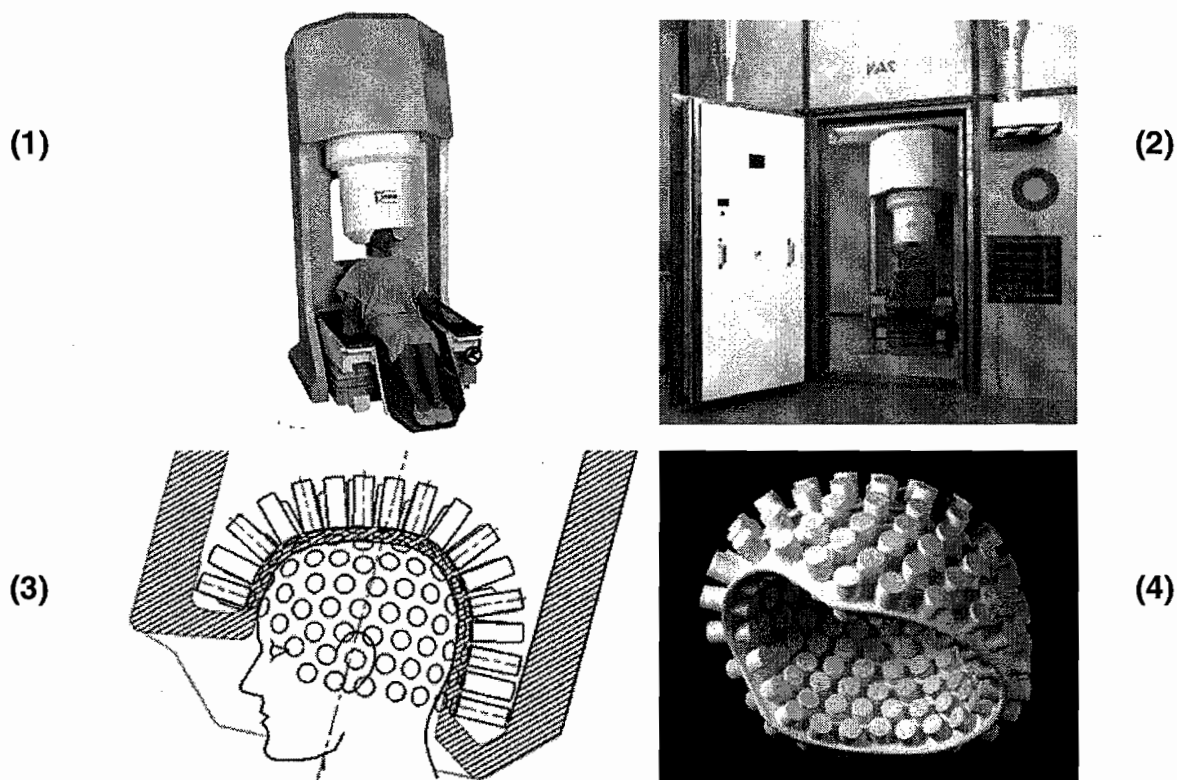


Figure 14 — (1) L'appareil de magnétoencéphalographie de l'hôpital de la Salpêtrière. 151 canaux MEG, 64 EEG simultanés, fréquence d'échantillonnage : 2kHz
 (2) La chambre blindée assurant l'isolation électromagnétique & phonique
 (3) Un schéma du dispositif de capteurs. On y voit l'emplacement des gradiomètres et le réservoir à Hélium liquide garantissant le refroidissement des SQUIDS
 (4) Une photographie de l'intérieur du casque
 (CTF Systems Inc., Vancouver, Canada)

3.3 Vers une modélisation réaliste des phénomènes électromagnétiques

Nous avons déjà brièvement décrit les facilités de calcul introduites par la symétrie sphérique du volume conducteur. Cependant ; il est légitime de s'interroger sur la validité de ce modèle étant donné la simplification extrême de la géométrie réelle de la tête par une sphère (Figure 15). De plus, alors que les modèles sphériques sont supposés homogènes par morceau, comment peut-on ne pas considérer plus finement l'hétérogénéité des tissus traversés et leurs propriétés d'anisotropie (voir par exemple (Geddes & Baker 1967) et le Chapitre 4 de ce manuscrit) ?

La plupart des équipes qui s'intéressent à l'estimation des sources de la MEEG utilisent



Figure 15 — Qui peut prétendre avoir la tête vraiment sphérique ?

un modèle de tête sphérique à 3 ou 4 couches homogènes (voir le Chapitre 6). Peu d'études à ce jour ont véritablement affronté le problème de la quantification du biais systématique introduit par un tel modèle, notamment sur l'estimation des sources sous-jacentes (citons cependant (Haueisen *et al.* 1995), (Yvert *et al.* 1997), (Marin *et al.* 1998), (Leahy *et al.* 1998) et les Chapitres 4 & 5 de ce manuscrit).

Un calcul des champs et des potentiels dans une géométrie complexe nécessite la mise en œuvre de méthodes numériques utilisant une discrétisation des surfaces ou des volumes des compartiments de la tête.

La construction d'un modèle réaliste de la géométrie de la tête nécessite tout d'abord l'acquisition d'images de l'anatomie du sujet au moyen d'un protocole IRM ou Scanner X. Ensuite, il est nécessaire de segmenter les images ainsi obtenues en étiquetant les pixels appartenant aux différentes structures (en fonction de la résolution désirée : peau, os, LCR, cortex, matière blanche, ventricules, etc.).

Un maillage surfacique ou volumique de ces structures peut alors être réalisé. La résolution numérique des équations de Maxwell s'effectue alors par une approche du type Intégrale de Frontière (Boundary Element Method, BEM (Meijs *et al.* 1989), (Yvert *et al.* 1995)) ou Eléments finis (Finite Element Method, FEM, (Haueisen *et al.* 1995), (Marin *et al.* 1998)) respectivement (Figure 16).

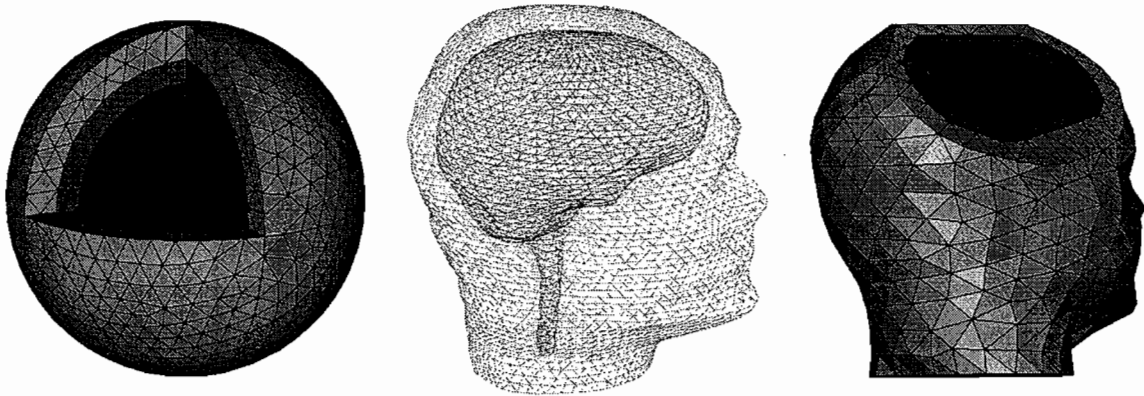


Figure 16 — Quelques exemples de modèle de tête.

- A gauche, modèle sphérique à 3 couches.
- Au milieu, modèle à géométrie réaliste homogène par morceaux.
- A droite, modèle volumique à géométrie réaliste.

D'après (Marin 1997)

Il faut souligner ici quelques points cruciaux relatifs à l'implantation pratique de ces méthodes :

- Les techniques de segmentation 3D requises ici ne sont pas entièrement non supervisées. De plus, il est impossible d'identifier la surface de l'os du crâne sur des images IRM. Ceci nécessite des techniques de traitement d'images 3D qui interpolent cette surface à partir des surfaces du cortex et du scalp (voir Chapitre 6).
- Le maillage lui-même nécessite le développement de méthodes spécifiques, notamment pour les maillages volumiques. La plupart des logiciels disponibles sont dédiés aux pièces manufacturées de formes régulières. Notre équipe a mis au point des méthodes de maillages volumiques, avec une approche FEM dont nous avons bénéficié pour ce travail de thèse (voir Chapitres 4 & 5) (Marin *et al.* 1998) (Figure 17).
- Un problème a priori crucial concerne alors l'attribution des valeurs de conductivités aux éléments du maillage. Ce problème n'est toujours pas résolu en pratique car il n'existe pas de méthode de mesure *in vivo* des conductivités des tissus organiques aux fréquences qui nous intéressent ici. De nombreuses recherches sont en cours actuellement pour modéliser la pénétration dans la boîte crânienne des ondes électromagnétiques en téléphonie mobile. Il sera sans doute possible de bénéficier à long terme de ces recherches pour un réglage fin de ces paramètres dans notre cadre d'application (Metherall *et al.* 1996). Les paramètres de conductivité utilisés aujourd'hui dérivent de mesures moyennes (Geddes & Baker 1967), (Robillard & Poussart 1977). Dans notre étude sur une tête fantôme, nous avons mesuré les valeurs de conductivité des tissus pour les introduire dans des modèles sphériques, BEM et FEM avec prise en compte des propriétés d'anisotropie (voir Chapitres 4 & 5).

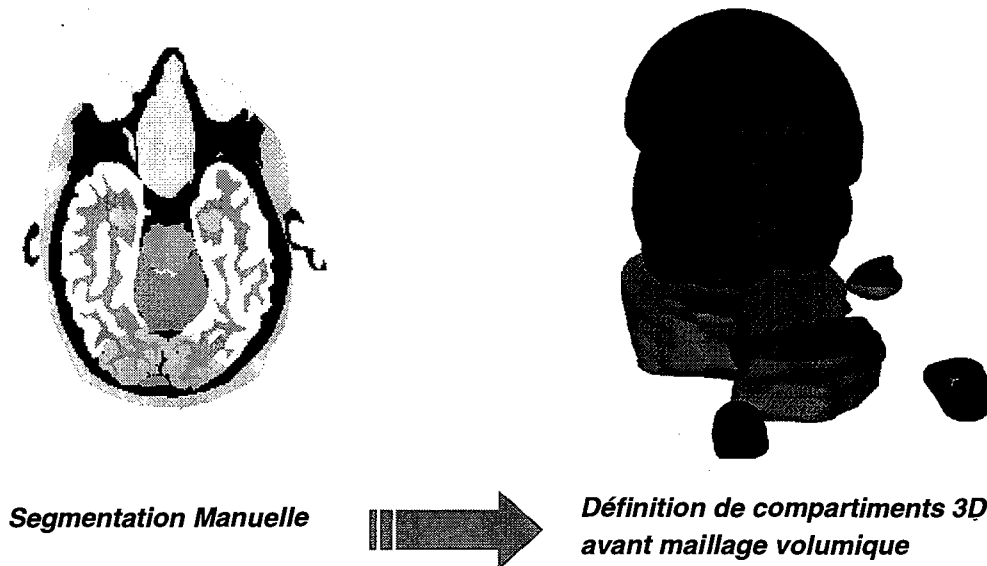


Figure 17 — Une stratégie préliminaire au maillage 3D des surfaces complexes de la tête, D'après (Marin 1997)

Après avoir évoqué les principes et la mise en œuvre du calcul des champs et des potentiels à la surface de la tête, nous allons maintenant nous intéresser à l'estimation des sources de l'EEG et de la MEG à partir d'un jeu de données, sujet central de ce travail de thèse. Nous terminerons cette introduction par un rappel des principales approches utilisées jusqu'ici dans ce domaine. Nous ferons une critique détaillée des principes qui sous-tendent ces méthodes, aussi bien pour les modèles de sources impliqués que pour les méthodes numériques utilisées. Nous présenterons alors nos motivations relatives au développement d'une nouvelle approche ainsi que les éléments de théorie du signal et des images qui lui sont associées.

4. Le problème de l'estimation des sources des champs magnétiques et des potentiels électriques cérébraux

4.1 Introduction et limitations de principes

L'EEG et la MEG possèdent une excellente résolution temporelle pour l'observation des phénomènes électrophysiologiques sous-jacents. La question se pose alors de savoir s'il est possible d'estimer la répartition spatio-temporelle des activations cérébrales par la simple acquisition de séquences de champs magnétiques et de potentiels électriques sur le scalp.

Des modèles de conduction des courants volumiques et de formation des champs sont accessibles (voir section précédente), il est donc possible de faire le calcul *direct* qui consiste à quantifier la contribution d'une ou de plusieurs sources aux mesures. Se pose alors le problème *inverse*, c'est-à-dire : peut-on estimer la position des sources des champs et des potentiels en surface, étant donné un modèle physique de la conduction des courants ?

On parle alors respectivement de *problème direct* et de *problème inverse*.

Dès lors, il existe une distinction fondamentale entre les deux problèmes. Le problème direct possède toujours une seule et unique solution, pour une répartition donnée de sources (dipolaires ou non). A l'« inverse », le problème inverse ne possède pas de solution unique.

En effet, nous avons déjà abordé les problèmes de sensibilité des mesures de champs magnétiques en fonction de la profondeur, et de l'orientation des sources. Ainsi, des distributions dipolaires radiales dans un modèle sphérique de tête ne contribue pas au champ magnétique extérieur. C'est la solution au problème direct. Mais alors, comment être sûr que des sources radiales ne sont pas présentes lorsque l'on doit procéder à la résolution d'un problème inverse ? C'est impossible. De même, des boucles de courants ne présentent pas de variation de potentiel à la surface du conducteur. Ces résultats sont connus depuis la moitié du XIX^{ème} siècle avec les travaux d'Helmholtz. Même si nous disposions d'un nombre infini de capteurs sur toute la tête, ce dilemme ne trouverait pas de solution.

Alors pourquoi persévérer ? Nous pouvons évoquer quelques arguments favorables dans un modèle de sources dipolaires :

- une grande partie du cortex (plus de 60%) est enfouie dans des sillons. Les sources dipolaires associées à ces structures sont essentiellement tangentielles ce qui est favorable à une observation MEG ;
- l'EEG n'est pas particulièrement sensible à une direction donnée de sources ;
- la tête n'est pas sphérique. Si un modèle de tête à géométrie réaliste est utilisé, il n'y a plus de source exactement radiale. Il faudra alors parler de modulations plus douces de la sensibilité des capteurs MEG en fonction de l'orientation des sources (voir Chapitre 3).

Ces considérations sont basées sur un modèle de source dipolaire. Ce dernier est certainement limitatif mais permet une description discrète de phénomènes pouvant s'étendre à la surface du cortex (voir ci-dessous & Chapitre 2). Enfin, même si le modèle de source perpendiculaire à la surface corticale peut être discuté (notamment par l'intervention d'interneurones corticaux orientés parallèlement à la surface du cortex), il n'est sans doute pas définitif et constitue une base de modélisation d'un grand intérêt (voir également Chapitre 2).

Finalement, il apparaît que la MEG et l'EEG possèdent des sensibilités complémentaires qui devraient nous inciter à les combiner dans un seul et même jeu de données. Nous détaillerons cette approche au Chapitre 3.

4.2 Le problème inverse en MEEG : bases théoriques et terminologie

Une grandeur fondamentale : le “lead-field”

Les expressions intégrales du champ magnétique B et du potentiel V à l’extérieur du volume conducteur s’écrivent :

$$\begin{cases} B(r) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \frac{J(r') \times R}{R^3} dv' \\ \nabla \cdot (\sigma \nabla \cdot V) = \nabla \cdot J^p \end{cases} \quad (1)$$

Nous utiliserons les notations suivantes (adaptées de (Hämäläinen *et al.* 1993)) :

- r est le point de mesure à l’extérieur du volume conducteur,
- La notation ‘ se réfère aux quantités à l’intérieur du volume conducteur,
- J est la densité de courant globale issue de l’activité neuronale,
- J^p est la densité de courant primaire (voir plus haut),
- Enfin , on note $R = (r - r')$.

La densité totale de courant J est la somme des courants primaires et des courant volumiques (ou ohmiques) qui provoquent les chutes de potentiels à l’origine de l’EEG :

$$J(r) = J^p(r) - \sigma(r) \nabla \cdot V(r) \quad (2)$$

où $\sigma(r)$ est le tenseur des conductivités.

Le couplage entre V et B est alors évident. Il disparaît dans le cas particulier d’une géométrie sphérique (Sarvas 1987). Dans tous les cas, B et V , mesurés en certains points de la surface extérieure du volume conducteur, dépendent linéairement des courants primaires selon les relations suivantes :

$$\begin{cases} b_i = \int \lambda_i^B(r') \cdot J^p(r') dv' \\ v_i = \int \lambda_i^V(r') \cdot J^p(r') dv' \end{cases} \quad (3)$$

λ_i^B (resp. λ_i^V) représente la sensibilité du magnétomètre (resp. électrode) i vis-à-vis de la distribution de courant sous-jacente. Chaque capteur possède donc un certain « *lead field* », (littéralement *champ de sensibilité* du capteur) qui dépend de sa position, de sa nature (gradiomètre axial ou planaire, dimensions), de la géométrie de la tête ainsi que de la répartition des conductivités des tissus et de la direction des sources considérées.

Il est à noter que b_i et v_i dépendent linéairement de l’amplitude des courant primaires et sont non linéaires en leurs orientations et positions.

Paramètres à estimer & terminologie propre à la MEEG

Etant donné un jeu de champs magnétiques et/ou de potentiels électriques enregistrés sur un certain laps de temps, résoudre le problème inverse dans un modèle de source dipolaire consiste à estimer la position, l'orientation et les variations d'amplitude au cours du temps de chacune des sources. Il faut donc estimer 6 paramètres pour chaque source à un instant donné¹⁷.

Dans certains modèles de source appelés abusivement *(multi)dipolaires*, il s'agit d'abord d'estimer a priori le nombre de sources actives. Puis, si l'estimation a lieu à un seul instant, on parlera d'ajustement¹⁸ instantané des paramètres. Une succession d'ajustements instantanés sur une fenêtre temporelle d'intérêt est qualifiée d'ajustement de dipôles mobiles (« *moving dipole fit* »). Cette approche est la plus classique et regroupe les premiers algorithmes de dipôles de courant équivalent (« *equivalent current dipole* », voir ci-dessous).

Des développements plus récents sur lesquels nous reviendrons, procèdent à l'estimation des paramètres d'orientation et d'amplitude sur une fenêtre de temps. Les sources sont alors fixes mais peuvent voir leur orientation changer au cours du temps. Il s'agit ici d'un ajustement spatio-temporel des paramètres (« *Spatio-temporal dipole fit* »).

Encore plus récemment sont apparus des modèles dits de *sources distribuées*. Il s'agit de contraindre les positions et les orientations des sources dans le volume cérébral ou sur la surface corticale. L'estimation linéaire des amplitudes fait alors appel aux techniques classiques de reconstruction d'images. Nous utilisons ce type de modèles que nous introduisons dans la section suivante (voir également les Chapitres 1 & 2).

Dans ce cadre, la discrétisation de (3) sur un nombre fini N de sources distribuées dans le volume cérébral, à orientations fixées, et sur un nombre fini M de capteurs nous permet d'écrire¹⁹ :

$$\begin{cases} \mathbf{B} = \mathbf{G}_B \mathbf{J} \\ \mathbf{V} = \mathbf{G}_V \mathbf{J} \end{cases} \quad (4)$$

où $\mathbf{B}$ (resp. $\mathbf{V}$) regroupe les M mesures sur les M capteurs, $\mathbf{J}$ rassemble les N amplitudes des sources, $\mathbf{G}_B$ (resp. $\mathbf{G}_V$) est une matrice de gain dont les colonnes sont les lead fields des N sources primaires discrétisés sur les M capteurs. Une nouvelle interprétation des lead field revient à les considérer comme les réponses unitaires du réseau de capteur à chaque source primaire. L'estimation des sources fait donc appel ici à la résolution de ce système linéaire (en pratique bruité) (voir section suivante).

¹⁷ 3 pour la position, 2 pour l'orientation, 1 pour l'amplitude.

¹⁸ Nous éviterons d'employer dans cette introduction le terme anglo-saxon « *fit* », que l'on retrouvera bien souvent dans les autres chapitres de ce manuscrit.

¹⁹ Nous supposons pour des raisons de clarté dans l'écriture que les mesures ne sont pas bruitées (voir la section suivante pour davantage de détails, ainsi que le Chapitre 1)

Bases théoriques du problème inverse : une approche probabiliste

L'estimation des paramètres des sources est basée sur des données incomplètes et bruitées. Nous allons préciser les bases de cette estimation à travers une optique probabiliste dans laquelle toutes les méthodes que nous allons décrire trouveront un cadre naturel (Tarantola 1987).

Supposons que les paramètres à estimer s'écrivent dans un vecteur $\mathbf{x}$, dont la densité de probabilité a priori est $p(\mathbf{x})$. Les mesures sont contenues dans un vecteur $\mathbf{m}_{obs}$, de densité de probabilité a priori $p(\mathbf{m}_{obs})$. Le modèle de formation des données possède également une écriture probabiliste sous la forme de la vraisemblance des données $\mathbf{m}_{obs}$ étant donné : les paramètres $\mathbf{x}$: $p(\mathbf{m}_{obs}|\mathbf{x})$. Ce qui nous intéresse ici est d'avoir accès à une estimation des paramètres inconnus en accord avec les données de l'expérience (littéralement *a posteriori*). L'écriture de la densité de probabilité a posteriori de $\mathbf{x}$ donne, en accord avec la loi de Bayes, une vision de l'expérience qui englobe les caractéristiques du modèle, des perturbations et des paramètres à estimer:

$$p(\mathbf{x}|\mathbf{m}_{obs}) = \frac{p(\mathbf{m}_{obs}|\mathbf{x})p(\mathbf{x})}{p(\mathbf{m}_{obs})} \quad (5)$$

Les perturbations ont une nature statistique décrite dans $p(\mathbf{m}_{obs}|\mathbf{x})$. Ainsi, dans un modèle de perturbations additives : $\mathbf{m}_{obs} = \mathbf{m} + \boldsymbol{\eta}$, où $\mathbf{m}$ contient les solutions du problème direct pour des paramètres $\mathbf{x}$ ($\mathbf{m} = \boldsymbol{\psi}(\mathbf{x})$) et $\boldsymbol{\eta}$ est un vecteur de composantes de bruit. On a donc : $p(\mathbf{m}_{obs}|\mathbf{x}) = p(\boldsymbol{\eta})$.

Dans une distribution normale de bruit (qui est un modèle classique des activités de fond cérébrales), la densité de probabilité de $\boldsymbol{\eta}$ est entièrement déterminée par sa matrice de variance-covariance $\Sigma = E(\boldsymbol{\eta}\boldsymbol{\eta}')$ et sa moyenne supposée nulle en MEEG. t correspond à la transposée matricielle.

On a donc :

$$p(\boldsymbol{\eta}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot \det(\Sigma)^{\frac{1}{2}}} \exp\left\{-\frac{1}{2}\boldsymbol{\eta}'\Sigma^{-1}\boldsymbol{\eta}\right\} \quad (6)$$

soit au final :

$$p(\mathbf{m}_{obs}|\mathbf{x}) \propto \exp\left\{-\frac{1}{2}\{(\mathbf{m}_{obs} - \mathbf{g}(\mathbf{x}))'\Sigma^{-1}(\mathbf{m}_{obs} - \mathbf{g}(\mathbf{x}))\}\right\} \quad (7)$$

Les mesures étant supposées distribuées de manière uniforme, et si nous supposons également que les paramètres sont eux-mêmes distribués a priori uniformément, la maximisation de la densité de probabilité a posteriori revient à une estimation au sens de la vraisemblance maximale. Dans le contexte de perturbations gaussiennes, cet estimateur correspond à la minimisation au sens des moindres carrés pondérés²⁰ selon l'expression suivante :

²⁰ Voir ci-dessous davantage de détails et d'exemples concernant les algorithmes utilisés.

$$\mathcal{E}(\mathbf{x}) = (\mathbf{m}_{obs} - g(\mathbf{x}))' \Sigma^{-1} (\mathbf{m}_{obs} - g(\mathbf{x})) \quad (8)$$

Dans le cas d'un modèle de sources distribuées, l'opérateur $g(\cdot)$ est linéaire. L'estimation au sens de la vraisemblance minimale correspond alors à l'estimateur linéaire non biaisé à variance minimale (théorème de Gauss-Markov).

L'introduction d'a priori plus spécifiques (i.e. non uniformes) sur $\mathbf{x}$ fait intervenir une estimation au sens du maximum a posteriori qui donne une signification statistique aux techniques de régularisation que nous allons présenter dans la section suivante.

4.3 Principales méthodes d'estimation

4.3.1 Méthodes (multi)dipolaires

On distingue deux classes de paramètres :

- paramètres à dépendance linéaire : amplitude des sources ;
- paramètres à dépendance non-linéaire : position & orientation.

Notons que l'orientation peut être intégrée dans une estimation linéaire en supposant que le dipôle peut s'exprimer dans une base orthogonale constituée d'un trièdre de sources dont les orientations sont fixées. L'orientation et l'amplitude du dipôle résultant sont issues de la combinaison des estimations linéaires des amplitudes des dipôles de la base. Ce type d'estimation permet la détermination de dipôles dont l'orientation varie au cours du temps (dipôles *tournants*) (Sherg & von Cramon 1986). L'hypothèse sous-jacente est que l'activation se déplace le long d'une circonvolution, ce qui entraîne des changements d'orientation significatifs alors que la position est considérée comme pratiquement constante. La détermination du nombre de paramètres inconnus dépend du nombre de données disponibles. Ainsi, si nous disposons de N capteurs, le nombre de sources pouvant être déterminées est au maximum de $N/6$. L'introduction de contraintes de symétrie par exemple entre deux dipôles permet de diminuer le nombre de degrés de liberté utilisés.

Les premières méthodes dipolaires (apparues d'abord en EEG) furent basées sur des considérations topographiques de la distribution des potentiels. Les paramètres de la source étaient estimés qualitativement grâce à des considérations générales sur la biophysique de l'EEG (qui sont encore très utilisés aujourd'hui en clinique ou en neurosciences cognitives, voir Chapitre 6) (voir par exemple (Brazier 1949)).

Les premières estimations quantitatives ne virent le jour qu'avec la mise à disposition toujours plus aisée de moyens de calcul. Les bases théoriques ont été jetées par Schneider, par la mise en œuvre d'algorithmes itératifs de minimisation de la puissance (ou variance) résiduelle contenue dans la différence entre les données et les potentiels calculés avec le modèle de source estimé (Schneider 1972). De nombreuses études ont alors été menées,

notamment afin d'estimer les paramètres de plusieurs sources (Kavanagh *et al.* 1978). L'estimation des sources de la MEG a également bénéficié de développements très semblables (voir (Williamson & Kaufman 1981) pour une référence devenue célèbre).

Les algorithmes utilisés maximisent la vraisemblance au sens des moindres carrés (8). L'estimation est non linéaire et les algorithmes les plus utilisés dérivent des techniques de gradient (Press *et al.* 1988), des procédures itératives de Levenberg-Marquardt (Marquardt 1963), de Simplex (Huang *et al.* 1998), ou de recuit simulé (Haneishi *et al.* 1994)), (voir (Koles 1998) pour une revue récente des méthodes utilisées dans ce cadre).

La prise en compte d'informations statistiques a priori dans l'estimation des paramètres permet de construire des estimateurs du maximum a posteriori (voir (5)). Ces informations sont souvent considérées comme des contraintes qui vont venir compléter une fonction de coût à minimiser (cf. (8)) pour réduire la dimension de l'espace de recherche des paramètres. Cette interprétation, satisfaisante du point de vue intuitif, devra être présentée avec davantage de rigueur lorsque nous aborderons les estimateurs de sources distribuées et les techniques de régularisation.

L'algorithme précurseur dans cette voie est BESA (Brain Electric Source Analysis) (Scherg & von Cramon 1986). Nous le présenterons plus en détail au Chapitre 6. Cette méthode peut prendre en compte des contraintes de nature spatio-temporelle via la construction de fonctions de coût qui pondèrent le critère des moindres carrés avec des critères de variance minimale de la course temporelle des sources sur une fenêtre d'analyse.

C'est la prise en compte de cette dimension temporelle qui fait la grande originalité de BESA. D'après ses auteurs, le traitement conjoint de plusieurs échantillons temporels successifs dans un estimateur commun des paramètres des sources permet d'augmenter le nombre de données disponibles, pour le même nombre de paramètres inconnus. Ceci est bien sûr le cas si des contraintes temporelles sont introduites explicitement dans le critère. Signalons enfin des travaux similaires avec une algorithmie à base de recuit simulé (Khosla *et al.* 1997).

Limites des modèles (multi)dipolaires

Comme nous l'avons vu, les méthodes (multi)dipolaires font appel au choix a priori du nombre de sources actives. Ce choix est arbitraire et ne peut être guidé que par des considérations relatives à la valeur du critère à minimiser (voir le Chapitre 5 pour une critique du critère de variance résiduelle minimale), ou qualitative (comparaison visuelle des topographies des mesures à la surface de la tête versus celles issues du modèle, ou des a priori liés à l'expérience en cours, etc.).

De plus, les modèles à dipôles uniques ou multiples ne peuvent rendre compte qu'imparfaitement de la distribution des activations électrophysiologiques sur les circonvolutions corticales (voir une étude d'évaluation dans (Miltner *et al.* 1994) et des

critiques de principe dans (Alarcon *et al.* 1994)). A court terme, il est vraisemblable que des développements permettront de contraindre la position des dipôles sur la surface corticale. Enfin, le calcul des *lead-fields* (donc de $g(\mathbf{x})$) est très rapide dans un modèle de tête sphérique mais plus fastidieux pour des minimisations récursives (avec un nombre important d'itérations) dans une géométrie réaliste (voir cependant quelques réalisations dans (Roth *et al.* 1997)).

4.3.2 Approche hybride : méthodes adaptées de MUSIC

Introduction

Les méthodes d'estimation non linéaires (multi)dipolaires mettent en œuvre une optimisation dans une description continue de l'espace des sources. Les méthodes de classification de sources dérivées de MUSIC²¹ opèrent à partir de la discrétisation de cet espace selon une grille 3D dont chaque voxel correspond à une position de source potentielle. L'hypothèse principale de MUSIC repose sur un nombre de sources (r) inférieur au nombre de capteurs (N), et n'est pas adaptée à la description de sources étendues. Néanmoins, elle repose sur une description discrète de l'espace des sources, prédistribuées a priori dans tout le volume intérieur de la tête.

En ce sens, nous l'avons qualifiée d'approche *hybride* parmi les méthodes utilisant un espace de sources à description continue et celles basées sur une estimation linéaire des amplitudes de sources distribuées a priori.

Nous allons détailler quelques aspects de ces méthodes, qui malgré certaines limitations fondamentales, proposent une approche véritablement spatio-temporelle de l'estimation des sources.

Principe

La méthode MUSIC peut être décrite simplement dans un cadre géométrique. D'abord, elle effectue une décomposition de l'espace des données en un sous-espace *signal* et un sous-espace *bruit*. Puis, l'espace des sources est parcouru séquentiellement et la projection sur le sous-espace signal (ou le sous-espace bruit) de chaque sous-matrice de gain en chaque position est évaluée. Précisons qu'en chaque point de la grille discrète est disposé un trièdre de dipôles perpendiculaires. Les r points de la grille présentant les meilleures projections sur le sous-espace signal sont alors retenus comme positions des sources. Après formation de la matrice de gain de ce sous-espace source, les amplitudes des sources sont alors issues de la résolution du système linéaire (4) (voir ci-dessous, et notamment le Chapitre 2).

²¹ Multiple Signal Classification.

Cette méthode a été adaptée à l'estimation des sources de la MEG par John Mosher et ses collaborateurs et présentait une alternative intéressante aux estimations dipolaires plus classiques (Mosher *et al.* 1992).

Dans une étude plus récente, Mosher et Leahy proposent un cadre géométrique général aux méthodes de décomposition en introduisant la notion de mesure de corrélation entre sous-espaces (« *subspace correlations* ») (Mosher & Leahy 1997), (Mosher & Leahy 1998).

Ainsi, les méthodes de sous-espace sélectionnent (soit en une passe, soit en plusieurs passes successives) les positions de l'espace initial dont le sous-espace de gain associé présente la meilleure corrélation avec le sous-espace signal.

Formalisation

La principale limitation des méthodes de classification vient de la définition d'un sous-espace signal et du sous-espace bruit associé. Cette décision est prise après examen des valeurs singulières de la matrice des données $\mathbf{D} \in \mathbb{R}^{M \times n}$, où n représente le nombre d'échantillons temporels.

Dans le modèle général où :

$$\mathbf{D}(t) = \mathbf{G}(\theta)\mathbf{J}(t) + \mathbf{b}(t) \quad (9)$$

θ représente les paramètres de position des sources, $\mathbf{J}$ la matrice de leurs amplitudes au cours du temps, et $\mathbf{b}$ une matrice de perturbation.

Après blanchiment des perturbations à distribution gaussienne originales, $\mathbf{b}(t)$ est centré et a pour covariance $E(\mathbf{b}(t)\mathbf{b}'(t)) = \sigma_b^2 \mathbf{I}$.

En supposant les données $\mathbf{D}(t)$ non corrélées avec le bruit $\mathbf{b}(t)$ et un rapport signal à bruit (RSB) suffisant, il est possible en pratique de décomposer la matrice d'autocorrélation des données $\mathbf{R} = E(\mathbf{D}(t)\mathbf{D}'(t))$ sous la forme :

$$\begin{aligned} \mathbf{R} &= \Phi \Lambda \Phi' \\ &= [\Phi_s \quad \Phi_b] \begin{bmatrix} \Lambda_s & \\ & \Lambda_b \end{bmatrix} [\Phi_s \quad \Phi_b]' \end{aligned} \quad (10)$$

où Λ_s rassemble les r plus grandes valeurs singulières rangées par ordre décroissant et $\Lambda_b = \sigma^2 \mathbf{I}$, ($\mathbf{I} \in \mathbb{R}^{(M-r) \times (M-r)}$).

L'algorithme original de MUSIC procède à un parcours de l'espace source original. En chaque point i on peut définir une matrice de gain $\mathbf{G}_i$ associée. Après décomposition en valeur singulière²² de cette dernière ($\mathbf{G}_i = \mathbf{U}_{G_i} \Lambda_{G_i} \mathbf{V}_{G_i}'$), les r principaux vecteurs propres à gauche ($\mathbf{U}_{G_i}'$) sont projetés sur le sous-espace signal²³.

MUSIC sélectionne alors les r plus grandes valeurs de :

²² SVD : Singular Value Decomposition (voir par exemple (Golub & van Loan 1984)).

²³ La version originale de (Mosher *et al.* 1992) propose une projection sur le sous-espace bruit. Cependant, il est équivalent et plus général (suite aux développements récents de la méthode) de projeter sur le sous-espace signal (Mosher & Leahy 1998).

$$\lambda_{\max} \left\{ U_{G_i}^r{}' \Phi_s \Phi_s' U_{G_i}^r \right\} \quad (11)$$

où $\lambda_{\max}\{\mathbf{A}\}$ représente la plus grande valeur propre de la matrice $\mathbf{A}$.

Ce formalisme n'est en fait qu'un moyen de sélectionner les r pics de la métrique basée sur la corrélation entre sous-espaces:

$$\text{corr}(g(\theta), \Phi_s) = \frac{g'(\theta) \Phi_s \Phi_s' g(\theta)}{\|g(\theta)\|^2} \quad (12)$$

où $g(\theta)$ représente un vecteur de gain de l'espace source initial.

Limitations pratiques

La version originale de MUSIC présente une difficulté qui en pratique se révèle être majeure. Il s'agit de déterminer la dimension du sous-espace signal suite à l'inspection des valeurs singulières de la matrice d'autocorrélation des données. Cette matrice ne peut être qu'estimée sur un nombre fini d'échantillons. En pratique on utilisera :

$$\hat{\mathbf{R}} = \frac{1}{n} \mathbf{D} \mathbf{D}' \quad (13)$$

Cette estimation est d'autant plus mauvaise que le nombre d'échantillons est faible et repose sur une hypothèse forte de stationnarité des signaux. De plus, la démarcation entre un sous-espace signal et un sous-espace bruit sera d'autant plus nette que le RSB sera favorable. Nous reviendrons sur ces points importants à la fin de cette section.

A l'origine, la principale difficulté pratique à l'utilisation de MUSIC sur des signaux MEG (mais aussi EEG), provenait de l'identification de pics clairs et bien marqués dans la quantification des corrélations entre sous-espaces. Ainsi, dans une grille fine du volume cérébral, les sources à proximité de la position présentant la meilleure corrélation avec les données, présentent également une très bonne corrélation avec le sous-espace signal. On ne peut pas identifier de véritables pics, mais plutôt des distributions lobaires qui parfois se superposent (dans le cas de deux sources proches).

Il est donc apparu la nécessité de développer une approche récursive pour identifier de manière plus sélective les contributions significatives au sous-espace signal.

Développements récents

Sans entrer dans des détails trop formels, les nouvelles approches de MUSIC proposent des applications récursives de l'algorithme original ou modifié. En effet, il s'agit alors de classer séquentiellement les diverses contributions au sous-espace signal.

L'algorithme R-MUSIC (*Recursive MUSIC*, (Mosher & Leahy 1997)) sélectionne à chaque passe la source qui contribue le plus aux données. Puis, cette source est ajoutée au sous-espace source dont la dimension augmente avec les itérations. Cette méthode ne représente qu'une variation minimale de la stratégie originale.

Suite à des travaux récents dans le traitement d'antenne à base de MUSIC, Mosher et Leahy proposent une évolution sensible de R-MUSIC vers RAP-MUSIC (*Recursively applied and projected MUSIC*) (Mosher & Leahy 1998).

Comme son nom l'indique, l'idée principale consiste toujours à appliquer de manière récursive MUSIC, mais à chaque itération, le sous-espace signal se trouve projeté sur le sous-espace orthogonal au sous-espace de gain de la source identifiée à l'étape précédente. Cette stratégie permet de rechercher la contribution de la source suivante dans un sous-espace signal dépouillé des contributions des sources précédentes.

Limitations fondamentales

Comme nous l'avons évoqué plus haut, ces méthodes sont basées sur l'hypothèse de stationnarité des sources sous-jacentes. Il est clair hélas que cette hypothèse n'est pas vérifiée pour l'activité électrophysiologique, notamment sur des fenêtres d'observation de plusieurs centaines de millisecondes. La sélection d'intervalles de temps a priori, où les mesures semblent temporairement stabilisées sous-entend l'utilisation d'un nombre d'échantillons temporels plus faible, ce qui va nuire à une estimation correcte de la matrice d'autocorrélation des données.

A nouveau, ces méthodes ne peuvent s'appliquer que sur des mesures moyennées sur un grand nombre d'essais pour pouvoir bénéficier d'un RSB favorable. Dans le cas contraire, une limitation supplémentaire apparaît clairement : comment qualifier de bruit une activité de fond possédant les mêmes caractéristiques que le signal *évoqué* par le stimulus et d'amplitude au moins égale ?

Ces limitations ne sont pas toutes évidemment propres à MUSIC et à ses extensions, et nous aurons l'occasion de les évoquer tout au long de ce manuscrit.

Nous poursuivons maintenant cette revue avec l'estimation des paramètres de modèles de sources distribuées.

4.3.3 Méthodes utilisant des modèles de sources distribuées

Introduction

Les premiers travaux concernant les modèles de sources distribuées ont été motivés par la volonté de trouver une alternative au modèle dipolaire.

Suite à de premières tentatives pour tenter de modéliser des distributions d'activité dans le volume de la tête (Hämäläinen & Ilmoniemi 1984), quelques équipes ont décidé de donner une modélisation véritablement continue aux sources de courant primaires. Ces premières études se développèrent d'abord dans la base de décomposition spatiale de Fourier (Dallas 1985). Devant la nécessité d'introduire des contraintes pour guider la résolution du problème inverse, l'équipe de Clarke à Southampton a proposé un cadre théorique à

l'estimation de distributions continues de sources avec des contraintes d'entropie maximale (Clarke & Janday 1989). L'évolution naturelle vers des méthodes d'estimation de nature probabiliste a élargi la conception de modèle de sources distribuées (Clarke 1990, Rice 1990, Ioannides & Bolton 1990), pour revenir ensuite vers une description discrète de modèles distribués sur des grilles volumiques 3D (Ioannides *et al.* 1993). Ces travaux, inspirés des techniques de tomographie, auront une influence majeure sur les développements les plus récents que nous allons évoquer maintenant.

Revue sélective de quelques approches utilisées

Les méthodes utilisant aujourd'hui des modèles de sources distribuées se sont inspirées des travaux de restauration et de reconstruction d'image issus de la théorie du signal et des images. Avant d'aborder au paragraphe suivant les concepts fondamentaux de ces techniques, nous allons présenter succinctement²⁴ quelques-unes des études les plus originales.

Définition du modèle et unicité de l'estimation : quelques confusions à éviter

A la suite des travaux de Ioannides, Pascual-Marqui et ses collaborateurs ont proposé une méthode, elle aussi inspirée des techniques de tomographie, appelée LORETA (Low Resolution Electrical Tomography) (Pascual-Marqui *et al.* 1994).

LORETA propose une estimation véritablement en 3 dimensions de l'activité électrique. Les sources sont réparties en trièdres aux nœuds d'une grille volumique.

Nous pensons que les discussions très intenses voire vives qui ont vu le jour à l'époque dans la communauté, et qui nous paraissent aujourd'hui bien démesurées, ont été déclenchées par le fait que les auteurs proposaient pour la première fois l'introduction d'a priori explicites dans le modèle de sources. En effet, l'idée que l'estimation des sources doit tenir compte explicitement d'a priori ou de contraintes n'est apparue véritablement claire à la communauté MEEG que très tardivement, alors qu'elle était déjà acceptée depuis bien longtemps dans le domaine de la restauration d'images.

L'obsession des chercheurs semblait alors la recherche d'une solution unique au problème de l'estimation des amplitudes dans un modèle distribué, ce qui apparaissait à l'époque comme bien plus problématique que dans un modèle dipolaire.

Comme nous le verrons plus loin, l'estimation linéaire des amplitudes au sens des moindres carrés possède en ce sens seulement une solution unique. Cette unicité a été présentée comme la justification de l'emploi d'un modèle de sources distribuées. Ceci a contribué à la confusion entre la solution du problème (qui n'est fondamentalement pas unique), et une solution parmi d'autres, qui est unique au sens d'un certain critère. Les estimateurs de norme minimale (voir plus loin) ont été les premiers utilisés dans ce cadre (Okada 1990), (Wang 1993).

²⁴ La plupart de ces méthodes seront décrites en détail dans les chapitres suivants de ce manuscrit.

Les discussions autour de LORETA ont été alimentées par cette confusion mais aussi par le modèle de sources utilisé comme contrainte. Cette dernière est basée sur la recherche de la distribution d'amplitudes qui minimise la norme de son laplacien (pondéré) (voir une critique de l'algorithme lui-même au Chapitre 2). En d'autres termes, LORETA recherche une distribution d'amplitude la plus douce possible en accord avec la contrainte de laplacien. Nous reviendrons plus loin sur les critiques d'un tel modèle.

Contraindre les sources sur la surface corticale

LORETA n'a pas apporté de véritable changement formel dans la manière d'aborder le problème. Comme nous le verrons, les estimateurs linéaires construits à base de pseudo-inverse ne peuvent que proposer une solution dont les propriétés spectrales spatiales restent limitées au domaine des basses fréquences. Ces propriétés sont très vite apparues comme incompatibles avec une identification fine des structures anatomiques impliquées.

Une nouvelle approche consiste alors à restreindre la reconstruction à des surfaces 3D réparties sur certaines aires de la surface corticale (voir les premiers modèles proposés dans (Kaufman *et al.* 1991) mais sans reconstruction). Le modèle géométrique de la répartition des sources gagnait en réalisme, mais les performances des estimateurs pouvaient encore être améliorées (Wang *et al.* 1993).

Distribution réaliste des sources et dimension temporelle

Les estimateurs linéaires ne pouvaient préserver les composantes spectrales de plus haute fréquence, et de plus ne prenaient pas en compte alors la dimension temporelle des signaux disponibles.

Les premières études allant dans ce sens travaillèrent à une métrique très semblable à celle utilisée par MUSIC, à partir de la matrice d'autocorrélation du signal. Ainsi nous évoquerons au Chapitre 2 l'étude de Greenblatt qui proposa une extension de MUSIC pour l'estimation linéaire des amplitudes des sources du modèle distribué (Greenblatt 1993).

Une approche similaire a été utilisée dans (Dale & Sereno 1993), un article qui fit date à plus d'un titre. Ce travail illustre à merveille l'aboutissement d'une collaboration fructueuse entre un spécialiste des neurosciences (Martin Sereno) et un physicien (Anders Dale). Le modèle physiologique de la distribution des dipôles perpendiculaires à la surface corticale y a été exploité après segmentation du cortex à partir d'images IRM. Si l'estimation des sources reste linéaire, cette étude présenta plusieurs points très originaux comme : le développement de la surface corticale par transformations élastiques pour une meilleure visualisation des gyri et des sillons ; la combinaison des signaux MEG et EEG dans un même problème inverse (cf. Chapitre 3).

Cette étude marqua un pas supplémentaire vers l'intégration explicite d'informations plus sophistiquées dans les modèles de sources distribués.

Au-delà du modèle à norme L2 minimale

Les limitations propres aux estimateurs linéaires motivèrent davantage d'études en faveur des modèles de sources intégrant des a priori globaux non quadratiques dans le contexte général de la régularisation avec a priori de norme minimale (voir paragraphe suivant). Nous citerons notamment les études publiées dans (Matsuura & Okabe 1995), (Wagner *et al.* 1996) et (Matsuura & Okabe 1997).

Une autre approche consiste à estimer l'amplitude des sources distribuées selon un schéma itératif multirésolution. Des études sur lesquelles nous reviendrons (Chapitre 5), utilisent des procédures récursives, mettant en œuvre des estimateurs linéaires à chaque étape (Gorodnitsky *et al.* 1995), (Srebo 1996) & (Valdes-Sosa *et al.* 1996a).

Modèles temporels

Nous avons principalement cité des modèles de sources construits à partir de considérations essentiellement spatiales. Les quantités à estimer étaient les amplitudes des dipôles répartis dans l'espace. D'autres approches ont utilisé des modèles temporels ou fréquentiels. Ainsi on trouve dans (Tesche *et al.* 1995) une première approche permettant d'identifier dans le signal MEG des composantes temporelles pouvant être attribuées à certaines aires du cortex sélectionnées a priori. Cependant, cette méthode ne permet pas d'estimer réellement les positions des aires activées au cours de l'expérience.

Des études dans le domaine de Fourier ont également été proposées mais supposent la stationnarité du signal MEG (Lütkenhöner 1992), (Casanova *et al.* 1996). Il en est de même pour l'introduction de modèles autorégressifs qui ne semblent véritablement adaptés qu'à l'identification des générateurs des activités périodiques de l'EEG et de la MEG (appelés *rythmes*) (Valdes-Sosa 1996b).

Comment aller plus loin ?

Ce qui reste marquant à la lecture de ces études est le caractère global des a priori ou des contraintes introduites. Comment tenir compte des connaissances physiologiques que nous possédons, pour aller au-delà de la simple contrainte des dipôles perpendiculaires à la surface du cortex ?

Nous avons vu que la cytoarchitecture du cortex ne révèle pas en général de zones aux frontières bien marquées et surtout avec de fortes spécificités fonctionnelles. Cependant, l'exploitation de la structure même de l'anatomie corticale pour son intégration dans des modèles plus complets n'a pas été véritablement exploitée.

Ainsi, sans même faire correspondre structure et fonction, il apparaît cependant une organisation particulière dans les circonvolutions mêmes du cortex. Les études de Welker montrent par exemple des interconnexions préférentielles de gyrus à gyrus, plutôt que d'un gyrus au sillon adjacent. Même les connexions interhémisphériques sont prédominantes de gyrus à gyrus. L'arborisation dendritique, la vascularisation, la lamination corticale sont bien

plus développées sur les convexités gyrales que sur les bords ou dans le fond d'un sillon. (Welker 1990).

Cette architecture spécifique se trouve également confirmée par des organisations fonctionnelles. Ainsi, il apparaît par exemple que dans l'aire sensorielle primaire de la main, les gyri seraient associés à la face ventrale, et les sillons à la face dorsale de la main (dont le rôle fonctionnel est moins important) (Wong 1998).

Bien évidemment, cette conception est sans doute très simpliste et est susceptible d'être aussi contestable que les schémas fonctionnels de la cytoarchitecture. Mais elle pose la question de la possibilité d'introduire des informations plus locales dans le modèle de sources associé à l'estimateur.

C'est cette idée qui a véritablement motivé et initié ce travail de thèse.

Nous allons maintenant rappeler dans le paragraphe suivant les aspects fondamentaux de la théorie de la régularisation, avec un accent particulier sur les modèles à champs de pixels qui permettent d'introduire ces contraintes plus locales.

5. Reconstruction d'images et régularisation : quelques aspects fondamentaux

5.1 Cadre général des problèmes inverses mal posés

Comme nous l'avons vu plus haut, la discrétisation des équations intégrales (1) permettent d'établir à chaque instant une relation linéaire entre les mesures $\mathbf{M}$ et les amplitudes des sources distribuées dans le volume cérébral $\mathbf{J}$. En présence d'un bruit additif, il s'agit alors de résoudre le système :

$$\mathbf{M} = \mathbf{G} \mathbf{J} + \mathbf{b} \quad (14)$$

Nous supposons, sans perdre notre point de vue assez général, le bruit additif comme blanc, gaussien et à composantes indépendantes (voir Chapitre 2).

La solution $\hat{\mathbf{J}}$ la plus évidente est celle qui va minimiser l'énergie des résidus entre $\mathbf{M}$ et $\mathbf{G}\hat{\mathbf{J}}$: c'est l'estimateur non biaisé, à norme minimale au sens des moindres carrés :

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{J}} &= (\mathbf{G}^t \mathbf{G})^{-1} \mathbf{G}^t \mathbf{M}, \text{ si } (\mathbf{G}^t \mathbf{G}) \text{ est inversible} \\ \hat{\mathbf{J}} &= \mathbf{G}^+ \mathbf{M}, \text{ sinon} \end{aligned} \quad (15)$$

$\mathbf{G}^+$ désigne la pseudo-inverse de $\mathbf{G}$ (Golub & van Loan 1983).

Nous avons vu que le problème inverse de l'estimation des sources du champ magnétique ou des potentiels électriques à la surface extérieure d'un volume conducteur n'admet pas de solution unique. Au sens de Hadamard, c'est un problème fondamentalement mal posé (voir Chapitre 2).

Mais qu'en est-il si malgré tout l'opérateur est de rang plein ? Prenons un exemple : deux sources proches possédant des directions opposées (de part et d'autre d'un sillon par exemple) possèdent des lead fields quasi-identiques en valeur absolue²⁵. Il en résulte que l'opérateur $\mathbf{G}'\mathbf{G}$ est certes de rang plein, mais qu'aux erreurs d'arrondi numérique près, il devient numériquement quasi-singulier.

Ces considérations physiques trouvent une traduction naturelle dans l'analyse spectrale des opérateurs algébriques. Ainsi dans notre cas, nous parlerons d'opérateur mal conditionné au sens où le spectre de ses valeurs singulières présente une forte disparité entre les valeurs singulières les plus grandes et les plus petites (Wilkinson & Reinsch 1971) (voir les chapitres 2 & 3 de ce manuscrit).

Le mauvais conditionnement de l'opérateur joue un rôle essentiel dans la sensibilité de la solution de (14) à de faibles perturbations sur les données. En ce sens, la solution ne dépendra pas continûment des données ce qui constitue un deuxième manquement aux conditions d'Hadamard. Les perturbations de hautes fréquences spatiales notamment, vont se trouver spectaculairement amplifiées dans l'estimée $\hat{\mathbf{J}}$, ce qui caractérise le comportement quasi-instable de la résolution non régularisée des systèmes linéaires perturbés à opérateur mal conditionné (Demoment 1989).

Ainsi, nous nous trouvons dans une situation qui pourrait sembler paradoxale a priori à plus d'un titre :

- Alors que des données MEEG idéales (i.e. non bruitées) sont pauvres en composantes spatiales de hautes fréquences, des perturbations à large bande se trouvent, elles, fortement amplifiées et prépondérantes dans l'estimation des sources ;
- En pensant augmenter la résolution de l'estimateur par l'utilisation d'une distribution de sources sur une grille plus fine, on augmente en fait les chances de se retrouver dans une situation où de nombreuses sources possèdent des réponses impulsionnelles similaires. L'opérateur associé $\mathbf{G}$ est alors quasi-singulier, donc mal conditionné.

Ce paradoxe se trouve résolu lorsque l'on considère que les valeurs singulières les plus faibles (et notamment dans une grille de sources très dense), associées à des composantes à fort caractère oscillatoire, vont mal traduire en surface les hautes fréquences spatiales de la répartition originale des sources. La procédure *inverse* explique alors le phénomène d'amplification de faibles perturbations (Demoment 1989).

²⁵ Nous touchons ici à la résolution spatiale intrinsèque aux principes du système de mesure. Elle dépend entre autres, du nombre de capteurs et de leur répartition à la surface de la tête. Il faut ainsi considérer les limites de Nyquist des fréquences spatiales associées à la physique de la MEG et de l'EEG. Certains auteurs prônent une inflation concernant le nombre de capteurs (256 électrodes par exemple), d'autres signalent qu'au-delà de 128 capteurs EEG, une discrétisation spatiale plus fine du scalp n'est pas justifiée (Yvert *et al.* 1997). Notons cependant que dans tous les cas, l'estimateur régularisé introduira le biais du modèle de source qui lui est associé.

5.2 Une approche mal adaptée : la SVD tronquée

Les premières méthodes d'estimation consistèrent à ôter les valeurs singulières les plus petites pour éliminer leur contribution néfaste à l'inversion. La décision du niveau de troncature dépend principalement de l'estimation préalable du niveau de bruit présent dans les données. Cette approche constitue une extension de l'inversion par pseudo-inverse déjà évoquée et l'estimateur est considéré comme celui minimisant l'écart quadratique avec les données sous contrainte de norme minimale (voir plus haut).

Des extensions ont été proposées pour introduire des contraintes pour conférant davantage de propriétés de douceur à l'estimateur. Les méthodes dérivent alors de techniques de résolution de systèmes sous-déterminés avec contraintes de semi-norme (Radhakrishna Rao & Kumar Mitra 1973). C'est dans ce cadre que la méthode LORETA a été proposée, avec l'utilisation abusive d'un opérateur pseudo-inverse destiné à la résolution d'un système vérifiant les conditions de compatibilité²⁶ (ce qui n'est pas le cas en présence de bruit).

D'un autre point de vue, la régularisation par SVD tronquée part du principe que l'opérateur limite fondamentalement la détection de composantes à large bande spectrale. Ceci est en contradiction avec la mise en œuvre de méthodes dites à « haute résolution » (Demoment 1989)²⁷.

Nous prolongeons maintenant cette discussion par la présentation d'un cadre très général à la plupart des autres techniques de régularisation.

5.3 Cadre général de régularisation : point de vue probabiliste

Nous allons retrouver ici le cadre probabiliste dans lequel nous avons évoqué plus haut les estimateurs au sens du maximum de vraisemblance. Ce cadre probabiliste Bayésien n'est qu'une approche possible du problème de la régularisation. Il offre cependant une vision naturelle et très générale selon laquelle les méthodes les plus récentes ont été développées. On pourra néanmoins trouver une présentation plus orthodoxe et très instructive dans (Press *et al.* 1988) par exemple.

La densité de probabilité a priori peut comme son nom l'indique, modéliser un ensemble de lois a priori qui traduisent les connaissances que l'on possède sur l'objet à estimer²⁸. Dans le cadre de perturbations à statistiques normales et indépendantes, il est possible de construire un estimateur du maximum a posteriori (MAP) de $\mathbf{J}$:

²⁶ *Consistency conditions.*

²⁷ Voir (Hansen 1994) pour la description de davantage de méthodes qui prolongent la SVD tronquée, comme la méthode de SVD pondérée.

²⁸ Le lecteur pourra se reporter au Chapitre 2 dans lequel bon nombre de ces remarques sont reprises et détaillées.

$$\hat{\mathbf{J}} = \arg \max \{p(\mathbf{J}|\mathbf{M})\} = \arg \max \{p(\mathbf{M}|\mathbf{J}) \cdot p(\mathbf{J})\}$$

(16)

avec :

$$p(\mathbf{M}|\mathbf{J}) \propto e^{\left\{-\frac{1}{2}\|\mathbf{M}-\mathbf{GJ}\|^2\right\}} \quad \& \quad p(\mathbf{J}) \propto e^{\{-\lambda U_p(\mathbf{J})\}}$$

λ est un paramètre scalaire qui dépend entre autres du niveau de bruit sur les données. $U_p(\mathbf{J})$ peut être associée à une fonction d'énergie, par association avec les principes physiques de la statistique de Boltzman. Ce terme peut être considéré comme l'expression d'une distance entre l'objet estimé et un objet idéal ou modèle.

λ va permettre d'équilibrer l'estimateur entre davantage ou moins de considération en faveur de l'a priori. Si $\lambda \rightarrow 0$, on retrouve un estimateur au sens du maximum de vraisemblance. À l'inverse, si $\lambda \rightarrow +\infty$, l'objet estimé sera parfaitement conforme à son modèle. Ce paramètre agit comme un modérateur de la confiance que l'on accorde aux données, notamment par rapport au niveau de bruit estimé. Le cadre probabiliste permet de définir des schémas d'estimation de λ à partir des données (Demoment 1989). Néanmoins, dans un grand nombre de cas, sa valeur est choisie à partir de considérations empiriques.

Les formes classiques attribuées à $U_p(\mathbf{J})$ sont essentiellement quadratiques (norme au carré des amplitudes, de leur gradient, du laplacien, pondérés ou non) et permet alors la définition de critères possédant un seul et unique argument optimal. L'estimateur reste linéaire et le modèle de source est défini de manière globale sur l'ensemble des pixels de l'image.

Les techniques de régularisation plus récentes se basent sur des modèles locaux du champ de pixels, qui permettent l'implantation d'a priori plus sophistiqués et potentiellement mieux adaptés à la problématique de l'estimation des générateurs de la MEEG.

5.4 Modélisation markovienne du champ de pixels

5.4.1 Définition de potentiels locaux

La mise en œuvre de modèles locaux passe avant tout par la définition d'un système de voisinage parmi les pixels de l'image à estimer²⁹. L'idée maîtresse derrière ces modèles consiste à permettre la reconstruction de discontinuités dans l'objet estimé, conformes à celles du modèle, tout en assurant au final la régularisation de l'opérateur mal conditionné.

L'introduction explicite de marqueurs sous-jacents dans le modèle a priori permet le contrôle du processus de restauration des discontinuités (ou contours). Ces marqueurs, ou

²⁹ Cette terminologie est propre à la restauration d'images qui est le cadre dans lequel furent d'abord développés ces modèles. Cependant, les générateurs de la MEEG sont eux aussi distribués sur une surface (certes

processus, peuvent directement être étiquetés comme des « lignes » reliant, ou pas, plusieurs pixels. Ces processus de lignes peuvent être laissés libres d'évoluer en accord avec le champ de pixel et bien sûr les données corrompues. Mais il est aussi possible par exemple d'attribuer à certaines lignes une probabilité plus grande d'apparition a priori.

Cette grande souplesse dans la modélisation locale des processus – mais qui se traduit par une complexité accrue dans l'écriture de la densité de probabilité a posteriori - a trouvé un cadre formel dans la modélisation par champs markoviens de pixels. En effet, la notation exponentielle proposée pour la densité de probabilité a priori dans (16) correspond à une distribution de Gibbs. Or il existe une équivalence entre les processus de Gibbs et les modèles markoviens de champs de pixels, ce qui a permis la mise en œuvre d'outils statistiques puissants pour la résolution optimale du MAP (Geman & Geman 1984).

L'énergie $U_p(\mathbf{J})$ est alors décomposée selon une somme de potentiels définis sur le voisinage de chacun des pixels.

$$U_p(\mathbf{J}) = \sum_{i=1}^N \sum_{j \in \vartheta(i)} \Phi(J_i, J_j, l_j) \quad (17)$$

où J_i représente le $i^{\text{ème}}$ élément de $\mathbf{J}$, $\vartheta(i)$ rassemble les indices des voisins du $i^{\text{ème}}$ pixel, l_j est le processus de ligne lié à ce couple (cette *clique*) de pixel.

Le processus de ligne est en général binaire, les intensités des pixels peuvent, quant à elles, être considérées comme continu.

5.4.2 Limitations pratiques du recuit simulé avec échantillonneur de Gibbs

Nous ne rentrerons pas dans les détails de la détermination du MAP, qui sont maintenant bien connus. Citons simplement l'emploi de la méthode de recuit simulé associé à l'échantillonneur de Gibbs qui permet d'atteindre l'équilibre thermodynamique correspondant au MAP, malgré la présence possible de nombreux minima locaux de la fonction d'énergie globale (Geman & Geman 1984).

D'un point de vue pratique, une telle optimisation nécessite un balayage de l'ensemble des pixels avec perturbation locale du champ d'intensité. Grâce à la définition du système de voisinage, cet algorithme se prête bien à la parallélisation.

Néanmoins, en pratique, la visite répétée de chaque site avec rafraîchissement est d'autant plus rapide que les intensités des pixels sont codées sur peu de bits. De plus, l'échantillonnage de la densité de probabilité a posteriori est effectué en accord avec le voisinage a posteriori du pixel courant. Dans le cadre de la restauration d'image, le voisinage a posteriori est presque identique à celui a priori car l'opérateur déformant $\mathbf{G}$ est à support très limité (chaque pixel de l'image observée est un *mélange* de peu de pixels voisins).

Mais en reconstruction d'image, l'opérateur tend à mélanger en tout point d'observation les intensités d'une grande partie de l'image initiale. Dans le cas d'une transformée de Fourier,

développée en 3D), et il s'agit d'estimer leurs amplitudes qui peuvent être assimilées aux intensités des pixels

ou pour le modèle de production des données MEEG, l'opérateur prend l'objet dans son ensemble comme support (Nikolova 1996).

Au final, pour l'application qui nous intéresse ici, l'algorithme de recuit simulé avec échantillonneur de Gibbs est très souvent peu adapté à la reconstruction d'images.

5.4.3 Processus de lignes implicites

Des développements ultérieurs ont eu tendance à simplifier la modélisation conjointe intensité/ligne en proposant une optimisation du champ d'intensité seul, et en abandonnant les processus sous-jacents. Pour conserver les propriétés qui faisaient l'intérêt des modèles markoviens, les processus de lignes sont devenus implicites grâce à l'utilisation de fonctions de potentiels appropriées (Geman & Mac Clure 1985), (Blake & Zisserman 1987), (Geman & Reynolds 1992)³⁰.

Le problème essentiel était alors de garantir de bonnes propriétés de robustesse à l'estimateur en garantissant l'atteinte du MAP comme minimum global. Ceci n'est possible que si la fonction de potentiel présente de bonnes propriétés de convexité (Geman & Reynolds 1992).

Néanmoins, il apparaît que la détection correcte de sauts d'intensité dans de nombreux problèmes de reconstruction est facilitée par l'emploi de fonctions non convexes (voir par exemple (Hebert & Leahy 1989) et (Charbonnier 1994)).

Bien évidemment, les estimateurs associés à de tels modèles n'échappent pas au piège de minima locaux indésirables. Fondamentalement, le problème ainsi régularisé reste mal posé (Bouman & Sauer 1993) mais là encore, la pratique générale consiste à évaluer au préalable ces risques pour déterminer qualitativement le comportement de l'estimateur dans un cadre bien limité d'utilisation.

5.4.4 Quelques algorithmes pour l'estimateur du MAP

Nous avons mentionné l'échantillonneur de Gibbs associé au recuit simulé comme l'algorithme permettant une optimisation globale au sens du MAP. Cet algorithme stochastique justifiait l'adoption du cadre probabiliste de la régularisation.

Mais ses limitations pratiques, et la souplesse offerte par les fonctions de potentiels à processus de lignes implicites, ont vu se développer un grand nombre d'algorithmes déterministes, sous-optimaux quand la fonction de potentielle choisie est non convexe.

Ces algorithmes nécessitent une optimisation non linéaire sur les intensités des champs de pixels. Des méthodes de gradient et de gradient modifié ont été largement employées, ainsi que d'autres techniques qui sont des raccourcis de l'algorithme original. Nous citerons par

d'une image.

³⁰ Nous reviendrons plus formellement sur le choix des fonctions de potentiel dans le Chapitre 2.

exemple l'algorithme de modes conditionnels itérés (*Iterated Conditional Modes*, ICM Besag 1986) et de recuit à champ moyen (*Mean Field Annealing*, MFA Geiger & Girosi 1991).

Citons aussi la méthode d'introduction graduelle de non-convexités (*Graduate Non-Convexity*, GNC) qui présente un compromis intéressant entre l'aspect *bien posé* de la régularisation et l'introduction progressive de propriétés de non-convexité pouvant assurer la détection de sauts d'intensité (Blake & Zisserman 1987), (Nikolova 1995).

Comme nous le développerons au chapitre suivant, nous avons utilisé un algorithme basé sur un schéma de relaxation déterministe (Charbonnier *et al.* 1996) qui avait déjà fourni des résultats intéressants en restauration (Prévost 1995) et en reconstruction d'images tomographiques (Charbonnier 1994).

5.4.5 Conclusion

Les notions essentielles de voisinage seront reprises et adaptées aux conditions de l'estimation des générateurs de la MEEG. Nous montrerons notamment au cours de ce manuscrit de quelle manière il est possible de définir ces relations locales sur une surface gauche en 3 dimensions. Nous étendrons également ces notions à la définition d'un voisinage spatial et temporel pour chacune des sources potentielles.

RÉFÉRENCES

- Alarcon, G./ Guy, C./ Walker, S./ Elwes, R./ Polkey, C. (1994)** , "Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation", *J. of Neurol., Neurosurgery and Psychiatry*, Vol. 57, pp. 435-449, 1994.
- Berlucchi, G./ Aglioti, S. (1997)** , "The body in the brain: neural bases of corporal awareness", *Trends in Neuroscience*, Vol. 20, N°12, pp. 560-564, 1997.
- Besag, J. (1986)** , "On the statistical analysis of dirty pictures", *J. Roy. Statist. Soc.*, N°3, pp. 259-302, 1986.
- Blake, A./ Zisserman A (1987)** , "Visual Reconstruction", MIT Press, Cambridge: MA, 1987.
- Bouman, C./ Sauer, K. (1993)** , "A generalized gaussian image model for edge-preserving MAP estimation", *IEEE Trans. on Image Processing*, Vol. 2, N°3, pp. 296-310, 1993.
- Bowler, P. J. (1995)** , *Darwin*, Flammarion, Paris.
- Brazier, M. (1949)** , "A study of the electrical fields at the surface of the head", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 2, pp. 38-52, 1949.
- Burgeat, M./ Kayser, D. (1982)**, *Biophysique du neurone*, Masson, Paris.
- Cabeza, R./ Nyberg, L. (1997)** , "Imaging cognition: an empirical review of PET studies with normal subjects", *J. Cogni. Neurosci.*, Vol. 9, N°1, pp. 1-26, 1997.
- Casanova, R./ Valdes, P./ Garcia, F./ Aubert, E./ Riera, J./ Korin, W./ Lins, O. (1997)** , "Frequency domain distributed inverse solution", *Biomag96: Advances in biomagnetism research*, Springer-Verlag, New York.
- Changeux, J./ Ricoeur, P. (1998)** , "La Nature et la Règle", Odile Jacob, Paris, 1998.
- Charbonnier, P. (1994)** , "Reconstruction d'images; régularisation avec prise en compte des discontinuités", *Thèse de l'Université de Nice Sophia-Antipolis*, 1994.
- Charbonnier, P./ Blanc-Féraud, L./ Barlaud, M. (1996)** , "Deterministic edge-preserving regularization in computer imaging", *IEEE Trans. on Image Processing*, Vol. 5, N°12, 1996.
- Chiel, H./ Beer, R. (1997)** , "The brain has a body: adaptive behavior emerges from interactions of nervous system, body and environment", *Trends in Neuroscience*, Vol. 20, N°12, pp. 553-557, 1997.
- Clarke, C. (1990)** , "Probabilistic modelling of continuous current sources", *Inverse Problems*, Vol. 6, pp. 117-124, 1990.
- Clarke, C./ Janday, B. (1989)** , "The solution of the biomagnetic inverse problem by maximum statistical entropy", *Inverse Problems*, Vol. 5, pp. 483-500, 1989.
- Cohen, D. (1972)** , "Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha rhythm currents", *Science*, Vol. 161, pp. 664-666, 1972.
- Dale, A./ Sereno, M. (1993)** , "Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI surface reconstruction: a linear approach", *J. Cogni. Neurosci.*, Vol. 5, pp. 162-176, 1993.
- Dallas, W. J. (1985)** , "Fourier space solution to the magnetostatic imaging problem", *Applied Optics*, Vol. 24, N°24, pp. 4543-4546, 1985.

Damasio, A. R. (1995), *Descartes' error*, Avon Books, New York.

de Munck, J. (1988), "The potential distribution in a layered spheroidal volume conductor", *J. Appl. Phys.*, Vol. 64, pp. 464-470, 1988.

Demoment, G. (1989), "Image reconstruction and restoration: overview of common estimation structures and problems", *IEEE Trans. Acoust. Speech Signal Proces.*, Vol. 37, pp. 2024-2036, 1989.

Edelman, G. M. (1992), *La biologie de la conscience*, Odile Jacob, Paris.

Florian, G./ Andrew, C./ Pfurtscheller, G. (1998), "Do changes in coherence always reflect changes in functional coupling ?", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 87-91, 1998.

Foucault, M. (1961), "Folie et déraison: histoire de la folie à l'âge classique", Plon, Paris, 1961.

Freeman, W. J. (1994), "Characterization of state transitions in spatially distributed, chaotic, nonlinear, dynamical systems in cerebral cortex", *Int. Phys. Behav. Science*, Vol. 29, pp. 294-306, 1994.

Geddes, L./ Baker, L. (1967), "The specific resistance of biological materials - a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist", *Med. Biol. Eng.*, Vol. 5, pp. 271-293, 1967.

Geiger, D./ Girosi, F. (1991), "Parallel and deterministic algorithms from MRF's: surface reconstruction", *IEEE Trans. on Pattern Anal. Mach. Intell.*, Vol. 13, N°5, pp. 401-412, 1991.

Geman, D./ Reynolds, G. (1992), "Constrained restoration and the recovery of discontinuities", *IEEE Trans. on Pattern Anal. Mach. Intell.*, Vol. 14, N°3, pp. 367-383, 1992.

Geman, S./ Geman, D. (1984), "Stochastic relaxation, Gibbs distributions and the Bayesian restoration of images", *IEEE Trans. on Pattern Anal.*, Vol. PAMI-6, pp. 721-741, 1984.

Geman, S./ Mac Clure, D. (1987), "Statistical methods for tomographic image reconstruction", *Inverse Problems*, Vol. 21, pp. 5-21, 1987.

Gençer, N./ Williamson, S./ Gueziec, A./ Hummel, R. (1996), "Optimal reference electrode selection for electric source imaging", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 99, pp. 163-173, 1996.

George, N./ Evans, J./ Fiori, N./ Davidoff, J./ Renault, B. (1997), "Brain events related to normal and moderately scrambled faces", *Cognitive Brain Res.*, 1997.

Golub, G. H./ Van Loan, C. F. (1983), "Matrix Computation", John Hopkins University Press, Baltimore, 1983.

Gorodnistky, I. F./ George, J. S./ Rao, B. D. (1995), "Neuromagnetic imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 95, pp. 231-251, 1995.

Greenblatt, R. (1993), "Probabilistic reconstruction if multiple sources in the bioelectromagnetic inverse problem", *Inverse Problems*, Vol. 9, pp. 271-284, 1993.

Halgren, E./ Marinkovic, K./ Chauvel, P. (1998), "Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, N°2, pp. 156-164, 1998.

Hämäläinen, M./ Hari, R./ LLmoniemi, R./ Knuutila, J./ Lounasmaa, O. (1993), "Magnetoencephalography. Theory, instrumentation and applications to the noninvasive study of human brain function", *Rev. Modern Phys.*, Vol. 65, 1993.

Hämäläinen, M./ LLmoniemi, R., "Interpreting measured magnetic fields of the brain: estimates of current distributions", *Technical report TKK-F-A559*.

- Haneishi, H./ Ohyama, N./ Sekihara, K./ Honda, T. (1994) , "Multiple current dipole estimation using simulated annealing", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 41, N°11, pp. 1004-1009, 1994.
- Hansen, P. (1994) , "Regularization tools", *Numerical Algorithms*, Vol. 6, pp. 1-35, 1994.
- Haueisen, J./ Ramon, C./ Czapski, P./ Eiselt, M. (1995) , "On the influence of volume currents and extended sources on neuromagnetic fields: a simulation study", *Annals of Biomed. Eng.*, Vol. 2, pp. 728-739, 1995.
- Hebb, D. (1949) , *The organization of behavior*, New York & London.
- Hebert, T./ Leahy, R. (1989) , "A generalized EM algorithm for 3D Bayesian reconstruction from Poisson data using Gibbs priors", *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 8, N°2, pp. 194-202, 1989.
- Hodgkin, A. (1964) , *The conduction of the nervous impulse*, Liverpool Univ. Press, Liverpool.
- Ioannides, A./ Bolton, J. (1990) , "Continuous probabilistic solutions to the biomagnetic inverse problem", *Inverse Problems*, Vol. 6, pp. 523-542, 1990.
- Ioannides, A./ Hasson, R./ Miseldine, G. (1990) , "Model-dependent noise elimination and distributed source solutions for the biomagnetic inverse problem", *SPIE Dig. Imag. Synth. Inv. Opt.*, Vol. 1351, pp. 471-481, 1990.
- Kaufman, L./ Kaufman, J./ Wang, J. (1991) , "On cortical folds and neuromagnetic fields", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 79, pp. 211-226, 1991.
- Kavanagh, R./ Darcey, T./ Lehmann, D./ Fender, D. (1978) , "Evaluation of methods for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 25, N°5, pp. 421-429, 1978.
- Khosla, D./ Singh, M./ Don, M. (1997) , "Spatio-temporal EEG source localization using simulated annealing", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 44, N°4, pp. 1075-1091, 1997.
- Koles, Z. (1998) , "Trends in EEG source localization", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 127-137, 1998.
- Lachaux, J./ Pezard, L./ Garnero, L./ Pelte, C./ Renault, B./ Varela, F./ Martinerie, J. (1997) , "Spatial extension of brain activity fools the single-channel reconstruction of EEG dynamics", *Human Brain Map.*, Vol. 5, pp. 26-47, 1997.
- Lachaux, J./ Rodriguez, E./ Müller-Gerking, J./ Martinerie, J./ Varela, F. (1998) , "Measuring phase-synchrony in brain signals", *Human Brain Map.*, submitted, 1998.
- Lancaster, J./ Glass, T./ Lankipalli, B./ Downs, H./ Mayberg, H. F. P. (1995) , "A modality-independent approach to spatial normalization of tomographic images of the human brain", *Human Brain Map.*, Vol. 3, pp. 209-223, 1995.
- Lashley, K./ Clark, G. (1946) , "The cytoarchitecture of the cerebral cortex of Ateles: a critical examination of architectonic studies", *J. Comp. Neurol.*, Vol. 85, pp. 223-305, 1946.
- Le van Quyen, M./ Adam, C./ Lachaux, J./ Martinerie, J./ Baulac, M./ Renault, B./ Varela, F. (1997) , "Temporal patterns in human epileptic activity are modulated by perceptual discrimination", *Neuroreport*, Vol. 8, pp. 1703-1710, 1997.
- Leahy, R. M./ Mosher, J. C./ Spencer, M./ Huang, M. L. J. D. (1998) , "A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom", *Los Alamos Tech. Report N° LA-UR-98-1442*, 1998.

- Lewine, J. (1995)** , "Introduction to functional neuroimaging: functional neuroanatomy", *Functional Neuroimaging*, pp. 13-95, 1995.
- Lütkenhöner, B. (1992)** , "Frequency-domain localization of intracerebral dipolar sources", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 82, pp. 112-118, 1992.
- Marin, G. (1997)** , "Utilisation de la méthode des éléments finis pour le calcul des champs électromagnétiques à l'aide d'un modèle réaliste de tête en MEG et EEG", *Thèse de l'Université Paris XI*, Orsay.
- Marin, G./ Guérin, C./ Baillet, S./ Garnero, L. M. G. (1998)** , "Influence of skull anisotropy for the forward and inverse problem in EEG : simulation studies using FEM on realistic head models", *Human Brain Map.*, in press, 1998.
- Matsuura, K./ Okabe, Y. (1995)** , "Selective minimum-norm solution of the biomagnetic inverse problem", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 8, N°44, pp. 608-615, 1995.
- Matsuura, K./ Okabe, Y. (1997)** , "A robust reconstruction of sparse biomagnetic sources", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 44, N°8, pp. 720-726, 1997.
- Meijs, J./ Weier, O./ Peters, M./ van Oosterom, A. (1989)** , "On the numerical accuracy of the Boundary Element Method", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 36, N° 10, 1989.
- Metherall, P./ Barber, D./ Smallwood, R. B. B. (1996)** , "Three-dimensional electrical impedance tomography", *Nature*, Vol. 380, pp. 509-512, 1996.
- Miltner, W./ Braun C./ Johnson Jr., R./ Simpson, G./ Ruchkin, D. (1994)** , "A test of brain electrical source analysis (BESA): a simulation study", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 91, pp. 295-310, 1994.
- Mosher, J. C./ Leahy Richard M. (1997)** , "Recursively applied MUSIC: a framework for EEG and MEG source localization", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, in press, 1997.
- Mosher, J. C./ Leahy Richard M. (1998)** , "Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC", *Los Alamos Tech. Report N° LA-UR-98-1467*, 1998.
- Mosher, J./ Lewis, P./ Leahy, R. (1992)** , "Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 39, pp. 541-557, 1992.
- Nikolova, M. (1995)** , "Inversion markovienne de problèmes linéaires mal posés. Application à l'imagerie tomographique", *Thèse de l'Université Paris XI*, 1995.
- Nuwer, M. (1998)** , "Fundamentals of evoked potentials and common clinical applications today", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, N°2, pp. 142-148, 1998.
- Okada, Y./ Huang, J. (1990)** , "Current-density imaging as method for visualizing neuronal activities of the brain", *Soc. Neurosci. Abs.*, Vol. 16, pp. 1241, 1990.
- Orrison, W. (1995)** , "Introduction to brain imaging", *Functional Brain Imaging*, Mosby, St. Louis.
- Pantev, C./ Oostenveld, R./ Engelien, A./ Ross, B./ Roberts, L./ Hoke, M. (1998)** , "Increased auditory cortical representation in musicians", *Nature*, Vol. 392, pp. 811-814, 1998.
- Penfield, W./ Jasper, H. (1954)** , "Epilepsy and the functional anatomy of the Human brain", Little Brown & Company, Boston, 1954.
- Penfield, W./ Rasmussen, T. (1950)** , "The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function", Macmillan, New York, 1950.

- Piccolino, M. (1997)** , "Luigi Galvani and animal electricity: two centuries after the foundation of electrophysiology", *Trends in Neuroscience*, Vol. 20, N° 10, pp. 443-448, 1997.
- Pogliano, C. (1990)** , "Entre forme et fonction: une nouvelle science de l'homme", *La fabrique de la pensée*, Electa, Milan - Paris.
- Polish, J. (1996)** , "Application of ERPs in the real world: issues, problems and successes", *ICON VI, 6th Int. Conf. on Cog. Neurosc.*, Pacific Grove.
- Press, W./ Teukolsky, S./ Vetterling, W./ Flannery, B. (1988)** , *Numerical Recipes in C*, Cambridge University Press, New York.
- Prévost, D. (1995)** , "Rétines artificielles stochastiques: algorithmes et mise en oeuvre", *Thèse de l'Université Paris XI*, 1995.
- Radhakrishna Rao, C./ Kumar Mitra, S. (1973)** , "Theory and application of constrained inverse of matrices", *SIAM J. Appl. Math.*, Vol. 24, N°4, pp. 473-488, 1973.
- Régis, J./ Mangin, J.-F. / Frouin, V./ Sastre, F./ Peragut, J.-C. / Samson, Y. (1995)** , "Generic model for the localization of the cerebral cortex and preoperative multimodal integration in epilepsy surgery", *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, Vol. 65, pp. 72-80, 1995.
- Rice, D. M. (1990)** , "If realistic neurophysiological constraints are imposed, then maximum statistical entropy is the most probable solution to the EEG inverse problem", *Inverse Problems*, Vol. 6, pp. L55-L59, 1990.
- Rizzolatti, G./ Luppino, G./ Matelli, M. (1998)** , "The organization of the cortical motor system: new concepts", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 283-296, 1998.
- Robillard, P./ Poussart, Y. (1977)** , "Specific-impedance measurements of brain tissues", *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, Vol. 15, pp. 438-445, 1977.
- Roland, P./ Geyer, S./ Amunts, K./ Schorman, T./ Schleicher, A./ Malikovic, A./ Zilles, K. (1997)** , "Cytoarchitectural maps of the human brain in standard anatomical space", *Human Brain Map.*, Vol. 5, pp. 222-227, 1997.
- Roth, B. J./ Ko, B. J./ von Albertini-Carletti, I. R. / Scaffidi, D./ Sato, S. (1997)** , "Dipole localization in patients with epilepsy using the realistically head model", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, pp. 159-166, 1997.
- Sarvas, J. (1987)** , "Basis mathematic and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem", *Phys. Med. Biol.*, Vol. 32, N°1, pp. 11-22, 1987.
- Scherg, M./ Von Cramon, D. (1986)** , "Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 65, pp. 344-360, 1986.
- Schneider, M. (1972)** , "A multistage process for computing virtual dipolar sources of EEG discharges from surface information", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 19, pp. 1-19, 1972.
- Scholl, D. (1956)** , "The organization of the cerebral cortex", Wiley & Sons, New York, 1956.
- Srebro, R. (1996)** , "An iterative approach to the solution of the inverse problem", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 98, pp. 349-362, 1996.
- Swartz B.E./ Goldensohn, E. (1998)** , "Timeline of the history of EEG and associated fields", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, N°2, pp. 173-176, 1998.

- Talairach, J./ Szikla, G./ Tournoux, P./ Prossalenti, A./ Bordas-Ferrer, M./ Covello, L./ Iacob, M./ Mempel, E. (1967)** , "Atlas d'anatomie stéréotaxique du téléencéphale", Masson, Paris, 1967.
- Tallon-Baudry, C./ Bertrand, O./ Delpuech, C./ Pernier, J. (1996)** , "Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40Hz visual responses in human", *J. of Neurosci.*, Vol. 16, N°13, pp. 4240-4249, 1996.
- Tarantola, A. (1987)** , *Inverse problem theory*, Elsevier, New York.
- Tesche, C./ Uusitalo, M./ Ilmoniemi, R./ Huottilainen, M./ Kajola, M./ Salonen, O. (1995)** , "Signal-space projections of MEG data characterize both distributed and well-localized neuronal sources", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 95, pp. 189-200, 1995.
- Thorpe, S./ Fize, D./ Marlot, C. (1996)** , "Speed of processing in the human visual system", *Nature*, Vol. 381, pp. 520-522, 1996.
- Tower, B. (1954)** , "Structural and functional organization of mammalian cerebral cortex: the correlation of neurone density with brain size", *J. Comp. Neurol.*, Vol. 101, pp. 19-52, 1954.
- Valdes-Sosa, P./ Marti, F./ Garcia, F./ Casanova, R. (1996a)** , "Variable resolution electric-magnetic tomography", *Biomag96: Advances in biomagnetism research*, Springer-Verlag, *in press*, 1996.
- Valdes-Sosa, P./ Riera, J. J./ Casanova R. (1996b)** , "Spatio-temporal distributed inverse solutions", *Biomag96: Advances in biomagnetism research*, Springer-Verlag, *in press*, 1996.
- Varela, F. J. (1995)** , "Resonant cell assemblies: a new approach to cognitive functions and neural synchrony", *Biol. Res.*, Vol. 28, pp. 81-95, 1995.
- Varela, F. J. (1997)** , "Sleeping, dreaming, and dying", Wisdom publications, Boston, 1997.
- Varela, F./ Thompson, E./ Rosch, E. (1993)** , "L'inscription corporelle de l'esprit: sciences cognitives et expérience humaine", Seuil, Paris, 1993.
- Wagner, M./ Wischmann, H./ Fuchs, M./ Köhler, T./ Drenckhahn, R. (1997)** , "Current density reconstructions using the L1 norm", *Biomag96: Advances in biomagnetism research*, Springer-Verlag, New York.
- Wang, J. (1993)** , "Minimum least-squares estimation: magnetic source images for a spherical model head", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 40, pp. 387-396, 1993.
- Wang, J./ Kaufman, L./ Williamson, S. (1993)** , "Imaging regional changes in the spontaneous activity of the brain: an extension of the minimum-norm least-squares estimate", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 86, pp. 36-50, 1993.
- Welker, W. (1990)** , "Why does cerebral cortex fissure and fold ?", *Cerebral Cortex*, Vol. 8B pt. 2, pp. 3-136, 1990.
- Wikswow Jr, J./ Gevins, A./ Williamson, S. J. (1993)** , "The future of EEG and MEG", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 87, pp. 1-9, 1993.
- Wilkinson J.H./ Reinsch, C. (1971)** , "Handbook for automatic computation: Linear algebra", Vol. 2, Springer-Verlag, Berlin & New York, pp. 189-199, 1971.
- Williamson, S./ Kaufman, L. (1981)** , "Biomagnetism", *J. Magn. Magn. Mat.*, Vol. 22, pp. 129-201, 1981.
- Wong, P. (1998)** , "Potential fields, EEG maps, and cortical spike generators", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 138-141, 1998.

Yvert, B./ Bertrand, O./ Echallier, J./ Pernier, J. (1995) , "Improved forward EEG calculations using local mesh refinement of realistic head geometries", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 95, pp. 381-392, 1995.

Yvert, B./ Bertrand, O./ Thévenet, M./ Echallier, J./ Pernier, J. (1997) , "A systematic evaluation of the spherical model accuracy in EEG dipole localization", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, pp. 452-459, 1997.

Zilles, K./ Schleicher, A./ Langemann, C./ Amunts, K./ Morosan, P./ Palomero-Gallagher, N./ Schormann, T./ Mohlberg, H./ Bürgel, U. eal. (1997) , "Quantitative analysis of sulci in the human cerebral cortex: development, regional heterogeneity, gender difference, asymmetry, intersubject variability and cortical architecture", *Human Brain Map.*, Vol. 5, pp. 218-221, 1997.

AVANT-PROPOS

CHAPITRE 2

Avant-propos — Nous présentons dans ce chapitre les fondements d'une méthode pour l'estimation des générateurs de la MEEG, dans le contexte d'un modèle de sources distribuées sur la surface corticale. Il s'agit du premier développement formel d'une approche qui sera amenée à évoluer dans la suite de ce manuscrit.

La discussion entamée dans le chapitre précédent trouvera ici un cadre plus formel, notamment en ce qui concerne le choix et la mise en œuvre d'un modèle markovien des champs d'intensité des sources dipolaires.

La description locale de la surface corticale au moyen d'approximations planes pourra sembler simpliste. Nous pensons néanmoins qu'elle participera à une meilleure compréhension du système de voisinage adapté au véritable manteau cortical dans les chapitres 4 & 5.

Enfin, l'approche temporelle proposée ici sera reprise tout au long du rapport et doit être considérée comme une base de départ de développements plus sophistiqués qui seront évoqués au chapitre 7.

2.

A BAYESIAN APPROACH TO INTRODUCING ANATOMO- FUNCTIONAL PRIORS IN THE EEG / MEG INVERSE PROBLEM



ODORARE

Ce chapitre a été publié sous la référence suivante

Baillet, S./ Garnero, L. (1997) , "A Bayesian Approach to Introducing Anatomo-functional Priors in the EEG /MEG inverse problem", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 44, N°3, pp. 374-385, 1997

Résumé — Dans ce chapitre, nous présenterons une nouvelle approche concernant l'estimation des amplitudes de sources dipolaires dans un modèle distribué en imagerie MEG et EEG. Cette méthode consiste en l'introduction d'informations *a priori* de nature spatiale et temporelle comme un remède possible à ce problème inverse mal posé. Un schéma de régularisation quadratique permet la préservation de discontinuités entre les amplitudes de certaines sources considérées comme *a priori* non corrélées ; notamment entre des dipôles situés sur des parois opposées d'un sillon. De plus, nous introduisons des contraintes de douceur temporelle dans l'évolution des amplitudes des sources, à des échelles de temps bien plus petites que celles des processus cognitifs sous-jacents. Ces *a priori* sont aisément développés au sein d'un formalisme Bayésien, produisant un estimateur du Maximum *a Posteriori* (MAP) de l'activité électrique cérébrale. Nous présentons des résultats issus de simulations numériques de l'EEG et comparés à ceux issus de méthodes de régularisation quadratique ainsi que d'une technique de norme minimale généralisée appelée LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography).

Abstract — In this paper, we present a new approach to the recovering of dipole magnitudes in a distributed source model for MEG and EEG imaging. This method consists in introducing spatial and temporal *a priori* information as a cure to this ill-posed inverse problem. A non quadratic spatial regularization scheme allows the preservation of dipole moment discontinuities between some *a priori* non-correlated sources, for instance when considering dipoles located on both sides of a sulcus. Moreover, we introduce temporal smoothness constraints on dipole magnitude evolution at time scales smaller than those of cognitive processes. These priors are easily integrated into a Bayesian formalism, yielding a maximum *a posteriori* (MAP) estimator of brain electrical activity. Results from EEG simulations of our method are presented and compared with those of classical quadratic regularization and a now popular generalized minimum-norm technique called LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography).

1. Introduction

As a tool for human brain mapping of cognitive functions, functional brain imaging long term objectives are twofold : localizing groups of neurons involved in some simple cognitive tasks such as those dealing with a perceptual process, and then identifying dynamic links between these groups in order to hopefully better understand “*how does the brain work ?*” [1].

Once the problem is put in such a way, it is obvious that functional imaging modalities should ideally offer excellent space and time resolutions. Defining space and time resolution is not an easy task and may still be considered as an open issue. Nevertheless, spatial and temporal accuracy should be at least better than 5 mm and 5 ms respectively.

Current functional brain imaging techniques such as Position Emission Tomography (PET), Single Photon Computed Tomography (SPECT), and Functional Magnetic Resonance Imaging (f-MRI) possess excellent spatial resolutions but fail to offer *at the same time* temporal resolution better than, say, one minute in PET/SPECT and one second in f-MRI ([2],[3]). This time limitation is mainly due to metabolic considerations, like the evolution of radioactive isotope concentration in blood with PET and SPECT. f-MRI time resolution is still very promising, but technical problems remain.

Electromagnetic imaging of the brain is the only functional imaging modality that is liable to offer excellent time resolution. In principle, one could be able to obtain functional images of the brain electrical activity up to every millisecond (which roughly corresponds to the data sampling rate). Unfortunately, spatial resolution is limited and moreover, very different source arrangements can lead to the same electroencephalographic (EEG) and magnetoencephalographic (MEG) measurements. Owing to this non-uniqueness and also to numerical instability, the inverse problem consisting in finding out a source map from data is said to be ill-posed. Many researchers have proposed methods to regularize this issue. Very often, these latter consist in finding one or two best-fitting current dipoles according to data or, while using a distributed source model, give minimum-norm solutions characterized by spatial over-smoothing. These methods do not *explicitly* introduce anatomical or physiological constraints in the source reconstruction process, and so may yield unrealistic solutions. In this paper, we propose an inversion method that introduces some *a priori* information and works out at some spatio-temporal regularization. For instance, when consistent with physiology we show how it may be possible to introduce discontinuities between magnitudes of sources located on both sides of a sulcus. We also introduce temporal *smoothness* constraints on source intensities with respect to the data sampling rate. We particularly insist on the fact that this spatio-temporal information yields better and less time consuming results than spatial regularization only.

This paper is divided as follows : in section II, we review the formalism of the inverse problem with a distributed source model, and briefly describe the different approaches

currently in use. In section III, we expose the *a priori* information we wish to introduce in the reconstruction process. These spatio-temporal priors result from multimodal registration of MRI and PET images. In section IV, we show how it is possible to introduce such an information in a Bayesian formalism with a maximum *a posteriori* (MAP) estimator of dipole activities. Then we describe a non-optimal and deterministic algorithm used to achieve a minimum of the energy function associated to the Gibbs formulation of the conditional probability distribution of dipole magnitudes given the data. Section 5 describes concisely the quadratic regularization (QR) and the generalized minimum-norm (LORETA) methods that will be used in section 6, where results from a simulated auditory experiment are shown and compared with both those from the QR and LORETA methods.

2. EEG / MEG source imaging as an inverse problem

The idea of using EEG and MEG as genuine brain imaging techniques is quite simple ([4], [5]). There are two complementary ways to measure the electromagnetic signature of the neural electric activity outside the skull : cutaneous electrodes measuring electric potentials - EEG, and supraconductive coils measuring some components of the magnetic field on the surface of the head - MEG. Thus, one can investigate whether it is possible to reconstruct neural ionic currents as sources of these data. Fundamentally, the main asset of EEG/MEG imaging is that one could obtain a mapping of neuronal electric activity with the same time resolution as the data sampling rate (typically 1 *ms* to 4 *ms*).

In a distributed source model using current dipoles with given positions and orientations, it is possible to gather all the sources in a row vector so as to obtain the following linear system:

$$\mathbf{M}_n = \mathbf{G} \mathbf{J}_n + \mathbf{b}_n, \quad (1)$$

where $\mathbf{M}_n$ is a N_M row vector containing (EEG or MEG) measurements at time n , and $\mathbf{G}$ is a $N_M \times N$ matrix containing global information about the head model, the source set pattern and measurement positions on the surface of the skull. $\mathbf{J}_n$ is a N row vector containing the n^{th} time sample of dipole magnitudes. Finally, data are corrupted by an additive measurement noise $\mathbf{b}_n$. This is a standard writing for many linear *forward problems* in image reconstruction.

Thus, the $\mathbf{G}$ matrix and the N source positions make up a framework for the following inverse problem : find the N sources that best explain the EEG and/or MEG measurements. It is well known that this is an ill-posed problem:

- **the solution is not unique** : radically different source configurations may offer the same excellent fit to data. Moreover, dipoles radially oriented with regards to the surface of the skull are “silent” in MEG measurements ;
- **the solution is not stable** : as matrix $\mathbf{G}$ is nearly singular, or in other words the linear system associated to (1) - i.e. $\mathbf{M}_n = \mathbf{G} \mathbf{J}_n$ - is ill-conditioned [38], there is little

control over the propagation of measurement errors from the data to the solution. Regularization techniques are applied so as to counter the bad-conditioning of the linear operator by introducing complementary information on parameters to be estimated [7-9].

Owing to non-uniqueness, the problem should be confined to one for which the solution space dimension is reduced by the introduction of restricting criteria. The first approach consists in searching for a single or few dipoles whose forward solution to (1) is a best fit (generally in a least squares sense) to measurements ([10], [11]). Another technique can be found in [14], where Mosher *et al.* propose a method derived from the widely used antenna processing Multiple Signal Classification algorithm (MUSIC, [15]), which consists in estimating the active source locations by computing the projection of a fixed number of current dipoles onto the noise subspace of the measurement space. Greenblatt in [16] proposes an extension of this method to the case where there are more expected sources than measurement data, so there is no possible subspace decomposition of measurement space. His method consists in building a metric based on the covariance matrix estimated from data time slices. Then, the source space is projected through this metric onto the measurement space. A weighted forward matrix is computed *via* a singular value decomposition (SVD) of the matrix whose columns are the projections, through this metric, of the original source space basis onto the measurement space. This yields estimated source locations that mostly contribute to the signal component in data. The final result is a weighted pseudo-inverse of the forward matrix $\mathbf{G}$ scanning through data time series to estimate sources.

In [12], a minimum-norm solution to (1) using a distributed source model (*i.e.* $N \gg 1$) is proposed. Recently Pascual-Marqui *et al.* have presented a generalized minimum-norm solution to the inverse problem that appears to overcome some of the limitations of other minimum-norm methods that tend to yield solutions with most of the active dipoles at the surface of the source space as a priority (because of the decrease of lead field intensities with depth, see section V) [13].

As a primary conclusion, it appears that most of the time, single dipole models fail to give acceptable results when space and time overlapping in the source pattern is very likely. That is especially the case with the late components of evoked potentials where unique dipole models may yield inconsistent solutions in regard to physiology [17]. On the other hand, distributed sources minimum-norm solutions have over-smoothed magnitude patterns and do not respect specific brain anatomical constraints like sulcus borders. In [18], one can find a first attempt to constrain solutions on anatomical surfaces, deduced from a preliminary MRI study of the subject, which greatly improves the quality of the solution. Such an approach has been extensively used in the recent CURRY source reconstruction software in which one has the possibility to constrain dipoles perpendicularly to the cortex surface [19].

What we propose here is to introduce some additional *a priori* information into the regularization process so as to obtain the most probable and satisfying solution in regard to some physiological and anatomical criteria in connection with a given cognitive experiment.

3. What kind of relevant spatio-temporal *a priori* information could be introduced ?

In this section, we make an overview of the *a priori* assumptions we make while searching for a physiologically consistent solution to the EEG/MEG inverse problem.

3.1 Anatomical constraints

What we propose here is to reduce the dimension of the source space by introducing anatomical constraints on dipole locations and orientations. Such an approach has already been adopted by researchers and is getting widely used [18-20]. The main motivation is to prevent solutions from being found in unrealistic locations (*i.e.* in the white matter for instance). In our method, we propose an extension of Dale and Sereno's approach which consists in distributing dipoles on the cortex surface owing to high resolution MRI anatomical images. Moreover, we adopt the same restricting hypothesis as in [18] by demanding that dipoles have fixed orientations but changing magnitudes during a given experiment. More precisely, we use the fact that the only neuronal electric activity that can be measured outside the skull by EEG and MEG comes mainly from groups of neurons organized in macrocolumns perpendicularly to the cortex surface [21].

Once these assumptions are made, we build a distributed source model as a patchwork where dipoles are distributed on little surfaces that locally approximate some parts of the cortex surface. These patches are located using previous PET or f-MRI experiments with the same subject, resulting in “average” images of active brain areas during a given task. This means we make the strong assumption that metabolically active areas are closely related to active neuron groups [22]. As an example, Fig. 1 shows active areas isolated from PET data in an auditory experiment [23].

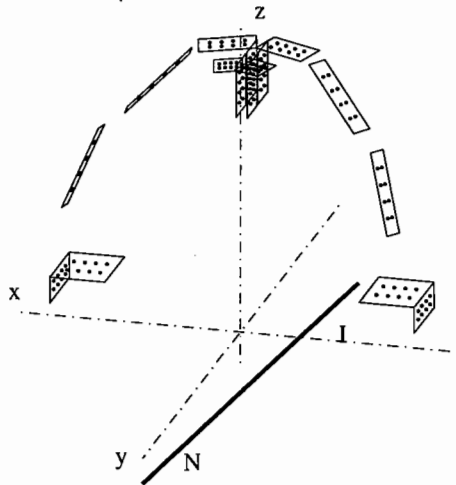


Figure 1 — Cortex patches representing a priori brain active areas isolated owing to anatomical MRI and PET imaging in an auditory experiment. These patches are located in temporal auditory and motor cortex areas. (NI) is the Nasion-Inion line. Black dots on every patch are for dipole locations.

A *a priori* active areas may also be deduced from cognitive considerations, allowing the introduction of fugitive sources in areas that will not appear on any metabolic imaging modality. Here, the source space is designed with “patches” that are tangent to the cortex surface. It is then possible to distribute N dipoles on these planes so as to create the source space. The number of dipoles per plane may vary, and could be proportional to the patch surface for instance. Such a modelization needs an accurate multimodal registration procedure - which we won't describe here - in order to obtain effective data fusion between those different imaging techniques. In addition to those anatomical constraints, we make some further spatio-temporal assumptions on dipole magnitudes distribution and evolution according to physiology.

3.2 Physiological constraints

We introduce two supplementary constraints as follows : firstly, one can safely consider that relevant frequencies of neural electrical activity are inferior to 100Hz , and since measurements are over-sampled, it is assumed that dipole magnitude evolution is smooth in time. In the next section, we will see how this prior can be introduced as some kind of a temporal low-pass filter on $\mathbf{J}_n$.

Secondly, although we assume that dipoles on the same surface patch have strongly related activities, it could also be possible that dipoles located on two different surface patches have completely separated activities. For instance, one can suppose that activities of dipoles located on two different walls of a sulcus, in some cases, could be really functionally non-interdependent depending on the nature of physiological constraints.

As a conclusion, these priors lead to the idea that the source space is made of locally homogeneous and smoothly time evolving areas (cortex patches) that can be considered partially or totally independent from one to another depending on physiological aspects. After having created some spatio-temporal neighborhood for each dipole - and when considering dipole magnitudes as pixel intensities of a reconstructed image - assuming non-correlated

activities between some dipoles means that discontinuities may exist in the source image despite the fact that most of the inversion techniques produce spatially over-smoothed solutions. This over-smoothing is due to the usual practice to operate some kind of spatial low-pass filtering onto the reconstructed image, in order to make the balance right between algorithmic stability (noise averaging by some spatio-temporal low-pass filter) and information preservation. As a lot of informative contents usually lie in higher frequency ranges - like plosive consonants in many languages and sharp edges in pictures - one can imagine that a compromise is to be found in some kind of adaptive filtering.

In order to break free from this and to proceed with a *selective image filtering*, we show in the next section that all the previous spatio-temporal *a priori* information can easily be introduced in a Bayesian framework while using a MAP estimator of dipole magnitudes. More particularly, we will see that it is possible to regularize this inverse problem while, at the time, respecting all the anatomo-functional priors, and in particularly preserving selected “edges”.

4. A Bayesian framework for spatio-temporal regularization of the EEG / MEG inverse problem

4.1 MAP estimation

In this section, we build a MAP estimator of dipole magnitudes which takes all the previous *a priori* information into account. Such a Bayesian technique consists in finding, for a given time sample n , an estimator of current dipole magnitudes $\hat{\mathbf{J}}_n$ that maximizes the posterior probability distribution of $\mathbf{J}_n$ given the measurements $\mathbf{M}_n$. This estimator can be written as :

$$\hat{\mathbf{J}}_n = \max_{\mathbf{J}_n} (p(\mathbf{J}_n | \mathbf{M}_n)). \quad (2)$$

The MAP estimator of dipolar activity is the most probable one with regards to measurements and *a priori* considerations. Indeed, according to Bayes law we have :

$$p(\mathbf{J}_n | \mathbf{M}_n) \propto p(\mathbf{M}_n | \mathbf{J}_n) \cdot p(\mathbf{J}_n), \quad (3)$$

where $p(\mathbf{M}_n | \mathbf{J}_n)$ is the likelihood of $\mathbf{J}_n$ given measurements $\mathbf{M}_n$ - in other words, $p(\mathbf{M}_n | \mathbf{J}_n)$ contains the forward model between the source and the measurement space and especially noise characteristics - and $p(\mathbf{J}_n)$ is the *a priori* probability distribution of $\mathbf{J}_n$ which gathers the above priors.

The MAP estimate is a popular Bayesian formulation of regularization techniques according to the general scheme of balancing between trust to data and fidelity to priors. In this scheme, the posterior probability distribution can be written owing to an energy function in terms of $\mathbf{J}_n$ that can be associated to the probability distributions in (3) :

$$p(\mathbf{J}_n | \mathbf{M}_n) = \frac{1}{Z} \exp(-U(\mathbf{J}_n)), \quad (4)$$

Z is a normalization constant called partition function, and $U(\mathbf{J}_n) = U_1(\mathbf{J}_n) + \lambda U_2(\mathbf{J}_n)$ where $U_1(\mathbf{J}_n)$ and $U_2(\mathbf{J}_n)$ are energy functions associated with $p(\mathbf{M}_n | \mathbf{J}_n)$ and $p(\mathbf{J}_n)$ respectively ; λ is the tuning parameter between the likelihood and the prior term [9]. Then the MAP estimator of dipole magnitudes becomes :

$$\hat{\mathbf{J}}_n = \min_{\mathbf{J}_n} (U(\mathbf{J}_n)). \quad (5)$$

If measurement noise is assumed to be white, Gaussian and zero-mean, one can write $U_1(\mathbf{J}_n)$ as :

$$U_1(\mathbf{J}_n) = \|\mathbf{M}_n - \mathbf{G} \mathbf{J}_n\|^2. \quad (6)$$

Note that correlation between sensor noise components could easily be introduced. For instance, let $\mathbf{R}$ stands for the noise correlation matrix, then $U_1(\mathbf{J}_n)$ can be written as follows :

$$U_1(\mathbf{J}_n) = (\mathbf{M}_n - \mathbf{G} \mathbf{J}_n)^t \cdot \mathbf{R}^{-1} \cdot (\mathbf{M}_n - \mathbf{G} \mathbf{J}_n). \quad (7)$$

As a prior term, $U_2(\mathbf{J}_n)$ is written : $U_2(\mathbf{J}_n) = U_s(\mathbf{J}_n) + U_t(\mathbf{J}_n)$ where $U_s(\mathbf{J}_n)$ introduces spatial priors and $U_t(\mathbf{J}_n)$ temporal ones. We shall first focus on spatial constraints and come back to temporal ones later on.

4.2 Spatial constraints

A widely used formalism for the prior spatial energy function $U_s(\mathbf{J}_n)$ consists in writing it as a sum of potential functions in terms of dipole magnitudes (and more generally pixel values). Thus, many approaches to spatial regularization may be adopted, depending on the form of the potential Φ -function.

A classical inverse problem regularization using spatial priors derives from [24]. It consists in using the L_2 -norm of the dipole intensity gradients as a prior term in the $U_s(\mathbf{J}_n)$ energy function. This means that the image to be reconstructed presents *a priori* smooth pixel intensity variations (and consequently sharp edges are not likely). The corresponding Φ -function is quadratic ($\Phi(u) \propto u^2$, dashed curve in Fig. 2), which means that emergence of discontinuities will be severely punished. That is why such a choice for spatial priors yields over-smoothed and blurred reconstruction of the real image, and would not respect our assumptions.

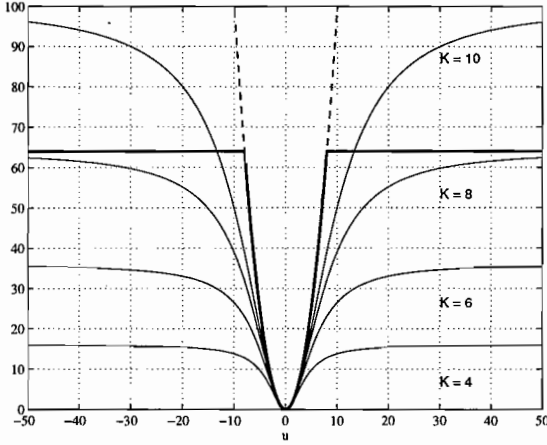


Figure 2 — Prior potential functions for different regularization methods. The point-dash curve represents the quadratic regularization method. The thick curve is the broken parabola for a threshold at $u = 8$, where u stands for the intensity gradient norm. The other curves are the Lorentzian potential functions used in our method. Note the different shapes for $K = 4$ to $K = 10$, where K is a scaling factor depending on whether discontinuities are likely or not.

As seen in section 3, we would like the dipole image to be composed of smooth patches possibly separated by discontinuities. Such an image reconstruction problem is strongly linked to many previous efforts in image restoration or reconstruction using Markovian Random Fields (MRF). MRF processes are really convenient to build piecewise constant image models while preserving discontinuities at the same time. In [25], an image is modeled by two Markov processes : the first one is linked to pixel intensities, while the second one is an underpinning binary non-interacting line process. This latter is used to point at the probable locations of intensity jumps and to suspend smoothness constraints (that is to say regularization) in their vicinity. Then, the non-linear energy function associated to the MAP estimator depends on both pixel intensities and the binary line process. So, the spatial term of the prior energy function $U_2(\mathbf{J}_n)$ can be written as :

$$U_s(\mathbf{J}_n) = \sum_{k=1}^N \Phi(\nabla \mathbf{J}_{n|_k}, l_k), \quad (8)$$

where $\nabla \mathbf{J}_{n|_k}$ denotes the k^{th} element of spatial gradient vector $\nabla \mathbf{J}_n$ and l_k stands for the binary line process at point k .

Asymptotic global optimization both on $\mathbf{J}_n$ and l can be carried out by simulated annealing (SA). Nevertheless, such a method suffers from being very time consuming and practically, convergence is not guaranteed specially for continuous processes with large neighborhood like dipole moments. Indeed, the estimated value of one dipole magnitude depends on many other dipole values because $\mathbf{G}$ has wide support [26]. So, one must seek a deterministic, although non-optimal way to find a MAP estimate.

In [27], Blake and Zisserman propose a broken parabola form for the Φ -function which gives rise to limited cost for higher gradient values (see Fig. 2)), and so may allow the restoration of intensity edges in the dipole image with noise sensitivity lowering at the same time. This is the so-called *weak membrane* model of a pixel field. This was the first attempt to produce an edge-preserving regularization solely on pixel intensities without using an explicit line process l . This method has been used in the EEG/MEG inverse problem in [28] where optimization is carried out by gradient descent. However, one should pay extreme attention to

algorithmic stability considerations as the potential Φ -function is non differentiable and as $\mathbf{G}$ has wide support as mentioned before [26].

The previous idea has been extended in [29] using non linear functions of the dipole intensity gradients, $\Phi(\nabla \mathbf{J}_n)$. For instance, $\Phi(u)$ could be of the following Lorentzian form :

$$\Phi(u) = \frac{u^2}{1 + \left(\frac{u}{K}\right)^2}, \quad (9)$$

where K is a scaling factor.

Anatomical priors can now be introduced by locally choosing different scale factors K in (9), depending on how much a discontinuity is likely between two different cortex patches as seen in section II. That is to say that K -indexed potential functions $\Phi_K(u)$ are chosen locally depending on whether they are applied to gradients between *a priori* “non correlated” dipoles or not [31]. Fig. 2 shows Φ_K functions for K values varying between 4 and 10. One can see that for every Φ_K , the cost of high intensity gradients in the reconstructed image is limited which allows preservation of discontinuities when necessary.

More precisely, gradient values inferior to the local scaling factor K have a quadratic energetic cost as $\Phi_K(u)$ can be approximated by u^2 , while strong gradients in regard to K have a finite cost K^2 . When comparing the regularization processes for two distinct K values, K_1 and K_2 with $K_2 \ll K_1$, it is clear that $\Phi_{K_2}(u)$ represents a lower cost than $\Phi_{K_1}(u)$ for every gradient value u . So, by *locally* assigning different values to K ($K=K_1$ or $K=K_2$), it is possible to set the local behavior of the algorithm : spatial variations of dipole moments will be more smoothed in areas where K_1 is the scaling factor, than in regions scaled with K_2 .

In the context of dipole reconstruction, by assigning different values to K , among K_1 and K_2 , from one dipole location to another, one can translate the physiological constraints seen above (section III). Then, $U_s(\mathbf{J}_n)$ is written as :

$$U_s(\mathbf{J}_n) = \sum_{k=1}^N \left(\Phi_k^x(\nabla_x \mathbf{J}_{n|_k}) + \Phi_k^y(\nabla_y \mathbf{J}_{n|_k}) \right) \quad (10)$$

where x (res. y) indexed values are for horizontal (res. vertical) gradients between cortical dipoles along the surface patch.

4.3 Temporal constraints

Now, temporal constraints can be introduced by means of another energy function, $U_t(\mathbf{J}_n)$. As seen in section II, we make the assumption that dipole magnitudes are slowly evolving with regard to the sampling frequency. The use of non-linear temporal constraints with MRF has already been widely spread by researchers in automatic movement detection

[32]. Some previous work in biomedical engineering has shown that the introduction of temporal constraints brought great improvement in electrocardiography source imaging [33].

We propose here a quadratic cost function with a very simple geometric origin. Therefore, we use $\hat{\mathbf{J}}_{n-1}$ as unique temporal neighbor of $\hat{\mathbf{J}}_n$. Assuming that $\hat{\mathbf{J}}_{n-1}$ and $\hat{\mathbf{J}}_n$ may be really close to each other means that the orthogonal projection of $\hat{\mathbf{J}}_n$ on the hyperplane $E_{\hat{\mathbf{J}}_{n-1}}^\perp$ perpendicular to $\hat{\mathbf{J}}_{n-1}$ is “small”. Thus, $U_t(\mathbf{J}_n)$ may be written as :

$$U_t(\mathbf{J}_n) = \beta \|\mathbf{P}_{n-1}^\perp \mathbf{J}_n\|^2. \quad (11)$$

Where $\mathbf{P}_{n-1}^\perp$ is the projector onto $E_{\hat{\mathbf{J}}_{n-1}}^\perp$:

$$\mathbf{P}_{n-1}^\perp = \mathbf{I} - \frac{\hat{\mathbf{J}}_{n-1} \hat{\mathbf{J}}_{n-1}^t}{\|\hat{\mathbf{J}}_{n-1}\|^2}, \quad (12)$$

with $\mathbf{I}$ as the $\mathbf{R}^N$ identity matrix.

As a primary conclusion, we may write that the MAP estimator of dipole moments at time n is given by minimizing $U(\mathbf{J}_n)$, with :

$$U(\mathbf{J}_n) = \|\mathbf{M}_n - \mathbf{G} \mathbf{J}_n\|^2 + \lambda \left(\sum_{k=1}^N \left(\Phi_k^x(\nabla_x \mathbf{J}_{n|k}) + \Phi_k^y(\nabla_y \mathbf{J}_{n|k}) \right) \right) + \beta \|\mathbf{P}_{n-1}^\perp \mathbf{J}_n\|^2. \quad (13)$$

λ is the parameter allowing the weighting of the prior part of the global energy with regard to the data attachment term, while β tunes the contribution of the temporal priors to the global *a priori* term. The values of such parameters depend mostly on the supposed amount of noise in measurements. The lower the signal to noise ratio (SNR) the less the algorithm is allowed to trust data, and at the same time, the more it should pay attention to priors as guiding lines for an acceptable solution.

4.4 MAP estimation procedure

Zeroing $U(\mathbf{J}_n)$ derivatives with respect to every $\mathbf{J}_n$ components lead, after appropriate arrangement of terms, to the following so-called normal equations:

$$\left(\mathbf{G}^t \mathbf{G} + \lambda \left(\Delta^n + \beta \mathbf{P}_{n-1}^\perp \mathbf{P}_{n-1}^\perp \right) \right) \mathbf{J}_n = \mathbf{G}^t \mathbf{M}_n, \quad (14)$$

where

$$\Delta^n = -\nabla_x^t \mathbf{B}_x^n \nabla_x - \nabla_y^t \mathbf{B}_y^n \nabla_y, \quad (15)$$

is a weighted Laplacian, and

$$\mathbf{B}_x^n = \text{diag} \left[b_x^n |k| \right]_{k=1 \dots N} \quad (16)$$

with

$$b_n^x|_k = \frac{\Phi'(\nabla_x \mathbf{J}_{n|k})}{2 \nabla_x \mathbf{J}_{n|k}}. \quad (17)$$

Thus, (14) is a non-linear equation in $\mathbf{J}_n$ (because of the Δ^n dependence on $\mathbf{J}_n$). We use a deterministic sub-optimal algorithm inspired by an iterative resolution procedure called ARTUR [34]. The iterative process goes as follows :

- 1) For the n^{th} time sample, compute the projection matrix $\mathbf{P}_{n-1}^\perp$.
- 2) Estimate scaling parameters K_1 and K_2 .
- 3) Then the iterative minimization process goes :

An initial estimate of $\mathbf{J}_n$ is computed, we call it $\hat{\mathbf{J}}_n^0$ (step $m = 0$). We will come back later to its estimation. At step $m+1$, compute the weighted Laplacian from the $b_x^{n,m}|_k$ and $b_y^{n,m}|_k$ coefficients derived from the preceding value $\hat{\mathbf{J}}_n^m$. By posing a new matrix $\mathbf{S}_n^{m+1} = \mathbf{G}'\mathbf{G} + \lambda(\Delta^n + \beta \mathbf{P}_{n-1}^{\perp} \mathbf{P}_{n-1}^\perp)$, compute $\hat{\mathbf{J}}_n^{m+1}$ such that :

$$\hat{\mathbf{J}}_n^{m+1} = (\mathbf{S}_n^{m+1})^{-1} \mathbf{G}'\mathbf{M}_n. \quad (18)$$

This iterative process is repeated until a suitable termination criterion is met. Typically, one can check the relative variation between two following $\mathbf{J}_n$ estimates, which we write :

$$\frac{\|\hat{\mathbf{J}}_n^{m+1} - \hat{\mathbf{J}}_n^m\|}{\|\hat{\mathbf{J}}_n^{m+1}\|} < F_{step}, \quad (19)$$

where F_{step} is a constant we set to 10^{-7} .

Coming back on choosing the starting point $\hat{\mathbf{J}}_n^0$, it is very clear that the closer $\hat{\mathbf{J}}_n^0$ is to $\mathbf{J}_n$, the better is the $\hat{\mathbf{J}}_n$ estimate and the quicker the algorithm will converge. Thus, we recommend as initial conditions :

$$\begin{aligned} n = 1 : \hat{\mathbf{J}}_1^0 &= (\mathbf{G}'\mathbf{G} + \lambda_0 \nabla' \nabla)^{-1} \cdot \mathbf{G}'\mathbf{M}_1, \\ n > 1 : \hat{\mathbf{J}}_n^0 &= \hat{\mathbf{J}}_{n-1} \end{aligned} \quad (20)$$

Note that $\hat{\mathbf{J}}_1^0$ is a MAP estimate of dipole magnitudes with minimum gradient L_2 -norm priors and for $n > 1$, $\hat{\mathbf{J}}_n^0$ follows the assumption of temporal smoothness. One could object that such initial solutions may propagate possible estimation errors due to non optimal minimization from one time sample to another. This is effectively true but from a practical point of view this initialization procedure has given satisfactory results through many simulations using different source configurations and noise levels.

As far as K factors estimation is concerned, note that if K_1 is too small in regard to gradients in $\mathbf{J}_n$, this will create spurious spikes on cortex patches and so local smoothness assumptions would not be verified. Similarly, if K_2 is too large, discontinuities would not be preserved and regularization would produce an over-smoothed image. On the contrary, discontinuities would be systematically created between cortex patches if K_2 was too small, and this would be detrimental to algorithm stability as it is very likely that the majority of the

areas are not active at the same time. That is why K_1 and K_2 are computed from the previous estimate $\hat{\mathbf{J}}_{n-1}$ and refreshed for every time sample as :

$$K_1 = 3 \times \max \left(|\mathbf{u}_x^{n-1}|_i, |\mathbf{u}_y^{n-1}|_i; i = 1 \dots N \right) \quad (21)$$

$$K_2 = \frac{1}{8} \times \max \left(|\mathbf{u}_x^{n-1}|_i, |\mathbf{u}_y^{n-1}|_i; i = 1 \dots N \right), \text{ where } \mathbf{u}_x^{n-1} = \nabla_x \hat{\mathbf{J}}_{n-1} \text{ and } \mathbf{u}_y^{n-1} = \nabla_y \hat{\mathbf{J}}_{n-1}$$

One of the main drawbacks of regularization techniques is that they need some well chosen tuning parameters in order to be effective. Such parameters are sometimes called *hyperparameters*. Some of them, like K_1 and K_2 in (21), may effectively be set owing to intuitive considerations because of their direct link with “objective” size orders (like dipole magnitudes). This is no more the case when one has to choose hyperparameters like λ_0 in (20) or λ and β in (13) which are used as weighting factors between two terms. Broadly speaking, as far as global energy functions for MAP estimation are concerned, these coefficients are used to set a balance between a likelihood term - quantifying the faithfulness to raw data - and an *a priori* term with regards to estimator behavior as we have seen before. Some great efforts are made in order to estimate hyperparameters from data ([29], [35]). A maximum likelihood estimation from data of these parameters may sometimes offer effective results but may also lead to non tractable algorithms. Here, parameters λ_0 , λ and β are chosen on an empirical basis. That is to say that in the future, efforts should be made to estimate these latter from data.

As a conclusion, we have seen in this section how convenient it is to use a Bayesian framework to build an estimator of dipole activity : spatio-temporal *a priori* information has been introduced by locally defining potential functions that may vary from one point to another depending on anatomically and physiologically driven discontinuity priors in the dipole magnitudes image. Temporal smoothness was introduced in a very simple way by means of geometrical similarity between two successive dipolar activities. MAP estimation is achieved by a deterministic algorithm. This non optimal procedure may fall into local minima of the highly non convex global energy function but is really easy to implement, and moreover has given good results.

We now present briefly the quadratic regularization and LORETA methods.

5. The Quadratic Regularization and LORETA methods

5.1 Quadratic regularization

Such an approach can be formulated in a Bayesian framework too. Thus, if we write the posterior distribution energy of $\mathbf{J}_n$ with regards to measurements $\mathbf{M}_n$ we have:

$$U_{QR}(\mathbf{J}_n) = \|\mathbf{M} - \mathbf{G} \mathbf{J}_n\|^2 + \lambda \|\nabla \mathbf{J}_n\|^2. \quad (22)$$

Here, quadratic priors mean that the norm of the MAP estimate deviation from data should be as small as possible, and the second term enforces smoothness. Looking for a stationary point of $U_{QR}(\mathbf{J}_n)$ means that $\hat{\mathbf{J}}_n^{QR}$ checks the following normal equation :

$$(\mathbf{G}'\mathbf{G} + \lambda \nabla'\nabla) \hat{\mathbf{J}}_n^{QR} = \mathbf{G}'\mathbf{M}_n, \quad (23)$$

where one can note that $\nabla'\nabla$ approximates a 1D Laplacian and finally,

$$\hat{\mathbf{J}}_n^{QR} = (\mathbf{G}'\mathbf{G} + \lambda \nabla'\nabla)^{-1} \mathbf{G}'\mathbf{M}_n. \quad (24)$$

5.2 LORETA

While using generic minimum-norm methods, it has been shown that deeper sources could not be recovered because dipoles located at the surface of the source space with smaller magnitudes would be privileged for the same EEG/MEG data set. That is the reason why one could think of some kind of lead field normalization in order to give all the sources, close to the surface and deeper ones, the same opportunity of being nicely reconstructed by a minimum-norm technique. LORETA is a recent method that proceeds in this way.

LORETA is “true 3-dimensional Tomography (...), which has a relatively low spatial resolution” [13]. The inverse solution given by LORETA “corresponds to the smoothest current density capable of explaining the measured data”. This method has given nice results in noiseless simulations, but also in the analysis of some real data sets.

Basically, LORETA gives a minimum-norm restricted solution of

$$\mathbf{M}_n = \mathbf{G} \cdot \mathbf{J}_n. \quad (25)$$

Nevertheless and strictly speaking, one should care about the presence of additive noise in $\mathbf{M}_n$ in realistic situations, and should preferably seek a restricted least square solution of the linear system above [36]. But anyway, as we aim at the evaluation of LORETA with regards to the MAP method, we will use LORETA as developed and applied in [13].

The LORETA method goes like this : first build up the non negative definite matrix $\bar{\mathbf{N}} = \mathbf{W}\mathbf{B}'\mathbf{B}\mathbf{W}$; where $\mathbf{B}$ corresponds to a discrete spatial Laplacian, and $\mathbf{W}$ is a lead field normalization matrix. While LORETA is a full 3D reconstruction method, it is also possible to restrict the source space dimension. Here, we will use the same cortex patchwork restriction as before. This is a restricted 3D reconstruction as dipoles are constrained on the cortex surface. But LORETA allows such a procedure as it is explicitly described in [13]. So, in this *pseudo* 2D case, a discrete Laplacian is computed over the 4 closest neighbors of a given dipole. The $\mathbf{W}$ matrix is a diagonal $N \times N$ matrix :

$$\mathbf{W} = \text{diag}(w_i ; i = 1, \dots, N), \quad (26)$$

with

$$w_i = \|\mathbf{G}(i)\|, \quad (27)$$

where $\mathbf{G}(i)$ is the i^{th} column of the $\mathbf{G}$ matrix.

The LORETA procedure consists in finding the minimum $\bar{\mathbf{N}}$ norm solution $\hat{\mathbf{J}}_n^L$ to (25), which writes :

$$\hat{\mathbf{J}}_n^L = \min_{\mathbf{J}_n} \|\mathbf{J}_n^t \bar{\mathbf{N}} \mathbf{J}_n\|, \text{ under constraint : } \mathbf{M}_n = \mathbf{G} \mathbf{J}_n. \quad (28)$$

The w_i coefficients make up the lead field normalization in order to overcome the systematic deeper dipoles zeroing of minimum-norm solutions as seen above.

By choosing “a dense grid” of sources (*e.g.* $N > N_M$ but Pascual *et al.* recommend $N \gg N_M$), a simplified solution to (28) exists and is unique. It is given by :

$$\hat{\mathbf{J}}_n^L = \bar{\mathbf{N}}^{-1} \mathbf{G}^t (\mathbf{G} \bar{\mathbf{N}}^{-1} \mathbf{G}^t)^+ \mathbf{M}_n, \quad (29)$$

where $\mathbf{A}^+$ denotes the Moore-Penrose (MP) pseudoinverse of matrix $\mathbf{A}$ [38]. This method does not explicitly refer to regularization but nevertheless, one can consider that the introduction of the MP pseudoinverse, yielding a SVD of the matrix to be inverted, is very similar to the approach found in [15] and [16]. Anyway, it appears that this MP pseudoinverse is of great practical importance because of the bad conditioning of the matrix to be inverted.

We will now present some simulation results from MAP estimations and compare them to those given by quadratic regularization and by LORETA.

6. Results

In this section, results from Bayesian estimation of dipole activities in an EEG experiment simulation are shown. We will see how the introduction of temporal constraints greatly improves the quality of the results with regards to spatial edge preserving regularization only. We will compare these outcomes with the QR and the LORETA methods.

6.1 Simulation framework

We have chosen to isolate 16 *a priori* active areas in a spherical 3 shell head model from the previous auditory experiment data. Table 1 gathers information about the different media of this head modeling [37]. The corresponding cortex patchwork is shown on Fig. 1. 128 dipoles (8 dipoles per patch) are spread perpendicularly over these surfaces. For simplicity, we have chosen to put the same number of dipoles on every patch, and the EEG recording is calculated on a 65 electrodes set.

	Radius (cm)	Conductivity ($\Omega^{-1}.m^{-1}$)
Brain	10.7	0.33
Skull	11.3	0.0042
Skin	12.2	0.33

Table 1 — The 3 shell spherical head model characteristics used in the simulation process.

The amount of additive white Gaussian noise is controlled via SNR defined as follows :

$$\text{SNR} = 20 \log \left(\frac{\sigma_{\bar{\mathbf{M}}_n}}{\sigma_{\mathbf{b}_n}} \right) \text{ (dB)}, \quad (30)$$

where $\bar{\mathbf{M}}_n = \mathbf{G} \mathbf{J}_n$, and $\sigma_{\bar{\mathbf{M}}_n}$ (res. $\sigma_{\mathbf{b}_n}$) is $\bar{\mathbf{M}}_n$ (res. $\mathbf{b}_n$) standard deviation. SNR is set to 20dB for every experiment. Then, a very simple activation sequence for dipole magnitudes is designed by means of a damped sine curve (Fig. 3c) in order to obtain evoked potentials like EEG measurements. This sequence will be distributed through active dipoles with different scale ratios and delays. So, we have designed a simulation sequence using 4 active homogeneous patches with delayed source activities. Dipoles on the other 12 planes are set to zero. Fig. 3a is a convenient 2D way of looking at these data. The 128 dipoles are arranged in a row vector and the x -axis (scaled from 1 to 16) represents the patches on which they are distributed. Time samples are on the y -axis and dipole magnitudes are displayed owing to a gray-scaled colormap. The whole simulated activation sequence goes like this :

- both planes number 13 and 15 start at time zero, with an arbitrary normalized scale (maximum magnitude is 1),
- plane number 14 is then activated with a 20 samples time delay,
- then finally, plan 10 starts at time 40, with a scaling ratio of 1 to 5 (maximum amplitude is 0.2).

While there are 200 time samples, Fig. 3b shows a 3D meshing of this dipolar spatio-temporal mapping from time sample 20 to 80.

Such a simulation may appear too unrealistic, and it surely is. But since the electromagnetic brain imaging inverse problem is dramatically ill-posed, this simulation does show how effective it might be to introduce well-chosen priors to counter EEG blurring tendencies.

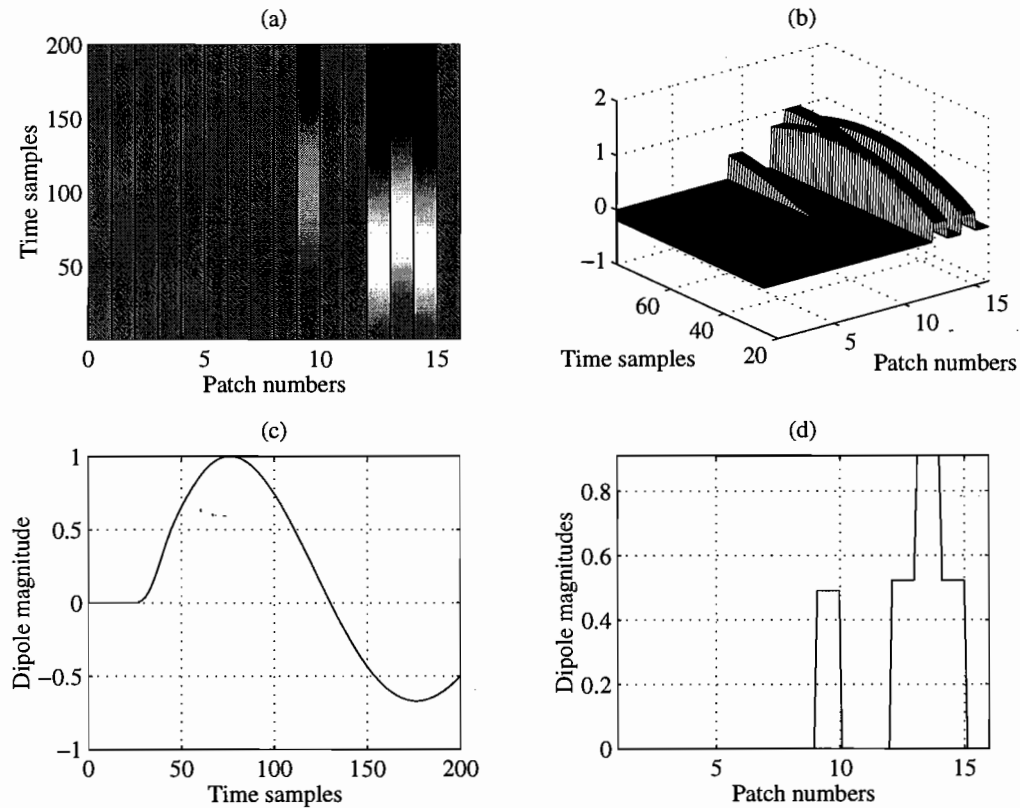


Figure 3 — The original simulated activation sequence.
 (a) a grayscale representation of this sequence.
 (b) a 3D meshing of the sequence between time samples 20 and 80.
 (c) mean dipole time course on plane 10.
 (d) dipole profile at time sample 90.

6.2 QR results

Results from the EEG experiment simulation are shown in Fig. 4. One can see that the reconstructed dipole activity is over-smoothed over the whole set of dipoles that have contributions to potentials close to active ones in the simulated sequence. On Fig. 4d - showing dipole contours at time sample 90 - we can see for instance how dipoles that are silent in the original activation sequence now have parasitic magnitudes because of the smoothing behavior of this quadratic regularization.

An example of active dipole time course on patch 10 is on Fig. 4c. Finally, this blurred source reconstruction from *blurred* and noisy data appears very clearly on Fig. 4a and Fig. 4b where one can check that original edges are heavily smoothed.

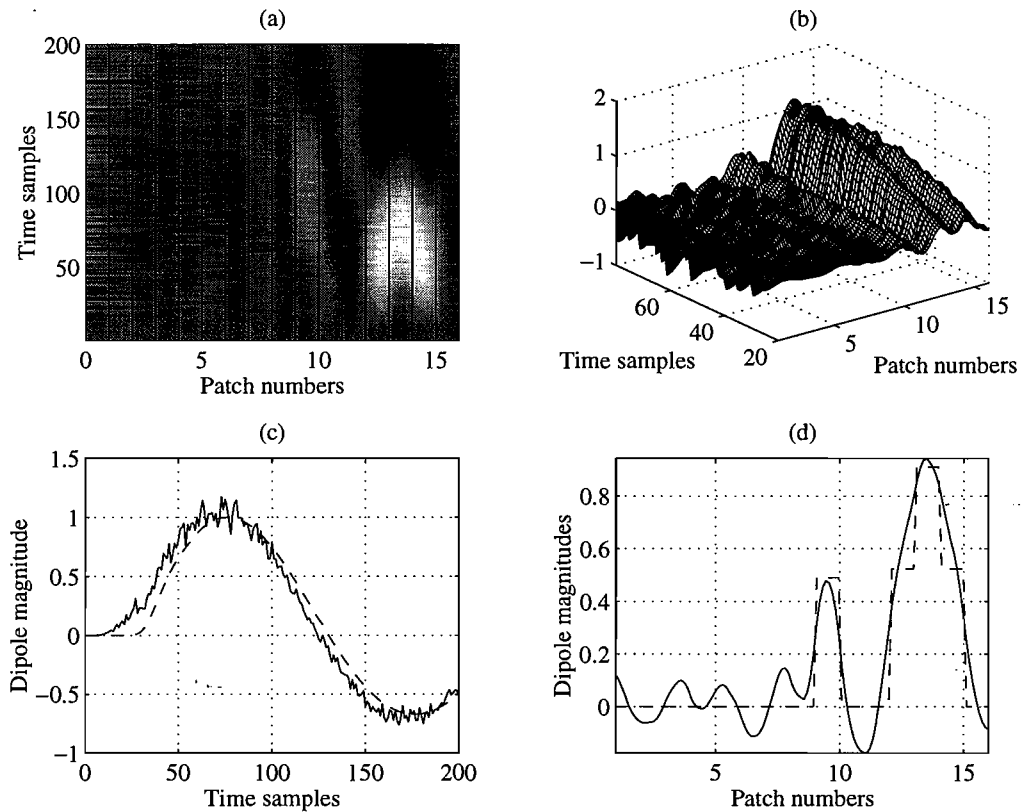


Figure 4 — Results of the QR method.

- (a) a grayscale representation of this treatment.
- (b) a 3D meshing of the result between time samples 20 and 80.
- (c) mean dipole time course on plan 10.
- (d) dipole profile at time sample 90.

6.3 LORETA results

Results are shown in Fig. 5. The global activity shape is still smooth, but to a lesser extent than for the previous method. This appears more clearly on Fig. 5d : some edges are better reconstructed than before and null dipoles are almost well recovered. But at the same time spurious spikes appear. These are due to the high noise sensitivity on data of the solution descended from the associated algebraic manipulation, that makes the assumption that measurements should be noiseless (see (28)). Moreover, this noise sensitivity is enhanced because of the pseudoinverse method, which is a harsh way to regularize the inverse problem.

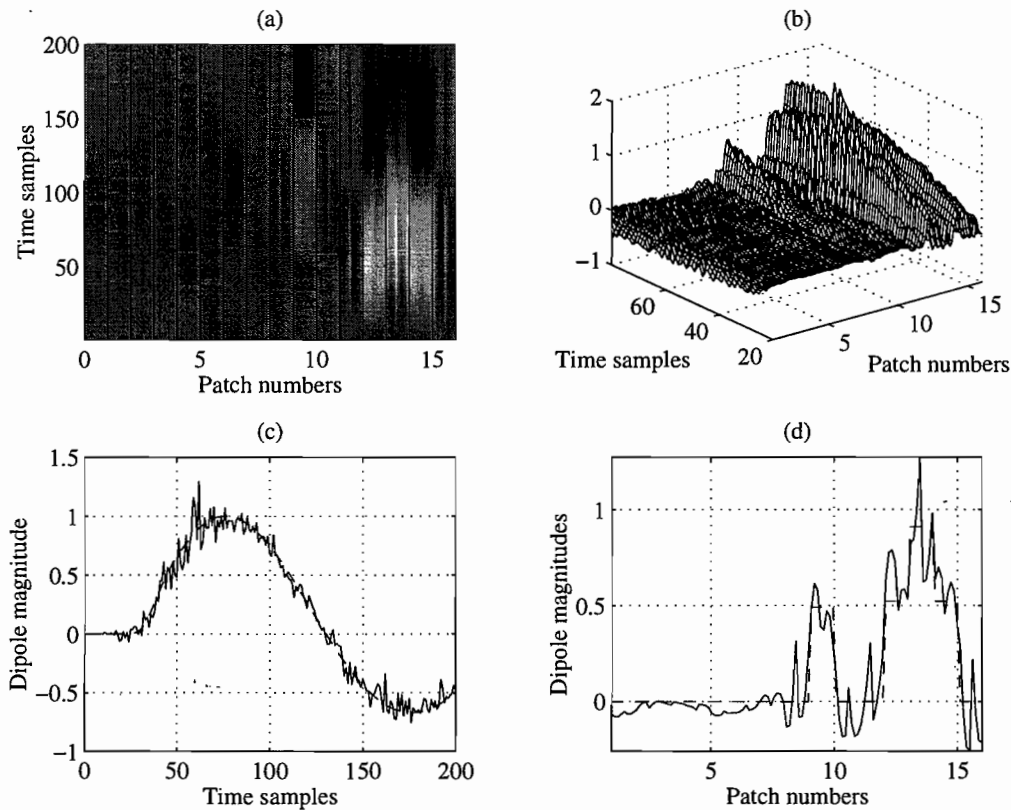


Figure 5 — Results of the LORETA method.

- (a) a grayscale representation of this treatment.
- (b) a 3D meshing of the result between time samples 20 and 80.
- (c) mean dipole time course on plan 10.
- (d) dipole profile at time sample 90.

6.4 MAP estimation results

Here in our MAP estimate source patches are considered as non correlated with each other. So we suppose that there may be some sharp intensity edges between two neighboring source planes ; that is to say that border gradients are scaled with a K_2 ratio, while the ones between two dipoles on the same plane are scaled with a K_1 ratio (remember that $K_1 > K_2$).

6.4.1 Spatial regularization (S-MAP)

Without considering any temporal constraints for reconstruction, results are shown on Fig. 6. Most edges are nicely recovered and there is very little spurious activity on silent dipoles. Fig. 6c shows the temporal profile of active dipoles. It is very clear that while the global temporal shape has been preserved, sharp magnitudes variations sometimes occur (see for instance between time samples 50 and 100). The entire spatial dipole profile at time 90 is

shown on Fig. 6d : the main edges are recovered but the algorithm failed to display edges between planes 13 to 15.

One important point is the time consumption of such an iterative algorithm. While the mean iteration number per time sample is about 6, the algorithm might run up to about 34 steps to find a “stationary” solution. Very often, this occurs when our algorithm fails to find a solution close to the one found for the previous time sample, and falls into another local minimum, “qualitatively” very far from the previous one. The whole 200 time samples treatment takes about 4500 seconds on a Pentium 90 computer.

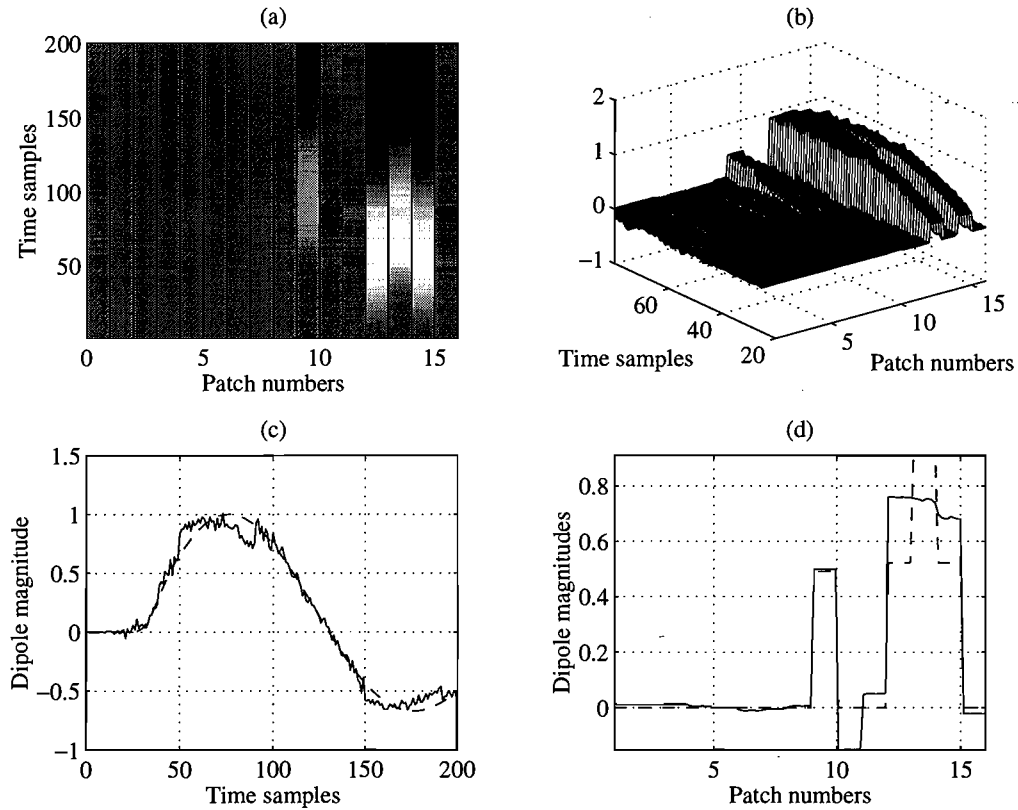


Figure 6 — Results of the S-MAP method.

- (a) a grayscale representation of this treatment.
- (b) a 3D meshing of the result between time samples 20 and 80.
- (c) mean dipole time course on plan 10.
- (d) dipole profile at time sample 90.

6.4.2 Spatio-temporal regularization (ST-MAP)

Results obtained when adding temporal constraints to spatial ones are shown in Fig. 7. They may appear qualitatively very similar to those given by the S-MAP. Looking closer to active dipole time profile (Fig. 7c), it appears that the temporal evolution of dipoles is smoother. Moreover, all edges are almost perfectly recovered (see for instance Fig. 7b), and

the mean number of iteration falls to 4 per time sample with a much smaller standard deviation from one time sample to another.

Thus, the total computation time is reduced to 3500 seconds, which is about 22 % less than with spatial regularization only. This shows that well chosen priors, such as temporal constraints in addition to spatial ones, greatly improve the quality of the solution. And at the same time, they tend to help stabilizing the algorithm so that it seeks a solution in the vicinity of the ones found for previous time samples, and finally computing time is decreased.

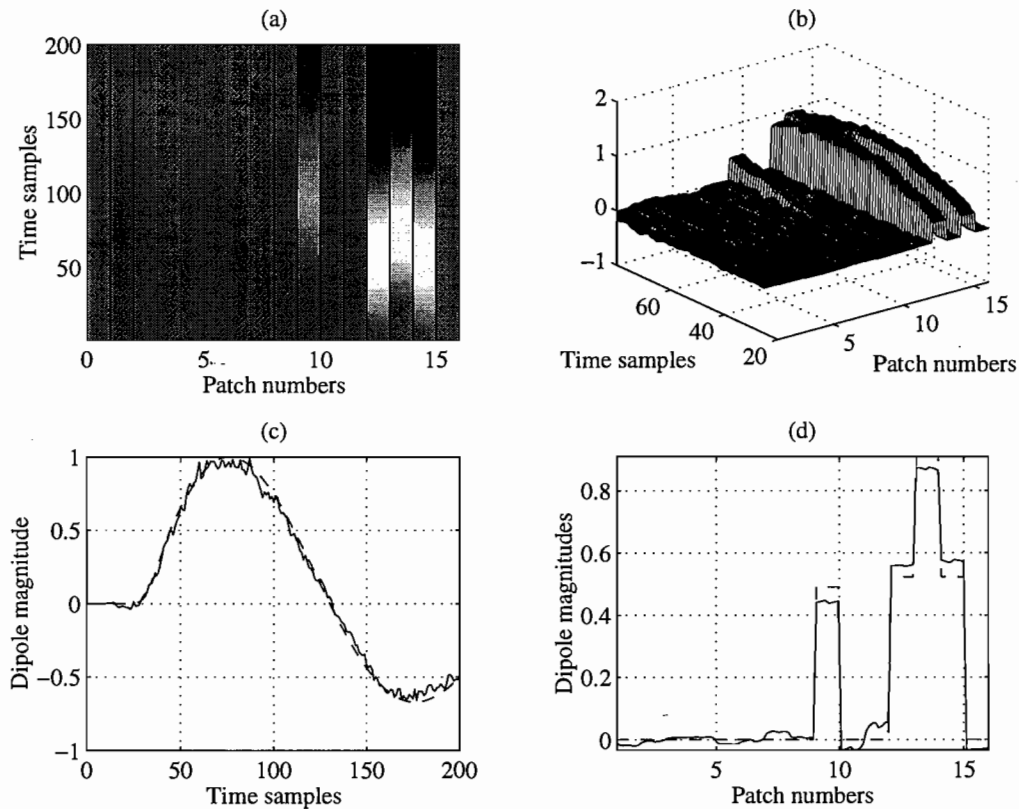


Figure 7 — Results of the ST-MAP method.

(a) a grayscale representation of this treatment.

(b) a 3D meshing of the result between time samples 20 and 80.

(c) mean dipole time course on plan 10.

(d) dipole profile at time sample 90.

6.5 Primary conclusions

Temporal constraints play a major role in both qualitative and quantitative enhancement of reconstruction results with regards to spatial priors only. Despite heavy blurring on potentials, it is now possible to recover sharp edges in the source space. Quadratic regularization of course fails to recover these discontinuities and introduces some spurious activity on the whole source space. LORETA brings some improvement to this, and may offer satisfactory results as an initialization procedure for the MAP algorithm.

Finally, one should pay very much attention to the way a dipole activation sequence might be considered as acceptable or not. Indeed, computing a fit to data may lead to very serious mistakes and it should not be considered as the only way of trusting the reconstructed sources. As displayed in Table 2, poor solutions may offer excellent fit to data. This is especially the case when choosing a very small regularization parameter in the QR method : source reconstruction is made using solely noisy data, so it yields unacceptable solutions but with a perfect fit to data.

One should remember that the EEG/MEG inverse problem is dramatically ill-posed and that trusting data too much will unquestionably lead to nonsense solutions.

	<i>Data fit</i>	<i>Reconstruction error</i>
QR - $\lambda_0 = 0.5$	almost 100 %	>> 100 %
QR - $\lambda_0 = 2000$	97.6 %	27.5 %
LORETA	97.8 %	36.7 %
S-MAP - $\lambda = 3 \cdot 10^5, \beta = 0$	97.3 %	11 %
ST-MAP - $\lambda = 3 \cdot 10^4, \beta = 0.5$	97.8 %	6.3 %

Table 2 — Data fit compared to error on dipole magnitudes for different regularization methods.

Data fit (res. reconstruction error) stands for the mean of the following relative error $100 \times \frac{\|\mathbf{M}_n - \mathbf{G}\mathbf{J}_n\|}{\|\mathbf{M}_n\|}$

$$(\text{res. } 100 \times \frac{\|\mathbf{J}_n - \hat{\mathbf{J}}_n\|}{\|\mathbf{J}_n\|}) \text{ over all the time samples.}$$

7. Conclusions and Final Remarks

As minimum-norm solutions to electromagnetic brain imaging give rise to spatially over-smoothed and sometimes unrealistic source configurations, one might address a new and more sophisticated way to solve this inverse problem. It could be considered as very intuitive to introduce some *a priori* information in the inversion procedure to help finding anatomically and physiologically consistent source sets.

Such an approach has been developed in this paper in a Bayesian framework. It consists in building a MAP estimate of dipolar activity that takes into account spatial and temporal priors. The use of MRF models for dipolar spatio-temporal landscapes is very convenient and allows the recovery of intensity discontinuities despite heavy data blurring and noise. Thus, final dipole images are made of small cortex patches that are considered as independent from each other whenever necessary. This method brings significant improvements to the spatial resolution of EEG/MEG compared to minimum-norm solutions with a distributed source

model. Then, note that a minimum-norm solution such as LORETA's would certainly be of particular help to initiate the iterative minimization process of MAP estimation.

But as this article was aimed at the presentation of a reconstruction method, it is now important to stress on some remaining practical problems. For the treatment of real data sets, realistic head models should be used in EEG, together with an effective fusion procedure between MRI images - so as to draw a reliable and fine cortex patchwork - and another functional imaging modality to isolate very probable active brain areas. These problems give rise to very great efforts through the whole EEG/MEG imaging community and improvements are constantly emerging.

Finally, since high temporal resolution is the main advantage of EEG and MEG, it is likely that a better use of the whole data set as global information about source evolution and dynamics would bring crucial help to distributed dipoles reconstruction methods.



ACKNOWLEDGEMENT

We gratefully acknowledge Pierre Chavel, Director of the *Physique des Images* department in the *Institut d'Optique Théorique et Appliquée* in Orsay, for his constant support and his precious help with the manuscript; Bernard Renault, Director of the LENA lab in Paris, for having initiated EEG and MEG source reconstruction in LENA; Francisco Varela, Jacques Martinerie and Jean-Philippe Lachaux at LENA for many fruitful discussions on the material presented here. We would also like to thank Cécile Mico and Gildas Marin at IOTA for their contribution to the treatment of cortical images. Very special thanks to Robert Fripp.

REFERENCES

-
- [1] F. J. Varela, "Resonant cell assemblies : A new approach to cognitive functions and neuronal synchrony", *Biol. Res.*, vol. 28, pp. 81-95, 1995.
 - [2] B. M. Mazoyer and N. Tzourio, "Functional mapping of the human brain", in *Developmental Recognition : Speech and Face Processing in the First Year of Life*, B. de Boysson-Bardies *et al.*, Eds. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, pp. 77-91, 1993.
 - [3] D. Le Bihan and A. Karni, "Applications of magnetic resonance imaging to the study of human brain function". *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 5, pp. 231-237, 1995.
 - [4] M. Hämmäläinen *et al.*, "Magnetoencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain", *Reviews of Modern Physics*, vol. 65, Apr. 1993.
 - [5] P. L. Nunez, "The brain's magnetic field : some effects of multiple sources localization methods", *Electroencephalogr. Clini. Neurophysiol.*, vol. 63, pp. 75-82, 1986.
 - [6] C. J. S. Clarke, " Probabilistic modelling of continuous current sources", *Inverse Problems*, pp. 999-1012, 1989.
 - [7] E. Biglieri and K. Yao, "Some properties of SVD and their application to digital signal processing", *Signal Processing*, vol. 18, pp. 227-289, Nov. 1989.
 - [8] M. Z. Nashed, "Operator-theoretic and computational approaches to ill-posed problems with application to antenna theory", *IEEE Trans. Antennas Propagat.*, vol. AP-29, pp. 220-231, 1981.
 - [9] G. Demoment. "Image reconstruction and restoration : overview of common estimation structures and problems", *IEEE Trans. Acoustics, Speech and Sig. Proc.*, vol. 37, pp. 2024-2036, Dec. 1989.
 - [10] M. Scherg and D. von Cramon, "Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex", *Electroencephalogr. Clini. Neurophysiol.*, vol. 65, pp. 344-360, 1986.
 - [11] B. Scholz and G. Schwierz, "Probability-based current dipole localization from biomagnetic fields", *IEEE Trans. Biomed Eng.*, vol. 41, pp. 735-742, Aug. 1994.
 - [12] M. Hämmäläinen and R. Ilmoniemi, "Interpreting measured magnetic fields of the brain : estimates of current distributions", *Helsinki University of Technology Report*, TKK-F-A620, 1984.
 - [13] R. D. Pascual-Marqui *et al.*, "Low resolution electromagnetic tomography : a new method for localizing electrical activity of the brain", *Int. Journal of Psychophysiology*, vol. 18, pp. 49-65, 1994.
-

- [14] J. C. Mosher *et al.*, "Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 39, pp. 541-557, June 1992.
- [15] R. O. Schmidt, "Multiple emitter location and signal parameter estimation", *IEEE Trans. Antennas Propagat.*, vol. AP-34, pp. 276-280, Mar. 1986.
- [16] R. E. Greenblatt, "Probabilistic reconstruction of multiple sources in the bioelectromagnetic inverse problem", *Inverse Problems*, vol. 9, pp. 271-284, 1993.
- [17] A. Achim *et al.*, "Methodological considerations for the evaluation of spatio-temporal source models", *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 79, pp. 227-240, 1991.
- [18] A. M. Dale and M. I. Sereno, "Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach", *J. Cogni. Neurosci.*, vol. 5, pp. 162-176, 1993.
- [19] M. Fuchs *et al.*, "Possibilities of functional brain imaging using a combination of MEG and MRT", in *Oscillatory Event-related Brain Dynamics*, C. Pantev, ed. New York : Plenum Press, pp. 435-457, Nov. 1994.
- [20] R. Srebo, "Continuous current source inversion of EP fields in a spherical model head", *IEEE Trans. Biomed Eng.*, vol. 41, pp. 997-1003, Nov. 1994.
- [21] L. Garnero *et al.*, "Data operating in a PET/EEG/MRI experiment", *Human Brain Map.*, Supp. 1, vol.1, p. 84, 1995.
- [22] H.J. Heinze *et al.*, "Combined spatial and temporal imaging of brain activity during visual selective attention in human", *Nature*, vol. 372, pp. 543-546, 1994.
- [23] N. Tzourio *et al.*, "Mapping the auditory selective attention generators using a combined brain evoked potentials and PET activation study", *Society for the Neuroscience Abstracts*, vol. 19, p. 1285, 1993.
- [24] A. Tikhonov and V. Arsenin, *Solutions of Ill-Posed Problems*, Washington, DC : Winston, 1977.
- [25] S. Geman and D. Geman, "Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images", *IEEE Trans. Pattern Anal. and Machine. Intell.*, vol. PAMI-6, pp. 721-741, Nov. 1984.
- [26] M. Nikolova, "Markov models for general linear inverse problems", Tech. Rep., LSS/GPI/94, Gif-sur-Yvette, France, 1994.
- [27] A. Blake and A. Zisserman, *Visual Reconstruction*. Cambridge, MA : MIT Press, 1987.
- [28] M. Wagner, "Weak membrane reconstruction of cortical current densities", submitted to *Brain Topogr.*, 1994.
- [29] S. Geman, D. E. Mac Clure, "Statistical methods for tomographic image reconstruction", *Inverse Problems*, vol. 21, pp. 5-21, 1987.

- [30] D. Geman and G. Reynolds, "Constrained restoration and the recovery of discontinuities", *IEEE Trans. Pattern Anal. and Machine. Intell.*, vol. PAMI-14, pp. 367-383, Mar. 1992.
- [31] G. Gindi *et al.*, "Bayesian reconstruction of fonctionnal images using anatomical information as priors", *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 12, pp. 670-680, Dec 1993.
- [32] P. Bouthemy and E. François, "Motion segmentation and qualitative dynamic scene analysis from an image sequence", *Int. J. of Computer Vision*, vol. 10, pp. 157-182, 1993.
- [33] H. Oster and Y. Rudy, "The use of temporal information in the regularization of the inverse problem of electrocardiography", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 39, pp. 65-75, 1992.
- [34] P. Charbonnier *et al.*, "ARTUR : an adaptive deterministic relaxation algorithm for edge-preserving tomographic reconstruction", *I3S Technical report No 93-76*, Univ. Nice - Sophia Antipolis, Dec. 1993.
- [35] J. W. Hilgers, "A note on estimating the optimal regularization parameters", *SIAM J. Numer. Anal.*, vol. 17, pp. 472-473, June 1980.
- [36] C. R. Rao and S. K. Mitra, "Theory and application of constrained inverses of matrices", *SIAM J. Appl. Math.*, vol. 24, pp. 476-488, 1973.
- [37] J. C. Mosher *et al.*, "Error bounds for EEG and MEG dipole source localization", *Electroencephalogr. Clini. Neurophysiol.*, pp. 303-321, 1993.
- [38] G. H. Golub and C. F. Van Loan, *Matrix computations, 2nd edition*, pp. 79-81. Baltimore : The John Hopkins University Press, 1989.

AVANT-PROPOS

CHAPITRE 3

Avant-propos — Outre son excellente résolution temporelle, l'imagerie de l'électrophysiologie corticale possède la particularité de pouvoir être appréhendée par deux mesures distinctes (MEG & EEG). Une telle propriété permet de mettre en œuvre des processus de fusion directe pour l'estimation de leurs générateurs au sein d'un même problème inverse. Ce n'est pas le cas des autres procédés de fusion entre modalités d'Imagerie Neurofonctionnelle qui n'ont pas la même origine physiologique (MEEG/IRMf ou MEEG/TEP).

Nous avons exploité cette circonstance favorable par le développement d'une méthode qui optimise la mise en commun de ces deux jeux de données, pour mieux tirer parti de leurs complémentarités et atténuer les redondances possibles. Alors que des approches classiques mettent en jeu un schéma de régularisation globale, nous avons privilégié un pré-traitement local qui renforce la coopération entre MEG et EEG et s'intègre naturellement dans le cadre de ST-MAP.

Le système MEG de l'hôpital de la Salpêtrière n'existant pas à l'époque, les évaluations sont en partie basées sur des simulations numériques. Des expérimentations avec la tête fantôme (voir Chapitres 4 & 5) et des patients épileptiques (Chapitre 6) sont en prévision à très court terme.

3.

COMBINED MEG & EEG SOURCE IMAGING BY MINIMIZATION OF MUTUAL INFORMATION



Ce chapitre a été soumis et révisé pour publication sous la référence suivante

Baillet, S./ Garnero, L./ Marin, G./ Hugonin, J.-P. (1998) ,
"Combined MEG and EEG source imaging by minimization of mutual information",
IEEE Trans. on Biomed. Eng., submitted June 1997, revised March 1998.

Résumé — Bien que très souvent évoquée, la nécessité de procéder à un traitement simultané des enregistrements MEG et EEG dans le cadre de l'imagerie fonctionnelle cérébrale n'a jamais été clairement démontrée. Cependant, la toute dernière génération des appareils de magnétoencéphalographie permet un enregistrement simultané des champs magnétiques et des potentiels électriques d'origine cérébrale sur le scalp. En fait, la crainte commune à l'égard de la fusion de la MEG et de l'EEG fait état de possibles interférences entre les avantages et les inconvénients respectifs de ces deux modalités sans aucune amélioration significative. Cela serait le cas notamment pour l'estimation de sources profondes ou radiales au moyen de la MEG.

Dans ce chapitre, nous proposons une méthode de traitement coopératif entre la MEG et l'EEG dans un modèle de sources distribuées. Tout d'abord, une évaluation des performances respectives de chaque modalité pour l'estimation de chacune des sources est menée au moyen d'un critère basé sur la quantification de l'entropie conditionnelle. Puis, l'algorithme opère un pré-traitement des matrices de gain MEG et EEG qui minimise l'information mutuelle entre ces deux fonctions de transferts, au moyen d'une pondération sélective des vecteurs de gains associés. Cette nouvelle modalité EEG/MEG apporte des améliorations majeures à la localisation des sources actives, par une sensibilité réduite aux perturbations sur les données et à des simplifications sur la géométrie du modèle de tête utilisé.

Abstract — Though very frequently assumed, the necessity to operate a joint processing of simultaneous MEG and EEG recordings for functional brain imaging has never been clearly demonstrated. However, the very last generation of magnetoencephalography instruments allows the simultaneous recording of brain magnetic fields and electrical potentials on the scalp. But the general fear regarding the fusion between MEG and EEG data is that the drawbacks from one modality will systematically spoil the performances of the other one without any consequent improvement. This is the case for instance for the estimation of deeper or radial sources with MEG.

In this paper, we propose a method for a cooperative processing of MEG and EEG in a distributed source model. First, the evaluation of the respective performances of each modality for the estimation of every dipole in the source pattern is made using a conditional entropy criterion. Then, the algorithm operates a preprocessing of the MEG and EEG gain matrices which minimizes the mutual information between these two transfer functions, by a selective weighting of the MEG and EEG lead fields. This new combined EEG/MEG modality brings major improvements to the localization of active sources, together with reduced sensitivity to perturbations on data and simplifications in the geometry of the head model.

Keywords: *Magneto & electroencephalography, brain functional imaging, distributed sources models, source reconstruction, entropy quantification, mutual information, fusion of data.*

1. Introduction

Brain functional imaging with MEG and EEG source estimation is a technique that can offer excellent time resolution. For a given model of the electromagnetic and geometrical properties of the head tissues (basically the cortex, CSF, skull and scalp), the problem consists in finding the dipole source(s) that best explain(s) the data in accordance with the experimental protocol.

But as time resolution is the strongest asset of EEG/MEG source imaging, it has been commonly assumed that both of these two modalities offer poor localization performances when no constraints are enforced within the source estimation procedure. EEG is considered as highly sensitive to the geometry and the conductivity properties of the head tissues which is not as much the case for magnetic fields — though intracranial inhomogeneity such as ventricular cavities may have strong influence on the field pattern outside the head [39]. MEG however, fails to locate deeper cortical sources because of the rapid fall of the magnetic field with depth [12]. Numerous experiments in interictal spike source localization with MEG and EEG illustrate this point [43-46]. Furthermore, as head shapes are still extensively modeled with single or multiple concentric spheres, MEG is unable to locate so-called radial sources, whereas EEG seems sensitive to every source orientation. All of these points tend to confirm the general belief that a cooperative processing of EEG and MEG signals would improve the solution to the source estimation problem [7], [19], and [24]. Unfortunately, few studies are dedicated to the systematic validation of this assumption. But it is likely that the relative sparsely of the “fusion” literature may be due to the very recent appearing of devices that offer simultaneous MEG and EEG recordings with large arrays of detectors.

Wood and collaborators in [29] were pioneers in this field with simultaneous EEG and MEG recordings but with a single channel SQUID unit. Sutherling and collaborators have also presented interesting points about a joint analysis of MEG and EEG data [23]. However, the study was done with single dipole models, and the “fusion” solution was computed from the average of MEG’s and EEG’s. These first works did not introduce any joint processing of a common data set made of both EEG and MEG. Stok and al. have shown in [22] that source estimation with 21 EEG channels and 21 MEG’s produces “slightly better” results than with solely 21 EEG’s or 21 MEG’s. However this result can be mainly attributed to the increase of the number of sensors (from 21 to 42 on the whole). Dale and Sereno in [5] and more recently Phillips in [18] have confirmed these primary results, with distributed source models on realistic cortical anatomy. These simulation studies demonstrate the improvement of the spatial accuracy of the reconstruction methods when MEG and EEG data are gathered in a global data set (122 MEG magnetometers and 133 EEG electrodes in [18]). Very original works by Pflieger *et al.* on the quantification of the information content of simultaneous EEG and MEG recordings describe them as “super-additive” [17] in comparison to original EEG or MEG data. This is another

positive result in favor of the idea to operate a joint treatment of the two raw data sets for solving a common inverse problem.

Following these earliest works, the method described hereinafter is an attempt to go further than the simple combination of MEG and EEG data and gain matrices. The main question we want to address is the following: What kind of *optimization* in the combination of simultaneous MEG and EEG signals can be applied to improve the localization of the brain sources underneath?

The basic idea that will be developed here consists in preprocessing every lead field associated to a given distributed source pattern so as to minimize the redundancy of information between the MEG and EEG models. As a gain matrix can be considered as a transfer operator between the neural sources and the sensors, we then propose a method that selectively weights every lead field of each of the modality by minimization of mutual information between these two transfer functions. This procedure goes further than the global weighting technique which consists in equilibrating the rows and the columns of the MEG-EEG matrix to balance both the sensitivity of the sensors and the dipole contribution to the sensor array ([10], [16]). This latter will be hereinafter denoted as “raw” fusion.

The present article is divided as follows. The presentation of the MEG-EEG combination method by minimization of mutual information (noted CMMI) is in section 2. In section 3, the practical implementation of the method is discussed first in the general context of source estimation with regularization. Then as an example, we will stress on the adaptation to fusion processing of the non-linear source estimator we developed for the inverse problem in a distributed source model: the ST-MAP method [1]. In their 1993 review paper [28], Wikswo, Gevins and Williamson give arguments for a more systematic study of the fusion between EEG and MEG, as the spherical head model tends to be replaced by more realistic ones among research groups. For instance, how are actually processed *radial* dipoles when the spherical symmetry is broken in realistic head geometry? And as a consequence, is MEG source reconstruction still as disappointing (in regard to the cost of the instrumentation) as it has sometimes been mentioned [3]? Simulation studies in section 4 use various source configurations with both spherical and real head models to discuss extensively the questions above for the validation of the new method proposed here.

2. Combination of MEG and EEG by Minimization of Mutual Information

2.1 Introduction

Basically, most approaches in the field of source estimation can be sorted in two main families. From an historical point of view, the first one consists in finding a small set of independent dipoles that explain data at some interesting time epochs of the evoked potentials or magnetic fields [13]. Such dipole solutions may also be proposed for a narrow time window of interest ([20], [21]). However these techniques have one severe drawback because of the ill-posed aspect of the inverse problem. Seeking various dipole locations, orientations and magnitudes at the same time manages too many degrees of freedom that become uncooperative without the *explicit* introduction of constraints when many different cortical areas are likely to be simultaneously active [28].

A second way to deal with source estimation consists in distributing many dipoles through the whole brain volume at fixed locations and to estimate their magnitudes in accordance with data and some regularization priors - like the constraint of smoothness on the intensity gradient or Laplacian [16]. To go further into the refinement of the source model, dipoles may be constrained on the surface of the cortex - maybe on some restricted cortical regions - with normal orientations to the cortical surface ([4], [5], [18], [26]). This model descends from the fact that neurons in cortical layers are organized in macro columns diving perpendicularly to the surface. As source orientations and locations are fixed, the only remaining degrees of freedom are dipole magnitudes.

We will see in section 3 how a distributed source model can be well fitted to take various a priori information into account that contributes to the estimation of the activity of multiple cortical areas.

Hence, if N dipole amplitudes - gathered in vector $\mathbf{J}$ - are to be estimated from $\mathbf{M}$, a vector of size N_M , it is possible to connect sources to the sensors owing to the following system of equations:

$$\mathbf{M} = \mathbf{G}\mathbf{J} + \mathbf{b}, \quad (1)$$

where $\mathbf{G}$ stands for the so-called gain matrix which columns are the MEG or EE $\mathbf{G}$ lead fields associated to each source ; $\mathbf{b}$ is a perturbation vector that stands for background perturbations.

Operating fusion between EEG and MEG data consists in gathering them in a unique set of measurements, so as to solve a single inverse problem for simultaneous electromagnetic recordings. In a distributed source model with a single fusion gain matrix, the main issue here consists in avoiding any pollution of a given modality by the other one. For instance let us consider the case of radial dipoles in a spherical head model; or in realistic models, sources pointing towards the normal of the head surface still produce small magnetic fields outside the

head. Deeper sources in both spherical and realistic geometry tend to be MEG silent in the sense that they weakly contribute to data. Thus, their corresponding lead fields have much smaller norms than shallow or tangential sources. Further, if several of these sources are distributed along the cortical surface, as they have similar smeared contributions across the sensors, their lead fields are almost collinear. Therefore, estimating their amplitudes with MEG only is a very ill posed problem. Then, the source estimation algorithm has to rely on the EEG data only, *i.e.* on measurements with also a very smooth spatial pattern on the scalp. Practically, combining all of these lead-fields in a global linear operator generates a gain matrix that is ill-conditioned [31]. Consequently this contributes to the ill-posed nature of the MEG-EEG fusion inverse problem.

Ill conditioning of the linear operator generates solutions to the associated linear system, which are very sensitive to roundoff errors during computation and to small perturbation on data. There are very few descriptions of available cures to badly scaled systems, but it seems that row and column equilibration of the linear operator is one of the most widespread. We recall that the condition number of a matrix, according to the 2-norm is the ratio of its biggest singular value to its smallest [31]. It can be shown that row or column normalization is a way to approach the minimum value for the condition number of an operator when operating on its rows or its columns. Actually, It can be shown that equalizing the 2-norm of the rows of the $\mathbf{G}$ matrix produces a new linear operator which condition number is no more than a factor $\sqrt{N_M}$ away from the smallest condition number that can be achieved with a linear transformation of $\mathbf{G}$ [30]. A similar theorem stands also for column normalization. It is interesting to note that, though matrix equilibration has strong algebraic roots, the first motivations to do so in the MEEG inverse problem were based on physical considerations. The scaling of MEG and EEG data (the normalization of the rows of the gain matrix, see [18] for instance), and the normalization of the lead fields were proposed to facilitate the recovering of deeper sources [16]. Thus, these ad hoc procedures based on physical considerations on the nature of the data formation can give correct starting points to investigate the enhancement of the condition of the linear operator as explained by Golub and Van Loan in [9]. The method we propose here is also driven by such physical considerations.

So the issue is the following: it seems very clear in principle that EEG and MEG are complementary, but how to optimize their combination as classical equilibration methods may not be sufficient for enhanced source estimation (see section 4) ?

Rather than a global lead field equilibration, we investigate the possibility to operate selective weighting of the contributions from either modality, which is twofold:

- First for a given source, a pre-selection processing of the EEG and the MEG lead field will predict which of these two modalities is the most appropriate to estimate this source.
- Following this pre-selection, each of the least appropriate lead fields is then selectively attenuated. The associated weights are iteratively computed from global optimization

via minimization of mutual information between the two weighted EEG and MEG gain matrices.

2.2 Combination of the electromagnetic data set

According to (1), a common linear system is now written with both MEG and EEG:

$$\begin{cases} \mathbf{B} = \mathbf{G}_B \mathbf{J} + \mathbf{b}_B \\ \mathbf{V} = \mathbf{G}_V \mathbf{J} + \mathbf{b}_V \end{cases} \quad (2)$$

$\mathbf{J}$ is the N -row vector of the dipole magnitudes of the distributed model; $\mathbf{B}$ (res. $\mathbf{V}$) is a N_B (res. N_V) row vector containing MEG (res. EEG) measurements for a given time sample. Finally, $\mathbf{G}_B$ (res. $\mathbf{G}_V$) is a $N_B \times N$ (res. $N_V \times N$) gain matrix containing global information about the head model, the source pattern (source orientations and positions) and sensor positions. MEG and EEG data are corrupted by additive noises $\mathbf{b}_B$ and $\mathbf{b}_V$ respectively.

A preliminary phase consists in gathering the EEG and MEG data in a raw fusion data set $\mathbf{M}$ (where $\mathbf{M} = \begin{bmatrix} \mathbf{B} \\ \mathbf{V} \end{bmatrix}$). Thus, and assuming firstly for simplicity in notations noiseless measures, the $\mathbf{M}$ set is involved in a linear system written as follows:

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} \mathbf{G}_B \\ \mathbf{G}_V \end{bmatrix} \mathbf{J} = \mathbf{G} \mathbf{J}. \quad (3)$$

The method presented here consists in working on a global matrix $\hat{\mathbf{G}}$ descending from modifications of the original gain matrix $\mathbf{G}$, in the following way:

$$\hat{\mathbf{G}} = \begin{bmatrix} \mathbf{N}_B \mathbf{G}_B \mathbf{C}_B \\ \mathbf{N}_V \mathbf{G}_V \mathbf{C}_V \end{bmatrix} \mathbf{L}. \quad (4)$$

The new matrices that are introduced in this formulation are computed along the three following steps:

- 1 — Equalization of EEG and MEG sensor responses: this is equivalent to the classical scaling of EEG and MEG data [18].
- 2 — Local selective weighting on each column of the MEG contribution vs. EEG's for every dipole based on minimization of mutual information between $\mathbf{N}_B \mathbf{G}_B$ and $\mathbf{N}_V \mathbf{G}_V$. The motivation for the choice of entropy and mutual information criteria, and the determination of the $\mathbf{C}_B$ and $\mathbf{C}_V$ matrices are discussed below.
- 3 — Normalization of the resulting lead fields to equilibrate the contributions of all the dipoles to data. This is a scaling step that contributes to the recovery of sources with weak lead fields norms ([10], [16]).

2.3 Normalization of sensor responses

In order to scale EEG and MEG, the rows of the MEG and EEG gain matrices are normalized. This is done owing to 2 diagonal matrices $\mathbf{N}_B$ and $\mathbf{N}_V$ which diagonal elements are: for $i \in [1, 2, \dots, N_B]$,

$$\mathbf{N}_B(i, i) = \|\mathbf{G}_B(i, :)\|^{-1}. \quad (5)$$

Where $\mathbf{G}_B(i, :)$ stands for the i^{th} row of $\mathbf{G}_B$. An equivalent definition stands for $\mathbf{N}_V$. The data are then gathered in $\overline{\mathbf{M}} = \begin{bmatrix} \mathbf{N}_B \\ \mathbf{N}_V \end{bmatrix} \cdot \mathbf{M}$, and we note $\overline{\mathbf{G}}_B = \mathbf{N}_B \mathbf{G}_B$ and $\overline{\mathbf{G}}_V = \mathbf{N}_V \mathbf{G}_V$.

2.4 Local selective weighting of MEG and EEG gain vectors

We now introduce different weighting coefficients on each column of $\overline{\mathbf{G}}_B$ and $\overline{\mathbf{G}}_V$. If $\mathbf{C}_B$ and $\mathbf{C}_V$ are two $N \times N$ diagonal matrices (with real and positive diagonal components called $c_B(j)$ and $c_V(j)$ respectively, $j \in [1, 2, \dots, N]$), and

$$\hat{\mathbf{G}} = \overline{\mathbf{G}} \cdot \begin{bmatrix} \mathbf{C}_B \\ \mathbf{C}_V \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \overline{\mathbf{G}}_B \cdot \mathbf{C}_B \\ \overline{\mathbf{G}}_V \cdot \mathbf{C}_V \end{bmatrix}. \quad (6)$$

The j th column of $\hat{\mathbf{G}}$ is:

$$\hat{\mathbf{G}}(:, j) = \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{G}}_B(:, j) \\ \hat{\mathbf{G}}_V(:, j) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \overline{\mathbf{G}}_B(1, j) \\ \overline{\mathbf{G}}_B(2, j) \\ \vdots \\ \overline{\mathbf{G}}_B(N_B, j) \\ \overline{\mathbf{G}}_V(1, j) \\ \overline{\mathbf{G}}_V(2, j) \\ \vdots \\ \overline{\mathbf{G}}_V(N_V, j) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \times c_B(j) \\ \times c_V(j) \end{bmatrix}. \quad (7)$$

Thus, this writing allows to weight locally (*i.e.* for each source of the distributed model) the normalized contribution of MEG versus EEG. For instance, if $c_V(j) > c_B(j)$, the EEG data set will be considered as more reliable than MEG's for the estimation of the j th source (as for a radial source for example).

Now the issue consists in finding criteria that will drive this local selection via the determination of the $c_V(j)$ and $c_B(j)$ coefficients. In other words, how can the preference between MEG and EEG gain vectors be defined?

2.5 The choice of criteria based on conditional entropy quantification and mutual information minimization

We first have to address the question of a strategy for the choice of the diagonal elements of $\mathbf{C}_B$ and $\mathbf{C}_V$ according to some constraints. These latter descend from a pre-evaluation of the respective merits of EEG and MEG to estimate a given source.

A possible criterion is the conditional entropy between the two original lead fields $\mathbf{B}_j$ ($\mathbf{B}_j = \overline{\mathbf{G}}_B(:, j)$) and $\mathbf{V}_j$ ($\mathbf{V}_j = \overline{\mathbf{G}}_V(:, j)$), $j \in [1 \dots N]$. These vectors can be considered as two sets of realizations of two random variables. We note $E(\mathbf{B}_j | \mathbf{V}_j)$ and $E(\mathbf{V}_j | \mathbf{B}_j)$ the conditional entropy of $\mathbf{B}_j$ given $\mathbf{V}_j$, and of $\mathbf{V}_j$ given $\mathbf{B}_j$ respectively. The conditional entropy $E(\mathbf{B}_j | \mathbf{V}_j)$ is known to be a measure of the amount of uncertainty left in $\mathbf{B}_j$ when knowing $\mathbf{V}_j$ [36,37]. This choice is motivated as low values for $E(\mathbf{B}_j | \mathbf{V}_j)$, for instance, are achieved when the $\mathbf{B}_j$ lead field has very smeared contributions across sensors in comparison with $\mathbf{V}_j$. This property fits very well to the discussion in section I and is confirmed and illustrated by the studies in section IV. Hence, for a given source j of the distributed model, we first estimate the respective conditional entropy of the associated MEG and EEG gain vectors, $E(\mathbf{B}_j | \mathbf{V}_j)$ and $E(\mathbf{V}_j | \mathbf{B}_j)$ (see appendix for practical implementation). The one with higher conditional entropy is designated as the best modality to evaluate the source amplitude.

This step is used to introduce some constraints on the c_b and c_v coefficients that are going to be computed in the optimization procedure described further below. As an example, if $E(\mathbf{B}_j | \mathbf{V}_j) > E(\mathbf{V}_j | \mathbf{B}_j)$, the global optimization procedure consists in doing $c_B(j) = 1$ and finding $c_V(j) < c_B(j)$ in $[0,1[$ according to the following global criterion on the modified gain matrices.

After this pre-selection step, the basic idea consists in reducing the degree of redundancy or similarity between the two transfer functions (gain matrices). As discussed above, such a redundancy between several lead fields is in part responsible for the bad condition of the global operator. If we consider a pair (g_b, g_v) of elements of the MEG and EEG matrices as realizations of two random variables GB and GV, the mutual information (MI) $I(\mathbf{GB}, \mathbf{GV})$ is a measure of the degree of dependence between these two variables. $I(\mathbf{GB}, \mathbf{GV})$ can also be seen as the amount of information that GB (res. GV) contains about GV (res. GB, as $I(\mathbf{GB}, \mathbf{GV}) = I(\mathbf{GV}, \mathbf{GB})$). Previous works have used MI maximization to estimate the best geometric transformation for multimodality image registration [37, 38]. Here, our goal is at the opposite of image registration. Hence, minimizing $I(\mathbf{GB}, \mathbf{GV})$ by tuning some registration parameters (here the $c_v(j)$ and $c_b(j)$ coefficients) increases the global information content of the final fusion matrix owing to the reduction of the redundancy between the two original modalities. Thus, we propose to scan all the lead fields ($\overline{\mathbf{G}}(:, j)$, $j = 1 \dots N$) one after the other in order to find the best corresponding weights ($c_B(j)$ if $c_V(j) = 1$, or $c_V(j)$ if $c_B(j) = 1$) that will minimize the MI between the modified matrices, $\hat{\mathbf{G}}_B$ and $\hat{\mathbf{G}}_V$ (

see appendix for details of MI computation). Once every $c_B(j)$ and $c_V(j)$ coefficient has been computed for every lead field, they are gathered in the two diagonal matrices C_B and C_V .

For clarity, the algorithm is summarized as follows:

1°) Initialization: C_B and C_V are two $N \times N$ identity matrices.

2°) For every source j

2-a) Estimation of the conditional entropy $E(B_j | V_j)$ and $E(V_j | B_j)$

2-b) MI Minimization

If $E(B_j | V_j) > E(V_j | B_j)$

$c_B(j) = 1,$

$c_V(j) = \min_{c_V(j)} \{I(\overline{G}_B C_B, \overline{G}_V C_V)\}.$

Else if $E(B_j | V_j) < E(V_j | B_j)$

$c_V(j) = 1,$

$c_B(j) = \min_{c_B(j)} \{I(\overline{G}_B C_B, \overline{G}_V C_V)\}.$

End if

End MI Minimization

End for every source

2.6 Gain vector normalization at each source location

Finally the diagonal matrix L is computed to equilibrate the columns of $\hat{G}$. For $j \in [1, 2, \dots, N]$,

$$L(j, j) = \|\hat{G}(:, j)\|^{-1}, \quad (8)$$

where $\hat{G}(:, j)$ is the j th column of $\hat{G}$.

It is shown in section IV how this procedure produces better-equilibrated gain matrices (i.e. with lower condition numbers) with especially no dependency on the source orientation. In the next section, we discuss the practical resolution of the new linear system based on the gain matrix. This discussion will take in place in the general framework of the regularization of ill-posed inverse problems, in which most of the source estimation methods from distributed source models can be written.

3. The CMMI Method and the Source Estimation Problem

3.1 Source Estimation and Regularization

As discussed in the introduction of section I, the estimation of source amplitudes in a distributed source model necessitates the resolution of a linear system with an ill-conditioned operator [31]. A general framework for its resolution is regularization. Solving this kind of linear system without eliminating the oscillatory modes generated by the vectors associated with the smallest singular values produces source images with usually sharp intensity gradients and large dipole amplitudes, which explain extremely well the data, but are physiologically inconsistent [1]. To regularize the inverse problem consists in attenuating or eliminating this behavior by introducing supplementary and a priori information on the sources to be estimated. Many articles and books describe the different approaches available here (see for instance [25],[33],[34]).

Basically, the source estimate can be considered as an energy function minimizer:

$$\hat{\mathbf{J}} = \min_{\mathbf{J}} (U(\mathbf{J})), \quad (9)$$

where:

$$U(\mathbf{J}) = \|\mathbf{M} - \mathbf{GJ}\|_{\mathbf{R}}^2 + \lambda L(\mathbf{J}). \quad (10)$$

$\mathbf{R}$ is the variance-covariance matrix when a gaussian noise component is assumed. λ is a positive scalar that balances the respective contributions to $U(\mathbf{J})$ of the data attachment term and the prior term $L(\mathbf{J})$. The $\mathbf{R}$ -norm is defined as follows:

$$\|\mathbf{M} - \mathbf{GJ}\|_{\mathbf{R}}^2 = (\mathbf{M} - \mathbf{GJ})' \cdot \mathbf{R}^{-1} \cdot (\mathbf{M} - \mathbf{GJ}); \quad (11)$$

t stands for matrix transposition.

The regularization operator $L(\cdot)$ can be either quadratic or not, depending on the nature of the priors that one wishes to take into account. For instance, in the field of neuroimaging, this operator has been chosen either as the identity operator – thus producing source estimates with Minimum Norm priors, which are similar to solutions from pseudo inversion of the gain matrix –; gradient or weighted laplacian operator [16], or non quadratic for non-linear source estimators. In this latter case, one can choose priors in terms to the L1 norm of the source amplitudes that can avoid some of the smoothing properties of the L2 norm priors [41,42]. Further, as extensively exposed in [1] and [32], the non-quadratic formulation of the priors may be linked to very numerous previous works in image restoration and reconstruction using Markov Random Fields models and associated stochastic algorithms [6]. The methods used in [1] and [32] consists in introducing explicit a priori information in order to recover sharp intensity gradients in the source image. It is assumed that the source magnitude pattern is made of areas with smooth intensity changes that may be separated by higher jumps in source amplitude: this situation occurs for instance between adjacent but functionally *non-related* cortical areas as the ones on both sides of a sulcus. First, a system of neighborhood designed

between cortical areas. Then owing to Bayesian formalism, the priors are easily included in a maximum a posteriori (MAP) estimate of the source pattern [8]. The Gibbs formulation of the a posteriori density of probability finally produces the $U(\mathbf{J})$ energy function in terms of the dipole magnitudes.

We will not go further in the general description of the different forms that can be adopted for the $L(\cdot)$ operator. Actually, the CMMI method can be adapted to many formulations for $L(\mathbf{J})$.

3.2 The CMMI Method in the Context of Regularization

If we assume additive gaussian noise on both EEG and MEG channels, the data attachment term in (10) is

$$\|\bar{\mathbf{M}} - \bar{\mathbf{G}}\mathbf{J}\|_{\bar{\mathbf{R}}}^2 = \|\bar{\mathbf{B}} - \bar{\mathbf{G}}_B \mathbf{J}\|_{\bar{\mathbf{R}}_B}^2 + \|\bar{\mathbf{V}} - \bar{\mathbf{G}}_V \mathbf{J}\|_{\bar{\mathbf{R}}_V}^2 \quad (12)$$

Where

$$\bar{\mathbf{R}}^{-1} = \begin{bmatrix} \bar{\mathbf{R}}_B^{-1} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \bar{\mathbf{R}}_V^{-1} \end{bmatrix}. \quad (13)$$

$\bar{\mathbf{R}}_V$ and $\bar{\mathbf{R}}_B$ are the variance/covariance matrices of the EEG and MEG noise respectively (after row normalization by the $\mathbf{N}_B$ and $\mathbf{N}_V$ matrices, see (5)). Hence, as it appears very clearly in (12), MEG and EEG data attachment terms are selectively weighted relatively to the different noise properties. Though these statistics might be driven from the data set, as proposed by Greenblatt in [11] with processing of prestimuli signal, we will for clarity consider both MEG and EEG noises as white and gaussian with the same statistics (thus with $\bar{\mathbf{R}}_B = \mathbf{I}_{N_B}$ and $\bar{\mathbf{R}}_V = \mathbf{I}_{N_V}$).

At this point, it is essential to note that the transformation from $\mathbf{G}$ to $\hat{\mathbf{G}}$ is non-linear. Thus, the resolution of the linear system associated to the MI minimization transform necessitates an appropriate algorithm that we are now going to describe.

The iterative procedure is based on a rewriting of (1). Without any loss in generality, the additive noise components can be left out from now on. First we define some notations: if $\mathbf{A}$ is a matrix with N columns, We note $\mathbf{A}_j$ as the j th column of the $\mathbf{A}$ matrix and $\tilde{\mathbf{A}}_j$ as the matrix made of the $N-1$ remaining columns. Then the linear system can be written

$$\bar{\mathbf{M}} = \bar{\mathbf{G}}\mathbf{J} = \mathbf{G}_j \mathbf{J}_j + \tilde{\mathbf{G}}_j \tilde{\mathbf{J}}_j. \quad (14)$$

$\mathbf{J}_j$ is the j th component of the source vector and $\tilde{\mathbf{J}}_j$ is a vector gathering the remaining $N-1$ source amplitudes.

The coefficients associated to the $\mathbf{G}_j$ lead field, which have been computed during MI minimization can now be introduced

$$\begin{bmatrix} c_{bj} \left(\bar{\mathbf{B}} - \tilde{\mathbf{G}}_{Bj} \tilde{\mathbf{L}}_j \tilde{\mathbf{J}}_j \right) \\ c_{vj} \left(\bar{\mathbf{V}} - \tilde{\mathbf{G}}_{vj} \tilde{\mathbf{L}}_j \tilde{\mathbf{J}}_j \right) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} c_{bj} \mathbf{G}_{Bj} \\ c_{vj} \mathbf{G}_{vj} \end{bmatrix} \mathbf{L}_j \mathbf{J}_j. \quad (15)$$

We recall that according to pre-selection based on conditional entropy quantification, either c_{bj} or c_{vj} is equal to 1.

Please note that for simplicity, we have not introduced any new symbol for the dipole amplitudes despite the column normalization of the gain matrix by $\mathbf{L}$. It will then be necessary to multiply $\mathbf{J}$ by $\mathbf{L}$ at the end of the iterative estimation for correct scaling.

We note:
$$\begin{bmatrix} \hat{\mathbf{B}}_j \\ \hat{\mathbf{V}}_j \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \bar{\mathbf{B}} - \tilde{\mathbf{G}}_{Bj} \tilde{\mathbf{L}}_j \tilde{\mathbf{J}}_j \\ \bar{\mathbf{V}} - \tilde{\mathbf{G}}_{vj} \tilde{\mathbf{L}}_j \tilde{\mathbf{J}}_j \end{bmatrix}.$$

The iterative method estimates every $\mathbf{J}_j$ component sequentially while still taking the regularization term (which still corresponds to the prior on the global image) and the proper noise statistics into account in the following cost function

$$U(\mathbf{J}_j) = c_{bj}^2 \left\| \hat{\mathbf{B}}_j - \mathbf{G}_{Bj} \mathbf{L}_j \mathbf{J}_j \right\|^2 + c_{vj}^2 \left\| \hat{\mathbf{V}}_j - \mathbf{G}_{vj} \mathbf{L}_j \mathbf{J}_j \right\|^2 + \lambda L(\mathbf{J}). \quad (16)$$

At this point, it is interesting to note that the respective data attachment terms of MEG and EEG are modulated by the coefficients descended from the MI minimization. For instance, if the local selective weighting coefficient c_{bj} is close to 0 (hence $c_{vj}=1$), the estimation of the amplitude $\mathbf{J}_j$ will be principally driven by EEG data. The estimate of $\mathbf{J}_j$ is given by zeroing the first derivative of $U(\mathbf{J}_j)$

$$c_{bj}^2 \mathbf{L}_j \mathbf{G}_{Bj}^t \hat{\mathbf{B}}_j + c_{vj}^2 \mathbf{L}_j \mathbf{G}_{vj}^t \hat{\mathbf{V}}_j = \left(c_{bj}^2 \mathbf{G}_{Bj}^t \mathbf{G}_{Bj} - c_{vj}^2 \mathbf{G}_{vj}^t \mathbf{G}_{vj} \right) \mathbf{L}_j \mathbf{J}_j - \lambda \frac{\partial L(\mathbf{J})}{2 \partial \mathbf{J}_j} \quad (17)$$

and finally, as $c_{bj}^2 \mathbf{L}_j \mathbf{G}_{Bj}^t \mathbf{G}_{Bj} \mathbf{L}_j + c_{vj}^2 \mathbf{L}_j \mathbf{G}_{vj}^t \mathbf{G}_{vj} \mathbf{L}_j = 1$ (because of the normalization of the columns of $\hat{\mathbf{G}}$ (4)), we obtain the following equation

$$\mathbf{J}_j - \lambda \frac{\partial L(\mathbf{J})}{2 \partial \mathbf{J}_j} = \mathbf{D}_j \quad (18)$$

where

$$\mathbf{D}_j = c_{bj}^2 \mathbf{L}_j \mathbf{G}_{Bj}^t \hat{\mathbf{B}}_j + c_{vj}^2 \mathbf{L}_j \mathbf{G}_{vj}^t \hat{\mathbf{V}}_j. \quad (19)$$

Now let us consider the different forms of the prior term $L(\mathbf{J})$.

$L(\mathbf{J})$ can be quadratic, with general form $L(\mathbf{J}) = \|\Gamma \mathbf{J}\|^2$, where Γ can take various forms

(see discussion in the introduction of this section). As $\|\Gamma \mathbf{J}\|^2 = \|\Gamma_j \mathbf{J}_j + \tilde{\Gamma}_j \tilde{\mathbf{J}}_j\|^2$,

then $\frac{\partial L(\mathbf{J})}{2 \partial \mathbf{J}_j} = \Gamma_j^t (\Gamma_j \mathbf{J}_j + \tilde{\Gamma}_j \tilde{\mathbf{J}}_j)$. And finally the estimate of $\mathbf{J}_j$ according to (18) is

$$\hat{\mathbf{J}}_j = \mathbf{L}_j \cdot \frac{\mathbf{D}_j - \Gamma_j^t \tilde{\Gamma}_j \tilde{\mathbf{J}}_j}{1 + \lambda \|\Gamma_j\|^2}. \quad (20)$$

This estimation is done sequentially done for every dipolar source in an iterative procedure. The dipole scanning is repeated until convergence by continuous updating of the dipole moments with the new estimated values.

If $L(\mathbf{J})$ is non-quadratic, no useful formula for $\hat{\mathbf{J}}_j$ can be given, as it would strongly depends on the formulation of $L(\mathbf{J})$. Thus, as an example, we will stress in the next subsection on the adaptation of the ST-MAP estimation method.

3.3 Implementation of CMMI for the ST-MAP source estimation

As shown in [1], temporal regularization guidelines are powerful to enhance the results while processing data time series; however, we will not write them here, as we want to emphasize on the formulation of the multimodality operation. So $L(\mathbf{J})$ is given only by the spatial prior term

$$L(\mathbf{J}) = \sum_{n=1}^{N_v} \Phi_v(\nabla \mathbf{J}_v). \quad (21)$$

We denote ∇ as the gradient operator over the dipole amplitudes ($\nabla \in \mathbb{R}_{N_v \times N}$, where $N_v = N \cdot N_n$, and N_n is the number of neighbors for each source j), $\nabla \mathbf{J}_v$ as the v th element of the spatial gradient vector. The prior term $L(\mathbf{J})$ is written as the sum of locally defined potential functions in terms of intensity gradients $u = \nabla \mathbf{J}_v$. Here we use:

$$\Phi_v(u) = \frac{u^2}{1 + \left(\frac{u}{K_v}\right)^2} \quad (22)$$

where K_v plays the role of a local detection threshold of intensity jumps in the source pattern. Actually for small gradients the local cost is quadratic, thus producing areas with smooth spatial changes in intensity, whereas for higher gradients, the associated cost is finite - $\Phi_v(u) \approx K_v^2$ - thus allowing the preservation of discontinuities in the source image despite the needs for regularization.

The value given to the threshold where intensity jumps are not likely is much higher ($K_v = K_1$) than the one where there are a priori functional edges on the cortical surface ($K_v = K_2$, with $K_1 \gg K_2$). We choose $K_1 = 100 \cdot K_2$, with $K_2 = 0.1$ nA.m (see [1] for further discussion on the choice of threshold values).

Dipole scanning at step j produces the following first derivative for $L(\mathbf{J})$ with respect to $\mathbf{J}_j$

$$\frac{\partial L(\mathbf{J})}{\partial \mathbf{J}_j} = \nabla_j' \Gamma \nabla \mathbf{J} = \nabla_j' \Gamma \nabla_j \mathbf{J}_j + \nabla_j' \Gamma \tilde{\nabla}_j \tilde{\mathbf{J}}_j, \quad (23)$$

where $\Gamma = \text{diag} \left(\frac{\Phi'(\nabla \mathbf{J}_{|v})}{2 \nabla \mathbf{J}_{|v}} \right)$, $v \in [1, N_v]$, and Φ' is the first derivative of the Φ -function.

Then the estimation of $\mathbf{J}_j$ is computed iteratively as Γ depends on $\mathbf{J}_j$ (we can then write Γ as $\Gamma(\mathbf{J}_j)$). At each iteration step k , we compute the following (see (18))

$$\hat{\mathbf{J}}_{j|k} = \mathbf{L}_j \cdot \frac{\mathbf{D}_j - \lambda \nabla'_j \Gamma(\mathbf{J}_{j|k-1}) \tilde{\mathbf{V}}_j}{1 + \lambda \nabla'_j \Gamma(\mathbf{J}_{j|k-1}) \tilde{\mathbf{V}}_j} \quad (24)$$

where $\hat{\mathbf{J}}_{j|k}$ is the estimation of $\mathbf{J}_j$ at the k th iteration. After convergence of the $\hat{\mathbf{J}}_{j|k}$ estimate, then the algorithm proceeds the same way for $j=j+1$. Finally, the dipole scanning restarts from $j=1$ on as described above for the quadratic case.

4. Results

Simulations with both EEG and MEG have been carried out in spherical and realistic head models. These latter have been designed from MRI segmented images, and the associated calculation has been carried out with the boundary element method (BEM) (see figure 1).

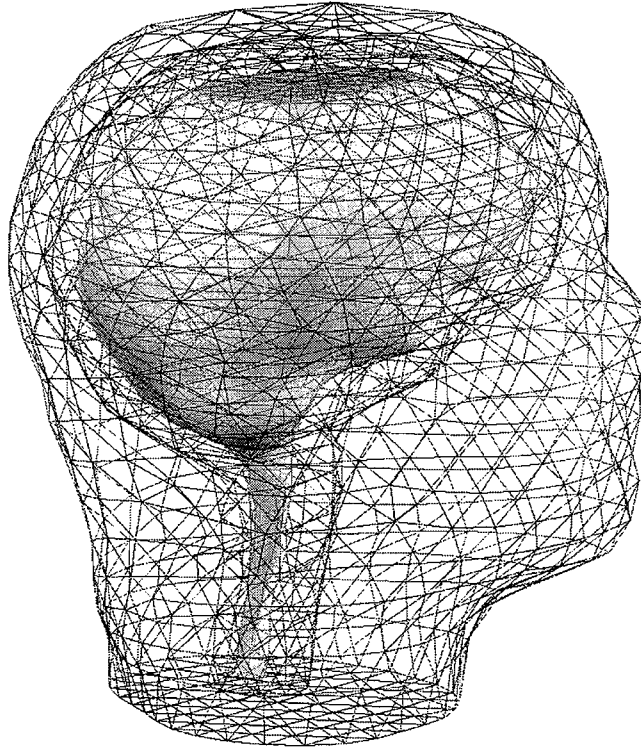


Figure 1 : The realistic head model : surface mesh of the head (triangular mesh for computation with the Boundary Element Method (BEM) ; number of elements, scalp : 3180, outer skull : 2018, inner skull : 1332 triangles).

In the first set of simulations, we stress on the validation of the CMMI in a very simple source model. We investigate the immunity of the method in presence of additive noise and we also check its ability to recover source patterns that EEG or MEG does not have (and especially radial sources).

In the second set of simulations, the source configuration is more realistic. The source space is a piece of a segmented cortical surface, and here we investigate the ability of the CMMI method to recover more complex source configurations where simultaneous sources with various orientations are active.

4.1 Influence of the noise and of the source orientations

Two whole-head arrays with 68 EEG and 68 MEG sensors (axial gradiometers) have been used for these simulations. The fusion data set is made of 34 EEG sensors among the 68 (one over two), and 34 MEG sensors.

We have chosen a rather simple cruciform anatomical model of the calcarine sulcus made of 8 planes on which 64 dipole sources have been distributed [15] (8 dipoles per planes, see figure 2).

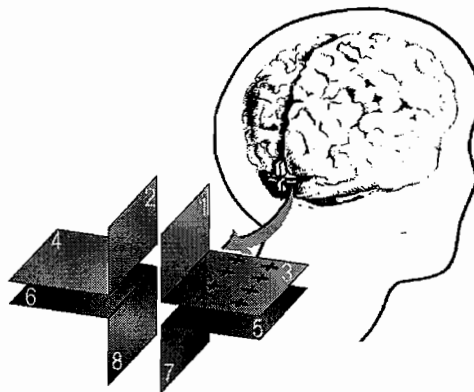


Figure 2 : The simplified cruciform model of the visual cortex made of 4 pairs of parallel planes. Each supports 8 dipoles with normal orientation. Planes dimensions are 1.5×1.5 cm; adjacent planes are separated by 8 mm. Black crosses show the locations of the dipole source (the same for every patch of the model).

We have voluntarily chosen a smaller number of sources than the number of sensors for not dealing with an underdetermined problem for this first step in the validation, and so as to stress on the respective merits of all 4 modalities (EEG, MEG, raw fusion and CMMI) in a simple case. Each plane is a square patch of 1.5×1.5 cm with 8 mm distance between two parallel planes, and the cruciform model is located at about 6 cm below the scalp, which is rather deep. The dipoles on each plane are supposed to be functionally dependent (dipole amplitudes on the same plane are likely to be in the same range of intensity), whereas dipoles on 2 different planes are assumed to be non correlated (high intensity jumps are expected).

The cruciform model is then rotated just as if it were following the circumvolutions of the sulcus from a 0° reference angle to 90° in 10 equally spaced steps (figure 3)). These simulations are simple enough to illustrate the respective performances of the different modalities both for:

- multiple source orientations in a distributed model,
- the ability for spatial discrimination between dipoles with same orientation on two close areas (distance between plane 1 and 2 is 8mm for instance).

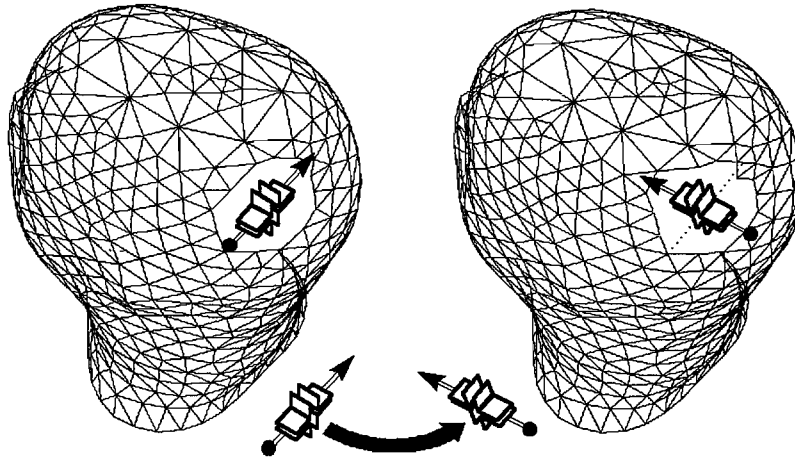


Figure 3 : Two extreme orientations of the cruciform : left = 0° - active dipoles are tangential, right = 90° - where many dipoles are almost radial (i.e. patches 1, 2, 7, 8).

4.2 Initial Source Configuration

Dipoles on plane 2 are then set to magnitude 1 (arbitrary units) for each of the orientation angle. At 0° , these dipoles are tangentially oriented, whereas for 90° they may be considered as radial.

As shown in (12), both MEG and EEG noise characteristics can be taken into account for the processing of a real data set. Nevertheless and for simplicity, we will assume the same additive white gaussian noise added to the data. The Signal to Noise Ratio (SNR) is defined from the mean variance of the data, when the cruciform structure is turned in the 10 directions. This ratio has been set to 20% for all the experiments.

As shown in [1], classical linear estimators fail to recover sharp edges in the initial source configuration presented here, whatever the source orientation may be. We then only discuss below the respective merits of the ST-MAP algorithm when it deals with the 4 available modalities, with only a brief comparison with a minimum norm estimator in one of the validation studies.

4.3 CMMI versus the classical combination method

We have first replaced the C_B and C_V matrices by identity matrices, thus no MI minimization is achieved. The associated simulation results, both with the spherical and the realistic head models are displayed in figure 4a and 4b respectively. It appears clearly that the combination of MEG and EEG without CMMI is much more sensitive to noise (please note the larger standard errors in Table 1) with poorer performances (in the spatial discrimination between closely located planes). This is no more the case when the MI coefficients are introduced as modulations between MEG and EEG. One can notice the higher sensitivity to source orientation of the “raw” fusion method, especially in the spherical head model. Similar results have been obtained when for MEG/EEG fusion without CMMI, the iterative procedure – which is useless when C_B and C_V are identity operators - has been replaced by the standard regularized solution described in [1].

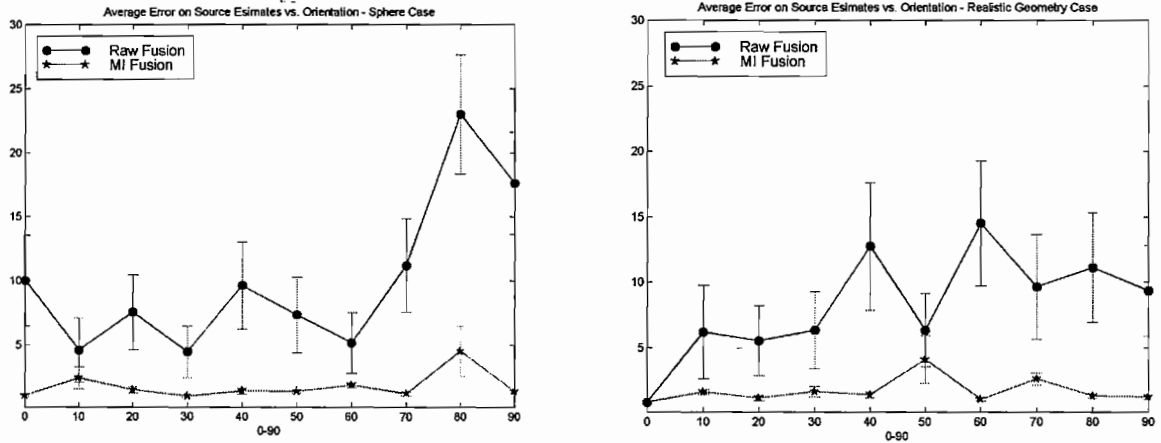


Figure 4 : Average reconstruction errors for the “raw” fusion modality (i.e. with equilibration of the rows and the columns of the gain matrix) and CMMI over 25 realizations of the pseudo-random noise. Error bars indicate the standard fluctuation around the average error
(Left) Spherical model; (Right) Realistic head model.

4.4 Comparison between EEG, MEG and CMMI

Results are discussed according to 3 criteria:

- The dependence of the condition numbers of the 3 gain matrices (EEG, MEG, fusion) on the orientation angle. These numbers are presented as qualitative indices of the stability of the respective inverse problems, though the CMMI solution is computed iteratively with sequential introduction of the c_b and c_v coefficients.

- The evolution of the respective average of the c_V and c_B weights with the orientation angle. These weights are computed relatively in percent of the sum $c_V + c_B$, for every angle. It will appear clearly that the respective merit of EEG vs. MEG determined by CMMI slowly increases when the source pattern is rotated.
- The average reconstruction error on dipoles over 25 realizations of the pseudo

random noise, defined as: $100 \times \frac{\| \mathbf{J}_{real} - \mathbf{J}_{estimated} \|}{\| \mathbf{J}_{real} \|}$, and the standard error of the

fluctuations of the estimate will be indicated with error bars. This error quantification is severe, as small differences between sources will create large error values. The regularization parameter is tuned for every noise realization so as to get the smallest error on the dipole sources.

4.4.1 Results with the Spherical Head Model

Gain matrix condition numbers are shown in figure 5a. For each source orientation, the condition numbers of the EEG, MEG and the combined gain matrices are computed. Whereas EEG condition does not depend on orientation, MEG's significantly increase from 0° to 90° orientation as it was expected. MEG-EEG combination with classical equilibration as proposed in [5] and [18] produces gain matrices with better condition, on the order of one size order relatively to MEG on the average. Finally, fusion with CMMI brings additional improvement on gain matrix condition for every orientation (up to 5 orders of magnitude toward EEG).

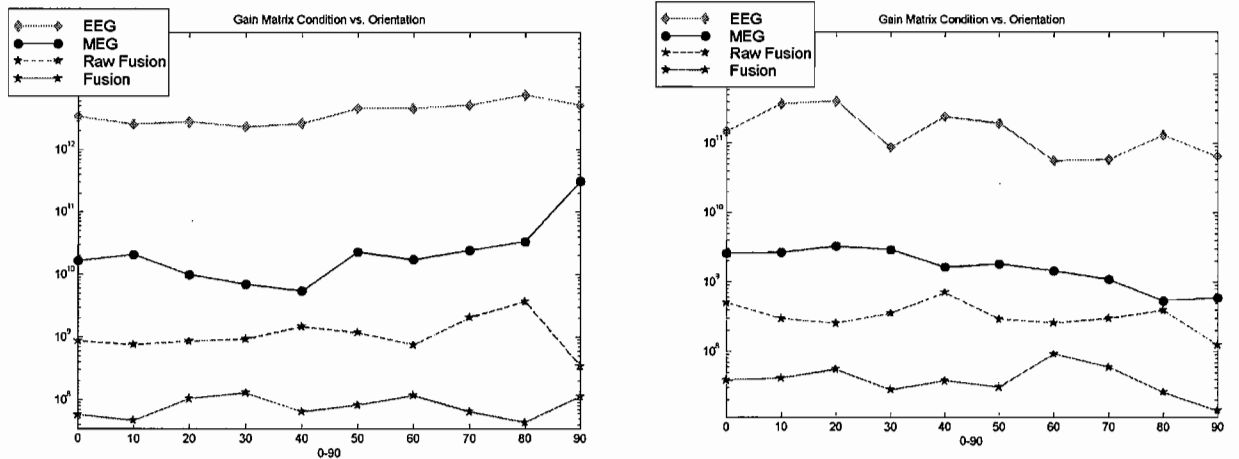


Figure 5 : Condition numbers of gain matrices plotted versus the sources orientations. The condition number of a matrix, according to the 2-norm is the ratio of its largest singular value to its smallest
a) with the spherical head model; b) with the realistic head model.

The relative average weighting of MEG vs. EEG is plotted on figure 6a. It is clear that whereas MEG is still relatively favored in comparison to EEG for most the most tangential source orientations, EEG is selected as “the best” modality for the last 4 angles. For these latter, more and more sources tend to become almost radial (namely sources on the parallel planes 1, 2, 7, 8; see figures 2 & 3). This result show that pre-selection with conditional entropy makes the correct choice of the *favorite* modality.

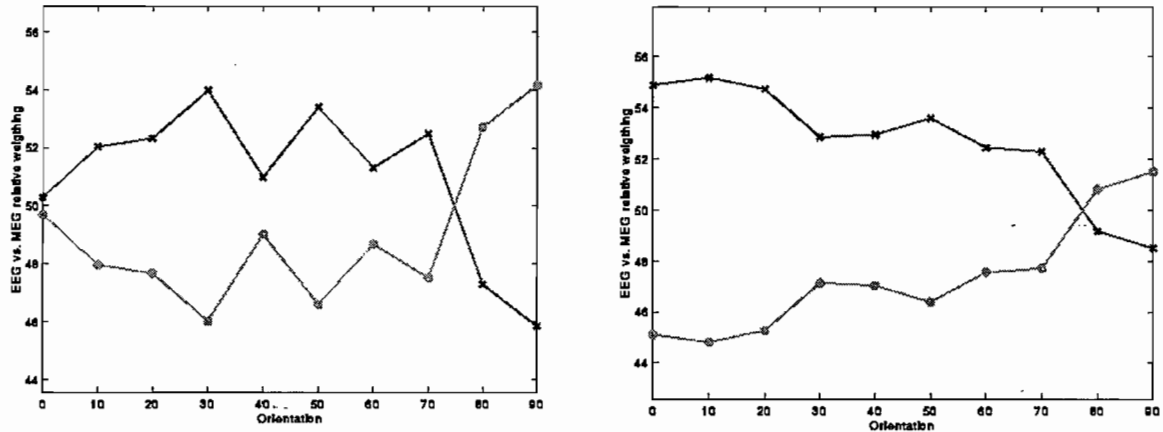


Figure 6 : MEG and EEG relative weights versus the orientation.

This plot shows the relative faith accorded by the MI criterion to one modality in regard to the other.

For each angle, the weights are averaged over those affecting the 64 dipole sources

Left) Spherical head model ; Right) Realistic head model.

Figure 7a shows the reconstruction performances of the 3 modalities, operating on noisy data generated with the spherical head model. The plot illustrates perfectly the MEG failure when more sources are becoming radial in the spherical model (90° of orientation). The EEG curve indicates error values that reflect its poor spatial resolution. For instance, a 50 % error indicates that the estimated activity is spread over both the original active zone and “phantom ones” which are close in location and orientation; 100% error denotes source estimates in which the active plane is not even partly recovered.

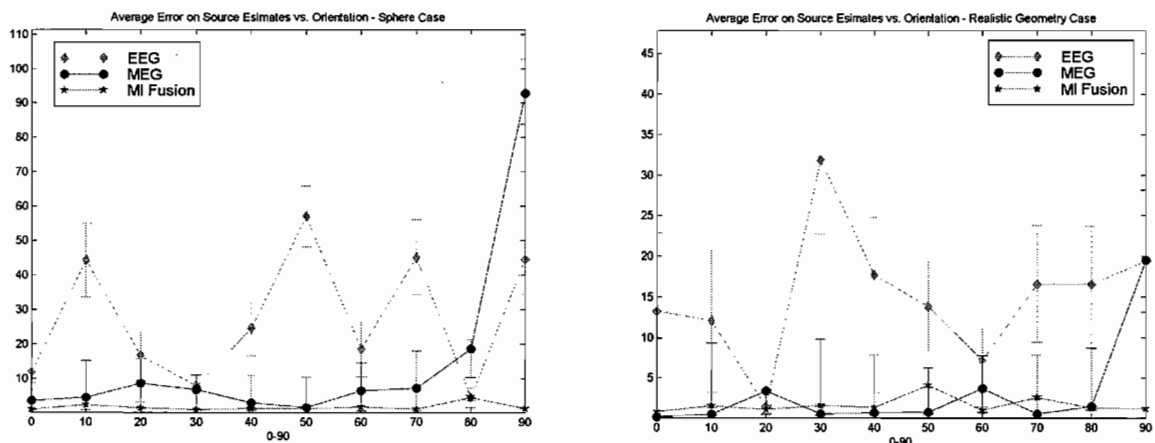


Figure 7 : Average reconstruction errors with the three modalities (MEG, EEG and CMMI) over 25 realizations of the pseudo-random noise. Error bars indicate the standard error

Left) Spherical head model; Right) Realistic head model.

More regularization would increase the reconstruction error, whereas more confidence to data leads to increased instability. Fusion succeeds in locating faithfully the active area for every source orientation, with less than 1.7% of error on the average (see full scores in Table 1).

4.4.2 Results with the Realistic Head Model

Condition numbers of all the three modalities are slightly improved in this source configuration when using the realistic head model (figure 5b). This may be due to the breaking of symmetry in the conductor geometry that tended to produce almost collinear lead fields in some source configurations. MEG for instance has gain matrices with constant condition for every orientation. Nevertheless, the fusion modality is still better conditioned, by up to 2 orders of magnitude in comparison to MEG.

The relative weights still depend on the orientation in the same way as for the spherical head model (see figure 6b). This is explained by the fact that previous radial sources are now sources normal to the head surface, which is sufficient to be considered as quasi-radial sources for some of the sensors [28, 39]. This is especially the case for dipoles located at the back of the head where the spherical model is a good approximation of the actual head anatomy. Furthermore, the entropy analysis of EEG and MEG matrices reveals the weakness of MEG for the 3 last angles, whereas the study of the condition numbers is not sufficient to give this conclusion.

Despite the increase in MEG performances, the error curves on Figure 7b still clearly show the superiority of the fusion modality both in correct localization and robustness. Note that for 90° orientation, MEG still fails because of the pseudo-radial orientation of half of the source pattern as in the case of spherical head geometry (see full scores in Table 1).

	Spherical Geometry				Realistic Geometry			
(%)	EEG	MEG	“Raw” Fusion	Fusion with CMMI	EEG	MEG	“Raw” Fusion	Fusion with CMMI
Average Error	27.5	15.3	10	1.8	15	3.2	8.3	1.7
Min	10^{-3}	10^{-4}	0.2	0.2	0.5	10^{-3}	0.1	0.1
Max	100	100	60.7	31.8	100	91.2	59	30
Average Standard Error	± 7.6	± 4.8	± 2.9	± 0.4	± 6.7	± 1.4	± 3	± 0.4

Table 1 — Summary of the respective scores of every modality with the rotating cruciform simulations.

The average error and standard error are computed on all the 10 angles of rotation.

Min and Max are respectively the minimum and maximum values taken by the error criterion on the 25 realizations of the pseudo-random noise.

4.5 Using a spherical head model with realistic data sets

The purpose of this set of simulations is to study the influence of the head model geometry on inverse problem solutions in EEG, MEG and the CMMI fusion modality. A set of data was generated, owing to the same realistic mesh of the head as above. Data are computed on the previous set of 68 sensors, with all the sources on patch n°2 set to 1 (the others have null amplitude). This has been done for 0° and 90° orientations. The inverse calculation was computed with the best 3-concentric sphere model that fitted the original head shape by least-square minimization of the distance between the original scalp geometry and its spherical approximation (radius 12.1cm).

As MEG is usually considered as less sensitive to head geometry than EEG, it is likely that for 0° orientation, MEG results will be much better than EEG's. But for 90° , *i.e.* in presence of almost radial sources, MEG will not be able to give acceptable results with a spherical head model. The question is what kind of reconstruction performances will offer CMMI in these different cases?

We have implemented a regularized Minimum Norm algorithm that assumes a spatial smoothness distribution of the dipolar activity among the source model ([1], [25]). For all three modalities, it is obvious from the results on the left column of figures 8a and 8b that the space resolution of this method is insufficient to determinate the activities from the 8 source patches.

ST-MAP results confirm that MEG is less sensitive to the head model as long as there is no radial source. However, for the 90° data set, MEG reconstruction fails completely to recover the very simple source configuration because of the blindness of the spherical model for the estimation of quasi-radial sources. Thus, the estimated activity is smeared on both sides of the cruciform source space.

EEG also fails to recover the sharp edges in the source image for both source orientations because of its high sensitivity to head geometry.

The fusion modality is not perfect either, and particularly tends to favor the activity on the closest patch parallel to the original one. In that case, fusion gives an acceptable solution with systematic bias when one considerate the high density of the distributed source space, as only 8mm separate parallel patches.

Using a spherical head model for the estimation of the activity of a distributed source space should not be considered as reliable in MEG and EEG. These primary results indicate that MEG/EEG data combination improves the robustness of the solutions across different source orientations. However, considering a spherical head with distributed source models is obviously unacceptable if high degree of source discrimination is needed: neighboring source areas can not be discriminated because of the systematic bias introduced by this simplified head model. Thus it is obvious that models with improved geometrical realism using BEM or even the Finite Element Method are necessary for enhanced functional imagery with a combined MEG-EEG modality [40].

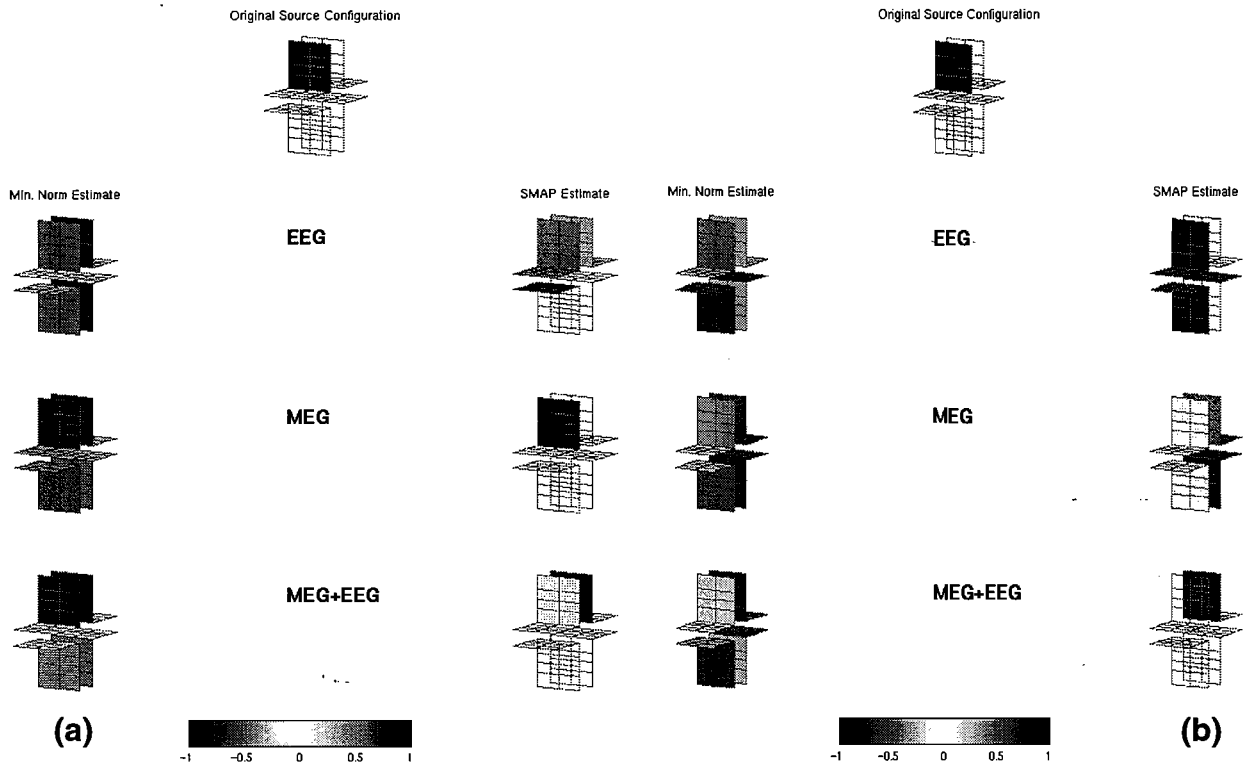


Figure 8 : Source estimations using a spherical head model to explain data computed from the realistic head.
a) 0° source orientation ; b) 90° source orientation.

From top to down: EEG, MEG and Fusion estimated dipole amplitudes. Above the original source amplitude
Left: results from the Minimum Norm estimate; Right: S-MAP source estimation.

4.6 Simulations with a Realistic Cortical Geometry

Following these studies on small source configurations, we now discuss the ability of the CMMI method to discriminate some source patterns distributed along a realistic cortical geometry with a larger source space. In this purpose, 242 sources are distributed normally to a piece of cortical surface of the right hemisphere (see figure 9a). These source are separated between 11 families made of 22 dipoles each, which will be considered as functionally independent from each other (just as if they were some planes from the previous cruciform model). The ST-MAP prior model takes explicitly this partition into account. It should be noted that more sophisticated system of anatomical and functional neighborhood – which are currently developed in our laboratory - must be taken into account to process real data sets. But we will see that this simple source pattern is sufficient to discuss the respective merits of each modality.

The original active sources consist in 22 dipoles belonging to the same family with amplitude 1. The other dipole magnitudes are set to 0. 10 of these dipoles can be considered as pseudo-radial when considering their orientations pointing towards a normal to the scalp

surface. They are located at various depths ranging from 3.6cm to 6.6cm from the scalp surface (4.7cm on the average). The MEG data are simulated on the 143 MEG sensor array of the CTF Inc. whole head system (axial gradiometers). The 143 EEG sensors are simulated electrodes which locations correspond to the projection of the MEG sensors on the scalp. The fusion sensors are made of 72 MEG and 71 EEG from the original locations, covering the whole head. The simulated data are corrupted with white and gaussian noise, with 20% standard deviation. The original source pattern is represented in figure 9a.

Results of EEG and MEG source estimation are displayed in figures 9b and 9c respectively. It appears very clearly that the EEG solution contains the original sources but combined with spurious activity all along a large extension of the hemisphere. The extension of the MEG solution on the cortex is less important than in EEG, but the deepest sources and those with pseudo-radial orientation are not properly estimated. These complementary behaviors cooperate extremely well in the CMMI estimation with ST-MAP (figure 9d) that recovers successfully the original source pattern with few scattering on the cortical surface.

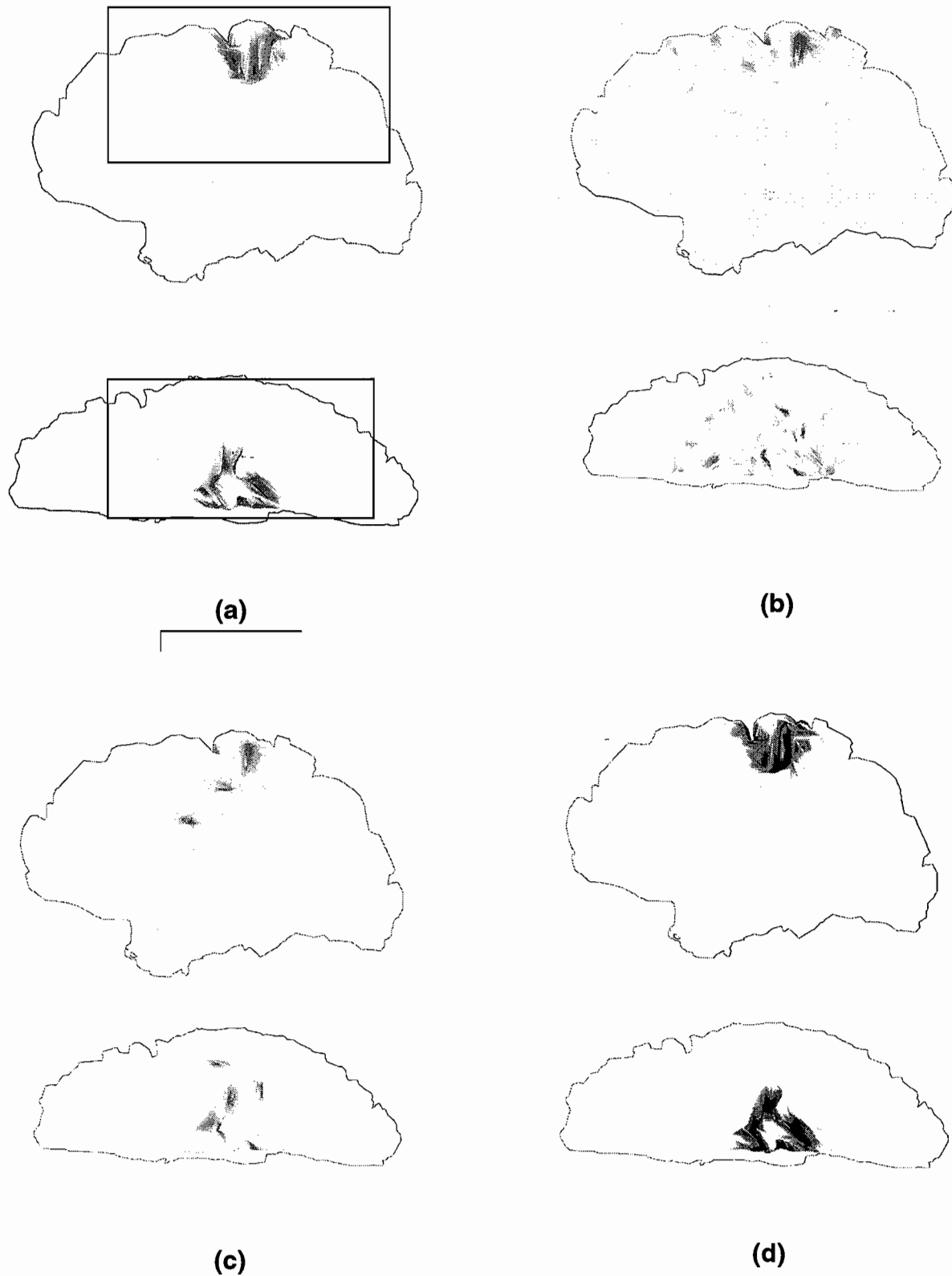


Figure 9 : Source estimations using the realistic head and cortical geometry. (a) The original source configuration with 22 dipoles set to value 1. The black frame indicates the global source space of 242 sources; top: inner view of the right hemisphere, bottom, top view; (b) EEG source estimate; (c) MEG source estimate; (d) CMMI source estimate.

5. Conclusions and Perspectives

A method for a joint EEG and MEG brain imaging modality has been described in this paper. This routine is based on a pre-processing of the EEG and MEG gain matrices. In a given distributed source model, a linear system of equation relates the source amplitudes to the sensor array. Due to a) EEG sensitivity to head tissue geometry and conductivity properties, b) MEG blindness toward deeply located or radial sources; solving this linear system is an ill-posed problem. From the algebraic point of view, it means that the gain matrices are numerically rank deficient, as some sources possess almost the same lead-fields.

A parallel between algebraic considerations and multimodality registration with MI led us to the design of a method that operates selective weighting of the MEG and EEG lead-fields so that each of these modified gain vectors contributes to the minimization of MI between the gain matrices. This pre-processing of the fusion global gain matrix produces a better conditioned inverse problem, which is solved owing to a regularized iterative procedure that can take various types of priors into account. It results in stability improvement and smaller reconstruction errors in the dipole amplitude estimation. Most important is the immunity of the fusion modality in regard to source orientation.

We have shown that while MEG performs well on “realistic data” with a spherical head model when sources are well oriented, it fails definitely to estimate properly ill oriented sources. Though EEG also crashes on these data, the MEG/EEG modality keeps on giving robust estimates that may be acceptable in some cases, but with too much location bias if a reliable image with high spatial resolution is wanted. It is thus very likely that such a bias will be reduced if an appropriate and more realistic head model is used.

This first exploration step is promising and further experiments with increasing realism will be carried out to better evaluate the limits of this approach (with a genuine skull phantom for instance [35]), before it could be used as genuine brain functional imaging in cognitive neuroscience experiments [47].

6. Appendix

Conditional Entropy Quantification of Gain Vectors and the Computation of Mutual Information

6.1 Conditional Entropy Quantification of Gain Vectors

Entropy quantification of a continuous random variable (RV) from a limited set of data (here the elements of the $\mathbf{B}_j$ and $\mathbf{V}_j$ gain vectors are considered as the realization of continuous RVs defined below) necessitates the definition of a discrete code [36]. Thus, each of the MEG and EEG lead fields are first linearly scaled on the set of discrete values $[1, 2, \dots, n]$, with

$$n = 2.M.\text{round}(\sigma_{\bar{\mathbf{B}}_j}, \sigma_{\bar{\mathbf{V}}_j}), \quad (\text{A1})$$

$\sigma_{\bar{\mathbf{B}}_j}$ (res. $\sigma_{\bar{\mathbf{V}}_j}$) is the standard deviation of the normalized lead field $\mathbf{B}_j$ (res. $\mathbf{V}_j$), and

$$M = \max\{N_B, N_V\}.$$

$E(\mathbf{B}_j | \mathbf{V}_j)$ (res. $E(\mathbf{V}_j | \mathbf{B}_j)$) is the conditional entropy of RVs $\mathbf{B}_j$ vs. $\mathbf{V}_j$ (res. $\mathbf{V}_j$ vs. $\mathbf{B}_j$) which realizations are the elements of the respective gain vectors.

$$E(\mathbf{B}_j | \mathbf{V}_j) = - \sum_{bj, vj} p_{\mathbf{B}_j \mathbf{V}_j}(bj, vj) \log \frac{p_{\mathbf{B}_j \mathbf{V}_j}(bj, vj)}{p_{\mathbf{V}_j}(vj)} \quad (\text{A2})$$

$$E(\mathbf{V}_j | \mathbf{B}_j) = - \sum_{bj, vj} p_{\mathbf{B}_j \mathbf{V}_j}(bj, vj) \log \frac{p_{\mathbf{B}_j \mathbf{V}_j}(bj, vj)}{p_{\mathbf{B}_j}(bj)} \quad (\text{A3})$$

$p_{\mathbf{B}_j}(bj)$ and $p_{\mathbf{V}_j}(vj)$ are the marginal, and $p_{\mathbf{B}_j \mathbf{V}_j}(bj, vj)$ the joint probability distributions of respectively $\mathbf{B}_j$ and $\mathbf{V}_j$.

These probability distributions can be estimated by normalization of the joint histogram $h(b_j, v_j)$, of the lead $\mathbf{B}_j$ and $\mathbf{V}_j$ fields. This histogram is computed by binning the pairs of values (b_j, v_j) along the two gain vectors,. Then:

$$p_{\mathbf{B}_j \mathbf{V}_j}(b_j, v_j) = \frac{h(b_j, v_j)}{\sum_{b_j, v_j} h(b_j, v_j)}, \quad (\text{A4})$$

and

$$p_{\mathbf{V}_j}(v_j) = \sum_{b_j} p_{\mathbf{B}_j \mathbf{V}_j}(b_j, v_j) \quad (\text{A5})$$

$$p_{\mathbf{B}_j}(b_j) = \sum_{v_j} p_{\mathbf{B}_j \mathbf{V}_j}(b_j, v_j). \quad (\text{A6})$$

6.2 Computation of Mutual Information

In a very similar way, MI between the two RVs $\mathbf{G}_B$ and $\mathbf{G}_V$ associated to the gain matrices $\mathbf{G}_B$ and $\mathbf{G}_V$ also necessitates a preliminary scaling of the matrices to the range $[1, 2, \dots, n]$, with:

$$n = 2.M.\text{round}\left(\max_j(\sigma_{\bar{\mathbf{B}}_j}, \sigma_{\bar{\mathbf{V}}_j})\right), \quad (\text{A7})$$

where $\sigma_{\bar{\mathbf{B}}_j}$ (res. $\sigma_{\bar{\mathbf{V}}_j}$) is the standard deviation of the normalized lead field $\mathbf{B}_j$ (res. $\mathbf{V}_j$), and

$$M = \max\{N_B, N_V\}.$$

As for the $\mathbf{B}_j$ and $\mathbf{V}_j$ gain vectors above, both of the $\mathbf{G}_B$ and $\mathbf{G}_V$ matrices are seen as an ensemble of realizations of $\mathbf{G}_B$ and $\mathbf{G}_V$, respectively with marginal, $p_{\mathbf{G}_B}(gb)$ and $p_{\mathbf{G}_V}(gv)$, and joint, $p_{\mathbf{G}_B, \mathbf{G}_V}(gb, gv)$, probability distributions. The mutual information between these two RVs is:

$$I(\mathbf{G}_B, \mathbf{G}_V) = \sum_{gb, gv} p_{\mathbf{G}_B, \mathbf{G}_V}(gb, gv) \log \left(\frac{p_{\mathbf{G}_B, \mathbf{G}_V}(gb, gv)}{p_{\mathbf{G}_B}(gb) p_{\mathbf{G}_V}(gv)} \right). \quad (\text{A8})$$

An estimation of MI can be computed when the two matrices are considered as two intensity images to be superimposed. From these pseudo-images, it is possible to compute a joint histogram $h(gb, gv)$ where gb (res. gv) can take all the values of the rescaled $\mathbf{G}_B$ (res. $\mathbf{G}_V$)

matrix [37]. The joint histogram $h(gb, gv)$ is calculated by binning the intensity pairs (gb, gv) along the different element positions of the gain matrices.

Then, in a similar manner as for conditional entropy quantification

$$p_{GB, GV}(gb, gv) = \frac{h(gb, gv)}{\sum_{gb, gv} h(gb, gv)}, \quad (A9)$$

and

$$p_{GV}(gv) = \sum_{gb} p_{GB, GV}(gb, gv) \quad (A10)$$

$$p_{GB}(gb) = \sum_{gv} p_{GB, GV}(gb, gv). \quad (A11)$$

REFERENCES

-
- [1] S. Baillet and L. Garnero, "A Bayesian framework to introducing anatomo-functional priors in the EEG/MEG inverse problem", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 44, N° 5, pp. 374-385, May 1997.
 - [2] P. Charbonnier *et al.*, "Deterministic Edge-Preserving Regularization in Computer Imaging", *IEEE Trans. on Image Processing*, vol. 5, N° 12, December 1996.
 - [3] D. Cohen *et al.*, "MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain", *Ann. Neurol.*, vol. 28, pp. 811-817, 1990.
 - [4] M. Fuchs *et al.*, "Possibilities of functional brain imaging using a combination of MEG and MRT", in *Oscillatory Event-related Brain Dynamics*, C. Pantev, ed. New York : Plenum Press, pp. 435-457, Nov. 1994.
 - [5] M. Dale and M. I. Sereno, "Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach", *J. Cogni. Neurosci.*, vol. 5, pp. 162-176, 1993.
 - [6] S. Geman and D. Geman, "Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images", *IEEE Trans. Pattern Anal. and Machine. Intell.*, vol. PAMI-6, pp. 721-741, Nov. 1984.
 - [7] J.S. George *et al.*, "Mapping function in human brain with MEG, anatomical MRI and f-MRI", *Journal of clin. Neurophysiol.*, pp. 406-431, N°12, vol. 5, 1995.
 - [8] G. Gindi *et al.*, "Bayesian reconstruction of functional images using anatomical information as priors", *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 12, pp. 670-680, Dec 1993.
 - [9] G. H. Golub and C. F. Van Loan, *Matrix computations, 2nd edition*, pp. 79-81. Baltimore : The John Hopkins University Press, 1989.
 - [10] I.F. Gorodinsky *et al.*, "Neuromagnetic imaging with FOCUSS : a recursive weighted minimum norm algorithm", *Electroencephalogr. Clini. Neurophysiol*, vol. 95, pp. 231-251, 1995.
 - [11] R. E. Greenblatt, "Probabilistic reconstruction of multiple sources in the bioelectromagnetic inverse problem", *Inverse Problems*, vol. 9, pp. 271-284, 1993.
 - [12] M. Hämäläinen *et al.*, "Magnetoencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain", *Reviews of Modern Physics*, vol. 65, Apr. 1993.
 - [13] M. Hämäläinen and R. Ilmoniemi, "Interpreting measured magnetic fields of the brain : estimates of current distributions", *Helsinki University of Technology Report*, TKK-F-A620, 1984.
-

- [14] P.C. Hansen, "Regularization tools, a Matlab package for analysis and solution of discrete ill-posed problems", *Numerical Algorithms*, pp. 1-35, vol. 6, 1994.
- [15] L. Kaufman *et al.*, "On cortical folds and neuromagnetic fields", *Electroencephalogr. Clini. Neurophysiol.*, vol. 79, pp. 211-226, 1991.
- [16] R.D. Pascual-Marqui *et al.*, "Low resolution electromagnetic tomography : a new method for localizing electrical activity of the brain", *Int. Journal of Psychophysiology*, vol. 18, pp. 49-65, 1994.
- [17] M.E. Pflieger *et al.*, "Superadditive Information from Simultaneous MEG/EEG Data", *Human Brain Mapping*, 1995, Supp. 1, 25.
- [18] J.W Phillips, R.M. Leahy, J.C. Mosher, "Imaging neural activity using MEG and EEG", *IEEE Eng. in Med. and Biol. Mag.*, vol. 16, N°3, pp 34-41, May/June 1997.
- [19] M. Scherg and H. Buchner, "Somatosensory evoked potentials and magnetic fields : separation of multiple source activity", *Physiological Measurements*, vol. 14 supp. 4A, pp. A35-39, Nov. 1993.
- [20] M. Scherg, "Fundamentals of dipole source potential analysis", in : F. Grandori, M. Hoke, G.L. Roamni (Eds.), *Auditory Evoked Magnetic Fields and Potentials, Advances in Audiology*, vol. 6, Karger, Basel, pp. 40-69, 1990.
- [21] Scholz and G. Schwierz, "Probability-based current dipole localization from biomagnetic fields", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 41, pp. 735-742, Aug. 1994.
- [22] C.J. Stok, J.W.H. Meijs, M.J. Peters, "Inverse solutions based on MEG and EEG applied to volume conductor analysis", *Phys. Med. Biol.*, vol. 32, N°1, pp. 99-104, 1987.
- [23] W.W. Sutherling *et al.*, "The Magnetic and electric fields agree with intracranial localizations of somatosensory cortex", *Neurology*, pp. 1705-1714, vol. 38, November 1988.
- [24] C.D. Tesche *et al.*, "Signal-space projections of MEG data characterize both distributed and well-localized neuronal sources *Electroencephalogr. Clini. Neurophysiol.*, vol. 95, pp 189-200, September 1995.
- [25] Tikhonov and V. Arsenin, *Solutions of Ill-Posed Problems*, Washington, DC : Winston, 1977.
- [26] P. Valdes-Sosa *et al.*, "Variable Resolution Electric-Magnetic Tomography", *Biomag 96 proceedings*, Santa Fe, in press Springer.
- [27] Vajda, "Theory of statistical inference and information", Dordrecht, The Netherlands: Kluwer, 1989.
- [28] J.P. Wikswo Jr, A. Gevins, S.J. Williamson, " The future of the EEG and MEG", *Electroencephalogr. Clini. Neurophysiol.*, vol. 87, pp. 1-9, 1993.

- [29] C.C Wood *et al.*, "Electrical Sources in Human Somatosensory Cortex : Identification by Combined Magnetic and Potential Recordings", *Science*, vol. 227, pp. 1051-1053, march 1985.
- [30] van der Sluis, "Condition Numbers and Equilibration of Matrices", *Numer. Math.*, 14, pp. 14-23, 1969.
- [31] J.H. Wilkinson, "Linear Algebra", Englewood Cliffs: Prentice-Hall, NJ, 1963.
- [32] J.W Phillips, R.M. Leahy, J.C. Mosher, " MEG-Based Imaging of Focal Neuronal Current Sources", *IEEE Trans. In Med. Imag.*, vol. 16, N°3, pp 338-348, June 1997.
- [33] G. Demoment. "Image Reconstruction and Restoration: Overview of Common Estimation Structures and Problems", *IEEE Trans. Acoustics, Speech and Sig. Proc.*, vol. 37, pp. 2024-2036, December 1989.
- [34] W.H. Press, S.A. Teukolsky, W.T. Vetterling, B.P. Flannery, "Numerical Recipes in C, 2nd Edition", New York: Cambridge University Press, 1992.
- [35] S. Baillet, G. Marin, F. Le Rudulier & L. Garnero, "Evoked Potentials from a Real-Skull Phantom-Head: An Experimental Step toward the Validation of Methods for Solving the Forward & Inverse Problems for EEG/MEG Source Imaging ", *Human Brain Mapping*, in press 1998
- [36] T.M. Cover and J.A. Thomas, "Elements of Information Theory", New York: Wiley, 1991.
- [37] F. Maes *et al.*, "Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information", *IEEE Trans. In Med. Imag.*, vol. 16, N°2, pp 187-198, April 1997.
- [38] W. Wells III, "Multimodal Volume Registration by Maximization of Mutual Information", *Med. Imag. Analysis*, 1, N°1, pp.33-51, 1996.
- [39] J. Haueisen, C. Ramon, P. Czapski and M. Eiselt, "On the Influence of Volume Currents and Extended Sources on Neuromagnetic Fields: A Simulation Study", *Annals of Biomed. Eng.*, vol. 23, pp. 728-739, 1995.
- [40] G. Marin, C. Guérin, S. Baillet & L. Garnero, "Influence of skull anisotropy for the forward and inverse problem in EEG: Simulation studies using FEM on realistic head models ", to be published in *Human Brain Mapping*, 1998.
- [41] K. Matsuura, Y. Okabe, "Selective minimum-norm solution of the biomagnetic inverse problem", *IEEE Trans Biomed Eng* vol. 6, N° 42, 608-615, June 1995.
- [42] K. Matsuura, Y. Okabe, " A robust reconstruction of sparse biomagnetic sources ", *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 8, N° 44, pp. 720-726, August 1997.
- [43] Merlet *et al.*, "Apparent asynchrony between interictal electric and magnetic spikes", *Neuroreport*, vol.5, N°8, pp. 1071-1076, March 1997.
- [44] R.C. Knowlton *et al.*, "Magnetoencephalography in partial epilepsy: clinical yield and localization accuracy", *Ann. Neurol.*, vol. 42, N°4, pp. 622-631, October 1997.

- [45] N. Mikuni *et al.*, "Simultaneous recording of epileptiform discharges by MEG and subdural electrodes in temporal lobe epilepsy", *Neuroimage*, vol. 5, N°4, pp. 298-306, May 1997.
- [46] K. DY, C. Kufta, D. Scaffidi and S. Sato, "Source localization determined by MEG and EEG in temporal lobe epilepsy: comparison with electrocorticography: technical case report", *Neurosurgery*, vol. 42, N°2, pp. 414-421, February 1998.
- [47] C. Eulitz, H. Eulitz and T. Elbert, "Differential outcomes from magneto and electroencephalography for the analysis of human cognition", *Neurosci. Lett.*, vol. 227, N°3, pp. 185-188, May 1997.

AVANT-PROPOS

CHAPITRES 4 & 5

Avant-propos — Nous allons aborder dans les chapitres suivants le problème de la validation des méthodes d'estimation des générateurs de la MEEG. Nous accordons une importance particulière à l'évaluation de la robustesse de ces techniques face à des simplifications des modèles physiques de tête utilisés. Le plus souvent, les simulations numériques sont les seuls outils disponibles ce qui peut apparaître comme étant très limitatif.

En effet dans ce cas, le modèle direct qui génère les données est souvent le même que celui impliqué dans l'estimateur. Or, même les modèles physiques les plus complexes ne font appel aujourd'hui qu'à une géométrie simplifiée et à des distributions de conductivités très approximatives.

La construction d'un fantôme nous est apparue comme essentielle à l'interface entre des simulations numériques et le traitement de données physiologiques. C'est un outil très développé dans la mise au point des autres modalités d'imagerie. Notre cahier des charges nécessitait entre autres une utilisation possible en MEG et en EEG. Les tissus devaient donc reproduire en partie les propriétés de conduction des tissus humains. Nous avons donc choisi de construire le fantôme à partir d'un crâne véritable auquel serait associé un milieu conducteur. Nous avons développé et mis au point ce fantôme dans le groupe *Physique des Images* de L'Institut d'Optique Théorique & Appliquée à Orsay.

Nous voulions entre autres évaluer les performances des estimateurs à modèle de source distribuées. Nous avons donc adapté au volume intérieur de la tête une surface corticale virtuelle contenant les sources de courant originales.

La réalisation pratique des générateurs a conduit à l'utilisation de sources focales en nombre trop limité pour une simulation satisfaisante d'activations étendues spatialement. La procédure ST-MAP a donc été étendue à l'estimation de sources considérées comme focales à l'échelle d'observation donnée. Cette extension sera à nouveau mise en œuvre dans le chapitre 6 avec des données physiologiques issues de patients souffrant d'épilepsie partielle.

Le chapitre 4 présente la tête fantôme, les mesures de conductivités associées, et l'évaluation de diverses solutions au problème direct. Ce travail a été mené en étroite collaboration avec Gildas Marin alors en thèse au laboratoire.

Le chapitre 5 décrit en détail les performances de divers estimateurs en fonction du modèle de source et du modèle direct associés.

Enfin, grâce à l'installation récente de l'unité MEG sur le site de la Salpêtrière, nous comptons prolonger cette étude par des enregistrements MEG et MEG/EEG simultanés dans la même optique d'évaluation systématique.

4.

EVOKED POTENTIALS FROM A REAL SKULL PHANTOM HEAD: AN EXPERIMENTAL STEP FOR THE VALIDATION OF METHODS FOR SOLVING THE FORWARD & INVERSE PROBLEMS OF BRAIN CORTICAL IMAGING

*Ce chapitre a été soumis pour publication sous la
référence suivante :*

**Baillet, S./ Marin, G./ Le Rudulier, F./
Garnero L. (1997)**

"Evoked potentials from a real skull phantom-
head: An experimental step to the validation of
methods for solving the forward and inverse
problems of brain cortical imaging",
submitted to *Human Brain Mapping*,
November 1997



GVSTARE

Résumé — L'imagerie des sources corticales du cerveau en Magnéto et Electroencéphalographie nécessite la résolution de problèmes dits direct et inverse. De nombreuses méthodes et algorithmes sont maintenant disponibles pour la résolution de ces deux problèmes, mais les travaux de validation de ces techniques restent rares.

Dans ce chapitre, nous décrivons une expérience EEG avec une tête fantôme fabriquée à partir d'un vrai crâne humain. Nous considérons ceci comme une étape essentielle entre les simulations numériques et le traitement de vraies données MEG/EEG enregistrées chez l'homme. La tête fantôme est constituée d'un véritable crâne rempli d'un milieu conducteur. Nous décrivons ici le dispositif expérimental ainsi que les mesures de conductivités radiales et tangentielles du crâne. Ces valeurs sont ensuite intégrées dans un maillage volumique de la tête fantôme pour une modélisation anisotrope et une résolution du problème direct par la méthode des éléments finis. Enfin, nous étudierons les potentiels simulés avec ce modèle réaliste en les comparant avec ceux mesurés lors de l'expérience, mais aussi avec d'autres modèles issus de diverses solutions du problème direct (le modèle sphérique analytique ou la méthode des intégrales de frontières avec une géométrie réaliste).

Abstract —Cortical source imaging of the human brain using Magneto and Electroencephalography necessitate solving the so-called forward and inverse problems. Numerous methods and algorithms are now available for computing both but systematic validation efforts of these techniques are still sparse.

In this paper, we describe an EEG experiment with a real skull phantom-head. We consider this as an essential step between numerical simulations and data processing of MEG/EEG recordings on human. The phantom head is made of a real skull filled with a conductive medium. We describe in this first research report the design of the experimental set and the measurements of the radial and tangential conductivity of the skull. These values are then introduced in a volumetric mesh of the phantom head for anisotropic modeling and resolution of the forward problem using the Finite Element Method (FEM). Finally we study the simulated potentials using this realistic head model in comparison with the real data set, but also with other numerical methods for solving the forward problem (analytical spherical model or BEM with realistic geometry).

Keywords: MEG, EEG, Source Imaging, Forward Problem, Inverse Problem, Phantom Head, Conductivity Measurements, FEM, BEM.

1. Introduction

The estimation of electrical activity of the brain using MEG and/or EEG data requires taking two distinct steps:

1°) A physical model of the conduction of current lines from the primary current sources (space-limited population of neurons) to the sensors (scalp electrodes for EEG and magnetometers or gradiometers for MEG) (Hämäläinen *et al.* 93). Such a modeling by itself requires :

- A geometrical description of the head.
- A model of the conductivity properties of the different head tissues.
- A source model for the primary neural currents. The more widespread models are now dipolar current sources standing for the electrical activation of macrocolumns of neurons over the cortical surface.

This first point deals with the so-called *forward problem* that computes the Maxwell equations with quasi-static assumptions in the discrete geometry [de Munck88, Sarvas87, Geselowitz67].

2°) A so-called reconstruction algorithm that will compute an estimate of the brain electrical activity underneath given the data and in accordance with the previous physical model. This second point is the framework of the *inverse problem*. It is well known that estimating source activities from data is a severely ill posed problem with no unique solution and instability of the source estimation descending from additive noise components in data and model errors.

Though being quite a newborn research field, numerous laboratories now investigate brain electrical imaging. A rapid overview of the state of the art regarding the choice of a head model may be rapidly listed as follows.

Rapid overview of approaches for the forward problem

Spherical approximation of the geometry of the head is still the most popular head model being used by teams processing EEG and MEG data sets. No anatomical imaging of the head of the subject is required, and the sensor arrays may be registered, owing to a 3D plotter, and projected on the spherical model. As electromagnetic equations find analytical solutions in this geometry, fast source estimation tools for dipolar fitting on data are now extremely popular [Scherg90].

For an enhanced realism of the head geometry, MRI scans of subjects may be coregistered to electromagnetic sensors. Anatomical images are then segmented and

triangulated. The discrete electrostatic equations are solved owing to the Boundary Element Method (BEM) [Geselowitz67, Cuffin90]. Here raises the difficulty of skull segmentation from MRI pictures that does not show bony tissues. Morphological methods are being used to estimate the geometry of the skull by expansion (res. shrinkage) of the cortical surface (res. the scalp) (Fuchs94).

Nevertheless, while geometry realism is improved, BEM models make the assumption of piecewise homogeneous conductors. Very few publications deal with the measurement of tissue conductivity in vivo [Geddes & Backer67, Rush&Driskoll68]. But it has been clearly demonstrated that head tissues have anisotropic and non-homogeneous conductivity properties. For instance, it appears that the gray matter is slightly more conductive than white matter (with a ratio of about 1.5); moreover the skull possesses different conductivity properties for tangential and radial currents. The ratio between tangential and radial conductivity has been measured in [Rush&Driskoll68] and [Reddy&Subrata84] where a value of 10 and 3 respectively is reported. Scalp has also been studied in [Yamamoto76] where anisotropic conduction is also reported.

Finally, it is also very likely that conductivity properties of every tissue are changing from one subject to another, and even that inner-subject variability may also be important for the same tissue depending on the location of the measurement point.

Assuming that some parameters of the anisotropy of tissues are known, these can be assigned to a volumetric mesh of the head. At every point of the head volume, the conductivity properties are described not anymore with a scalar value but with a tensor array. The forward problem can then be solved owing to the Finite Element Method (FEM) (see [Peters88, Thevenet91] for FEM solution in a sphere, [Hausein95, Marin97] for realistic geometry).

Though providing enhanced realism to the model, volumetric meshes of complex surfaces are not straightforward to obtain and FEM computation is also sophisticated in comparison with BEM.

The choice of the numerical strategy for solving the forward problem is linked to the chosen method for computing the inverse solution.

Actually if a multiple dipole method is chosen [Scherg90], the unknown location and moment parameters can be estimated with a non linear least squares fit to the observed data. This is computed extremely quickly with the analytical description of the spherical head model.

Distributed source models process the data as an imaging problem. Dipoles have fixed orientations and locations related to anatomy [Gorodnitsky95, Pascual-Marqui94, Valdes-Sosa96]. Furthermore, anatomo-functional priors can easily be integrated in the estimation process for regularization purposes [Baillet97, Phillips97]. This latest approach performs equally using spherical and realistic head models, as the inverse problem is linear in source intensities.

Thus, it is clear that a critical question is now rising in the choice of the method for the forward calculation.

What degree of realism in the physical description of the head should be achieved for acceptable source localization performance?

In other words, is the geometrical bias introduced by a spherical or isotropic BEM model of the head more critical than the increase of the computational burden needed for the calculation of anisotropic FEM head volumes?

Of course in any case, the conductivity values of tissues can not be measured in vivo. So systematic volumetric meshing with precise conductivity properties is not workable for the moment. Nevertheless, it is essential to know exactly the respective degree of realism achieved by the different head models, and thus at the same time, inferring what is the localization power of inverse procedures for a given head model.

Efforts in the systematic evaluation of head model accuracy for localization are still very limited. In [Yvert97] Yvert and collaborators investigate the spherical model accuracy in EEG dipole localization vs. realistic model using BEM. EEG data are simulated using a surface mesh. It is shown that the spherical model lead to localization errors of 5-6mm in the upper part of the head, and 15-25mm in the lower part with up to 63 electrodes.

Another validation step in the direction of increased realism was taken in [Mennighaus94] where a plastic phantom head approximating the shape of a human skull was used in a MEG experiment. Using a homogeneous spherical model make localization errors run up to almost 1cm for phantom sources tangential to the head surface, at a 3cm depth. Complementary simulation results show that errors up to a few centimeters appear for radial oriented dipoles when using a homogeneous spherical head model.

We think that phantom-head experiments with realistic geometry are an essential step for the validation of methods for both the forward and inverse problems. They are a necessary interface between numerical simulations — that are important for the design and the tuning of algorithms, but that finally always serve the method for which they have been designed — and real data sets on human — that require severely validated methods to be processed.

We present in this paper our experiment using a phantom head with a real human skull. Conductivity values have been systematically measured over the skull surface, in both tangential and radial directions. These values have been introduced in an anisotropic head model for FEM calculation of the potentials. Finally, we have designed a set of EEG experiments for diverse source localizations and orientations.

We think this validation experiment in EEG using a phantom head is the first to appear with another companion study in MEG and EEG using BEM models [Leahy97].

This paper is divided as follows: in section 2, the experiment material is exposed; section 3 shortly describes the measurement of the conductivity values of the phantom head,

and section 4 shows the building of the 3D anisotropic model with the resolution of the forward problem. Preliminary results from this experiment are displayed in section 5 where we compare the experimental data set with the solution of the forward problems descended from spherical, BEM and FEM models.

Ongoing studies are dealing specifically and extensively with the localization errors of the inverse solutions with different methods.

2. The Real Skull Phantom Head

For enhanced realism of simulated electrophysiology data, we have chosen to design a phantom-head experiment in EEG that uses a real human skull. Thus, the exact geometry of the skull with its conductive anisotropic properties will be totally relevant in the production of the simulated data. This is never the case with numerical simulations.

2.1 The Real Skull Phantom Head Montage

The phantom head is made of a real human skull which top cap's has been cut off horizontally to access the inner volume. Before the recording, the skull is filled with a liquid saline solution of gelatin that solidifies when chilled. No scalp was fitted, but the skull appeared to be very much porous when filled by the liquid hot gelatin, so the outer surface of the skull was completely soaked by the conductive medium.

The current sources were constructed of coaxial cables of 1.5mm diameters and embedded in thin glass tubes (see Fig.1). Six of these sources are distributed in the head volume with various locations and orientations (see Fig. 2). The dipolar sources are brought to their respective position and orientation owing to the rigid glass tubes flowing up from the occipital hole.

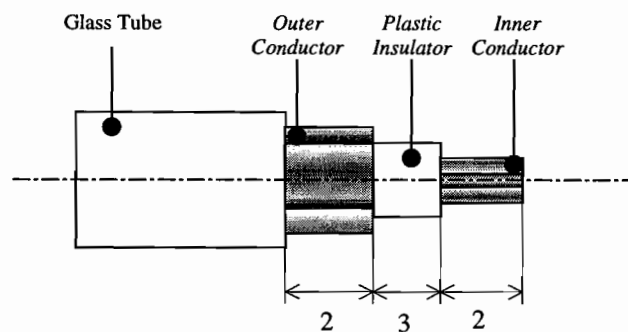


Figure 1 — The dipolar sources are constructed of thin coaxial cables, and 'double' stripped at the edge. Numbers are in millimeters.

Each dipole is fed through owing to an optically isolated current source with precise monitoring of the current amplitude. Delays from a time-zero reference point respective to the acquisition clock are adjustable for each source (see Fig. 3 for a schematic representation of the experimental design).

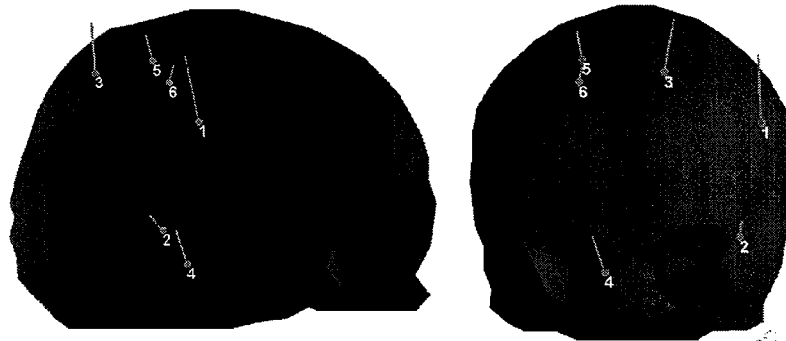


Figure 2 — The Phantom Head with the 6 sources plotted inside; left, side view, right, rear view.

For each of the six sources, the amplitude signal - $1ms$ sampled - is stored in an EPROM chip. This signal is converted through a Digital to Analog Converter (DAC) and controls a current source linked to the coaxial cable. Amplitude and time delay tuning are made owing to the Channel Selection Panel and a Source Monitoring output out of the DAC.

Source amplitude signals consist of a $150ms$ blank track for noise measurement (which could be considered as a pre-stimulus interval) and a $600ms$ long time series of a damped sinusoid signal with $10Hz$ frequency. The maximum amplitude of the output current has been tuned to $2\mu A$, producing dipolar source of approximately $14nA.m$, which is consistent with the physiological framework.

The EEG acquisition ($1KHz$ sampling) is synchronized to the source activity owing to the EEG Clock Synchro output (TTL compatible signal). The 61-electrode set is equally spread over the head surface. Finally, the reference electrode is located at the bottom of the skull, approximately just under the maxilla.

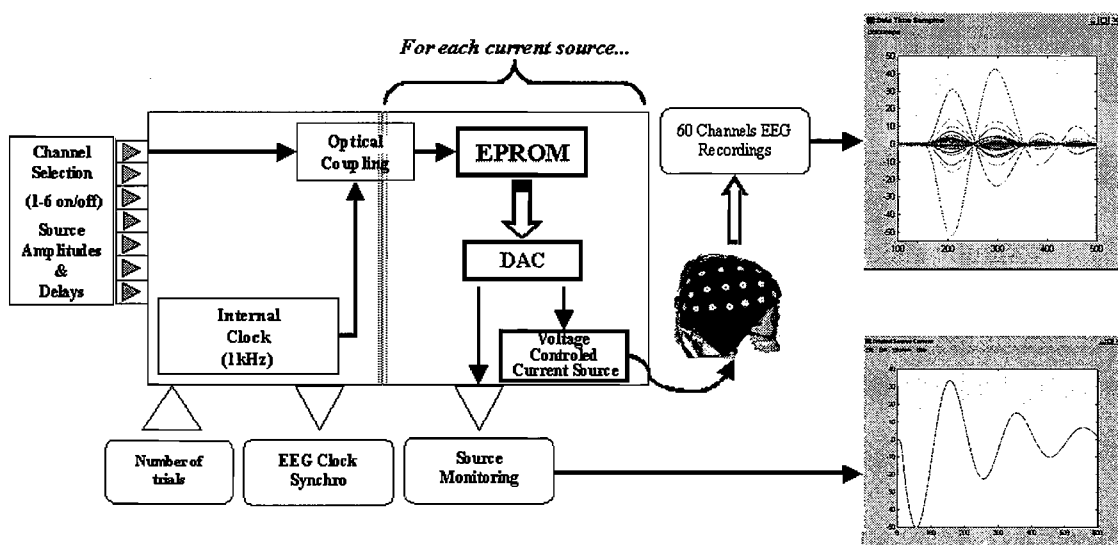


Figure 3 — A schematic diagram of the experimental set. After channel selection, amplitude and delay tuning for every source, the EEG acquisition is synchronized to the source onset, allowing precise source monitoring and time referencing. The two figures on the right show the source time course (bottom) and the associated 60-channels recording (top).

2.2 Data Recording Protocol

We have recorded each of the 6 dipoles one after the other, then every pair made out of the 6 dipoles (15 combinations) with the same synchronized source moment for each channel. Electrode FP1 has been rejected for artifacts. EEG data are then filtered (25 Hz Low-Pass Filtering) and averaged through 15 trials with average reference.

2.3 Conductivity Properties of the Phantom Head

As it is assumed that the conductivity values of the head tissues are critical for the quality of the numerical head model, we have led a systematical exploration of the conductivity properties of the phantom-head tissues (i.e. gelatin and the skull).

Our purpose here was to identify anisotropic conductivity properties for the skull, so as to introduce these in a volumetric mesh of the head before computing the forward problem in FEM. The companion purpose is to compare this “truly” realistic model with simpler ones like piecewise homogeneous conductor model with realistic or spherical geometry.

2.3.1 Gelatin Conductivity

We have used a saline solution of gelatin (25g.L^{-1}) to create a very simple model of the inner head volume (CSF and the brain). This solution has the property to solidify when cooled down and then occupies the whole head volume.

The solid gelatin has isotropic conductivity properties, with no significant capacitive behavior below 100Hz. We have measured the conductivity property of a sample volume owing to a Wheatstone resistive bridge [Nastuk63].

The measured conductivity value of 1.11 S does not present any significant fluctuation between 10Hz and 100Hz

2.3.2 Radial Conductivity of the Skull

A similar method has been adopted for the measurement of the radial conductivity of the skull, once moistened by the solidified gelatin. We have measured the thickness of the upper cap of the skull on 29 points. We checked that no significant capacitive effects would appear for frequencies below 100Hz.

At each measurement point, we created an electric dipole by putting glued Electrocardiology electrodes (2cm diameter) with guarding rings (to prevent the escape of electrical field lines) and identified the respective resistance between the two poles owing to another Wheatstone resistive bridge [Rush & Driskoll68]. From the geometrical factor (the local skull thickness and the electrode geometry), we deduced the conductivity values (see Table 1).

2.3.3 Tangential Conductivity of the Skull

The measurement of the tangential conductivity of the skull is somewhat more elaborate. Using the method exposed in [Robillard77], a set of 4 smaller electrodes (7mm diameters) is positioned over each of the 29 measurement points one after the other. One pair of electrodes injects a current in the skull, owing to an optically isolated current source, through the 2 outer electrodes. Inner electrodes measure the resulting voltage drop (see Fig. 4). We then measured the average tangential conductivity values in all the directions around each point. No significant standard deviation was noticed between successive measurement direction around a given point.

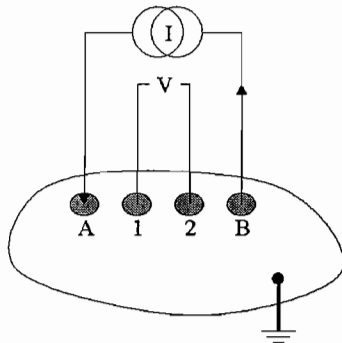


Figure 4 – A technique for estimating the tangential conductivity of the skull. If a_i (res. b_i) is the distance between the outer electrode A (res. B) and the inner electrode i ; we denote σ as the conductivity, then we have:

$$\sigma = \frac{\bar{I}}{4\pi V} \left(\frac{1}{a_1} - \frac{1}{b_1} - \frac{1}{a_2} + \frac{1}{b_2} \right)$$

2.3.4 Conductivity Properties of the Phantom Head

Table 1 summarizes the results obtained from the measurements. The average ratio between skull conductivity and gelatin is about 1/90, which is extremely consistent with the commonly assumed values for genuine head tissues [see for instance Peters&deMunck90 (1/40), Rush&Driskoll68 (1/80), Cuffin90 (1/80.5)].

	Skull Thickness (mm)	Tangential (S)	Radial (S)	Gelatin (S)
<i>Average</i>	6.05	0.0107	0.0140	
<i>Minimum</i>	3.8	0.0035	0.0075	
<i>Maximum</i>	11	0.0352	0.03	1.11
<i>Standard Deviation</i>	1.45	0.0065	0.0071	

Table 1 — Summary of measurements for skull geometry and conductivity.

We are then allowed to think that the phantom head is a nice approximation in terms of conductivity gaps of a real subject head.

Fig. 5 shows a map of the thickness of the skull, with color mapping in millimeters.

Though quite homogeneously distributed, one can notice a bigger thickness on the top of the skull with regards to the lateral parts, together with an 11mm-thicker point on the front head corresponding to the nasal cavity. This thickening corresponds to the bone groove for the traveling of the superior sagittal sinus.

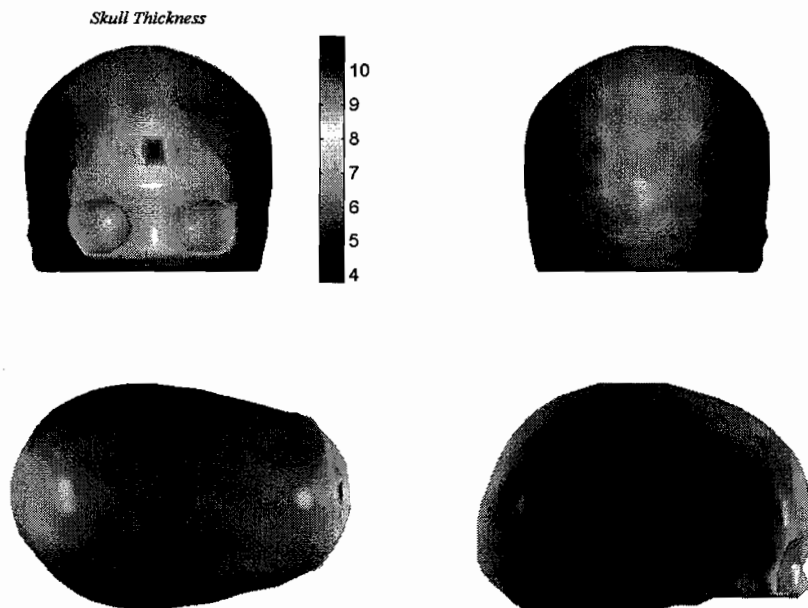


Figure 5 — Mapping of the head skull thickness.

It is now interesting to compare this map with the ones of conductivity values (see Fig. 6).

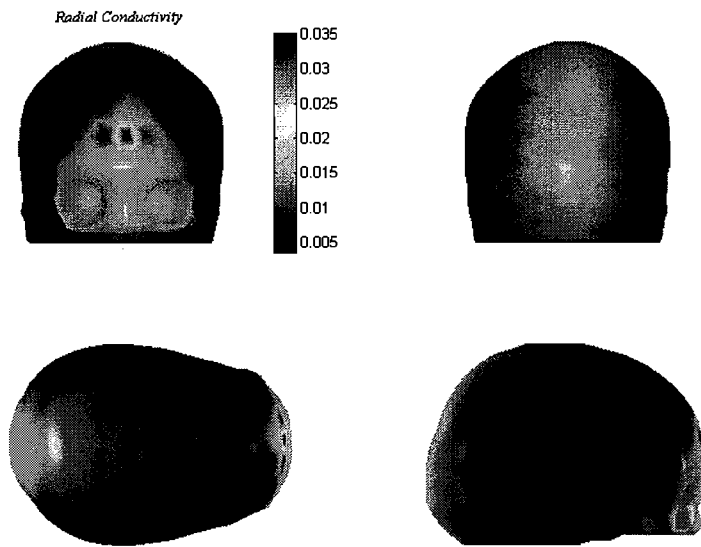
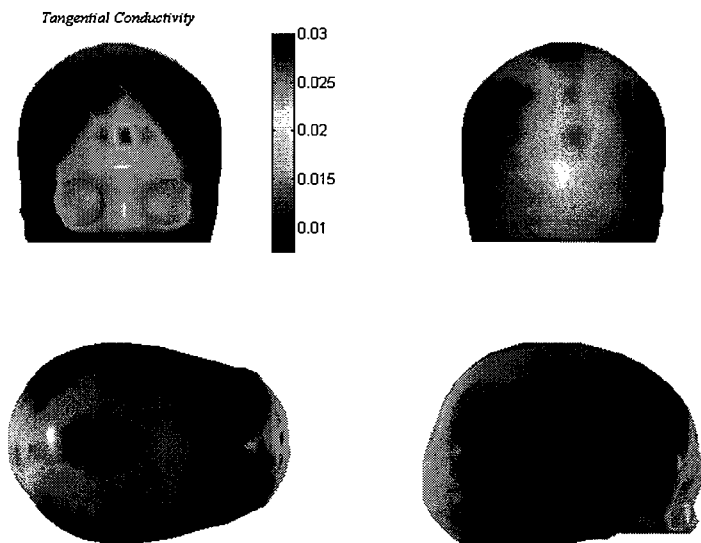


Figure 6 — Mapping of the conductivity values of the skull in $\Omega^1.m^1$; above, radial ; below, tangential.



It is clear at the sight of these two sets of pictures that the skull possesses little non-isotropic but highly inhomogeneous conductivity properties. Furthermore, the conductivity mapping follows clearly the thickness mapping. This is due to the fact that large skull thickness does not necessarily mean large bone thickness. Actually, these thick areas consist in holes previously filled with bone marrow or blood vessels and now completely occupied by conductive gelatin. Thus, at these points, conductivity is significantly higher than in areas with smaller bone thickness with fewer marrow cavities in it (i.e. lateral parts of the skull for instance).

Furthermore, former studies of *in vivo* measurements have shown a bigger gap between tangential and radial skull conductivity (Rush&Driskoll68), with a ratio of almost 10 to 1. The phantom-head does not show such a jump though the tangential conductivity is slightly higher than radial's. We think that this descends from the fact that the skull is extremely soaked with the highly conductive gelatin, as for *in vivo* tissues, the skull is separated from the conductive CSF owing to the less conductive dura mater. It results in a dryer skull relatively to the phantom-head's, with conductivity properties yielded by the marrow cavities in it.

As a conclusion, while the conductive gelatin is completely isotropic, the skull conduction properties are highly inhomogeneous with little anisotropy. Thus, to take these physical properties into account, we will build a 3D volumetric mesh of the phantom-head that will take these explicitly into account.

3. Construction of a 3D anisotropic model for FEM calculation of the forward problem

Sources positions and orientations have been precisely registered together with the skull shape owing to CT Scan imaging (145 slices with 1mm interslice, see Fig. 7 as an example). After surface segmentation, the 3D mesh has been designed with the I-DEAS VLi software (SDRC Company) (Marin97). The average size of the mesh element is 9mm.

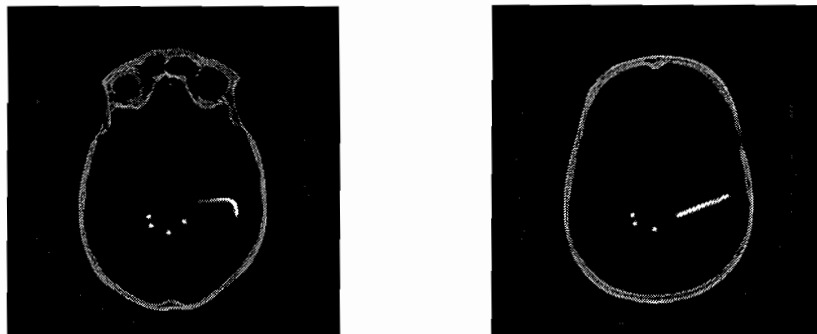


Figure 7 — Two slices of the original CTScan of the Phantom-Head. White dots in the inner volume show axial cuts of the glass tubes containing the source cables.

Fig. 8 shows the volumetric mesh that we have obtained with 7694 elements for the skull volume and 13 067 for the inner head volume.

Then, the 29 measured conductivity values have been introduced in this anisotropic model after interpolation over the whole skull surface, for both tangential and radial conductivity. This step leads to the constitution of a conductivity tensor that can be taken explicitly into account by the FEM formulation. The Maxwell equations are then solved with FEM after adaptation of the Flux3D Software (Cédrat Company, France) (Marin97).

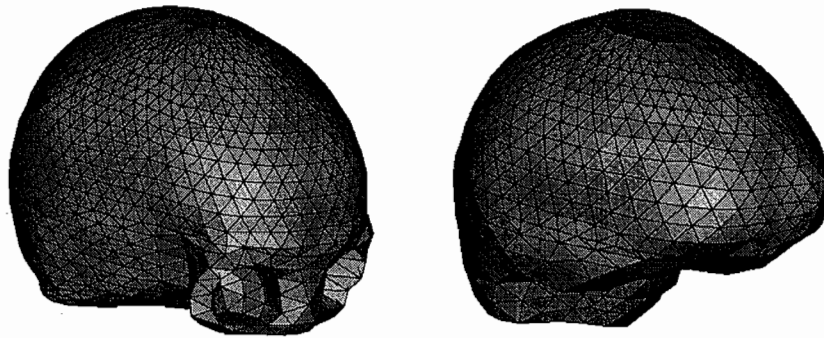


Figure 8 — The 3D mesh of the Phantom Head : Left, outer surface (skull volume 7694 elements); Right, inner volume (« brain » volume 13067 elements).

Once electrodes have been properly localized on the head surface and co-registered with the phantom sources (owing to the original CTScans), it is then possible to compare the results descended from the forward problem with the real data set. To our knowledge, this is the first phantom-head experiment where all the geometry and physical properties of the head are taken into account in the numerical model. We make the assumption that the thin glass tubes positioning the sources in the head volume have negligible influence.

4. First Results from the Phantom Head Experiment

Quantification of Modeling Errors

After presentation of the experimental set, this preliminary study aim at investigating the modeling errors made when:

- a spherical head model,
- a piecewise homogeneous volume conductor model designed with realistic geometry,
- an anisotropic model with 3D geometry and exact conductivity values,
- are used respectively to solve the forward problem.

The spherical head model is made of two concentric spheres fitted to the skull. The outer radius is 9.1cm and the inner one is 8.16cm long. The conductivity values have been assigned to the average tangential and radial conductivity of the skull (see Table 1 for values). The potential is calculated by the analytical method proposed by de Munck (de Munck88).

The BEM calculation uses the surface mesh descended from the volumetric mesh from section IV. It means that the triangles correspond to the base of the tetrahedral elements located at skull interfaces (1404 triangles and 1128 for the outer and the inner surfaces respectively). The forward problem is solved with BEM with analytically integrated elements (de Munck92) and isolated problem (Hämäläinen89). The skull conductivity is the average tangential conductivity value.

Simulated data descending from models will be compared to the real data set according to 3 criteria:

- The visualization of the potential maps of the phantom head,
- The computation of the Relative Difference Measure (RDM) which is defined as follows:

$$RDM = \left\| \frac{V_{real}}{\|V_{real}\|} - \frac{V_{model}}{\|V_{model}\|} \right\|$$
, where V_{real} stands for the real data set and V_{model} is for the simulated EEG set yielded by a given model.

- The computation of the Magnification Factor (MAG):
$$MAG = \left(\frac{\|V_{model}\|^2}{\|V_{real}\|^2} \right)^{\frac{1}{2}}.$$

The RDM factor is a quantification of a distance between the potential maps, whereas the MAG gives an estimate of the errors on amplitudes of the potential values (Meijs89).

5. Results

5.1 Report of Scalp Potentials Recording

Fig. 9 shows an instance of the source dipole course with the corresponding EEG. The maximum absolute voltage value of scalp potentials is approximately of $40\mu V$, which is compatible with real EEG data voltage values.

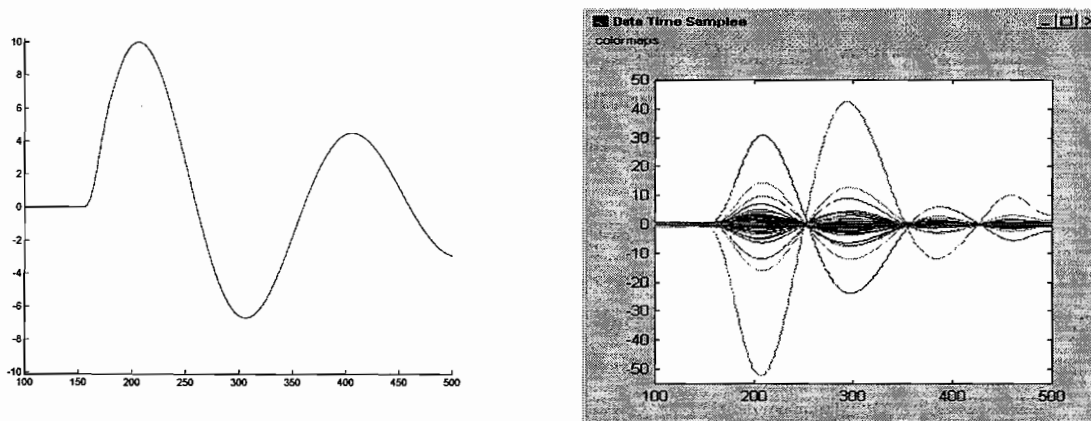


Figure 9 — Original source current time course (in nA.m, left) with the scalp potentials (in μV , right).

Noise level has been estimated during time intervals preceding the source trigger to a maximum value ranging from 2.5% to approximately 10% of the maximum value of the scalp

potential, depending on the source location. As deeper source produce weaker potentials, the associated noise level increases significantly.

5.2 Validation of the linear superposition of potentials

Before investigating the different head models, it is important to check that the principle of superposition is valid when several sources are turned on in the head volume. As reported in section 3, we recorded simultaneous activations of every pairs made out of the 6 sources. These recordings are then compared to the sum of the potentials produced by each of the two dipoles. For every pair of dipoles, RDM calculations show that there is less that 10% discrepancy on the average between the original and the superimposed data sets. Regarding noise considerations, we think this is a correct fitting to the linear model of superposition of the potentials (see Fig.10).

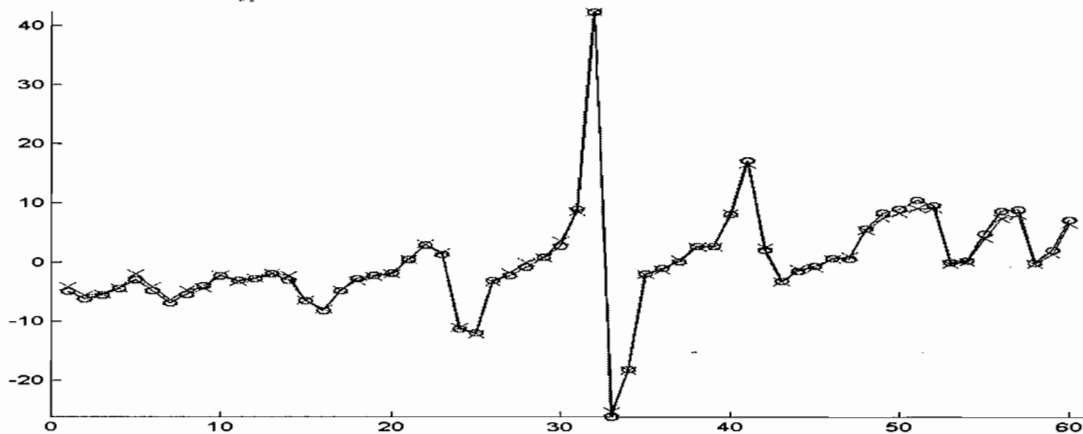


Figure 10 — Instantaneous original potentials for simultaneous recording for sources 1 & 2 (o markers) and comparison with the superposition of the single source potentials (x markers). No significant discrepancy is noticed here (x-axis, electrode labels ; y-axis, voltage values in μV).

Table 2a and 2b shows the calculation of the RDM and MAG factors over the 6 sources. RDMani stands for the RDM descended from the anisotropic model, and RDMbem, RDMsph are the RDM factors of the BEM and spherical head models respectively. The same notations stand for the MAG factors too.

<i>Sources</i>	RDMani	RDMbem	RDMsph	<i>Sources</i>	MAGani	MAGbem	MAGsph
1	0,15	0,47	0,56	1	0,99	1,23	0,36
2	0,44	0,50	0,33	2	0,90	0,93	0,59
3	0,86	1,03	1,30	3	0,63	0,48	0,37
4	0,53	1,51	1,53	4	0,86	1,05	1,17
5	0,39	0,47	0,44	5	0,93	1,08	0,63
6	0,43	0,50	0,53	6	0,91	0,74	0,43
<i>Average</i>	0,47	0,75	0,78				

Table 2a

Table 2b

Table 2 — Reports of RDM and MAG computations for every model. -ani is for the FEM model, -bem is for the BEM computations, -sph are the results from the 2 concentric sphere head model.

The RDM factors compute a severe comparison between simulated data and the real scalp potentials. At first glance, none of the head models seem to be acceptable as they all produce important errors. However, we can notice that the anisotropic head model produces results with the lowest RDM values. The biggest RDM value is .86 for dipole 3, which appears to be located very close to the skull inner surface ($<5mm$). This is a confirmation that for very close sources (though this one may not be considered as physiologically consistent), every numerical methods fail to truly solve the forward problem. We think supplementary efforts should be done to investigate more robust techniques to reduce these effects. Some authors proposed mesh refinement in this case for instance [Yvert97].

RDM errors from the other models are significantly more important than FEM's. This is especially the case for the deeper dipole 4 where huge RDM values are achieved though FEM is still more robust. As deeper dipoles produce scalp potentials with very similar amplitudes on every electrode, both the head geometry and conductivity modeling are more critical than for shallower sources. For these latter, only a small set of electrodes over a restricted area appears to be really informative (like those located over the polarity changes of potentials on the head).

Finally we think that these relatively high RDM values may also be due in part to the experimental noise, which may be critically revealed by the RDM measure.

The MAG values reported herein show that the spherical head model tends to underestimate the potential magnitudes. This is explained by the fact that the spherical electrode set is, on the average, more distant from the sources than the real one. This is very clear for shallower dipoles like the 1 and the 3 (MAG .36 and .37 respectively).

On the other hand, the FEM model produces satisfying estimation of the magnitude of the potentials (except for the critical dipole 3).

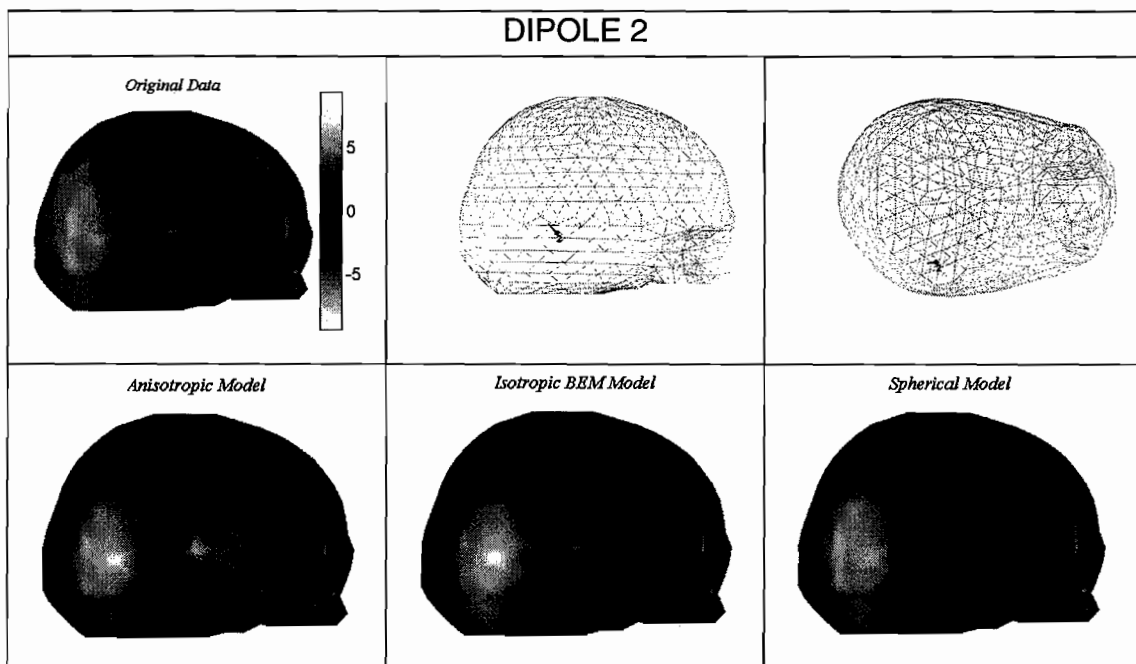
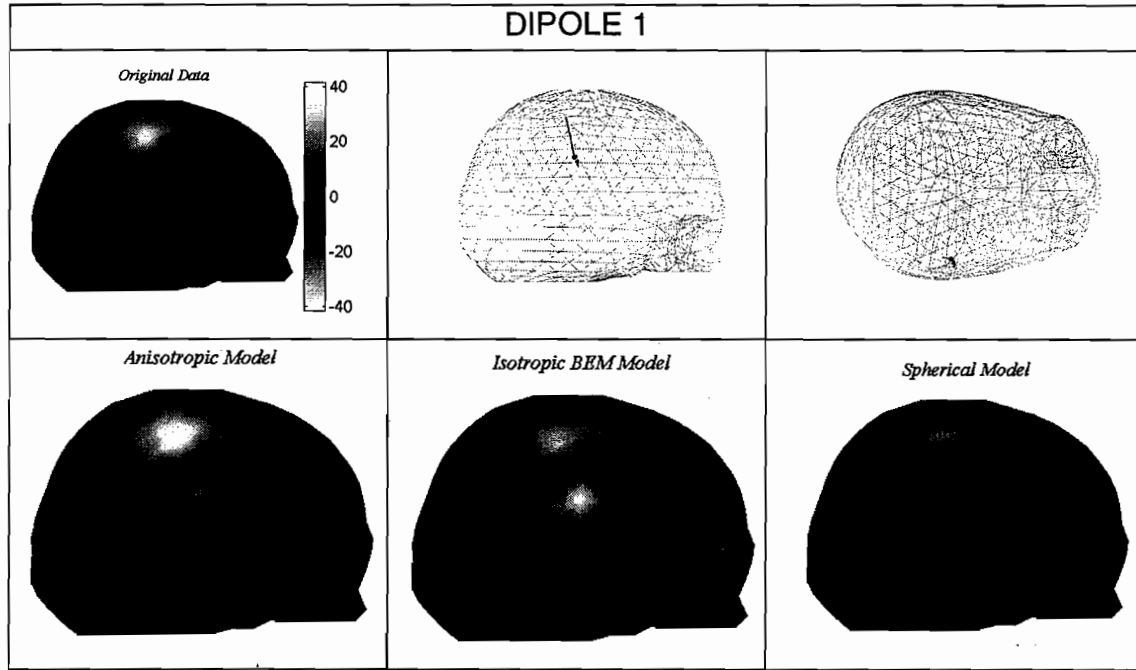
We now give visual inspection of the potential mapping on the phantom-head, as we think it will give an interesting qualitative complement to the quantitative approach above.

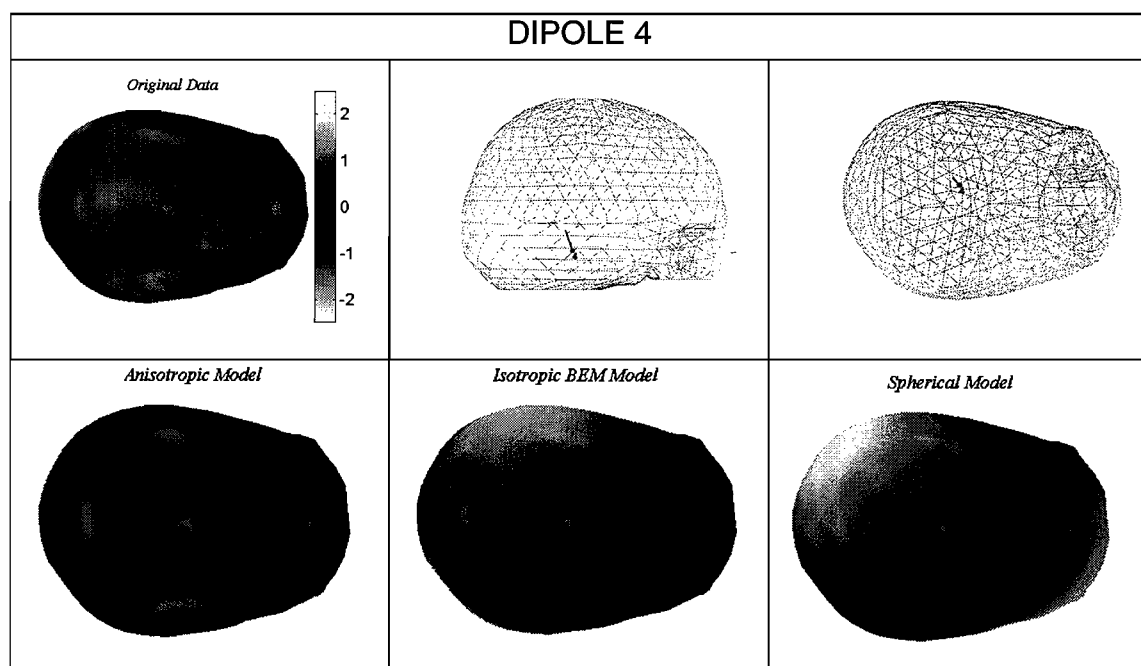
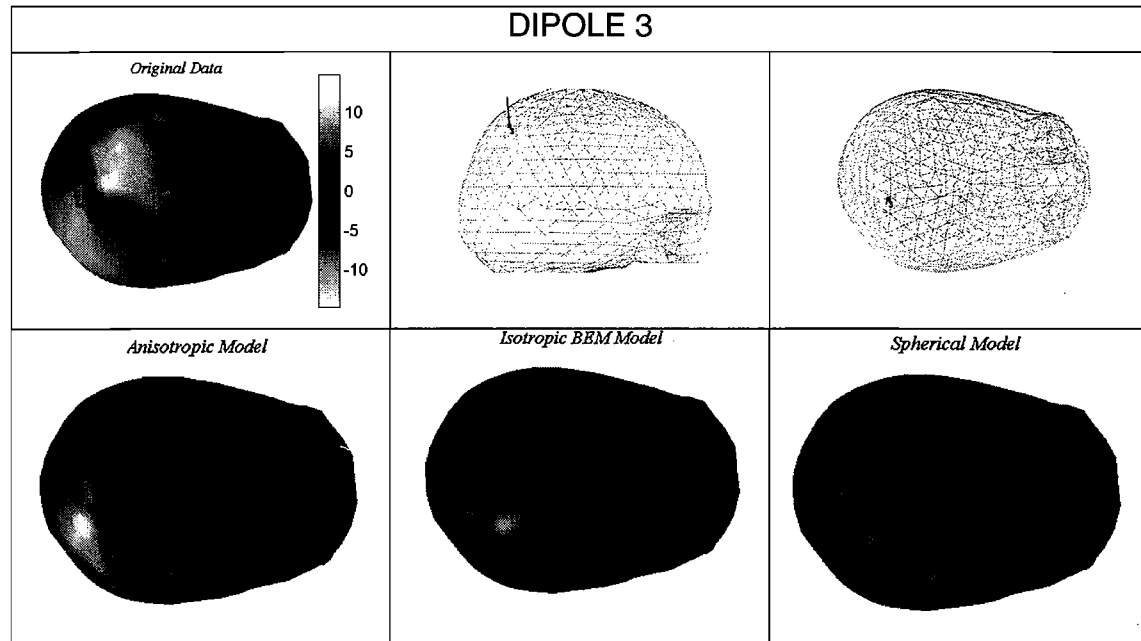
5.3 Mapping of Potentials on the Phantom Head

Voltage maps on the phantom-head are now given in Fig. 11. We can see that the high RDM values above do not translate a severe difference of the potential mapping between the real data voltage and the ones simulated by the FEM model. Even for the critical dipole 3, the absolute maximums of potentials are properly located, whereas BEM methods reveal an important location bias.

Maps relative to dipole 4 bring us to the same conclusion. Here for a deeper source, it appears that both the global geometry and the conductivity mapping play a major role for enhanced realism of the head model. We see that for the two simplest models, an exaggerated dipolar map is produced whereas the FEM model is much closer to the smeared original potentials.

For the other 4 sources, though the global map shapes tend to be respected by the three models, major differences in the estimation of the amplitude of potentials are obvious as revealed by the MAG factor.





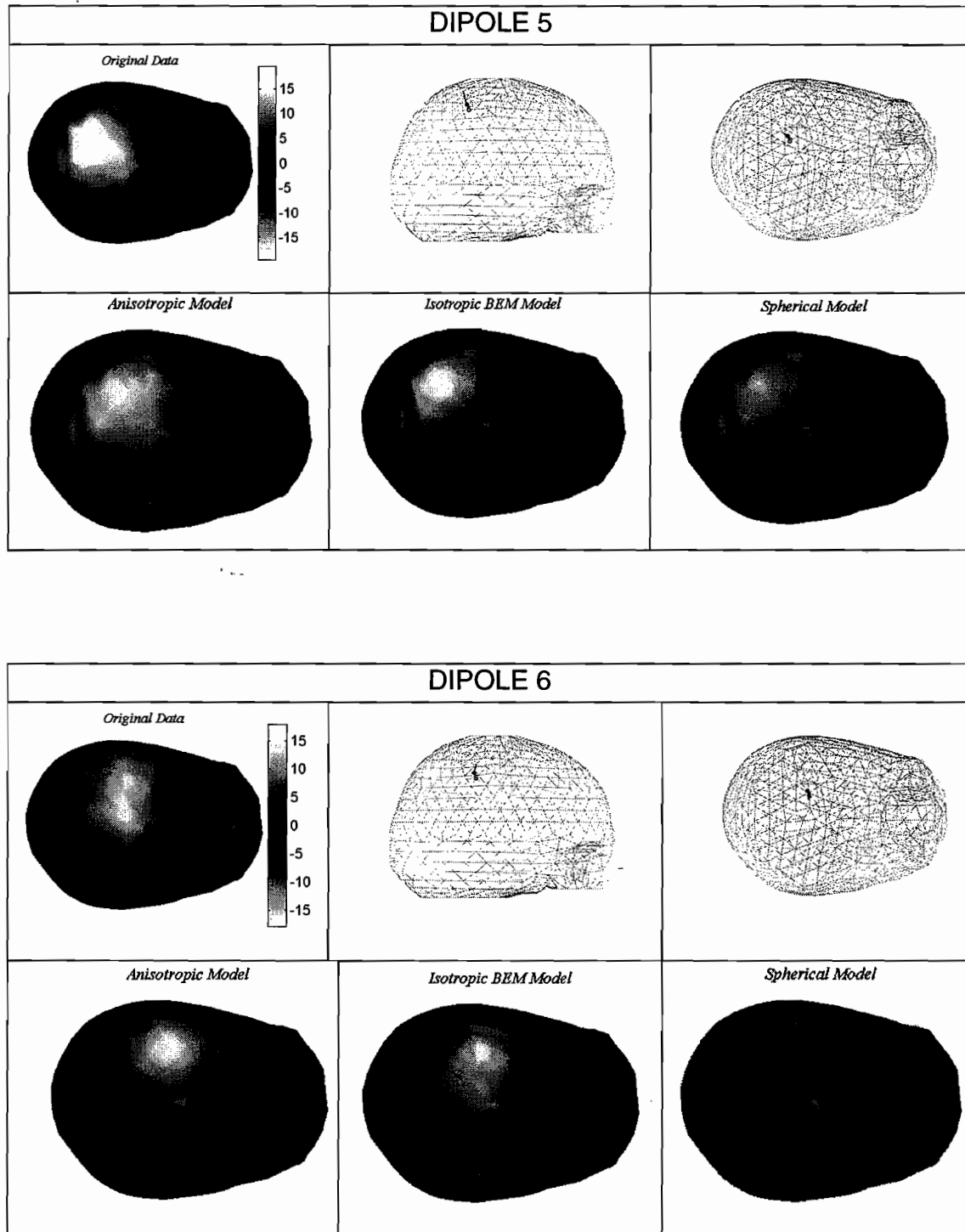


Figure 11 — Mapping of the surface potentials on the phantom-head, for each of the 6 original current sources (top). Comparison with 3 different numerical methods: anisotropic FEM, realistic geometry piecewise homogeneous BEM, 2 concentric sphere head model with BEM (bottom).

6. Conclusion and perspectives

We have presented in the paper an experimental setup for the study of brain functional imaging with MEG and EEG. We have developed a phantom-head made of real skull with 6 independent current sources in the inner head volume. The whole head is soaked by a solidified saline solution of gelatin.

After precise geometry modeling of the head and co-registration of the inner sources owing to CTScan images, systematic measurement of the conductivity properties of the skullcap are reported. These measurements reveal little anisotropy but high non-homogeneous values (ratio up to 1/10) of conductivity of the skull.

These values are then introduced in a volumetric mesh of the head with FEM computation of the forward problem.

We give a comparison of the data recorded on the phantom with the simulated ones by the FEM, but also by the BEM with both realistic and spherical geometry (2 concentric spheres). This study reveals the following:

While the values taken by the RDM factor may seem high (and we think this is mainly due to the relatively high measurement noise during the experiment), the visual inspection of the potential maps reveal good fitting of the FEM model with the real data set. The maps look very similar, with good localization of the potentials maximum absolute values.

Both BEM models offer acceptable results for some of the source locations but fail to mimic the shape of the potentials for deeper sources where every electrode brings an equivalent contribution to data (see dipole 4). Furthermore, the spherical model always underestimates the amplitude of the potentials on the head as revealed by the MAG factor. This is due to geometrical considerations as exposed in section 5.

Finally, we think numerical sensitivity is critical for shallower sources like dipole 3 as revealed by the high RDM values, even for the FEM models. More efforts will be directed to the stabilization of this computation.

For the next experiments, we intend to fit a third surface to the phantom-head as a virtual scalp for increased realism. Though with very small thickness, simulations reveal that adding scalp to the head model increases the blurring effect of the potential maps on the head.

The next question is now to estimate how the adequacy of the model to the properties of the real head is critical for accurate source localization. As a systematic survey of the conductivity properties of the skull is not feasible for *in vivo* studies, we think BEM modeling with realistic geometry will still be the handiest method for source localization, and especially for MEG studies.

Ongoing studies in our laboratory explore different localization methods on the phantom-head data for identification and quantification of the localization bias introduced by modeling errors or approximations [Baillet & Garnero 97].

MEG and combined MEG/EEG [Baillet97] experiments with the phantom-head are scheduled in the next few months both for source localization explorations but also for validation of quantification methods of brain dynamics using surface potentials.

And finally, the data from the material presented here are available at our laboratory for researchers interested in the validation of their methods for both forward and inverse problems solving.



Acknowledgement

The authors gratefully acknowledge Mr. A. Bellemain and Mr. D. halippou at the Institut d'Optique Fondamentale et Appliquée, Orsay, for precious technical support regarding the fabrication of the phantom-head. They want to thank Dr. D. Dormont and Dr. D. Hasboun at the Neuroradiology Unit at La Salpêtrière Hospital for the CTScans images of the phantom ; Ms F. Bouchet for precious attendance during the EEG acquisition ; Dr. J.P Hugonin at the Institut d'Optique Fondamentale et Appliquée, Orsay for collaboration on the BEM calculation ; Dr. C. Guérin and Dr. G. Meunier at the Laboratoire d'Electrotechnique, Grenoble, for excellent collaboration on the FEM computation with the Flux3d software ; J.J. Riera at the Cuban Neuroscience Center, La Havana, Cuba, for his support and extremely fruitful discussions on the material presented here. They extend very special thanks to Casper.

REFERENCES

- Baillet S. & Garnero L.**, "A Bayesian framework to introducing anatomo-functional priors in the EEG/MEG inverse problem", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 44, N° 5, pp. 374-385, May 1997.
- Baillet S. et al.**, "Combined MEG and EEG cortical source imaging by minimiozation of mutual information", *submitted to IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, June 1997, revised March 1998.
- Cuffin B.N.**, "Effects of head shape on EEG's and MEG's", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 37, 1990.
- de Munck J.C.**, "A linear discretization of the volume conductor boundary integral equation using analytically integrated elements", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 39, 1992.
- de Munck J.C.**, "The potential distribution in a layered spheroidal volume conductor", *J. Appl. Phys.*, vol. 64, pp. 464-470, 1988.
- Fuchs M. et al.**, "Possibilities of functional brain imaging using a combination of MEG and MRT", in *Oscillatory Event-related Brain Dynamics*, C. Pantev, ed. New York : Plenum Press, pp. 435-457, Nov. 1994.
- Geddes L.A. & Baker L.E.**, "The specific resistance of biological material – a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist", *Med. & Biol. Eng.*, vol. 5, pp. 271-293, 1967.
- Geselowitz D.B.**, "On bioelectric potentials in an inhomogeneous volume conductor", *Biophys. J.*, vol. 7, pp. 1-11, 1967.
- Gorodinsky I.F. et al.**, "Neuromagnetic imaging with FOCUSS : a recursive weighted minimum norm algorithm", *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*, vol. 95, pp. 231-251, 1995.
- Hämäläinen M. et al.**, "Magnetoencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain", *Reviews of Modern Physics*, vol. 65, Apr. 1993.
- Hämäläinen M. & Sarvas J.**, "Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 86, pp.165- 171, 1989.
- Haueisen J. et al.**, " On the influence of volume currents and extended sources on neuromagnetic fields: a simulation study", *Annals of Biomed. Eng.*, vol. 2, pp. 728-739, 1995.
- Marin G. et al.**, "Influence of skull anisotropy for the forward and inverse problem in EEG: simulation studies using FEM on realistic head models", *submitted to Human Brain Map.*, June 1997.
- Meijs J.W.H. et al.**, "On the numerical accuracy of the boundary element method", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 36, 1989.
- Menninghaus E. et al.**, "Localization of a dipolar source in a skull phantom: realistic versus spherical model", *IEEE trans. on Biomed. Eng.*, vol. 41, 1994.
- Nastuk W.L.**, "Physical Techniques in biological research", vol. VI, "Electrophysiological methods", Academic Press, NYC, 1963.
- Pascual-Marqui R.D. et al.**, "Low resolution electromagnetic tomography : a new method for localizing electrical activity of the brain", *Int. Journal of Psychophysiology*, vol. 18, pp. 49-65, 1994.
- Peters M.J. & de Munck J.C.**, "The influence of model parameters on the inverse solution based on MEGs and EEGs", *Acta Oto-laryngologica, Scand. Univ. Press*, suppl. 49, pp. 61-69, 1990.

- Peters M.J. & Elias P.J.H.**, "On the magnetic field and the electrical potential generated by bioelectric sources in an anisotropic volume conductor", *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 26, pp. 617-623, 1988.
- Phillips J. W. *et al.***, "MEG-based imaging of focal neuronal current sources", *IEEE Trans. on Med. Imag.*, vol. 16, pp. 338-348, 1997.
- Reddy G.N and Subatra S.**, "Electrical and dielectric properties of wet bone as a function of frequency", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 31, 1984.
- Robillard P. N. & Poussard Y.**, "Specific-impedance measurements of brain tissues", *Med. Biol. Eng. Comp.*, vol. 16, pp. 438-445, 1977.
- Rush S. & Driscoll D.A.**, "Current distribution in the brain from surface electrodes. Anesthesia and analgesia...", *Current Researches*, vol. 47, 1968.
- Sarvas J.**, "Basic Mathematical and Electromagnetic Concepts of the Biomagnetic Inverse Problem", *Phys. Med. Biol.*, vol. 32; N°1, pp. 11-22, 1987.
- Scherg M.**, "Fundamentals of dipole source potential analysis", in : F. Grandori, M. Hoke, G.L. Roamni (Eds.), *Auditory Evoked Magnetic Fields and Potentials*, *Advances in Audiology*, vol. 6, Karger, Basel, pp. 40-69, 1990.
- Thevenet M. *et al.***, "The finite element method for a realistic head model of electrical brain activities: preliminary results", *Clin. Phys. Physiol. Meas.*, vol. 12, supp. A, pp 89-94, 1991.
- Valdes-Sosa P. *et al.***, "Variable resolution electric-magnetic tomography", proceedings of the Biomag96 conference, Santa Fe, New Mexico, USA, 1996.
- Yamamoto T. & Yamamoto Y.**, "Electrical properties of the epidermal strum corneum", *Med. Biol. Eng.*, 1976.
- Yvert B. *et al.***, "A systematic evaluation of the spherical model accuracy in EEG dipole localization", *Electroenc. and Clin. Neurophys.*, vol. 102, pp. 452-459, 1997.

5.

EVALUATION OF INVERSE METHODS & HEAD MODELS FOR EEG SOURCE LOCALIZATION USING A HUMAN SKULL PHANTOM



TOCCARE

Résumé — Cette étude concerne l'évaluation de la précision de diverses méthodes d'inversion pour le problème de la localisation des générateurs de l'EEG. Pour un meilleur réalisme de la simulation des conditions d'enregistrement, nous avons utilisé un montage expérimental avec des sources de courant positionnées à l'intérieur d'un crâne humain rempli d'un milieu conducteur. Les performances respectives des méthodes de fit spatio-temporel de dipôle et de celles basées sur des modèles de sources distribuées dans le volume intra crânien ou sur la surface corticale seront évaluées. Nous traiterons particulièrement de l'influence des solutions du problème direct sur la précision localisatrice des méthodes inverses. Ainsi, nous considérerons des modèles de tête allant de la sphère homogène par morceaux à un modèle de tissus anisotropes réalisé avec la méthode des éléments finis, en passant par un modèle homogène par morceaux et à géométrie réaliste.

Nos résultats indiquent que les erreurs issues d'un modèle de fit dipolaire spatio-temporel sont dans l'intervalle de 6 à 20mm avec un taux de variance résiduelle très élevé. Quant aux méthodes à base de sources distribuées sur la surface corticale, celles-ci sont à même de localiser la source active avec presque toujours une très bonne précision, avec peu ou pas d'activité parasite, et ce, même lorsque deux sources sont actives simultanément. Nous en concluons que lorsqu'un petit nombre de sources focales sont activées, les détails de la géométrie crânienne ainsi que les propriétés de conduction des tissus n'influencent que très peu la localisation des sources originales lorsque des méthodes de régularisation adaptées sont utilisées dans la résolution du problème inverse.

Abstract — The present study investigates the accuracy of various inverse methods in the EEG source localization problem. For increased realism in the simulation of the recording conditions of brain waves, we have used a montage with current sources located at various positions and orientations inside a human skull filled with a conductive medium. The respective merits of methods based on spatio-temporal dipole fit or source models distributed in the whole head volume or on the cortical surface are then evaluated. We particularly refer to the influence of the solution to the forward problem on the localization accuracy of inverse methods. Thus, head models ranging from the piece-wise homogeneous sphere, the piece-wise homogeneous model with realistic geometry computed with the Boundary Element Method, to the anisotropic model computed with the Finite Element Method are considered.

Results indicate that localization errors of a spatio-temporal dipole fit in the head volume with the sphere model are on the range of 6 to 20mm with high rates of residual variance in the data. Further, in this study, inverse methods that take the cortical anatomy into account are almost always able to locate with great precision the active source, with no or little spurious activity in close or distant regions, even when 2 sources are simultaneously active. We report that when few focal areas are active, the fine head geometry and the conductivity properties of the head tissues may little influence the estimation of the active zones, if proper regularization schemes are used for the processing of the inverse problem.

Keywords — EEG, source localization, inverse problem, phantom, boundary element method, finite element method.

1. Introduction

Recent developments in the instrumentation of EEG and MEG now allow the simultaneous recording of the scalp electric potentials and magnetic fields with entire head coverage. This new generation of devices participates to the enthusiasm in both the Medical Imaging and Cognitive Neuroscience research communities which tend to make EEG and MEG become genuine functional brain imaging modalities with high temporal resolution (Wikswow *et al.* 1993, Gevins 1998).

Imaging the electrical activity of the brain during sensory-motor or cognitive tasks consists in estimating the underlying sources of the EEG and/or the MEG recordings in space and time. We would like to briefly recall the basics of such source estimation.

First, a proper physical model for the neural current sources is needed. The widely used current dipole is considered as a correct approximation of the synchronous activation of a population of about 10^6 cortical macro-columns of pyramidal cells (Hämäläinen *et al.* 1983, Gloor 1985, Nunez 1981). Second, a physical description of the production of the brain electrical potentials and magnetic fields outside the head is given by the solution to the forward problem. This procedure consists in computing the unit response of the sensor array for any possible source location and orientation. Thus, this computation necessitates taking into account both the head geometry and the conductivity properties of the head tissues. The head geometry may be basically approximated by a set of concentric spheres with homogeneous conductivity properties. Here, analytical computation of potentials and fields are possible (Sarvas 1987, de Munck 1988). Increased realism in the model of the head geometry can be achieved with a tessellation of the head compartments from anatomical MRI images. Piece-wise homogeneous head models are obtained from surface meshes and the forward problem is solved with the Boundary Element Method (BEM) approach (Meijs *et al.* 1989). Anisotropy properties of tissue conductivity can be taken into account owing to volume meshes with tetrahedrons and the application of the Finite Element Method (FEM) to the forward procedure (Haueisen *et al.* 1995, Marin *et al.* 1998).

Then, inverse procedures consist in estimating the underlying source pattern given one of the previous head models and a certain time window of interest. One salient point here is that inverse procedures are dedicated to work in connection with a head model which is, whatever its degree of realism may be, a simplified description of the complex arrangement of head tissues. Moreover, as long as no *in vivo* method for the measure of conductivity properties is available, even the FEM models with anisotropy parameters will still assume the common average values that have been measured on dead tissues (Rush & Driscoll 1968, Robillard & Poussart 1977).

Thus, it is necessary to investigate whether an inverse procedure may be able to overcome the systematic bias of the forward solution for reliable localization of brain sources. Numerical solutions to the forward problem have been evaluated in comparison to analytical

solutions in the sphere case (see Marin *et al.* 1998 and Thévenet *et al.* 1991 for instance). Further, the influence of head geometry and the conductivity of tissues on scalp potentials and magnetic fields have been also widely investigated (Haueisen *et al.* 1995, Marin *et al.* 1998). However, little has been done for the evaluation of the systematic bias introduced by both the head model and the source priors used in the inverse procedure, and their influence on the accuracy of source localization (Miltner *et al.* 1994, Yvert *et al.* 1997).

Moreover, most of the numerous source localization methods that are now available have been evaluated in the simplified context of noisy simulations assuming white Gaussian additive noise on sensors. This model does not reflect properly the large range of possible correlated perturbations between sensors like head model bias, and of course environment noise or brain background activity.

One possible way to achieve increased realism in the evaluation and the validation of inverse methods consist in operating physical simulations of EEG or MEG recordings. The first approach in this field consisted in recording the EEG induced by dipolar sources simulated owing to electrodes implanted in epilepsy patients for pre-surgery monitoring (Cohen *et al.* 1990). An interesting system for more systematic studies with greater freedom in the arrangement of the source positions and firings, is the phantom head. The simplest systems of that kind have been using a uniform and non-conductive medium for the evaluation of inverse methods with MEG (cf. Phillips *et al.* 1997 for instance). Further, as the evaluation of BEM or FEM models with realistic geometry necessitates the generation of volume currents, several MEG studies have been using cadaver heads (Barth *et al.* 1986) or non-conductive media to approximate the shape of the human skull filled with some saline solutions (Greenblatt and Robinson 1994, Mennighaus *et al.* 1994, Lewine *et al.* 1985).

If EEG recordings are required, it is necessary to use a conductive medium for the skull compartment too. In (Leahy *et al.* 1998), a joint MEG and EEG study with a human skull phantom is described for the investigation of the localization accuracy of the R-MUSIC method (Mosher & Leahy, 1998) with both spherical and BEM head models. In (Baillet *et al.* 1997), we present an EEG experiment with a similar human skull phantom head for the evaluation of the sphere, BEM and anisotropic FEM solutions to the forward problem.

The present article is a companion study to (Baillet *et al.* 1997) for the localization accuracy of different approaches to the EEG inverse problem. We propose here to investigate the reliability of several inverse methods, from the spatio-temporal dipole fit to the distributed source models on the cortex, when using the complete range of head models, from the sphere to anisotropic FEM (after measurement of the conductivity values of the phantom head tissues).

In section 2 of this report, we quickly recall the experimental setting and the conductivity properties of the phantom head. In this section, we then present the different head models that have been used in the inverse procedures. The results regarding the localization accuracy are then presented in section 3. In section 3.1, the popular spatio-temporal dipole fit with BESA (Neuroscan Inc.) are presented and discussed. In section 3.2, we evaluate the solutions descending from source models distributed through the whole head volume with the

LORETA (Pascual-Marqui *et al.* 1994) method. In section 3.3, the source space is then distributed on a simulated cortical surface and we present the results obtained from Minimum Norm Estimates (MNE) of the source activity, recursive and weighted focusing of MNE (FOCUSS, Gorodinsky *et al.* 1995), and the non-linear ST-MAP method (Baillet & Garnero 1997). Finally, we draw some conclusions in section 5.

2. Experimental Materials and Physical Models.

2.1 The Experimental Setting

2.1.1 The Human Skull Phantom Head

The phantom head is made of a dry human skull filled with solidified saline gelatin. 6 current sources made of semi-rigid coaxial cables embedded in thin glass tubes ($1.5mm$, outer diameter) are brought into the inner volume via the occipital hole. The glass tubes allow a precise and stable positioning of the dipoles during the experiment. Every dipole is fed owing to an independent current source that is optically isolated to avoid current leakage. The maximum current value is set to $2\mu A$ for a dipole length of $7mm$, thus producing an equivalent current dipole of maximum moment $14nA.m$. The source signal for every dipole is independently stored in EPROM's after coding in 12 bits words and sent to the current source at a sample rate of 10,000 words per second (cf. Baillet *et al.* 1997 for more details).

2.1.2 Data Acquisition

The sensor array consisted of a cap of 60 electrodes uniformly distributed over the scalp surface. The recording sampling rate has been set to $1kHz$. The current signal was the same for every source, and corresponded to a damped sinusoidal time course with $10Hz$ frequency and $600ms$ length, following a $150ms$ blank interval for noise measurement. Every EEG recording has been scheduled with 15 trials synchronized on a TTL-compatible signal out of the source driver electronics. During the experiment, every single and every possible pair of sources have been recorded one after the other.

2.1.3 Registration in a single coordinate system

The electrode positions, the source locations and orientations, and finally the global head shape have been registered in a single coordinate system after CT Scan acquisition of the whole head volume (145 slices, 1mm thickness). This global approach reduces the possible registration errors, as a single coordinate system is being used. Figure 1 shows a typical slice of the CT Scan with a 3D reconstruction of the electrode and the sources in their positioning tubes.

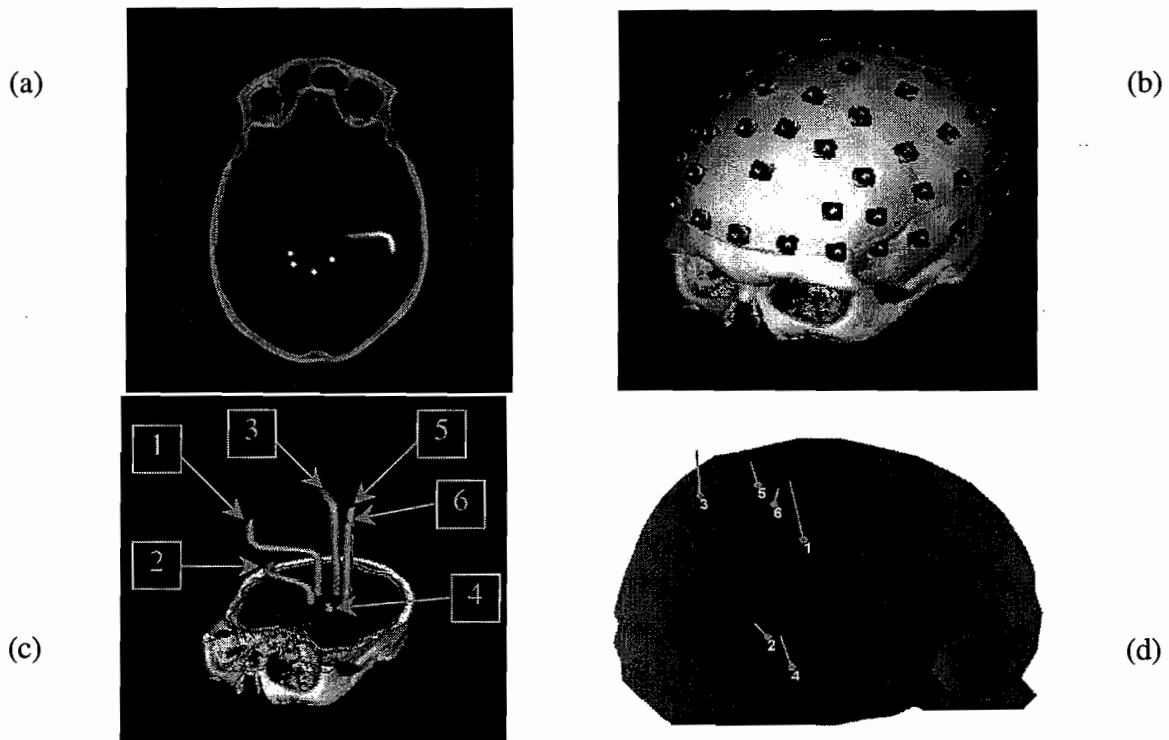


Figure 1 — The phantom head: (a) a typical slice of the CTScan, a source cable is visible on the picture; (b) a 3D view of the coregistered 60 electrode array on the skull; (c) a 3D view of the sources with their corresponding positioning tubes; (d) a right side view of the 6 dipole sources, after registration with the CTScan coordinate system.

2.2 Measurement of the conductivity properties

As we aim at evaluating the respective merits of different head models on the localization accuracy of inverse procedures, we have designed several head models of the phantom head with increasing degree of realism (cf. section 2.4 below). The simplest model will be a 2-concentric spheroidal model of the phantom head, while the most complex one will take into account the true head geometry and the anisotropic conductivity properties of the skull. We recall in Table 1 the conductivity measures that we have obtained and extensively described in (Baillet *et al.* 1997).

	<i>Skull Thickness</i> (mm)	<i>Tangential</i> <i>Conductivity</i> (S)	<i>Radial</i> <i>Conductivity</i> (S)	<i>Saline Gelatin</i> <i>Conductivity</i> (S)
<i>Average</i>	6.05	0.0107	0.0140	
<i>Minimum</i>	3.8	0.0035	0.0075	
<i>Maximum</i>	11	0.0352	0.03	1.11
<i>Standard</i> <i>Deviation</i>	1.45	0.0065	0.0071	

Table 1 — Summary of measurements for skull geometry and conductivity. The average conductivity values are computed on 29 measurement points over the scalp surface

The average ratio between skull conductivity and gelatin is about $1/90$, which is extremely consistent with the values that are usually assumed for real head tissues (see for instance (Peters & de Munck 1990) ($1/40$), (Rush & Driskoll 1968) ($1/80$), (Cuffin 1990) ($1/80.5$)).

2.3 Solutions to the forward problem

In the present work, we will refer to 5 different head models, with increasing degree of realism. These are the following (the corresponding acronyms are written in *Italics*):

- Anisotropic and heterogeneous model using FEM (*FEManiso*): After surface segmentation, the 3D mesh with tetrahedrons has been designed with the I-DEAS VI.i software (SDRC Company) (Marin *et al.* 1998). The average size of the mesh element is *9mm*. Then, the measured conductivity values have been introduced in this anisotropic model after interpolation over the whole skull surface, for both tangential and radial conductivity. This step leads to the constitution of a conductivity tensor that can be taken explicitly into account by the FEM formulation. The Maxwell equations have been solved with the FEM code of the Flux3D Software (Cédrat Company, France), cf. Figure 2.

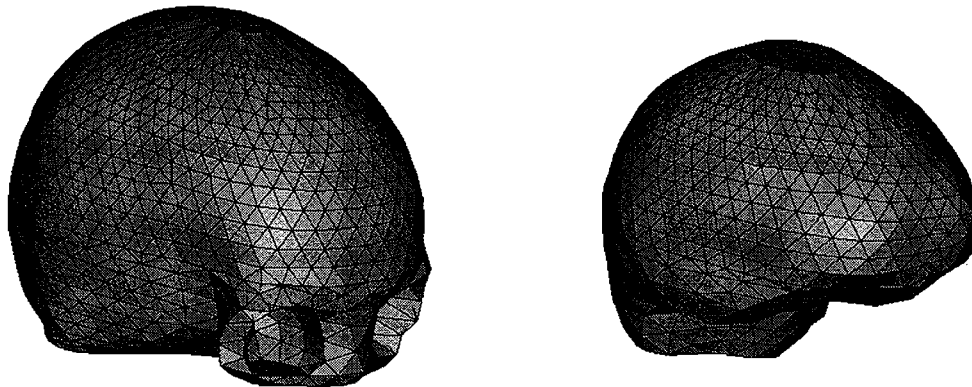


Figure 2— The 3D mesh of the Phantom Head : Left, outer surface (skull volume 7694 elements); Right, inner volume ("brain" volume 13067 elements).

- Homogeneous and anisotropic model using FEM (*FEManiso_TR*) : This model is a simplified version of *FEManiso* where the skull is considered as homogeneous with anisotropy conductivity properties reduced to the average tangential and radial conductivity values (0.0140 S and 0.0107 S respectively). This model will be useful to check whether heterogeneity of the conductivity properties of the skull is likely to play an important role in the localization accuracy. Please note a ratio of 1/10 can be achieved between the minimum and maximum tangential conductivity values of the skull (cf. Table 1).
- Homogeneous and Isotropic Model using FEM (*FEMiso*): This is the simplest model with realistic geometry that can be obtained with FEM. The respective conductivity values for the brain volume and the skull have been set to the average conductivity values: 1.11 S and 0.0125 S respectively. This later is the average value between tangential and radial conductivity of the skull.
- Piece-wise homogeneous model with realistic geometry and BEM computation with linear interpolation (*BEM*): The associated surface tessellation has been designed from the volume mesh. The triangles are parts of the tetrahedrons that intersect the volume surfaces between the brain and the inner/outer skull surface respectively. BEM models now become more and more popular with significant simplification of the computation in comparison to FEM but do not authorize the introduction of anisotropy of the conductivity properties.
- Piece-wise homogeneous *n*-concentric sphere model (*Sphere*): this is the most widely used geometry because it does not necessitate any MRI or CTScan examination for anatomical registration with EEG. The electrodes can be located owing to a 3D-digitalization device (3D Isotrack, Polhemus). Further, the forward problem can be solved owing to an analytical expression of the potentials on the scalp (de Munck 1988). Here, a 2-concentric sphere model that approximates the inner and outer skull surfaces has been fitted to the phantom head. As no scalp surface has been designed for the phantom head, this spherical model is the simplified version of the well-known 3-sphere head model. Nevertheless the phantom head properly models the main conductivity edge between the brain and the skull, which is primarily responsible for the attenuation and the diffusion of the volume currents at the surface of the head. The respective radii of the sphere for inner and outer skull are 8.17cm and 9.11cm.

These head models are now used with a set of different inverse procedures to estimate their ability to recover the focal dipolar sources of the phantom head, and their sensitivity to approximation in the head modelization.

2.4 Phantom “Evoked Potentials”

The inverse methods have been tested on a set of simulated evoked potentials (EP's) generated by averaging 15 EEG sequences of 800ms for every single dipole (source n°1 to n°6, which will be denoted S1 to S6). Figure 3 shows one EP time course of the potentials and the corresponding scalp topography at the 210ms-peak (S1). After averaging, the amount of noise appeared to be insignificant in the data for every source (and notably during the “silent” interval before activation of a current source). Thus, this data set is well adapted to the study of the influence of the head model only, on the accuracy of inverse procedures.

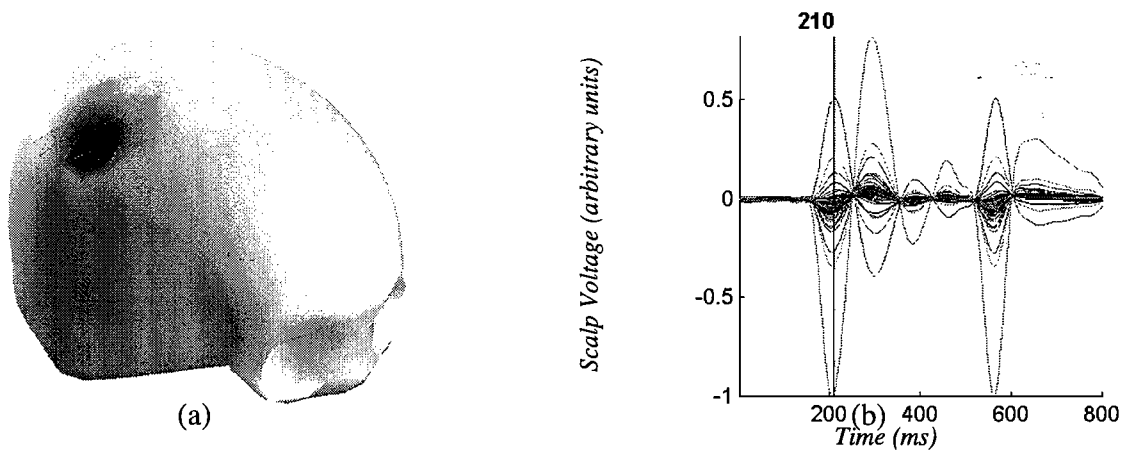


Figure 3 — A typical EEG topography on the phantom head after averaging over 15 trials.

- (a) Potential map interpolated between the 60 electrodes for source S1, time 210ms ;
- (b) the corresponding superimposed signals on the 60 electrode set (average referenced).

3. Estimation of the localization accuracy of typical inverse procedures

We have chosen a typical set of inverse procedures, ranked accordingly to an increasing amount of *a priori* information regarding the source space.

3.1 Spatio-temporal Dipole Fit

3.1.1 Basics of the dipole fit methods

Basically, the first inverse procedures to appear are the so-called dipole fit methods that search for the best dipole position(s) and orientation(s) to explain the data. For a certain number of dipoles given *a priori*, the estimation is guided by non-linear minimization of a cost function. Dipoles may be fitted sequentially for different time points of interest of the EEG scalp topography (Snyder 1991), or by taking into account the spatio-temporal evolution of the signal on a given time window. This later approach belongs to the family of spatio-temporal dipole modeling. The non-linear optimization techniques range from gradient (see for instance Marquardt 1963) and downhill simplex search methods (Huang *et al.* 1998), but also Simulated Annealing (Haneishi *et al.* 1994, Khosla *et al.* 1997). This later approach has been proposed to overcome the sensitivity of the deterministic algorithms to initial conditions. Actually, when the number of unknown parameters grows, the solutions proposed by deterministic least-square fits tend to get trapped in some local minima of the cost function. Thus, the final result is extremely dependent on the quality of the initial guess regarding the number of dipoles to estimate and their initial locations and orientations. Very often, application of these methods are limited to spherical head models for fast calculation of the forward solution for a given dipole position and orientation. Nevertheless, single dipole fits with realistic head models now tend to be used on inter-ictal source localization in epilepsy (Roth *et al.* 1997).

Dipole fit methods and more particularly the BESA implementation from Scherg (Brain Electrical Source Analysis software (Neuroscan Inc.)) have proved to be powerful exploration tools for many cognitive and clinical studies, see for instance (Scherg and Von Cramon, 1986), (Ebersole, 1994). As mentioned above, practical implementations of dipole fit methods are very sensitive to initial guess of both the number and the location of the underlying sources, but they are also really dependent on the degree of experience the user has on EP data for instance. Important questions like “*how many dipoles should be chosen at the*

beginning ?”, “how to build the cost function ?”, “should we choose moving or fixed dipole orientations ?”, and to “which extent the source estimate should fit to the data ?” are soon to appear when trying to explain a certain scalp topography.

An interesting study with simulated EP data has dealt with the estimation of the influence of the user on the source localization accuracy with BESA (Miltner *et al.* 1994). It is shown that the grand-average location error on 9 subjects who were familiar with EP data is 1.4cm with a standard deviation of 1.0 cm. This study confirmed that the accuracy of the source localization especially depends on the number of underlying sources and their relative locations, orientations and temporal overlapping. Further, some sources may not be present in the final estimate while they were in the real data. However, the simulated data set was made of a complex sequence of 10 sources, with both successive and overlapping activities. But here, the simulated EEG was generated through the same spherical head model as the one used during the source localization. Thus, no conclusion could be driven from the possible bias induced by simplifications of the head model.

3.1.2 Basics of BESA

The BESA source modeling considers a set of consecutive time points to fit a dipole configuration that is supposed to be stable in location with fixed or varying orientation. After a time window of interest has been chosen from the data (and especially the scalp topography), it is first necessary to give a guess of the number of underlying sources to be fitted to the data. The source estimation is then guided through the minimization of a cost function that is a weighted combination of 4 fit criteria, those are:

1) A criterion of Residual Variance (RV) in the data: this is the amount of signal that remains unexplained on the given time window of fit by the current source model. This criterion is defined as the following ratio:

$$RV = 100 \times \frac{\langle \| V(:,t) - \hat{V}(:,t) \| \rangle}{\langle \| V(:,t) \| \rangle} (\%) \quad (1)$$

Where $V(:,t)$ are the measured potentials at instant t , $\hat{V}(:,t)$ are the reconstructed potentials for a given source model according to the spherical model of the head, and $\langle \| a(t) \| \rangle$ is the time average of the 2-norm of the time-varying vector $a(t)$.

2) A variance criterion that increases when the sources tend to be active outside of their *a priori* time interval of activation.

3) An energy criterion that avoids the interaction between two sources when a large amplitude of the waveform of one source is compensated by a large amplitude on the waveform of the second source, giving rise to small amplitude on the surface of the scalp.

4) A separation criterion that encourages solutions in which as few sources as possible are simultaneously active.

3.1.3 Setting the parameters

The BESA user who has been recruited here for the processing of the phantom data could be considered as an *omniscient* expert of phantom EP's. Actually, for every data file, he knew that only one source was active, and further, where it was approximately located. In other words, the *a priori* knowledge brought by the expert here is much more accurate than the one inferred during usual experiments of neuropsychology from:

The experimental design and paradigm (like the nature of the stimulus for instance);

The raw chronometry of events: (like "recognizing known faces shuffled into a set of unknown faces *then* push the left button");

The cognitive models that gathers the hypothesis to be tested in the current experiment;

Previous results from similar experimental protocols with the same or other functional imaging modalities.

Moreover, the real electrode locations have been used owing to the possibility offered by BESA to fit them on an ellipsoid that will then be deformed to a sphere (Figure 4). The sources are fitted in the spherical model, then their coordinates are transformed back in the electrode coordinate system (*i.e.* the original CTScan/source coordinate system).

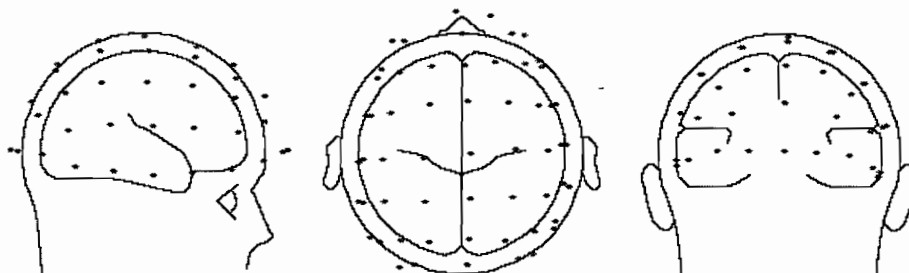


Figure 4 — Fit of the original electrode locations on the BESA spherical head model

For increased realism in the dipole fit, the physical parameters of the sphere have been changed to remain as close as possible to reality. Actually, as no 2-concentric sphere is available in BESA, we have used a 3-sphere model with minimum scalp thickness (0.5mm). Bone thickness has been set to 6.05mm , which is the average skull thickness measured on the phantom. Finally, the average conductivity values have been introduced in the sphere model and set to 1.11 S for brain and skin, and to 0.0125 S for the skull.

In conclusion, the dipole fit has been done with the best sphere model and a user who knows exactly what he is looking for. It is then possible to discuss the performances of the spatio-temporal dipole fit for the estimation of focal sources, and the influence of the

systematic bias induced by the simplified geometry and conductivity parameters of the sphere model.

3.1.4 Results

The first approach consisted in fitting the best dipole source that would account for the data in the sense of the minimum RV. This technique might seem attractive but is in fact really hazardous. Actually, if the signal level is larger on a small set of electrodes (on 2 or 3 close sensors for instance) than on the rest of the sensor array, then the source estimation based on RV will only tend to fit with priority to the signal on these electrodes. The RV criterion will give little credit to the rest of the sensors as they quantitatively have little contribution to the global signal power, but unfortunately may be important for the detailed description of the potential scalp topography.

These solutions will thus produce excellent fit to the small group of electrodes that contains the maximum signal power, and consequently, the RV will have extremely small values (especially when there is only one underlying shallow source that produces little smearing of the potentials on the scalp). This dipole fit according to only 2 or 3 electrodes is in a way a reduction of the number of data. This is equivalent to considering the signals on most of the electrodes as too noisy and it will finally increase the ambiguity of dipole localization. Further, minimum RV source models will tend to explain *too well* the data, without considering the bias introduced by the simplified head model.

Scalp potential maps, as they take all the sensors into account, are a good way to estimate whether minimum RV solutions may be trusted by visualizing the topography of the reconstructed potential maps on the scalp and comparing them to the original ones. Fortunately, over-fitted solutions tend to produce potential mapping on the scalp that may be very far from the original one, which could give an index of the poor accuracy of the current solution.

In our experiment, the spatio-temporal dipole has been fitted around the $210ms$ peak, on a $50ms$ time window ($[180, 230] ms$). If the only fit criterion is RV, a single dipole source can explain up to more than 99% of the total signal power, but with poor localization accuracy (errors up to more than $3cm$ could be encountered).

The results presented herein have been computed by minimization of a weighted combination of the available criteria described above. We gave 0% ratio to the Energy criterion as we intended to fit a single dipole; 40% to the Variance criterion, to help minimization to find a source that is active on the given time window; and 50% to the Separation criterion because it encourages solutions with few sources. Thus, only 10% credit is accorded to the RV criterion.

The results are summarized in Table 2.

	<i>Localization Error (mm)</i>	<i>Residual Variance</i>
S1	11.9	29.2 %
S2	12.8	32.8 %
S3	13.4	71.8 %
S4	19.4	29.7 %
S5	6.7	11.1 %
S6	10.6	14.1 %
Average	12.5	31.5 %

Table 2 — Spatio-temporal dipole fit with the best sphere model:
localization accuracy and residual signal power that remains unexplained

The localization accuracy is on the order of *12mm*, and can be considered as the best performance that is liable to be achieved given these data and the *a priori* knowledge that has been introduced prior to dipole fitting. The average localization error is sensibly larger than the one achieved by the R-MUSIC algorithm on similar phantom data in (Leahy *et al.* 1998): *8mm* with a spherical head model. But in this latter study, the placement of the 64 electrodes was optimized with denser spatial sampling over the dipole sources.

The original and estimated source positions and orientation are shown in Figure 5.

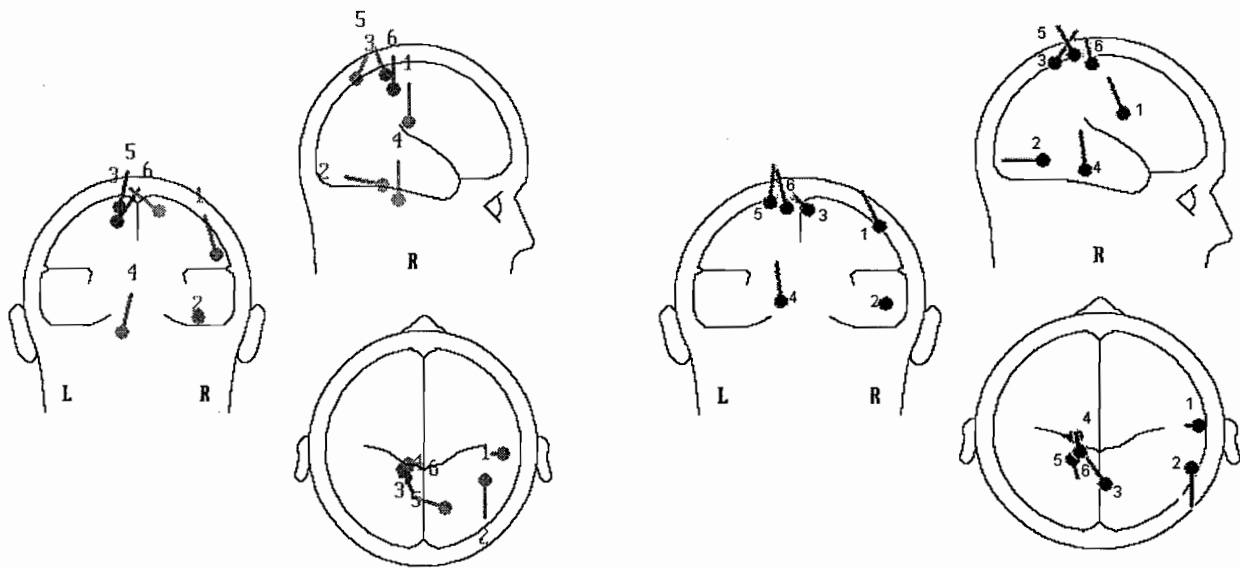


Figure 5 — The original dipole configuration in the BESA representation (left) ;
the estimated dipole locations (right).

From Figure 5, it is clear that the orientations of the dipoles are almost all correctly estimated while the localization errors, though not dramatic, may perhaps be critical for precise anatomical localization when explaining real EP data sets.

The main point on which we want to stress is that while the average RV values are important, the user tried to achieve the best localization accuracy. It indicates that the spherical head model (despite the fine tuning of its parameters) still involves a dramatic and

systematic bias in the dipole estimation. To illustrate this point, the user has fitted a second source to the original unique-dipole solution corresponding to source 1. The new RV index dropped to 13 % and the second source shown equivalent magnitude in its moment than the original one (see Figure 6). This spurious source is here only to account for the model bias introduced by the sphere geometry approximation and its simplified conductivity parameters.

Processing dipole fit on real data sets implies working with this model bias, which is usually even greater in typical experiments than the one here as 3D localization of the electrodes, is still not a common practice. Further, the tuning of conductivity parameters is still not possible according to *in vivo* measurements.

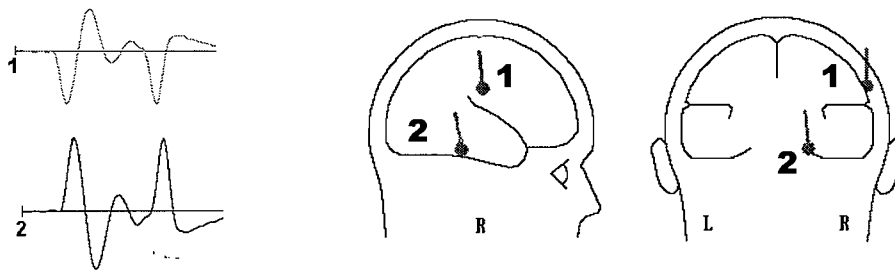


Figure 6 — Apparition of a phantom source when over-fitting the data to make the RV index decrease. Source 1 is very close to the original source location *SI*, while source 2 is a typical spurious or phantom source to account for the bias introduced by the simplified sphere model.

In conclusion, as dipole fitting in a sphere model can give precious indications about the regions that are likely to be active, precise localization of the sources for anatomical registration should be processed with extreme care. This is especially the case when considering the minimum RV as the only quantitative guiding criterion. Important aspects like stability of the fitted source solution across time, and similarity of the scalp potential map with the original one have to play a central role in the source fitting strategy.

We now investigate another approach to the inverse problem for source estimation: the distributed source models.

3.2 Methods Based on Distributed Source Models

3.2.1 Basics of source estimation methods using distributed source models

Estimating the source of EEG with distributed source models consists in first, distributing several dipole sources with fixed locations and orientations in the whole brain volume or on the cortical surface, then estimating their amplitudes from the data. For fixed positions and orientations, the relation between source moments and the data can be translated according to the following system:

$$\mathbf{M} = \mathbf{G}\mathbf{J} + \mathbf{b} \quad (2)$$

Where $\mathbf{M}$ is a column vector gathering the measurements on N_M sensors at a given time instant; $\mathbf{J}$ is a N column vector made of the corresponding dipole moments; $\mathbf{G}$ is the $N_M \times N$ gain matrix which columns are the step responses (or so-called lead-fields, Hämäläinen *et al.* 1985) of every dipole source to the sensor array; $\mathbf{b}$ is a perturbation vector.

This is a well-known formulation of numerous image reconstruction problems. Estimating the source amplitudes consists in solving this noisy linear system. Considering the physics of data formation in EEG (and MEG), source estimation is linked to Fredholm integral equations of the first kind and are consequently ill-posed (Tarantola 1987). For a given data set, there is no unicity of the possible source distributions. Further, after discretization to a limited number of sensors, the corresponding $\mathbf{G}$ operator is ill conditioned, thus exposing the solution to a non-continuous dependence on $\mathbf{M}$ because of its high sensitivity to even small perturbations on data and the model (Varah 1973, Golub and Van Loan 1983). This problem belongs to the field of linear ill-posed inverse problems for image reconstruction or restoration. Methods for solving this problem, called inverse procedures, must take regularizing schemes into account to prevent the oscillatory behavior of the solutions in presence of noise (Demoment 1989).

Basically, regularization schemes in the field of electrical source imaging range from constrained Minimum-Norm or Semi-Norm inverse of the gain matrix (Rao and Mitra 1973, Hämäläinen *et al.* 1993, Pascual-Marqui *et al.* 1994), to minimization of regularized least-square cost functions such as:

$$\hat{\mathbf{J}} = \min_{\mathbf{J}} (U(\mathbf{J})), \quad (3)$$

where:

$$U(\mathbf{J}) = \|\mathbf{M} - \mathbf{G}\mathbf{J}\|_{\mathbf{R}}^2 + \lambda L(\mathbf{J}). \quad (4)$$

$\mathbf{R}$ is the variance-covariance matrix when a Gaussian noise component is assumed. λ is a positive scalar that balances the respective contributions to $U(\mathbf{J})$ of the data attachment term and the prior term $L(\mathbf{J})$ (see appendix for details). The $\mathbf{R}$ -norm is defined as follows:

$$\|\mathbf{M} - \mathbf{G}\mathbf{J}\|_{\mathbf{R}}^2 = (\mathbf{M} - \mathbf{G}\mathbf{J})' \cdot \mathbf{R}^{-1} \cdot (\mathbf{M} - \mathbf{G}\mathbf{J}). \quad (5)$$

t stands for matrix transposition. As no significant noise correlation has been noticed during the silent time interval of the phantom EP's, we will assume $\mathbf{R} = \sigma^2 \mathbf{I}$, where $\mathbf{I}$ is the R^N identity operator and σ^2 is the noise variance.

The regularization operator $L(\cdot)$ can be either quadratic or not, depending on the nature of the priors that one wishes to take into account. For instance, in the field of neuroimaging, this operator has been chosen either as the identity operator – thus producing source estimates with Minimum Norm priors, which are similar to solutions from pseudo inversion of the gain matrix; gradient or weighted Laplacian operators (Pascual-Marqui *et al.* 1994), or non quadratic for non-linear source estimators. In this latter case, one can choose priors in terms of the L1 norm of the source amplitudes that can avoid some of the smoothing properties of the L2 norm priors (Matsuura and Okabe 1997).

Further, as extensively exposed in (Baillet and Garnero 1997) and (Phillips *et al.* 1997), the non-quadratic formulation of the priors may be linked to very numerous previous works in image restoration and reconstruction using Markov Random Fields models and associated stochastic algorithms (see the seminal work in Geman and Geman 1984). The methods used in (Baillet and Garnero 1997) and (Phillips *et al.* 1997) consist in introducing explicit *a priori* information in order to recover sharp intensity gradients in the source image. Here, it is assumed that the source pattern is made of areas with smooth intensity changes that may be separated by jumps in source amplitude: this situation may occur for instance between adjacent but functionally *non-related* cortical areas possibly as the ones on both sides of a sulcus (see below). First, a system of neighborhood is designed between cortical areas. Then owing to Bayesian formalism, the priors are easily included in a maximum *a posteriori* (MAP) estimate of the source pattern. The Gibbs formulation of the *a posteriori* density of probability finally produces the $U(\mathbf{J})$ energy function in terms of the dipole magnitudes.

3.2.2 Low Resolution Electrical Tomography method (LORETA)

Basics of LORETA

While using generic minimum-norm methods, it has been shown that deeper sources may not be recovered properly because more superficial dipoles with smaller magnitudes would be privileged for the same EEG/MEG data set. That is the reason why lead field normalization can be operated to give all the sources, close to the surface and deeper ones, the same opportunity of being nicely reconstructed with a minimum-norm technique. LORETA is a method that proceeds in this way. It has been first published in the formulation of a linear source estimate via the computation of a minimum semi-norm constrained inverse of the gain matrix (Pascual-Marqui *et al.* 1994). The implementation we have been using is based on a regularizing operator $L(\cdot)$ as a weighted Laplacian operating on source amplitudes distributed in the whole inner head volume:

$$L(\mathbf{J}) = \|\Delta \mathbf{B} \cdot \mathbf{J}\|^2, \quad (6)$$

where Δ stands for the discrete Laplacian operator in terms of source intensities, and $\mathbf{B}$ is a diagonal matrix for column normalization of $\mathbf{G}$.

The LORETA source estimate is obtained after zeroing the partial derivatives of the associated cost function in (3):

$$\hat{\mathbf{J}}_{\text{LOR}} = (\mathbf{G}'\mathbf{G} + \lambda \Delta' \mathbf{B} \mathbf{B} \Delta)^{-1} \cdot \mathbf{G}' \mathbf{M} \quad (7)$$

LORETA Results

Spherical head model

Figure 7A shows the results of source estimation with LORETA with the spherical head model. The volume source distribution has been calculated at the 210ms-peak of the EEG data on a volumic grid of 2000 voxels in the inner head volume (3 sources per voxel). Table 3A gathers the position of the maximum of activity of the source solution, and the corresponding localization error.

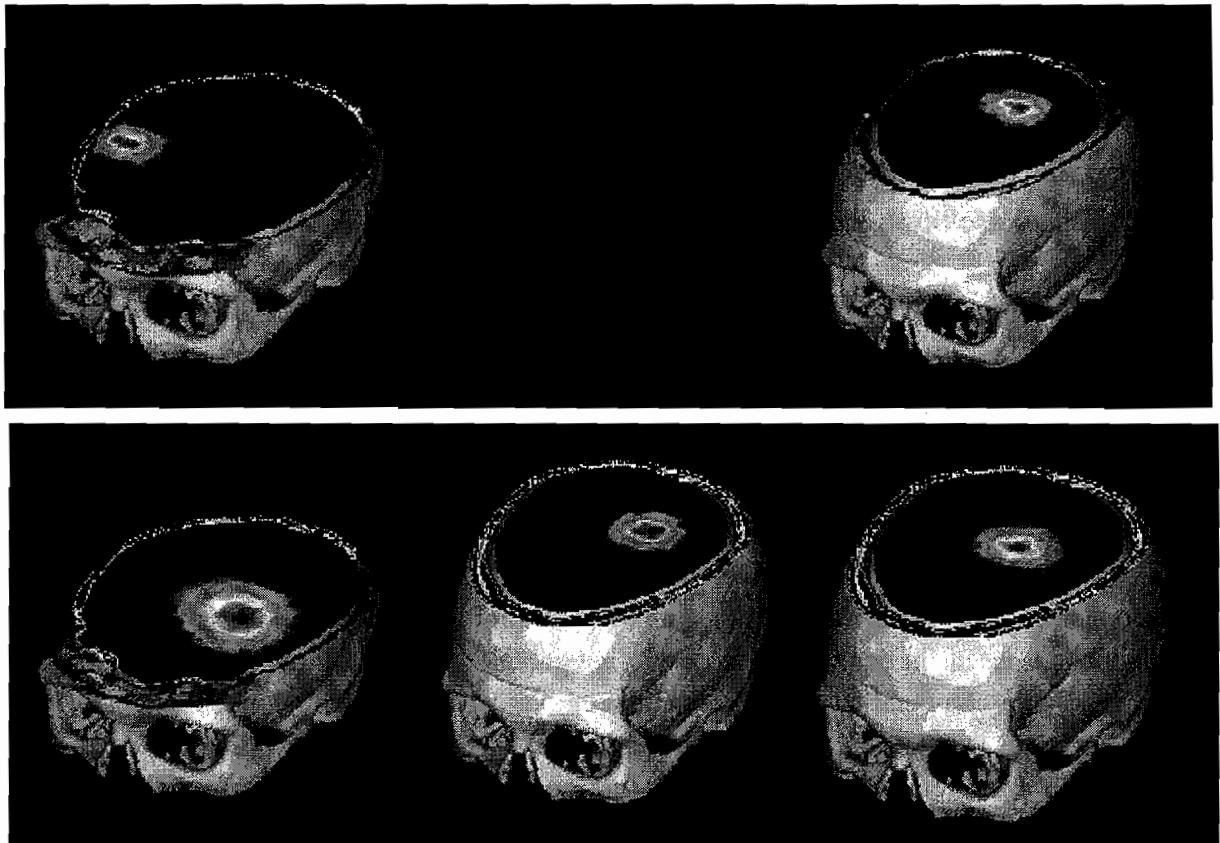


Figure 7A — Results from the LORETA inverse procedure using the spherical head model. These pictures correspond, from top left to bottom right to solution for activation of S1 to S6, respectively.

Source	Distance between the maximum LORETA source intensity and the true source locations (cm)
S1	1.8
S2	NC
S3	3.4
S4	1.9
S5	2.1
S6	2.0

Table 3A — Distance of LORETA maximum intensity spots to true source locations

LORETA seeks the solution with the smoothest intensity distribution owing to the Laplacian regularization priors. This kind of prior source model does not correspond to the present focal shape of phantom sources. Thus, it will introduce a systematic source-model bias in the sense that focal sources will tend to be recovered in the form of a cloud of active sources which maximum is hopefully located at the true source position. Actually, the main issue of distributed source estimation methods is the *correct* choice for the regularization hyper-parameter value, λ . If λ is too large, too much credit is given to the smoothing priors and the estimated source shape tends to be uniform in intensity through the head volume (*i.e.* the source distribution for which the $L(\cdot)$ term is the smallest), thus corresponding to very poor data fit. On the other hand, if λ is too small, the inverse solution will tend to explain too well data (*i.e.* by correcting the head model simplifications by some localization bias, but also spurious sources, or even the *noise-related* perturbations on the original data set by *noise* sources). In this latter case, regularization is likely to be insufficient and the source image will tend to be corrupted by either spurious or *phantom* sources or, in the worst case, distributed oscillatory and sharp spatial changes in intensity from one point source to another.

An example of such behavior is given in Figure 8 where some over-fitting of data occurred. The original source is S1. While **A** is very close to the original source position, source **B** has no real existence. This is an artifact production of the algorithm to explain correctly the data. Unfortunately, the spherical head model and the weak prior hypothesis regarding the source distribution (namely in the whole head volume, and not on restricted areas), are not sufficient to remove most of the ambiguity of the source estimation. This source configuration, for the same data set, is very similar to the one found by BESA when small RV is achieved.

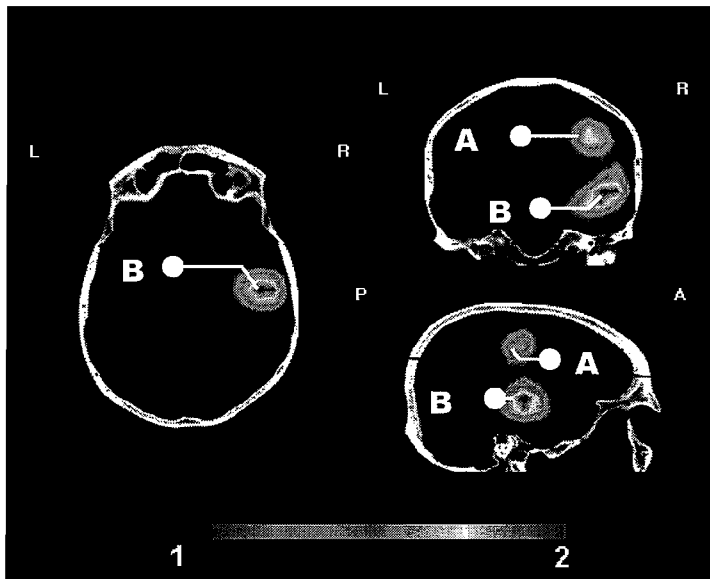
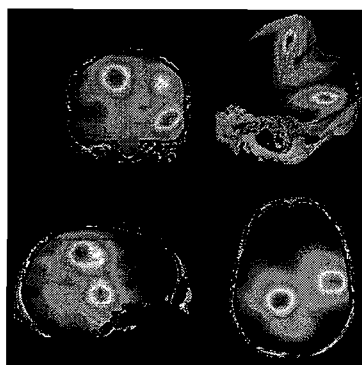


Figure 8 — LORETA source estimation for S1. This source model denotes over-fitting of the data very similar to the one obtained with BESA in Figure 4. **A** is the source cloud the closest to the original source (similar to source 1 in Figure 4), while **B** is a spurious source (that is similar to source 2 in Figure 4).



Source	Distance between the maximum LORETA source intensity and the true source locations (cm)
S1	1.8
S5	2.1

Table 3B — Distance of LORETA maximum intensity spots to true source locations, synchronous firing.

Figure 7B — A Snapshot of the reconstruction of the synchronous firing of 2 sources with LORETA.

A complementary study is proposed here where 2 sources are simultaneously active. This phantom simulation is of interest to investigate the possible recovery of synchronous activity within some cortical areas. In that purpose, source S1 and S5 have been triggered with a simultaneous firing. They had the same kind of amplitude time courses, but with a 1/3 ratio between S1 and S3. Results are shown in Figure 7B and Table 3B, These results confirm the preceding findings for individual source firing. The localization errors are the same as before and the spurious activity associated to S1 is still present.

Conclusion

In the present study, the LORETA solutions to the inverse problem should be considered with care. Considering the position of the spot of maximum intensity in the reconstructed source image as the correct localization of the original focal source can be misleading for two main reasons: a) Some spurious source activity is likely to appear with sometimes larger intensity than the one at the true source location (see S1); b) The LORETA source model is not well suited for focal source estimation. Thus we think some grid refinement would be necessary for enhanced accuracy (at the expense of the computational cost). But further, the Variable Resolution Electrical Tomography (VARETA, (Valdes-Sosa *et al.* 1996)) focusing method inspired by the original algorithm seems to give promising results for focal source estimation. Unfortunately at this time, we are not able to show the results from VARETA for the estimation of the phantom sources.

We will now reduce the possible emergence of those spurious source components by restricting the source space dimension with the implementation of methods working on the cortical surface.

3.2.3 Distributed Source Models on the Cortical Surface

Introduction

To decrease the ambiguity on source localization in the whole head volume, a possible solution consists in restricting the search space in limited areas of the brain volume (e.g. the cortical surface). This approach has been first introduced in (Dale and Sereno, 1993) and is currently being used by several research groups (Baillet and Garnero 1997, Phillips *et al.* 1997) and the CURRY software by Philips (Neuroscan Inc.). A 3D segmentation of the brain surface allows the restricted distribution of the source space on the cortex. The dipolar sources are then constrained perpendicularly to the cortical surface. This latter constraint is a model of the organization of macro-columns assemblies of neurons in the gray matter which are very likely to be responsible for most of the EEG/MEG signals when fired with a sufficient degree of spatial and temporal coherence (Nunez 1981, Gloor 1985). This source space reduction, though introducing precious anatomical information and constraints, requires precise co-registration of MRI anatomical images with EEG and/or MEG.

We have adapted two inverse procedures that explicitly work on cortical source distributions. In the following subsections, we will investigate whether significant enhancements in localization accuracy can be achieved by these methods, even for simplified head models.

How to give this phantom a brain?

We have started from a tessellation of the cortical surface of a human brain, obtained after 3D segmentation of 128 MRI slices. The segmentation method we have used here operates the extraction of the white matter / gray matter interface (Mangin *et al.* 1995). The final surfacic mesh is made of 29,192 triangles corresponding to 14,596 vertices (see Figure 9).

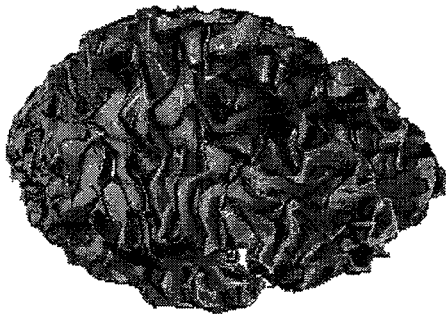


Figure 9 — The original cortical surface before it has been fitted to the phantom head.

After registration of the cortex mesh in the CTScan coordinate system, global linear transformations have been applied to scale the original brain volume so that it could fit the phantom head (Figure 10).

Finally, local linear transformations are applied in order that the original 6 source locations belong to the cortical surface. The orientations of the normals to the cortical surface are also locally adapted so that they correspond to the actual source orientations. Different views in Figure 11 show the final cortical surface with the original sources plotted as arrows. The source space is then defined over a set of 506 sources corresponding to some of the 14,596 original vertices. 6 sources are located and oriented according to the original current sources, while the other 500 are distributed according to uniform spatial sampling of the cortical surface.

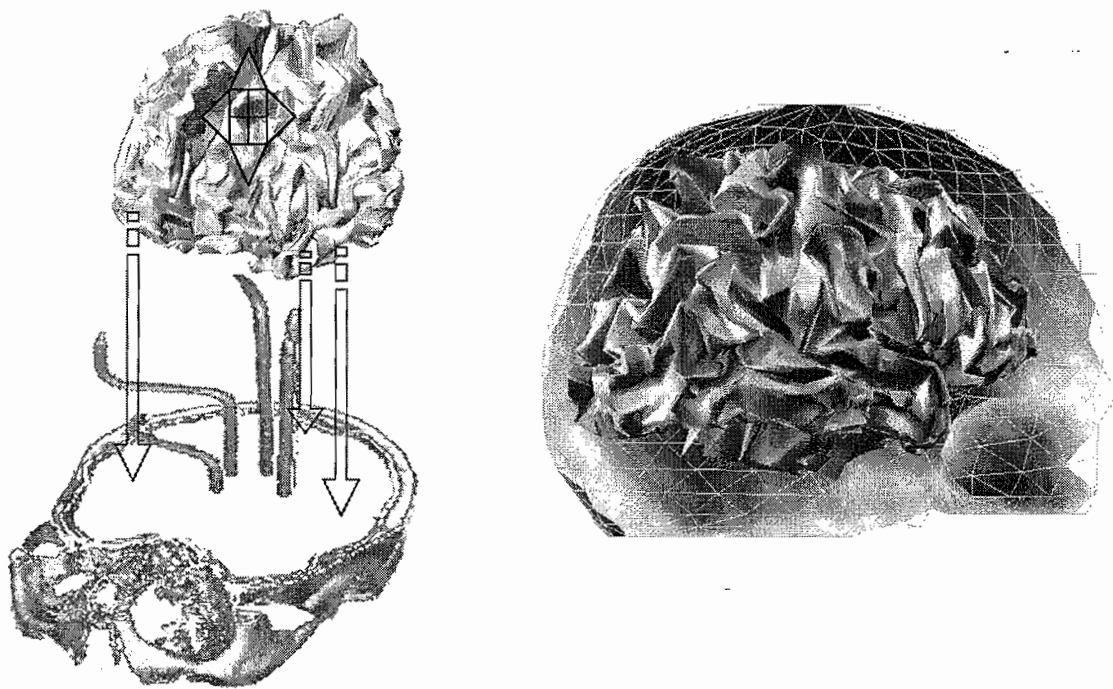


Figure 10 — Global transformation of the original cortical surface, and scaling to the inner volume of the phantom head (left); a representation of the cortical surface fitted in the phantom head volume.

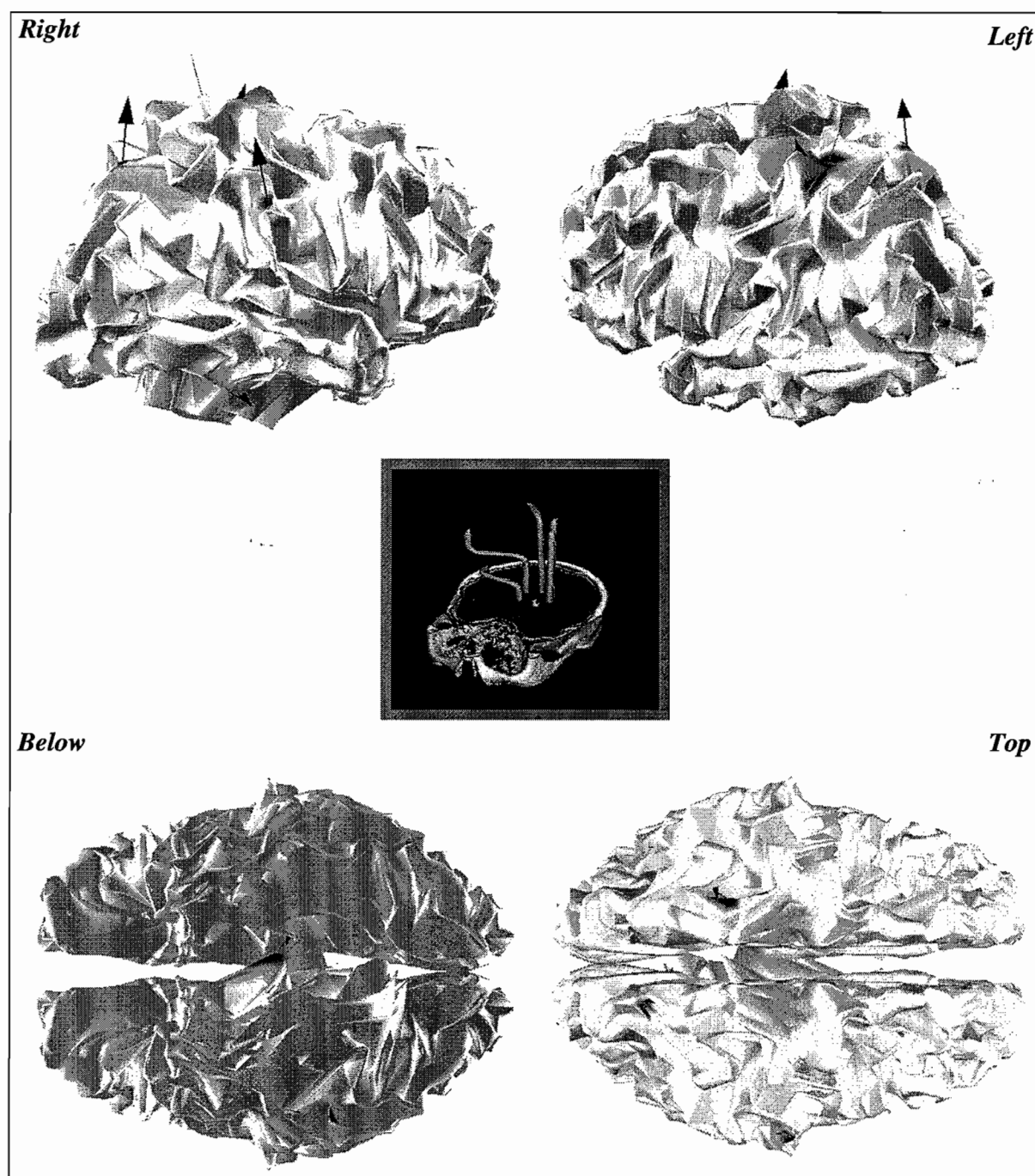


Figure 11 — Original source positions on the original CTScan (center) and their corresponding positions on the virtual phantom cortex. The arrows are pointing along the local normals to the cortical surface, which correspond to the actual source orientations. The intensity spots on the cortical surface at the bottom of each arrow represent a cortical map of the dipole amplitudes (here they have the same unit amplitude (arbitrary unit)).

Regularized Solutions with Minimum-Norm Priors

Method

Minimum-norm estimates (MNE) are based on a search for the solution with minimum power. This kind of prior is well suited to distributed source models where the activity is likely to extend over some areas of the cortical surface. Nevertheless, in the case of spatial sub-sampling of the cortical surface, like in the present case, it is very likely that such model will introduce a systematic bias in the reconstructed source pattern by over estimating the extension of the source intensity pattern.

Some implementations of MNE use constrained inverse of the gain matrix for MN solutions to the noisy linear system in (2) (Radhakrishna Rao & Mitra 1973, Golub & van Loan 1983, Hämäläinen *et al.* 1993). The solution is calculated by application of a pseudo-inverse of the $\mathbf{G}$ matrix to the noisy data vector. The main problem here is that the associated MNE are not regularized and suppose *i*) that no noise is present on data and *ii*) that $\mathbf{G}$ is a well conditioned operator. While the first condition may be practically achieved on EP data with high SNR, the $\mathbf{G}$ operator is always ill-conditioned when many sources in the distributed source model have close orientations and positions, and thus similar contributions to data. Another approach consists in adopting the formulation of a regularized inverse problem, by tuning the participation of the MN prior term $L(\mathbf{J}) = \|\mathbf{J}\|^2$ in the global cost function in (4) (Tikhonov & Arsenin, 1977).

We have chosen this latter implementation and thus the MNE of the source activity is given by:

$$\hat{\mathbf{J}}_{MNE} = (\mathbf{G}'\mathbf{G} + \lambda\mathbf{I}_N)^{-1} \cdot \mathbf{G}' \cdot \mathbf{M} \quad (8)$$

when $N_M > N$, or

$$\hat{\mathbf{J}}_{MNE} = \mathbf{G} \cdot (\mathbf{G}\mathbf{G}' + \lambda\mathbf{I}_{N_M})^{-1} \cdot \mathbf{M} \quad (9)$$

when $N > N_M$ (Tarantola 1987).

Results

MNE have been computed for the six sets of data where each current source has been individually fired.

Results are presented according to 4 criteria:

- ϵ_{max} : the distance in cm between the location of the maximum in intensity of the estimated activity ($\mathbf{J}_{max} = \max_{k \in [1, 2, \dots, N]} |\hat{\mathbf{J}}(k)|$) and the actual source position. In MNE, $\mathbf{J}_{max}$ is usually considered as an index of the true activity location, though this could lead to significative errors (see above).
- E_{max} : the relative energy contained in $\mathbf{J}_{max}$ with regards to global energy in $\mathbf{J}$.

$$E_{max} = 100 \times \frac{J_{max}}{\|\hat{\mathbf{J}}\|} \quad (\%) \quad (10)$$

- ϵ_G : the distance between the actual source location and the position of $\mathbf{J}_G$, the gravity center of the source estimate. This criterion gives quantification of the visual aspect of the source pattern, while taking all the source intensities into account. ϵ_G is defined as follows:

If $l(k)$ is the location of the k^{th} source with intensity $\hat{\mathbf{J}}(k)$ and l_o the original source location with intensity J_o , then:

$$\epsilon_G = \left| \frac{\sum_{k=1}^N \hat{\mathbf{J}}(k) \cdot l(k)}{\sum_{k=1}^N \hat{\mathbf{J}}(k)} - l_o \right| \quad (mm) \quad (11)$$

- $E_{spurious}$ is the relative energy contained in spurious or phantom sources with regards to the original source energy.

These criteria will be used in the next subsections for the other inverse procedures.

Results for MNE are gathered in Table 4.

<i>FEManiso</i>					<i>Sphere</i>				
	ϵ_{max} (cm)	E_{max}	ϵ_G (cm)	$E_{spurious}$		ϵ_{max} (cm)	E_{max}	ϵ_G (cm)	$E_{spurious}$
S1	0.00	54%	2.68	46%	S1	0.00	48%	2.79	52%
S2	2.33	3%	3.82	98%	S2	1.99	10%	4.53	98%
S3	2.38	10%	4.26	98%	S3	1.01	12%	4.43	96%
S4	8.29	5%	4.01	100%	S4	8.42	9%	4.83	100%
S5	0.94	20%	2.92	93%	S5	1.32	24%	3.19	83%
S6	2.05	13%	2.69	94%	S6	2.05	15%	2.99	93%
<>	2.66	18%	3.40	86%	<>	2.48	20%	3.79	87%

The notation <> indicates the average value of the current column.

Table 4 —MNE accuracy with both the FEManiso and the Sphere models.

It is striking to see that MNE produces very poor estimation of the true source locations with both the realistic *FEManiso* and the simplified *Sphere* models. The introduction of the real head geometry and the related conductivity properties brings no significant enhancement to the source estimation accuracy. We can notice high rates of spurious activity for which the center of gravity is more than 3cm away from the true activity spot on the average. Even the location of the spot of maximum intensity is a very bad indicator of the actual source location (especially for deeper source S4).

We illustrate these results further in Figure 12 and 13 where the distribution of estimated activity for sources S1 and S6 respectively are interpolated on the cortical surface. While results are satisfactory for S1, the picture for S6 gives an indication of the difficulty to interpret phantom sources with large intensity that may appear at some distance of the true source location.

Thus, MNE even with realistic head models gives poor estimates of focal activity on the cortex. This is mainly due to the bad affinity of the prior model with the spatial sampling of the source space. Here about 500 sources are uniformly distributed over the whole cortical surface. At this scale of description of the source distribution, it is likely that some focal spots of activity may appear, and the minimum-norm (*i.e.* minimum power) source model is not well suited to this kind of source activation pattern.

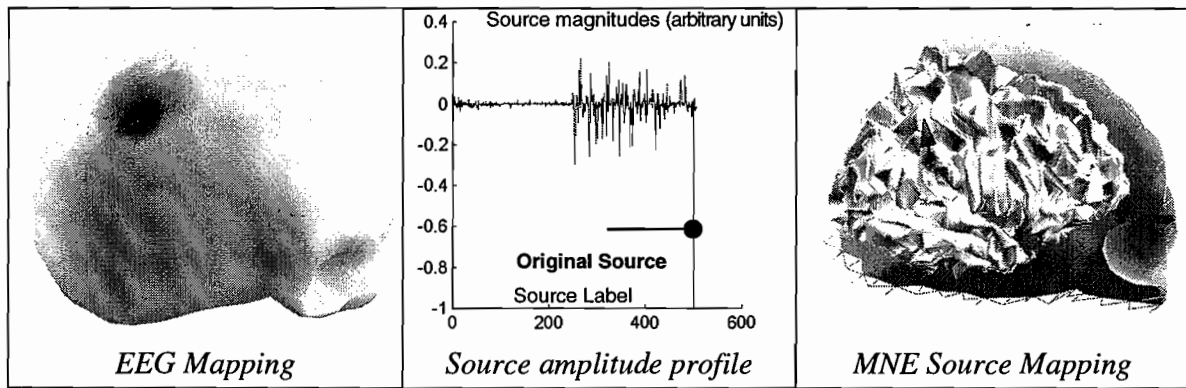


Figure 12 — Source S1: Scalp potentials mapping and MNE estimate illustration. Please note the numerous spurious activity spots. Nevertheless, the main site of activity (arrow) is correctly located.

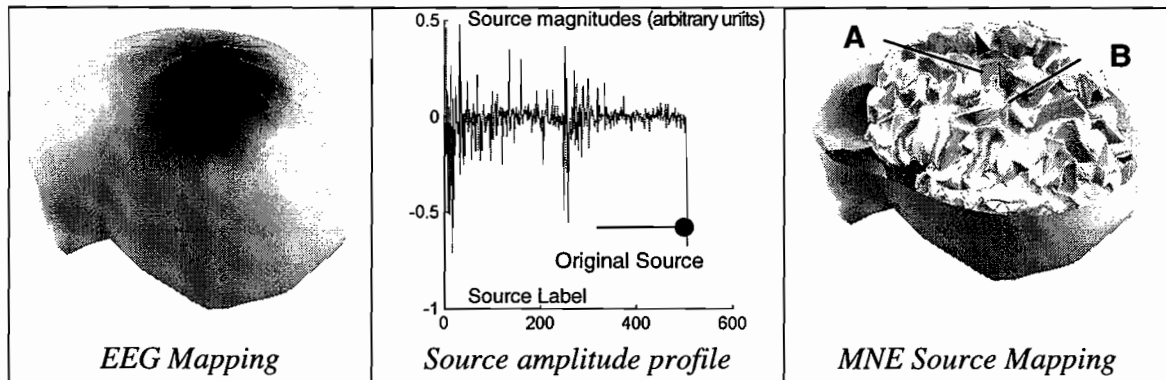


Figure 13 — Source S6 : Scalp potentials mapping and MNE estimate illustration. Here the source with maximum intensity (A) is not properly located at the true focus location (B).

We will now investigate the merits of a method that is particularly well suited to the estimation of focal activity patterns.

MNE with FOCUSS

Method

FOCUSS is a recursive procedure of weighted minimum-norm estimations of the source pattern (Gorodnitsky *et al.* 1995). This method has been developed to give some focal resolution – close to the one attributed to spatio-temporal dipole models - to linear estimators based on distributed source models. The main idea consists in recursively produce MNE with iterative weighting of the columns of the gain matrix $\mathbf{G}$, based on the amplitudes of the sources at the previous iteration.

Basically the source estimation at iteration i of the source amplitudes is written:

$$\hat{\mathbf{J}}_{\text{FOCUSS}|i} = \mathbf{W}_i (\mathbf{G}\mathbf{W}_i)^+ \mathbf{M}, \quad (12)$$

where $(\mathbf{A})^+$ denotes the Moore-Penrose pseudo-inverse of matrix $\mathbf{A}$; and $\mathbf{W}_i$ is a diagonal matrix defined as follows:

$$\mathbf{W}_i = \omega_i \cdot \mathbf{W}_{i-1} \cdot \text{diag}(|\hat{\mathbf{J}}_{i-1}|) \quad (13)$$

ω_i is a diagonal matrix for deeper source compensation:

$$\omega_i = \text{diag}\left(\frac{1}{\|\mathbf{G}(:,j)\|}\right), j \in [1, 2, \dots, N] \quad (14)$$

where $\mathbf{G}(:,j)$ is the j^{th} column of the gain matrix (*i.e.* the lead-field associated to source j).

Our implementation uses MN as an initial solution and some regularization of the source estimation with quadratic priors (as recommended in (Gorodnitsky *et al.* 1995) in presence of noisy data) instead of the Moore-Penrose pseudo-inverse. The regularized formulation operates on the same cost function as in (4) after the following transformation of variables has been done:

$$\begin{cases} \hat{\mathbf{G}} = \mathbf{G} \cdot \mathbf{W}_i \\ \hat{\mathbf{J}} = \mathbf{W}_i^{-1} \cdot \mathbf{J} \end{cases} \quad (15)$$

Results

The results for FOCUSS working on the *FEManiso* model are gathered in Table 5.

<i>FEManiso</i>				
	$\mathcal{E}_{\max}$ (cm)	$E_{\max}$	$\mathcal{E}_G$ (cm)	E_{spurious}
S1	0.00	85 %	0.90	15 %
S2	0.98	100 %	0.93	100 %
S3	2.04	88 %	1.96	100 %
S4	8.74	13 %	5.15	100 %
S5	0.00	100 %	0.00	0 %
S6	0.00	100 %	0.00	0 %
<>	1.96 / 0.60	81 / 95 %	1.5 / 0.77	53/43 %

Table 5 — Summary of localization accuracy of FOCUSS with the *FEManiso* head model. Here, the average values are computed over the 6 sources and the 5 sources without considering S4 respectively.

First, localization accuracy is impressively improved, in comparison to MNE, owing to iterative focusing. Sources S1, S5 and S6 are perfectly estimated. S2 is located with a 1 cm bias and with little spurious activity. S3 position is not properly estimated. This could be due to its very close location to the skull, hence: *i*) numerical errors in the FEM solution to the forward solution are very likely (Marin *et al.* 1998), *ii*) the SNR is low on a majority of electrodes, as there is few potential scattering of the scalp potentials for this kind of superficial sources. S4 location is not properly estimated either: here also, the SNR on all electrodes is much weaker than for the other sources with a very low signal level on the whole sensor array. We give in Table 5 the average values of the quantification criteria for both every source and for the whole source set deprived of S4. Then, sub centimeter precision is achieved on the average, but sources like S2 and S3 are still not correctly located.

Results with the *Sphere* model are now presented in Table 6.

<i>Sphere</i>				
	$\epsilon_{\max}$ (cm)	$E_{\max}$	ϵ_G (cm)	E_{spurious}
S1	0.00	85 %	0.90	15 %
S2	0.98	100 %	0.99	100 %
S3	1.09	60 %	1.42	100 %
S4	4.68	93 %	1.61	100 %
S5	0.00	100 %	0.00	0 %
S6	0.00	98 %	0.41	2 %
$\langle \rangle$	0.63 / 0.41	89 / 89 %	0.9 / 0.76	52/43 %

Table 6 — Summary of localization accuracy of FOCUSS with the *Sphere* head model.
The average values are computed over the 6 sources and the 5 sources without S4 respectively.

These results are very similar to the ones obtained with the *FEManiso* head model. We can see that errors on S3 are smaller than with *FEManiso*. Actually, the errors are partly corrected by the analytical solution to the forward model. The location bias for this source is then similar to the one obtained for S2. Some very little spurious activity is now visible on S6 (see Figure 14). But the main issue regards the location error on S4, which is still notably high. This indicates that the localization of deeper sources like the one in the brain stem or basal ganglia can not be properly estimated with EEG.

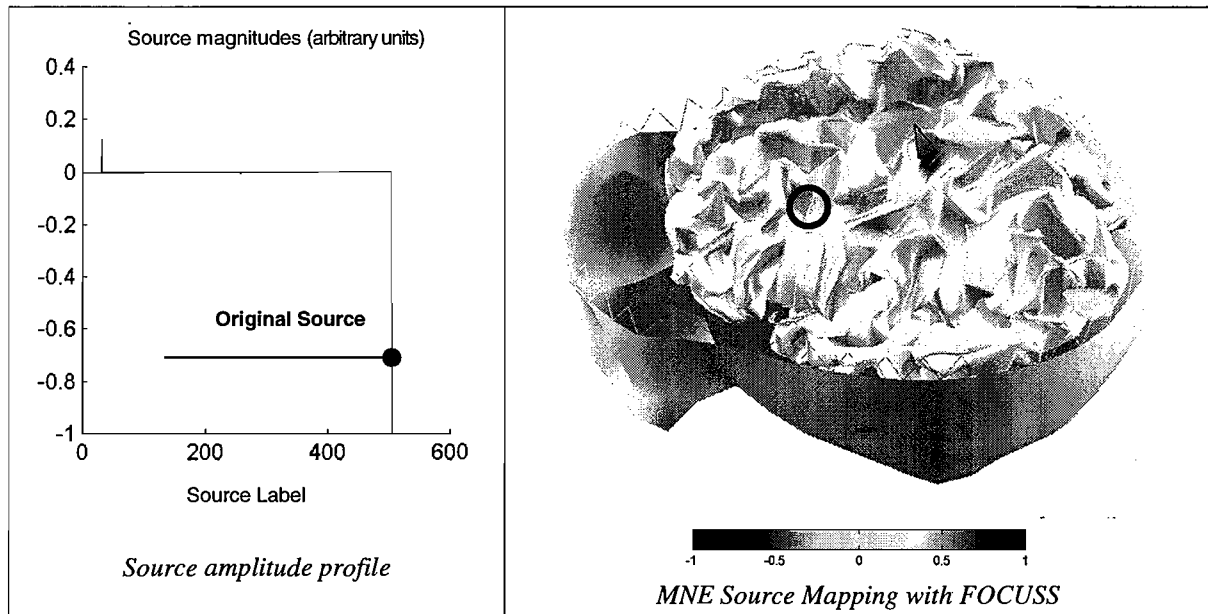


Figure 14 — Estimation of S_6 with FOCUSS. The original source is well recovered with only some very little spurious activity in the frontal area (marked with the circle).

One possible issue of focusing estimation methods is that they could fail in recovering simultaneous activation of the underlying sources. To investigate this point, we have selected the EEG recording where S_1 and S_5 were fired simultaneously. S_1 having amplitude that was one third of S_5 's.

The FOCUSS estimation has been computed on 41 time samples of the related EP. Figure 15 gathers the original data and the FOCUSS results for the *FEManiso* head model. The « residuals » plot shows the relative ratio of data that remains unexplained by the current source estimation.

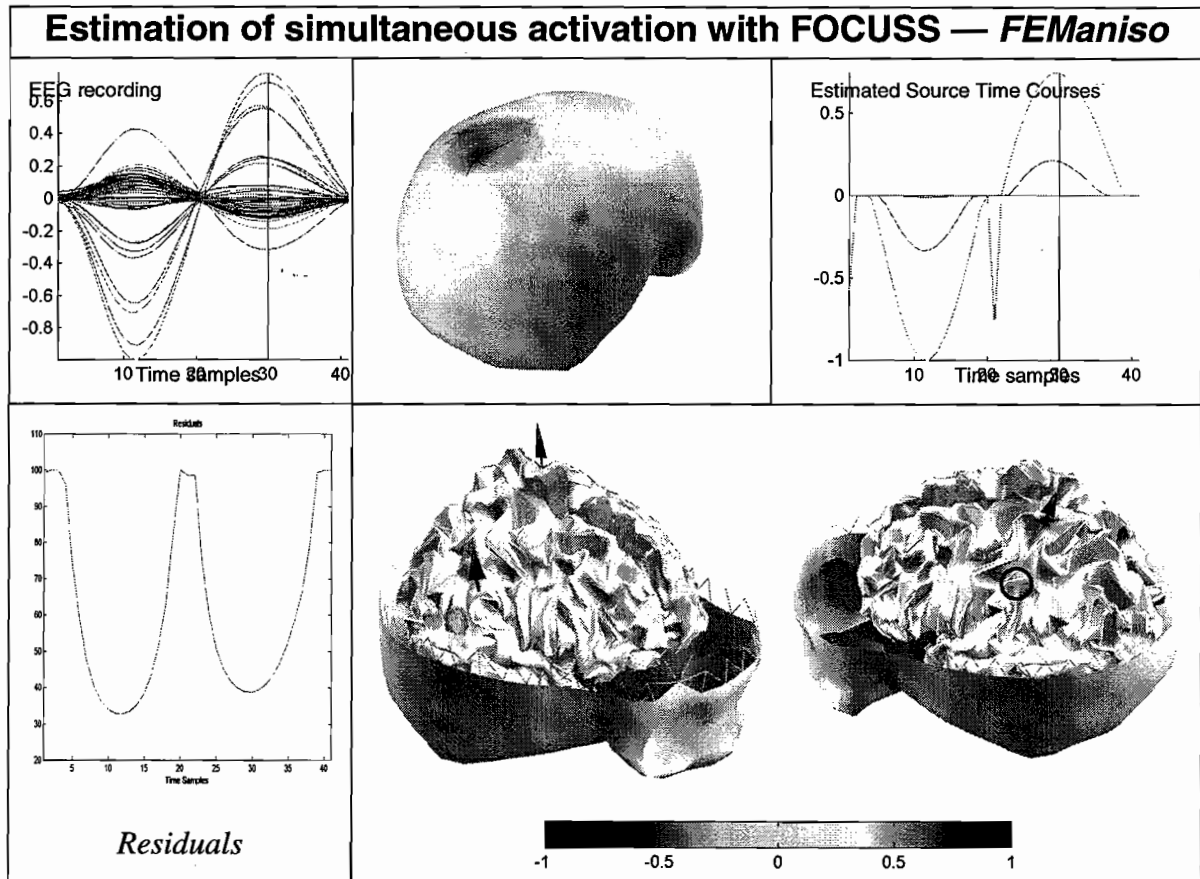


Figure 15 — Estimation of synchronous activity with FOCUSS. Hardly is seen very little spurious activity (marked with the circle). The respective time courses of the active dipoles are quantitatively well recovered.

It appears that the original source locations are still very nicely estimated, with little spurious activity on some other sources. Further, the magnitude ratio of 1/3 between S1 and S5 is also correctly recovered. Nevertheless, some instability in the source estimate appears at the data zero-crossing time instants (around sample n°21). Here, the residuals in the data that remain unexplained by the source estimate is very high and comparable to what happens at the borders of the EEG epoch, where there is little signal power.

We have pursued this investigation by the use of the Sphere model to check the robustness of synchronous activity estimation with simplification of the head model.

Results are displayed and summarized in the next figure (Figure 16).

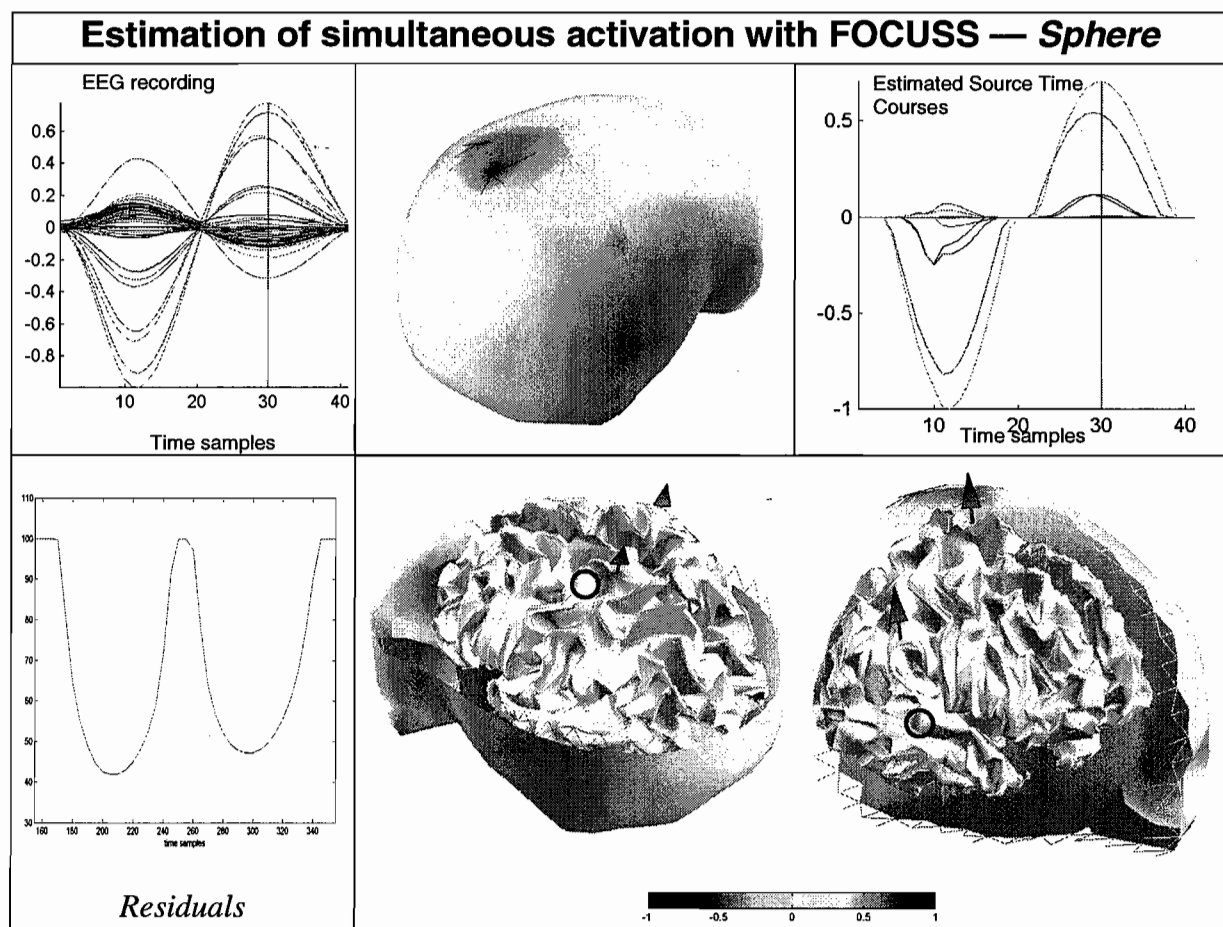


Figure 16 — Estimation of synchronous activity with FOCUSS, Sphere model.
*Hardly is it seen very little spurious activity (marked with the circle).
 The respective time courses of the active dipoles are quantitatively well recovered.*

This time, though the basic time course of activity of sources S1 and S5 is still properly recovered, the quantitative 1/3 ratio in amplitudes is not well estimated any more. Further more spurious source activities appear in some regions that may be quite far from the actual source positions (see circles in Figure 16). Because of this spurious activity, the

question raises that it may be difficult in practice to draw definitive conclusions regarding the reality of some of the sources in the final source image. How is it possible to define some threshold to classify the true sources from the others (especially when the residual rates are high, like in this latter case ($> 40\%$), which means that the present sources are essential to the explanation of the data)?

Conclusion

When a single focal source is to be estimated, the FOCUSS algorithm succeeds in properly assessing most of the original locations, except for deeper sources (like S4) or closer ones (like S3). For this latter, it is likely that both numerical errors in the FEM calculation (for the *FEManiso* model) and the little number of electrodes with significant SNR levels (with both the *FEManiso* and *Sphere* models) are responsible for this poor accuracy. SNR level for deeper sources like S4 is too low for proper source localization. There is also a systematic bias in the localization of S2 (which is rather deep and tangential).

In that very particular case, there is no justification for the use of a complex model such as *FEManiso* in comparison to the performance achieved with the *Sphere* model. Finally, simultaneous activation of two sources that were previously perfectly recovered independently with both the *Sphere* and the *FEManiso* model is better estimated with the more realistic head model. Actually, the use of spherical geometry facilitates the apparition of spurious activity, though with smaller magnitudes than the true sources and may make the final source image quite arduous to explain.

In the last subsection, we operate some refinement in the source prior model by the design of a non-quadratic cost function in terms of source intensity. We will check whether a more sophisticated source model would allow more accurate and robust source estimation, for every head models.

The ST-MAP inverse procedure.

Basics of ST-MAP for the estimation of focal sources

As mentioned above, ST-MAP is an inversion procedure based on a non-quadratic priors in terms of dipole intensity (Baillet and Garnero 1997). It is related to many previous works in image restoration (Blake and Zisserman 1987, Geman and Mac Clure 1987, Geman and Reynolds 1992) and their extension to tomography image reconstruction (Gindi *et al.* 1993, Charbonnier *et al.* 1996).

ST-MAP has been primarily designed for the recovery of homogeneous intensity patches in the source image, that may be separated by anatomical and functional edges. Though MNE, or more generally, linear estimators produce smooth intensity images, the

introduction of non-quadratic priors make the source estimator becomes non-linear and appropriate to the detection of intensity jumps.

Basically, after a system of neighborhood has been designed on the cortical surface, the prior term in (4) may be written as the sum of locally defined potentials:

$$L(\mathbf{J}) = \sum_{n=1}^{N_v} \Phi_v(\nabla \mathbf{J}_v) \quad (16)$$

We denote ∇ as the gradient operator over the dipole amplitudes ($\nabla \in \mathbb{R}_{N_v \times N}$, where $N_v = N \times N_n$, and N_n is the number of neighbors for each source j), $\nabla \mathbf{J}_v$ as the v^{th} element of the spatial gradient vector. The Φ -functions are defined in terms of normalized intensity gradients $u = \nabla \mathbf{J}_v$ as follows:

$$\Phi_v(u) = \frac{u^2}{1 + \left(\frac{u}{K_v}\right)^2} \quad (17)$$

where K_v plays the role of a local detection threshold of intensity jumps in the source pattern. Actually for small gradients the local cost is quadratic, thus producing areas with smooth spatial changes in intensity, whereas for higher gradients, the associated cost is finite - $\Phi_v(u) \approx K_v$ - thus allowing the preservation of discontinuities in the source image despite the needs for regularization. The threshold values where intensity jumps are not likely are higher than where there may be some functional edges on the cortical surface.

As there is no possible definition of functional edges on the phantom cortical surface, we will only rely on anatomical variations of the *virtual cortex* inside the neighborhood system of a given dipole for the definition of the detection thresholds.

Design of the detection thresholds according to the anatomy of the cortex.

For every vertex of the cortical mesh, the 4 closest vertices in terms of the Euclidean distance are designated as the neighbors of the current source (*i.e.* $N_n = 4$). Then, for every source of the current neighborhood, the corresponding weighting coefficient K_v is computed according to:

$$K_v = \alpha_v \times \beta_v \quad (18)$$

where α_v depends on the distance between the source and the current neighbor; and β_v is a coefficient indexed on the discrepancy regarding the orientations of the two sources considered here. Both of these scalars are scaled in the interval $[0,1]$. It is essential to index the detection thresholds on the source orientation as close sources may be located on opposite walls of the same sulcus. As a consequence, they may be considered as functionally non-dependent (thus there is an important debate in that field (Roland *et al.* 1997, Régis *et al.* 1995)) or at least as interacting contributors to the data. It means that these sources possess some very similar absolute lead-fields that make them difficult to discriminate in the inverse

procedure. If some prior information introduces explicitly the possibility of intensity jumps between these two sources, it will facilitate the discrimination in the estimation of their respective amplitudes (see Figure 17).

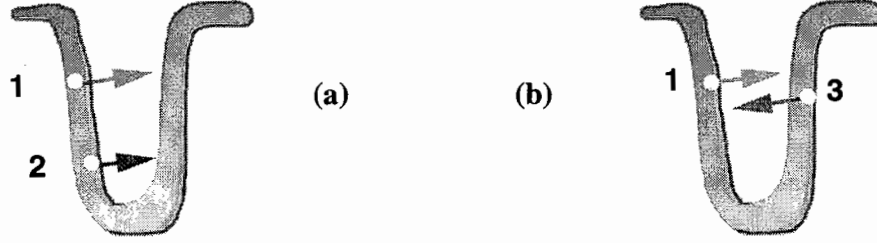


Figure 17 — An illustration of how to adapt the weighting coefficients of the neighborhood system: (right) Sources 1 and 2 are on the same sulcus wall and have similar orientations; (left) Sources 1 and 3 are at the same distance than previously 1 and 2, but with opposite orientations as they are on opposite walls of the same sulcus.

The weighting coefficients β_v should be scaled in such a manner that for equivalent α_v values (case (a) and (b) in Figure 17), the apparition of intensity discontinuities between sources 1 and 3 in case (b), should be favored. In our case, we have chosen the following definitions for respectively α_v and β_v .

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_v = 1 - \frac{d_{kv}}{\max_{j \in [1, 2, \dots, N_n]} (d_{kj})} \\ \beta_v = \frac{(1 + \vec{n}_k \cdot \vec{n}_v)}{2} \end{array} \right. \quad (19)$$

where d_{kv} is the distance between source k and its neighbor, labeled v . $\vec{n}_k$ (res. $\vec{n}_v$) is the unit orientation vector that indicates the orientation of dipole k (res. its neighbor v). Note that when source k and v have similar orientations, the related K_v coefficient varies gently with the distance between them, while when they are facing each other, K_v is close to 0 because $\vec{n}_k \cdot \vec{n}_v \rightarrow -1$.

Once these weighted neighborhood system has been designed on the whole cortical surface, we propose here a focusing implementation of the original ST-MAP algorithm that has been firstly designed for the recovery of source intensity patches (Baillet and Garnero 1997).

ST-MAP with iterative focusing

Without going into too much details with the practical implementation of the ST-MAP estimation, we now propose a modified version of the algorithm that is dedicated to the recovery of focal sources when the spatial sampling of the cortical surface is sparse. The main idea here consists in reducing the source space dimension by iterative focusing on the regions that have been previously estimated with *significant* activity.

The original ST-MAP estimator is an iterative procedure of successive linear estimations of the source pattern in the following way:

At iteration step i :

$$\hat{\mathbf{J}}_i = \Theta(\mathbf{G}, L(\hat{\mathbf{J}}_{i-1})) \cdot \mathbf{M} \quad (20)$$

where $\Theta(\mathbf{G}, L(\hat{\mathbf{J}}_{i-1}))$ is a $N \times N_M$ matrix depending on the original gain matrix $\mathbf{G}$ and priors computed from the previous iteration $\hat{\mathbf{J}}_{i-1}$. This iterative scheme is repeated until convergence.

The modified ST-MAP consists in operating recursive refinement by reduction of the column dimension of $\mathbf{G}$ along the iterations i . We now note $\mathbf{G}_i$ the column-reduced version of $\mathbf{G}$ at iteration step i , with a selection of $N_i \leq N$ sources. This implementation allows the reduction of the source space to up to few sources while the others are set to null amplitude, which is very consistent with focal estimation purposes. At iteration step i , the N_i sources are selected according to the following consideration:

Sources with either large amplitudes and/or large contribution to data should be candidates for the next iteration step. Thus, an energy criterion is designed with dependence on both source intensities and contribution to data.

$$E = 2.E_c + E_a \quad (21)$$

where E_c is the term quantifying the contribution of every dipole source to the data, and E_a is an index of dipole relative amplitudes. Factor 2 indicates that a preference is afforded to sources with more contribution to data than large amplitude, which is a regularizing setting. Energy associated to dipole j is written $E(j)$.

E_c gathers the dot products between $\mathbf{M}$ and every potential $\mathbf{G}(:, j) \cdot \hat{\mathbf{J}}_i(j)$ computed from the current source model, after scaling to 1 in absolute value.

E_a is defined according to:

$$E_a(j) = \frac{\left(\frac{\bar{\mathbf{J}}_i(j)}{0.1} \right)^2}{1 + \left(\frac{\bar{\mathbf{J}}_i(j)}{0.1} \right)^2} \quad (22)$$

where $\bar{\mathbf{J}}_i(j) = \frac{|\hat{\mathbf{J}}_i(j)|}{\max_j(|\hat{\mathbf{J}}_i(j)|)}$. $E_a(j)$ has values on the order of 1 for source magnitudes

larger than 0.1, which is very favorable to the elimination of most of the sources with little amplitudes if they weakly contribute to data (see Figure 18), which is often characteristic of large interacting sources that could appear during the early iterations of the algorithm.

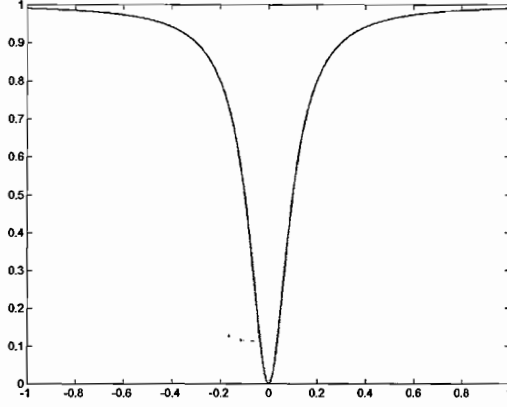


Figure 18 — Plot of the $E_a(u)$ energy function

$$E_a(u) = \frac{\left(\frac{u}{0.1}\right)^2}{1 + \left(\frac{u}{0.1}\right)^2}$$

Then, sources with energy larger than:

$$\chi_i = \langle E \rangle + \frac{i}{\log(N)} \sigma(E) \quad (23)$$

are selected for the next iteration. $\langle E \rangle$ (res. $\sigma(E)$) stands for the average (res. standard deviation) of E . The selection threshold is thus dependent on i , indicating that many sources are selected during the early iterations. Note that selectivity operates as the recursion goes.

The corresponding linear system of reduced dimension is now:

$$\hat{\mathbf{J}}_i = \Theta(\mathbf{G}_i, L(\hat{\mathbf{J}}_{i-1})) \cdot \mathbf{M}. \quad (24)$$

This procedure has been evaluated on various numerical simulations and has produced satisfactory results, with the same head models and cortical surface than the ones used for the processing of recorded data.

In addition to the spatial focusing technique, we have used the temporal regularization prior described in (Baillet & Garnero 1997). It has been shown that this prior was essential for a better estimation of the dipole time courses on a time window of interest. This prior enforces continuity for the source time courses for the given time sampling cadence, which is consistent with the underlying physiological processes.

Briefly, the supplementary prior is a quadratic constraint of minimal projection of the source estimate at time t onto the perpendicular hyperplan defined by the previous source estimate $\hat{\mathbf{J}}_{t-1}$. Finally, the associated linear system is written:

$$\hat{\mathbf{J}}_i = \Theta(\mathbf{G}_i, L(\hat{\mathbf{J}}_{i-1}), \hat{\mathbf{J}}_{i-1}) \cdot \mathbf{M}. \quad (25)$$

Results

We now show the results obtained with the modified ST-MAP method for focal source estimation. This presentation is organized the same way as the previous ones but we will consider extensively all the available head models for single source estimation. Then, we will discuss the performance obtained on synchronous source firing.

Table 7 shows the results for single source estimation with the FEM and BEM models with realistic geometry.

<i>FEManiso</i>					<i>FEManiso_TR</i>				
	$\epsilon_{\max}$ (cm)	$E_{\max}$ (%)	ϵ_G (cm)	E_{spurious} (%)		$\epsilon_{\max}$ (cm)	$E_{\max}$ (%)	ϵ_G (cm)	E_{spurious} (%)
1	0.00	100	0.00	0	1	0.00	100	0.00	0
2	0.00	100	0.00	0	2	0.36	100	0.36	100
3	0.00	100	0.00	0	3	0.00	100	0.00	0
4	1.49	100	1.49	100	4	4.49	100	4.49	100
5	0.00	100	0.00	0	5	0.00	100	0.00	0
6	0.00	100	0.00	0	6	0.00	88	0.93	12
<>	0.25/0.00	100	0.25/0.00	20 / 0	<>	0.75/0.07	98	0.96/0.26	35 / 22
(a)					(b)				

<i>FEMiso</i>					<i>BEM</i>				
	$\epsilon_{\max}$ (cm)	$E_{\max}$ (%)	ϵ_G (cm)	E_{spurious} (%)		$\epsilon_{\max}$ (cm)	$E_{\max}$ (%)	ϵ_G (cm)	E_{spurious} (%)
1	0.00	100	0.00	0	1	0.00	82	0.94	18
2	0.36	100	0.36	100	2	0.36	100	0.36	100
3	0.00	100	0.00	0	3	0.00	100	0.00	0
4	5.31	100	5.31	100	4	4.49	100	4.49	100
5	0.00	100	0.00	0	5	0.00	100	0.00	0
6	0.00	100	0.00	0	6	0.00	100	0.00	0
<>	0.95/0.07	100	0.25/0.00	33 / 20	<>	0.8/0.07	97	0.97/0.26	36 / 24
(c)					(d)				

Table 7 — ST-MAP results for head models with realistic geometry

The ST-MAP method allows the correct recovery of almost every dipole with *FEManiso*, except for the deeper S4 that is misallocated with an error of about *1.5cm*. S2 and S3 are now perfectly recovered. Using simplified realistic models, the localization accuracy is very comparable from one model to the other. A little localization bias appears again on source S2 but remains acceptable (*< 4mm*), and smaller than the one obtained with FOCUSS (*9.6mm*). Very little spurious activity appears with BEM in the estimate related to source S1 (82% of the source power is concentrated in the source with maximum intensity). Thus a more sophisticated prior dipole model allows the recovery of the most superficial sources despite simplification in the conductivity parameters of the model.

In the next table are gathered the localization results regarding the use of the *Sphere* model (Table 8).

<i>Sphere</i>				
	$\epsilon_{\max}$ (cm)	$E_{\max}$ (%)	ϵ_G (cm)	E_{spurious} (%)
1	0.00	100	0.00	0
2	0.00	100	0.00	0
3	0.00	100	0.00	0
4	1.49	100	1.49	100
5	0.00	100	0.00	0
6	0.00	100	0.00	0
<>	0.25/0.00	100	0.25/0.00	20 / 0

Table 8 — Results from the ST-MAP method, using the *Sphere* model.

Now it is interesting to note that the performances of ST-MAP using the sphere model are equivalent to the ones obtained with the most realistic model *FEManiso*. These results are even better than when using the other models with realistic geometry. This may be due to the fact that the loss of information regarding geometry and the fine conductivity parameters may be compensated by the resolution of the forward problem with the analytical formulation, thus producing better conditioned gain matrices *G*. Finally, the associated linear system is less sensitive to perturbations on data and the head model than the ones associated to numerical resolution of the forward problem.

We think these are some encouraging results that come to confirm the good behavior of the localization ability of the spherical head models for the estimation of focal sources (see for instance Ebersole 1994, Leahy *et al.* 1998, and below).

We will terminate this study by the processing of the data set generated by synchronous firing of current sources S1 and S5. The question remains the same: is the spherical model doing as well as the FEM approach with anisotropy parameters? We now drop here the comparison with other models with realistic geometry.

Figure 19 gathers the results obtained with the *FEManiso* head model. The original synchronous sources are properly recovered with ST-MAP. The average residuals of unexplained data represent about 20% of the original data power. The source time courses are correctly estimated with little spurious activity at the zero crossing of potentials.

Finally Figure 20 shows the processing of the same data set but this time with the *Sphere* head model. Here again, there is no significant spurious activity in the source estimate, and the true active sources are correctly recovered, even at zero crossing potentials. Quantitatively, the 1/3 ratio on source magnitudes is no longer properly recovered, and the residuals raises to about 40% along the EP waves (see discussion below). Despite such high value of residual power, the reconstructed potential maps look really similar to the original ones. The signal on sensors with high SNR is well explained by the source model while there is more discrepancy on the other leads but with limited effect of the potential scalp map.

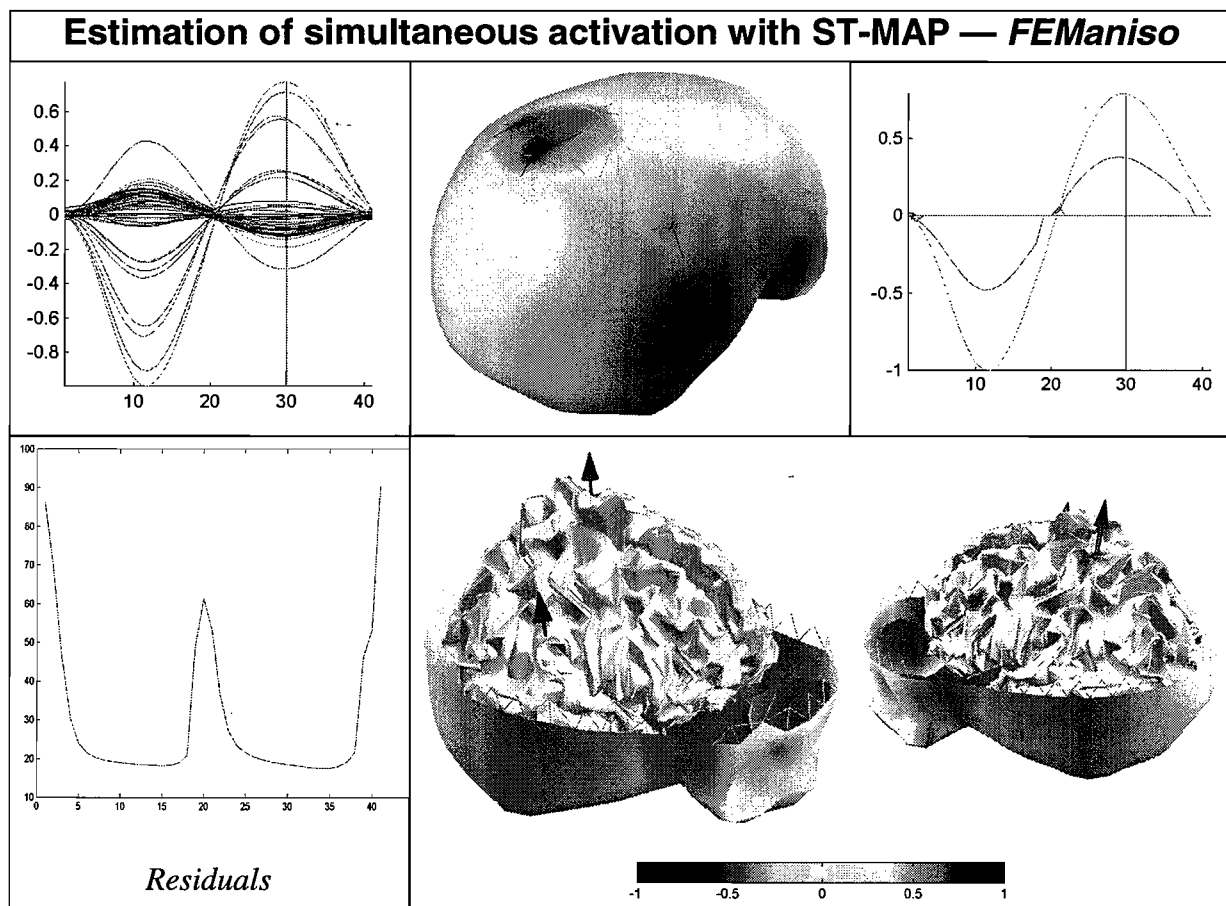


Figure 19 — The results from ST-MAP estimation of synchronous activity with the *FEManiso* model.

Relatively high values of residuals should not be considered as pathological as long as the source model explains correctly the topography of the potentials on the head, with sufficient persistence along a time window of interest.

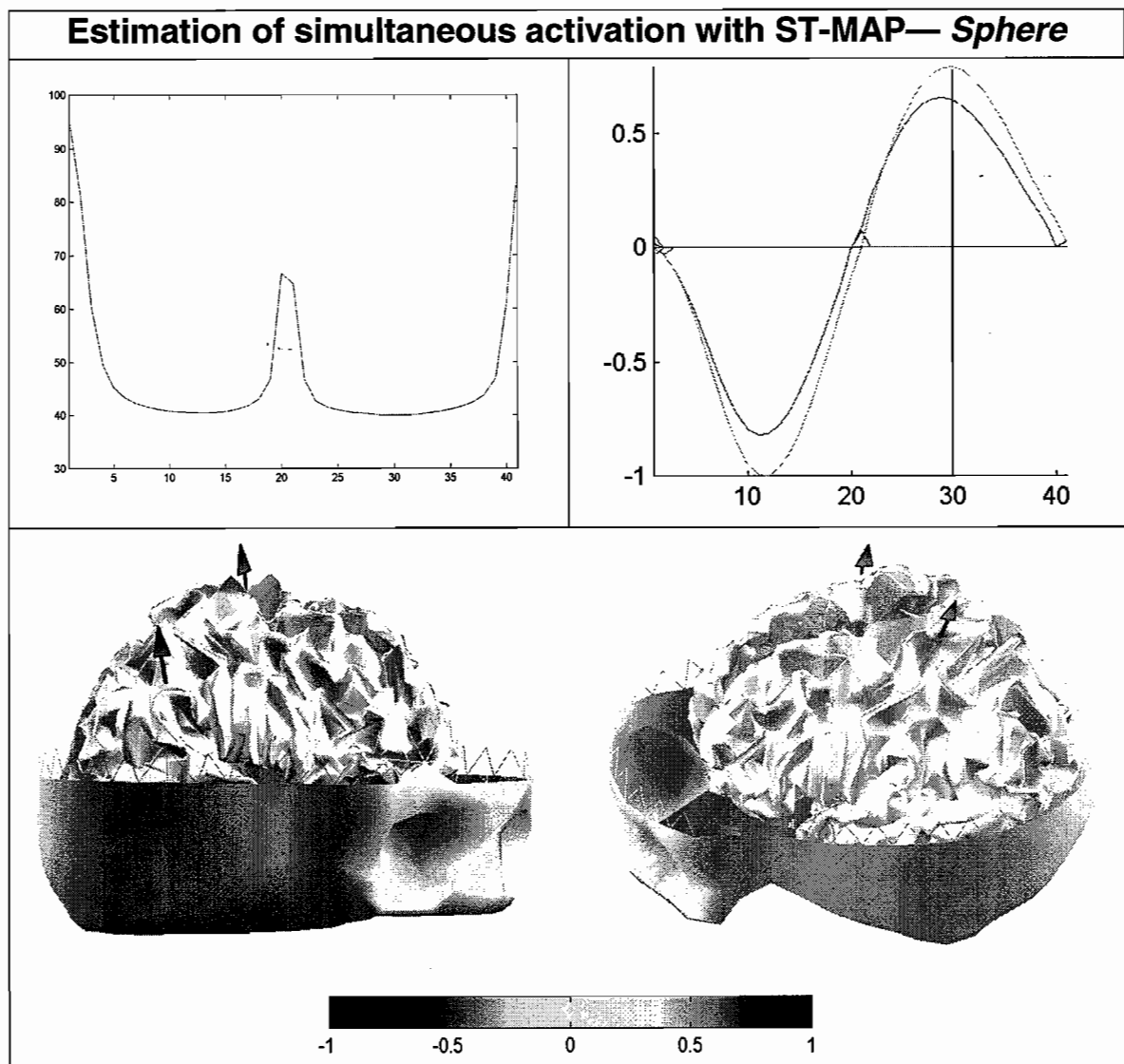


Figure 20 — The results from ST-MAP estimation of synchronous activity with the Sphere model.

Conclusion

Some more sophisticated source model has been introduced owing to the design of a weighted neighborhood system on the pseudo-cortical surface that has been fitted to the phantom-head geometry. This prior information has been introduced in the model of the source distribution for resolution of the inverse problem with a non-linear estimator of the source amplitudes, ST-MAP. We have adapted the original ST-MAP algorithm into a recursive focusing procedure to iteratively reduce the dimension of the source space.

This method gives satisfactory results when single focal activity is present, except in the case of deeper source, where the SNR is too weak. Without considering this kind of sources, the *FEManiso* model allows the best accuracy in the source localization, whereas the other head models with realistic geometry (*FEManiso_TR*, *FEMiso*, and *BEM*) may introduce some very little localization bias. The *Sphere* model gives equivalent results to *FEManiso*'s. Indeed, the analytical formulation of the forward problem introduces no numerical perturbations in its solution and thus produces better conditioned gain matrices $\mathbf{G}$ that compensates for the lost in the geometry and conductivity parameters. Nevertheless, the higher residual rates of the sphere source models may be practically intractable to interpret real data sets.

Finally, simple synchronous source activation patterns can also be properly recovered using both the *FEManiso* and the *Sphere* model.

We should also insist on the importance of the temporal regularization term that plays an essential role in the preservation of the source time courses at the zero-crossing potentials. This temporal constraint goes further than the simple initialization of the iterative estimates by the previous source estimation. Using this latter may make errors propagate along the following iterations. The time constraint used here behaves in a more flexible way with fine balancing with the spatial regularization priors.

As a conclusion, some proper regularization scheme can help for the recovery of the original source pattern, in the case of the very simple activation design that have been adopted for the phantom head sources.

It is also important to note that the good performances from the *Sphere* model descend from the fact that there was no source in the frontal regions of the simulated cortex. In these areas, discrepancies between the true anatomy and its spherical simplification are much more important than for the rest of the skull. Some degradation in the performances of reconstruction procedures with the *Sphere* for such sources has been noticed in (Leahy *et al.* 1998) in a similar experiment.

4. Discussion and Conclusions

We have investigated in which way the accuracy of typical techniques for the resolution of the inverse problem in EEG is sensitive to characteristics of the head model. These include the model for head geometry (which could be spherical or realistic), the spatial sampling of the head compartments (piece-wise homogeneous descriptions with surfacic meshes or concentric sphere models; volumic meshes using FEM), and the conductivity properties of the head tissues (with the possibility to take anisotropy and inhomogeneity into account with the FEM approach). Previous studies have investigated the sensitivity of solutions to the forward problem to changes in the head geometry and the conductivity parameters of the tissues (see for instance Meijs *et al.* 1989, Haueisen *et al.* 1995, Marin *et al.* 1998). It appeared that little changes in those parameters would have dramatic consequences in the estimation of the potentials on the scalp. Thus, these studies tended to state that the use of realistic head models, possibly with anisotropy properties included, would be indispensable for correct estimation of the underlying cortical sources.

In this present study, we have evaluated the robustness of typical inverse techniques toward modeling errors or simplifications in the forward solutions. In other words, to which extent is it possible to properly estimate the underlying activity despite an imperfect head model?

For this study, it appeared that simulated data recordings using a real skull phantom head would be a better, *i.e.* more realistic, approach than common numerical simulations. These latter can not take completely into account all the possible perturbations occurring in true data acquisition such as the environment noise and noise in electronics. Further, it is not straightforward to model exactly the deformations of volume currents when passing through the skull bone. Previous studies using MEG have used a plastic phantom head for such investigations. However, similar works in EEG necessitate the use of a real skull head.

Following early works in (Cohen *et al.* 1990) and (Greenblatt and Robinson 1994) (see section 1), we have used a real skull phantom head very similar to the one used in (Leahy *et al.* 1998). But here, we have deeply investigated the respective merits of typical inverse techniques working together with different head models.

4.1 Spatio-temporal dipole fit and the BESA implementation:

We have used here the best spherical head model using the projections of the true electrode locations after 3D registration. Further, the conductivity parameters have been set to the average values measured on the true phantom tissues (Baillet *et al.* 1997). The BESA user knew *a priori* the exact source positions and how many sources were active at the same time.

If the Residual Variance criteria was used as the only parameter in the non-linear fit cost function, sources could not be recovered properly with errors of more than 3cm. This is explained by errors in the forward solution from the sphere model. If RV is the only fit criterion, then the algorithm will tend to fit at its best the sensors with higher SNR with the systematic bias of the sphere head model, and without considering the whole EEG scalp topography in the source fit. To decrease the RV rate, this is a common practice to introduce a supplementary source in the model. Then RV decreases substantially but spurious sources appear, usually located at some distance of the true source location and with significant magnitude; producing dipole models very difficult to interpret because it is not clear how to discriminate true sources from spurious ones.

Instead, the user tuned the fit criteria of the non-linear cost function (like the *variance* and *separation* criteria) as supplementary priors to the source estimation. Then, localization accuracy on the order of 1cm can be achieved, which is very consistent with results in (Leahy *et al.*, 1998), but with high RV rates (from 6% to 71 %, typically 20%).

As a conclusion, the BESA approach can give key information to the experimenter if great care is adopted in the interpretation of dipole time courses and comparison of true EEG scalp maps with the ones produced by the solution. In that sense, careful tuning of the fit criteria should be done in accordance with the current dipole model. And more precisely, RV is a quantitative index that should play a minor role in the interpretation of the source model in comparison with EEG scalp topography and the evaluation of possible interaction between dipoles.

4.2 Distributed source models in the whole head volume

The LORETA source estimates work in the entire inner volume of the head. The source space is sampled according to a regular grid of voxel. Each grid point corresponds to a regional source made of 3 orthogonal dipoles. The LORETA priors correspond to a smooth distribution of the source intensities in the entire source space.

Such priors are not well suited to the estimation of focal sources. That is the main reason why both some large localization errors and spurious activity appeared in our source estimates with LORETA.

Some possible solution would be to refine the original source grid and/or to apply source space restriction using either or both:

- Focusing methods like the VARETA variation of LORETA (Valdes-Sosa *et al.*, 1996)
- Restriction on the cortical surface with dense spatial sampling.

Both of these are currently under investigation in our groups.

4.3 Distributed source models on the cortical surface

More constraints in the source reconstruction have been introduced by fitting a true cortical surface in the phantom head, and applying inverse methods that work on the restricted cortical anatomy.

4.3.1 Source estimation with Minimum Norm constraints

This method introduce prior information in the source model that is not well suited to source estimation. And indeed, for both the *FEManiso* and the *Sphere* model, the reconstruction results have strong localization bias and high rate of spurious source activity, thus producing source image impossible to interpret properly.

4.3.2 Recursive source estimation with Minimum Norm constraints, FOCUSS

This method possesses a prior source model, which is very well suited to focal source estimation.

Some of the dipoles are properly located, but there is some important bias on the localization of the deeper source S4, and smaller one for S2 (about *1cm*) and S3 (*2cm*) with both *FEManiso* and *Sphere* head models.

Synchronous source firings can be recovered, but with noise sensitivity to zero-crossing potentials (where SNR is very low), and the appearance of limited spurious activity with the *Sphere* model.

The FOCUSS method, because of the good fit of its source model to the present data set brings major improvement to classical MNE. However, some uncertainties in source location or distributed source activities still remain for some of the source arrangements.

4.3.3 Non linear source estimation with modified ST-MAP

The last method we have been using is a modified version of the ST-MAP method for distributed source pattern estimation. When the spatial sampling of the source space is too sparse (*i.e.* there are too few source locations to properly sample the cortex geometry), the underlying source activity may be considered as focal. We have developed a modified version of the ST-MAP method for focal source estimation by iterative reduction of the dimension of the source space.

Deeper source S4 is still not properly located (localization error $> 1cm$). It is very likely that SNR here was too low for proper source estimation.

The other sources are perfectly located with the *FEManiso* model. Other realistic head models make some limited bias appear ($< .4cm$) on deeper source S2. Synchronous firings are well estimated with both the *FEManiso* and the *Sphere* models.

The *Sphere* head model produces similar results as *FEManiso*'s. As analytical solution to the forward problem produce better-conditioned gain matrices than numerical computations, the associated inverse problems are much easier to regularize with lesser sensitivity to the tuning of the regularization parameter. Another important point here is that the phantom sources were not located in the frontal areas where the sphere approximation of the head geometry produces the worse model (see (Leahy *et al.* 1998)).

4.4 Discussion

As a conclusion, and at first glance, this study seems to speak more in favor of greater efforts on source modeling than on head modeling. It means that if proper source models and regularization schemes are applied, then there is little gain in using a realistic head model in comparison with the sphere. However, these results are based on very simple firing patterns in the source space, namely focal source activity.

These findings should be considered as primary experimental steps, going further the usual numerical simulations, for the evaluation of the solutions of the inverse and forward problems. Further, in some cases like inter-ictal source localization in epilepsy due to tumors or lesions, it is likely that the multiple-focal source model may bring some interesting information to clinical interpretation and pre-surgery diagnostic (see for instance Diekmann *et al.* 1998). Some preliminary results using the current implementation of multi-focal ST-MAP for source analysis of inter-ictal activity in patients suffering from complex partial epilepsy has produced promising insight of the diversity of the brain structures involved (Baillet *et al.* 1998).

However, in a previous study (Marin *et al.* 1998) using numerical simulations, we have shown that anisotropy parameters are essential to the proper recovery of truly distributed source patterns. In the case of complex underlying source arrangements, focusing procedures such as those described herein will systematically fail, as they do not possess the proper source model as priors. Hence, these methods should not be considered as the most appropriate: even the most primary cortical activation is likely to involve **multiple and extended areas** with complex source arrangements along the cortical mantle (Rizzolatti *et al.* 1998, Alarcon *et al.* 1994).

Thus we strongly believe that if proper multi-resolution estimation methods, that go further current focusing techniques, are developed, then better accuracy could be reached with hopefully less sensitivity to the head model.

We are currently working at some necessary improvements to the ST-MAP procedure that will work on iterative multi-resolution procedures with increasing source densities for a better spatial sampling of the cortical surface (Gavit *et al.* 1998). Actually, despite ST-MAP's decent performances on these data, it is obvious that the underlying focal source pattern is not

adequate for a true evaluation of the possibilities offered by the sophisticated source model developed in our method. We think that further investigations with more complex (*i.e. more distributed*) source patterns generated inside the phantom head would help this kind of approach grow and improve.

A very last point that we consider of great interest, is the introduction of constraints in the time domain. Simple considerations as the ones introduced in ST-MAP help the algorithm to recover a gently varying time course for the source estimates. Further investigations in both data pre-processing to identify and isolate signal components of interests, and more complete temporal constraints, possibly on source dynamics (Le Van Quyen *et al.* 1997), would contribute to significant advances in the MEG-EEG source estimation techniques.

5. Appendix

A note on the estimation of the hyperparameters

Methods for source estimation with regularization necessitate the determination of so-called hyperparameters. The nature and the number of these parameters both depend on the design of the method itself. Basically, a probabilistic interpretation of regularization indicates that a proper tuning between the likelihood (i.e. the data attachment term) and the prior probability of a given source pattern (i.e. a prior source model) should be achieved to produce an acceptable solution to the image reconstruction problem.

In (4), λ is the hyperparameter that operates this balance. As suggested in the text, regularized versions of MNE, LORETA and FOCUSS necessitate the estimation of such a parameter. Obviously, and because of its probabilistic basis, ST-MAP also includes the tuning of a parameter.

There is no general method to operate the estimation of λ . Basically, λ is indexed on an estimation of the SNR, but a general practice consists in choosing it on an ad hoc basis (see (Demoment 1989) for further comments).

In this study, we have chosen λ according to the behavior of the estimated source pattern with regards to the prior model and the data, to avoid any too obvious preponderance of any of them compared to the other. As we have implemented regularized versions of MNE and FOCUSS together with the ST-MAP method, it would have been too crabbled to give here all the values taken by λ for every source and every head model.

Instead, we give indications of size-orders for the hyperparameters used here. Please contact the authors for precise indication of every single value.

	<i>FEManiso</i>			<i>BEM</i>			<i>Sphere</i>		
λ	<i>Min</i>	<i>Average</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Average</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Average</i>	<i>Max</i>
MNE	10	602	1000	—	—	—	10	70	100
FOCUSS	10	10	10	—	—	—	10	10	10
ST-MAP	10	$2 \cdot 10^6$	10^7	1	$2 \cdot 10^6$	10^7	600	$2 \cdot 10^6$	10^7

The large values taken by the ST-MAP parameters are used only for the estimation of S3 which is very close to the skull surface and for which the head models are not properly estimated (thus implying large residuals in the likelihood term and the estimation should more rely on the source model than for the other sources). The other parameter values for ST-MAP

are typically on the order of 10 (for FEM models) and 1000 for the spherical model. Once again, it indicates that when the head model is getting simpler, further weight should be afforded to the source model priors for a proper estimation. On the other hand, even large values for λ do not prevent FOCUSS to produce localization bias for S3. The other FOCUSS source estimates are acceptable for λ set to 10, even in the *Sphere* case. Actually, more confidence in the source model did not produce better results in this latter case, suggesting that the FOCUSS source model based on MN priors is not adequate for true focal estimation. Finally, as MNE always produce poor estimates of the true focal source distribution, the λ values given here should be considered as indicative.

REFERENCES

-
- Alarcon, G./ Guy, C./ Walker, S./ Elwes, R./ Polkey, C. (1994) , "Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation", *J. of Neurol., Neurosurgery and Psychiatry*, Vol. 57, pp. 435-449, 1994
- Baillet, S./ Garnero, L. (1997) , "A Bayesian Approach to Introducing Anatomic-functional Priors in the EEG /MEG inverse problem", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 44, N°3, pp. 374-385, 1997
- Baillet, S./ Garnero, L./ Marin, G./ Hugonin, J.-P. (1998) , "Combined MEG and EEG source imaging by minimization of mutual information", *submitted to IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, 1998
- Baillet, S./ Marin, G./ Le Rudulier, F./ Garnero Line (1997) , "Evoked potentials from a real skull phantom-head: An experimental step to the validation of methods for solving the forward and inverse problems of brain cortical imaging", *Human Brain Map.*, submitted, 1997
- Barth, D./ Sutherling, W./ Broffman, J./ Beatty, J. (1986) , "Magnetic localization of a dipolar current source in a sphere and a human cranium", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 63, pp. 260-273, 1986
- Blake, A./ Zisserman A (1987) , "Visual Reconstruction", MIT Press, Cambridge: MA, 1987
- Charbonnier, P./ Blanc-Féraud, L./ Barlaud, M. (1996) , "Deterministic edge-preserving regularization in computer imaging", *IEEE Trans. on Image Processing*, Vol. 5, N°12, 1996
- Cohen, D./ Cuffin, N. B./ Yunokuchi, K./ Maniewski, R./ Purcell, C./ Cosgrove, G./ Ives, J./ Kennedy, J./ Schomer, D. (1990) , "MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain", *Ann. Neurol.*, Vol. 28, pp. 811-817, 1990
- Cuffin, N. B. (1990) , "Effects of head shape on EEG's and MEG's", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 37, 1990
- Dale, A./ Sereno, M. (1993) , "Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI surface reconstruction: a linear approach", *J. Cogni. Neurosci.*, Vol. 5, pp. 162-176, 1993
- de Munck, J. (1988) , "The potential distribution in a layered spheroidal volume conductor", *J. Appl. Phys.*, Vol. 64, pp. 464-470, 1988
- Demoment, G. (1989) , "Image reconstruction and restoration: overview of common estimation structures and problems", *IEEE Trans. Acoust. Speech Signal Proces.*, Vol. 37, pp. 2024-2036, 1989
- Ebersole, J. S. (1994) , "Non invasive localization of the epileptogenic focus by EEG dipole modeling", *Acta Neurol. Scand.*, pp. 20-28, suppl. 152, 1994
- Gavit, L./ Baillet, S./ Garnero, L. (1998) , "Mise en oeuvre d'une approche multirésolution d'un estimateur non linéaire des sources de l'EEG et de la MEG", *Technical Report CNRS UPR 640 TIC 02*, 1998
- Geman, D./ Reynolds, G. (1992) , "Constrained restoration and the recovery of discontinuities", *IEEE Trans. on Pattern Anal. Mach. Intell.*, Vol. 14, N°3, pp. 367-383, 1992
- Geman, D./ Reynolds, G. , "Constrained restoration and the recovery of discontinuities", *IEEE Trans. on Pattern Anal. Mach. Intell.*
- Geman, S./ Geman Donald (1984) , "Stochastic relaxation, Gibbs distributions and the Bayesian restoration of images", *IEEE Trans. on Pattern Anal.*, Vol. PAMI-6, pp. 721-741, 1984

- Geman, S./ Mac Clure, D. (1987)** , "Statistical methods for tomographic image reconstruction", *Inverse Problems*, Vol. 21, pp. 5-21, 1987
- Gevins, A. (1998)** , "The future of electroencephalography in assessing neurocognitive functioning", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 165-172, 1998
- Gindi, G./ et al. (1993)** , "Bayesian reconstruction of functional images using anatomical information as priors", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 12, pp. 670-680, 1993
- Gloor, P. (1985)** , "Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography: application of volume conductor theory to electroencephalography", *Jour. of Clin. Neurophysiol.*, Vol. 2, pp. 327-354, 1985
- Golub, G. H./ Van Loan, C. F. (1983)** , "Matrix Computation", John Hopkins University Press, Baltimore, 1983
- Gorodnistky, I. F./ George, J. S./ Rao, B. D. (1995)** , "Neuromagnetic imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 95, pp. 231-251, 1995
- Greenblatt, R. E./ Robinson, S. E. (1994)** , "A simple head shape approximation for the 3 shell model", *Brain Topog.*, Vol. 4, pp. 331, 1994
- Hämäläinen, M./ et al. (1993)** , "Magnetoencephalography. Theory, instrumentation and applications to the noninvasive study of human brain function", *Rev. Modern Phys.*, Vol. 65, 1993
- Haneishi, H./ Ohyama, N./ Sekihara, K./ Honda, T. (1994)** , "Multiple current dipole estimation using simulated annealing", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 41, N°11, pp. 1004-1009, 1994
- Haueisen, J./ et al. (1995)** , "On the influence of volume currents and extended sources on neuromagnetic fields: a simulation study", *Annals of Biomed. Eng.*, Vol. 2, pp. 728-739, 1995
- Huang, M./ Aine, C./ Supek, S./ Best, E./ Ranken, D./ Flynn, E. (1998)** , "Multi-start downhill simplex method for spatio-temporal source localization in magnetoencephalography", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 108, pp. 32-44, 1998
- Khosla, D./ Singh, M./ Don, M. (1997)** , "Spatio-temporal EEG source localization using simulated annealing", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 44, N°4, pp. 1075-1091, 1997
- Le Van Quyen, M./ Adam, C. L. J.-P. / Martinerie, J./ Baulac, M./ Renault, B./ Varela, F. (1997)** , "Temporal patterns in human epileptic activity are modulated by perceptual discrimination", *Neuroreport*, Vol. 8, pp. 1703-1710, 1997
- Leahy, R. M./ Mosher, J. C./ Spencer, M./ Huang, M. L. J. D. (1998)** , "A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom", *Los Alamos Tech. Report N° LA-UR-98-1442*, 1998
- Lewine, J. D./ Edgar, J./ Repa, K./ Paulson, K./ Asture, R./ Orrison, W. (1985)** , "A physical phantom for simulating the impact of pathology on magnetic source imaging", *Biomagnetism: Fundamental Research & Clinical Applications*, Pergamon, New York, pp. 368-372
- Mangin, J.-F./ Frouin, V./ Bloch, I./ Régis, J./ Lopez-Krahe, J. (1995)** , "From 3D Magnetic Resonance Images to structural representations of the cortex topography using topology preserving deformations", *J. of Math. Imag. and Vision*, Vol. 5, N°4, pp. 297-318, 1995
- Marin, G./ Guérin, C./ Baillet, S./ Garnero, L. M. G. (1998)** , "Influence of skull anisotropy for the forward and inverse problem in EEG : simulation studies using FEM on realistic head models", *Human Brain Map.*, in press, 1998

- Marquardt, D. W. (1963)** , "An algorithm for least-squares estimation of non-linear parameters", *J. Soc. Indust. Appl. Math.*, Vol. 11, pp. 431-441, 1963
- Matsuura, K./ Okabe, Y. (1995)** , "Selective minimum-norm solution of the biomagnetic inverse problem", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 8, N°44, pp. 608-615, 1995
- Meijs, JW. (1989)** , "On the numerical accuracy of the Boundary Element Method", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 36, 1989
- Menninghaus, E./ Lütkenhönher, B./ Gonzalez, S. L. (1994)** , "Localization of a dipolar source in a skull phantom: realistic versus spherical model", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 41, N° 10, pp. 986-989, 1994
- Miltner, W./ Braun C./ Johnson Jr., R./ Simpson, G./ Ruchkin, D. (1994)** , "A test of brain electrical source analysis (BESA): a simulation study", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 91, pp. 295-310, 1994
- Mosher, J. C./ Leahy Richard M. (1998)** , "Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC", *Los Alamos Tech. Report N° LA-UR-98-1467*, 1998
- Nunez, P. L. (1981)** , "Electric fields of the brain", Oxford University Press, New York
- Okada, Y. (1983)** , "Neurogenesis of evoked magnetic fields", *Biomagnetism, an interdisciplinary approach*, Plenum, New-York
- Pascual-Marqui, R. M./ Michel, C./ Lehman, D. (1994)** , "Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain", *Int. Jour. of Psychophysiol.*, Vol. 18, pp. 49-65, 1994
- Peters, M. J./ de Munck, J. (1990)** , "The influence of model parameters on the inverse solution based on MEGs and EEGs", *Acta Oto-Laryngologica*, Scand. Univ. Press, pp. 61-69, *supp.* 49, 1990
- Phillips, J. W./ Leahy, R. M./ Mosher, J. C. (1997)** , "MEG-based imaging of focal neuronal current sources", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 16, N°11, pp. 338-348, 1997
- Radhakrishna Rao, C./ Kumar Mitra, S. (1973)** , "Theory and application of constrained inverse of matrices", *SIAM J. Appl. Math.*, Vol. 24, N°4, pp. 473-488, 1973
- Régis, J./ Mangin, J.-F. / Frouin, V./ Sastre, F./ Peragut, J.-C. / Samson, Y. (1995)** , "Generic model for the localization of the cerebral cortex and preoperative multimodal intergration in epliepsy surgery", *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, Vol. 65, pp. 72-80, 1995
- Riera, J. J./ Aubert, E./ Valdes P./ Casanova, R./ Lins, O. (1996)** , "Discrete spline electric-magnetic tomography (DSPET) based on realistic neuroanatomy", *Proceedings of the tenth Int. Conf. on Biomag. Biomag 96*, Springer-Verlag, *in press*, 1996
- Rizzolatt, G./ Luppino, G./ Matelli, M. (1998)** , "The organization of the cortical motor system: new concepts", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 283-296, 1998
- Robillard, P./ Poussart, Y. (1977)** , "Specific-impedance measurments of brain tissues", *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, Vol. 15, pp. 438-445, 1977
- Roland, P./ Geyer, S./ Amunts, K./ Schorman, T./ Schleicher, A./ Malikovic, A./ Zilles, K. (1997)** , "Cytoarchitectural maps of the human brain in standard anatomical space", *Human Brain Map.*, Vol. 5, pp. 222-227, 1997
- Rush, S./ Driscoll, D. A. (1968)** , "Current distribution in the brain from surface electrodes", *Anesthesia and analgesia, current researches*, Vol. 47, pp. 717-723, 1968

- Sarvas, J. (1987)** , "Basis mathematic and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem", *Phys. Med. Biol.*, Vol. 32, N°1, pp. 11-22, 1987
- Scherg, M./ Von Cramon, D. (1986)** , "Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 65, pp. 344-360, 1986
- Snyder, A. Z. (1991)** , "Dipole source localization of brain electrical activity", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 80, pp. 321-325, 1991
- Tarantola, A. (1987)** , "Inverse problem theory", Elsevier, New York
- Thévenet, M. (1992)** , "Modélisation de l'activité électrique cérébrale par la méthode des éléments finis", *Thèse INSA Lyon*, N°92 ISAL 0036, 1992
- Thévenet, M./ Bertrand, O./ Perrin, F./ Dumont, T./ Pernier, J. (1991)** , "The finite element method for a realistic head model of electrical brain activity", *Clin. Phys. Physiol. Meas.*, Vol. 12., pp. supp. A, 89-94, 1991
- Tikhonov, A./ Arsenin, V. (1977)** , "Solutions to ill-posed problems", Winston, Washington DC
- Valdes-Sosa, P./ Marti, F./ Garcia, F./ Casanova, R. (1996)** , "Variable resolution electric-magnetic tomography", *Proceedings of the tenth Int. Conf. on Biomag. Biomag 96*, Springer-Verlag, in press, 1996
- Valdes-Sosa, P./ Riera, J. J./ Casanova R. (1996)** , "Spatio-temporal distributed inverse solutions", *Proceedings of the tenth Int. Conf. on Biomag. Biomag 96*, Springer-Verlag, in press, 1996
- Varah, J. (1973)** , "On the numerical solution of ill-conditioned linear systems with applications to ill-posed problems", *SIAM J. Numer. Anal.*, Vol. 10, N°2, pp. 257-267, 1973
- Wikswo Jr, J./ Gevins, A./ Williamson, S. J. (1993)** , "The future of EEG and MEG", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 87, pp. 1-9, 1993
- Yvert, B./ Bertrand, O./ Thévenet, M./ Echallier, J./ Pernier, J. (1997)** , "A systematic evaluation of the spherical model accuracy in EEG dipole localization", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, pp. 452-459, 1997

6.

UNE APPLICATION POSSIBLE : LA LOCALISATION DES ACTIVITES EPILEPTIQUES DANS L'EVALUATION DES EPILEPSIES PARTIELLES.



1. Avant-propos

Pourquoi avoir choisi l'épilepsie ?

Ce choix est intervenu alors que nos connaissances concernant les phénomènes de l'épilepsie n'étaient encore que très superficielles. Nous étions à la recherche d'une première application chez l'Homme des méthodes que nous avons mises en œuvre et évaluées au cours de simulations d'abord numériques, puis physiques (voir Chapitre 5). Il nous paraissait essentiel de trouver une interface qui permette leur évaluation, pour bien sûr mieux en cerner les limitations, les améliorer, avec à terme le souci d'en valider la robustesse. Les anomalies électrophysiologiques associées à l'épilepsie, et l'image que nous en avons à l'époque, semblaient rassembler un certain nombre de points essentiels à la bonne réalisation de cette tâche :

- Il existe une expertise clinique des épilepsies partielles pharmaco-résistantes³¹ qui sera très précieuse à l'interprétation des résultats :
 - Une observation EEG systématique des patients (EEG-vidéo) ;
 - La possibilité d'obtenir une confirmation par des enregistrements intracrâniens (SEEG) ;
 - Le bilan post-opératoire, après résection d'une région anatomique qui devra contenir le foyer épileptogène
- Nous pouvions à terme avoir à notre disposition un grand nombre d'observations intracrâniennes et de modèles physiques de l'électrophysiologie de l'épilepsie, auxquels nous voulions confronter nos travaux ;
- La nature des signaux « épileptiques » eux-mêmes nous semblaient particulièrement propices à cette étude (pointes ou pointes-ondes caractéristiques et facilement identifiables, de fortes amplitudes par rapport à l'activité de fond).

Ces considérations ont plaidé en faveur du traitement de telles données par rapport à des enregistrements de type potentiels évoqués cognitifs. Nous verrons dans la suite de ce chapitre dans quelle mesure il faudra relativiser ce bilan.

Le lecteur déjà familier avec les manifestations cliniques de l'épilepsie pourra se reporter directement au paragraphe 5 dans lequel nous proposons une discussion sur les modèles de générateurs sous-jacents à la lumière de la physiopathologie.

³¹ Voir plus loin les définitions des termes cliniques donnés ici.

2. Introduction

Près de 9% des individus connaissent à un moment donné de leur vie des crises d'épilepsie. Pour 100 000 sujets, 30 à 50 nouveaux cas apparaissent chaque année. Ce chiffre impressionnant englobe notamment des événements isolés issus par exemple d'une agression cérébrale d'origine traumatique, infectieuse, métabolique ou vasculaire.

Si l'on définit l'épilepsie comme « *une maladie permanente caractérisée par une tendance à la répétition des crises* » (Cambier *et al.* 1989), le pourcentage de la population concerné reste entre 0,5 et 0,8%. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux épilepsies partielles pharmaco-résistantes (EPPR) dont la prévalence (*i.e.* le nombre de malades à un instant donné) serait d'environ 8 pour 1000.

Malgré la grande diversité des manifestations cliniques, la physiopathologie de l'épilepsie possède une certaine unité qui a été postulée en visionnaire par H. Jackson dès la fin du XIX^{ème} siècle. L'épilepsie correspond « *à la survenue épisodique d'une décharge brusque, excessive et rapide d'une population plus ou moins étendue des neurones qui constituent la substance grise de l'encéphale* ». Les explorations les plus récentes en Neurophysiologie ainsi que de nombreuses études expérimentales confirment aujourd'hui cette conception.

Nous aborderons sommairement dans un premier temps quelques caractéristiques des manifestations cliniques de l'épilepsie. Nous présenterons ensuite les principaux aspects de la physiopathologie des épilepsies partielles, avec une perspective sur les modèles d'activation sous-jacents. Il sera essentiel de considérer ce dernier point par la suite, en abordant les possibilités offertes par l'imagerie électrique fonctionnelle (MEG et EEG).

Cette introduction générale sur les bases physiologiques et cliniques de l'épilepsie sera suivie d'une revue des expériences menées avec les techniques et les méthodes de la localisation des sources de l'EEG et/ou de la MEG.

Nous présenterons ensuite un rapport des premières investigations que nous avons menées au laboratoire en collaboration avec le service d'Epileptologie (Pr. Michel Baulac, Dr Claude Adam & Dr Sophie Taillibert) de Neuroradiologie (Pr. Claude Marsault, Dr Didier Dormont, Dr Dominique Hasboun & Dr Catherine Oppenheim) et de Neurochirurgie (Dr Stéphane Clémenceau) de l'Hôpital de la Salpêtrière, ainsi qu'avec Jean-François Mangin du Service Hospitalier Frédéric Joliot – CEA, à Orsay.

Enfin, nous aborderons une discussion sur les possibilités et les limitations des techniques d'investigations MEG et EEG appliquées à l'occasion du bilan pré-opératoire pour la détection du foyer épileptogène des épilepsies partielles pharmaco-résistantes.

3. Quelques aspects cliniques et leurs manifestations EEG et MEG

3.1 Les explorations cliniques de l'épilepsie au moyen de l'EEG

3.1.1 Un point de vue historique

L'EEG a participé à la classification des phénomènes épileptiques qui auparavant semblaient échapper à une véritable unité. Gibbs et Lennox ont décrit dès 1935 les perturbations électriques associées aux crises généralisées de Petit Mal et de Grand Mal. Leur première classification est d'abord basée sur un catalogue des perturbations du « rythme » du signal EEG enregistré au cours de divers types de crises. Dès lors, l'engouement envers l'application de l'EEG à l'étude de l'épilepsie s'étend à l'Angleterre (Grey Walter), la France (Baudoin & Rémond, Fishgold, Gastaut) et surtout le Canada avec les travaux de Penfield et Jasper (Penfield & Jasper 1954).

C'est sous l'impulsion de ce dernier que se développe une classification des épilepsies se basant sur le point de départ de l'hypersynchronisme de groupes de neurones³². C'est également Jasper qui initie la classification des anomalies de nature épileptique de l'Electroencéphalogramme, selon leur morphologie et surtout leur topographie, élément toujours essentiel de l'exploration clinique.

3.1.2 L'exploration de l'épilepsie aujourd'hui : clinique et EEG

L'EEG est aujourd'hui considéré comme un examen paraclinique indispensable à la prise en charge d'un patient épileptique. Il offre notamment un point de vue quantitatif sur la dynamique spatio-temporelle des crises.

Les investigations EEG-vidéo réalisées dans le cadre du bilan préopératoire des EPPR dérivent directement des méthodes de l'EEG. Elles consistent en l'observation sur plusieurs jours du patient hospitalisé avec de manière simultanée, un enregistrement permanent EEG et vidéo. Ce bilan implique un sevrage pharmacologique (i.e. retrait progressif du traitement anti-épileptique). Le but est ici d'observer de manière privilégiée les signes de l'arrivée d'une crise (ou aura) conjointement à leurs manifestations inaugurales EEG afin de localiser le foyer épileptogène.

³² Voir plus loin les aspects concernant la physiopathologie des épilepsies.

Il convient de préciser le sens donné au terme *localisation* des sources de l'EEG en électrophysiologie clinique. Historiquement, ce tracé avait pour support de longues feuilles de papier issues de polygraphes reliés aux amplificateurs EEG. Aujourd'hui, la visualisation des tracés est assistée par ordinateur, mais son interprétation reste basée sur des critères essentiellement visuels du déroulement spatio-temporel de l'activité EEG. Des considérations empiriques permettent à l'expert électroencéphalographiste d'identifier les manifestations épileptiques en écartant les artefacts possibles (ECG, mouvements oculaires, dermogramme, artefacts musculaires, etc.). La *localisation* des sources est alors basée sur une interprétation qualitative des concepts physiques de l'électrophysiologie (Gloor 1985). L'électroencéphalographiste est capable dans de nombreux cas d'identifier les structures anatomiques à l'origine des anomalies EEG (le plus souvent frontales, temporales méiales ou néocorticales). Il est également intéressé par les schémas de propagation spatio-temporelle des crises pour pouvoir ensuite en identifier les points de départ. A nouveau, le tracé du décours temporel de l'EEG critique est son principal outil d'investigation, et bien souvent, la plupart des cliniciens n'ont pas besoin de visualiser les cartographies de potentiel en surface pour s'en représenter la topographie.

L'observation EEG peut être complétée par d'autres types d'examens :

- une IRM de l'encéphale, qui est essentielle pour l'identification de lésions potentiellement responsables de l'épilepsie ;
- un PET intercritique avec traceurs du type [^{18}F] FluoroDéoxyGlucose (FDG) ou Flumazénil ;
- une acquisition SPECT intercritique ou critique.

Ces deux derniers examens peuvent révéler des modifications pathologiques du métabolisme et du débit sanguin qui peuvent apporter un complément précieux au diagnostic clinique.

Au terme d'une investigation complète, une résection chirurgicale du foyer épileptogène peut être envisagée (lobectomie complète ou partielle). Ici se pose le problème de la délimitation précise des aires candidates à l'exérèse. On comprendra très bien l'enjeu de cette étape : délimiter une zone anatomique permettant après résection d'obtenir une diminution satisfaisante du nombre de crises (ou abolition de celles-ci) tout en assurant un bon pronostic cognitif.

La décision chirurgicale peut parfois nécessiter des enregistrements EEG intracrâniens au moyen d'électrodes implantées et/ou de grilles d'électrodes sous-durales (ECoG). La première de ces techniques fait appel à la méthode de repérage stéréotaxique développée par Talairach à l'hôpital Sainte-Anne appelée stéréoEEG (SEEG) (Bancaud *et al.* 1965). Les nombreuses études SEEG ont en effet confirmé son caractère de fiabilité dans la délimitation d'une zone épileptogène, en mettant en évidence de nombreuses corrélations électrocliniques.

Le positionnement des électrodes à l'intérieur du crâne est effectué dans un repère lié physiquement à la tête du patient (cadre stéréotaxique). Celui-ci est visible à l'examen IRM et permet grâce à de puissants logiciels de visualisation, la détermination et la simulation de la trajectoire et de la position finale des tiges d'électrodes avant implantation. Cette étape

minimise les risques du geste chirurgical. Le positionnement des grilles sous-durales s'effectue en pratiquant une fenêtre ou des fentes dans l'os du crâne pour une mise en place directe sur le cortex.

Après implantation, le patient reste de nouveau en observation EEG-vidéo durant plusieurs jours pour une identification plus fine des structures impliquées dans la genèse de ses crises.

Il est clair que si les enregistrements intracrâniens apportent des informations précieuses sur la dynamique mais aussi sur l'origine des crises, ils restent cliniquement lourds et coûteux. On peut donc d'ores et déjà s'interroger sur les potentialités de la localisation des sources de l'EEG et de la MEG comme éventuel complément, voire remplaçant de ces techniques d'exploration invasives.

3.2 Les manifestations cliniques de l'épilepsie

Pour aborder les manifestations cliniques de l'épilepsie, il convient de distinguer deux états bien différents qui trouvent leur traduction dans l'observation EEG/MEG :

- l'état critique (ou ictal), où le malade *fait* une crise ;
- l'état ou *les* états intercritique(s) (ou inter-ictal), qui accompagnent le patient entre deux crises.

En effet, même si le patient ne manifeste pas de symptômes ou de troubles en dehors des crises, une surveillance de son activité EEG de surface permet néanmoins parfois d'identifier un certain nombre d'anomalies (tracé intercritique). Celles-ci sont caractérisées par des modifications morphologiques du tracé normal, qui répondent à la classification historique de Jasper, parmi lesquelles on trouve entre autres :

- des pointes dites *rapides*, d'amplitude au moins deux fois supérieure à celle du tracé de fond (Figure 1) ;
- des pointes-ondes & complexes pointes-ondes lents issus de l'association d'un pointe et d'une onde plus *lente* (au maximum 3Hz). Les électrophysiologistes considèrent la pointe comme l'élément localisateur déterminant, l'onde associée étant une manifestation physiologique étiquetée comme annexe, voire artefactuelle de la pointe (Figure 1).

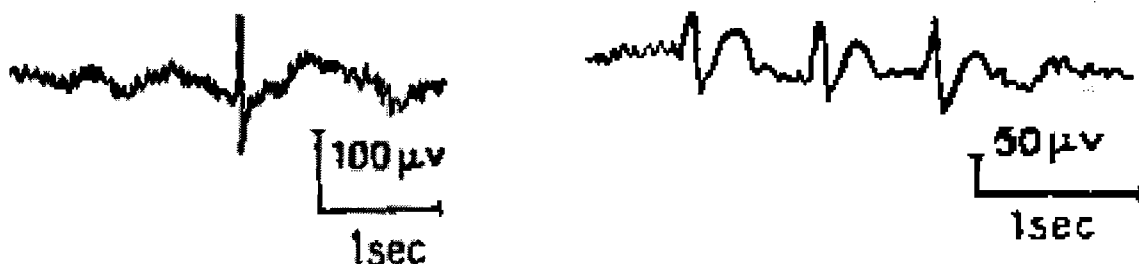


Figure 1 — A gauche, une pointe dite « rapide »
A droite, un complexe pointe-onde lent,
D'après (Husson 1957)

Il convient maintenant de distinguer deux grands types de manifestations du phénomène épileptique : *les crises généralisées* qui ont pour origine le cortex dans son ensemble et se traduisent par des relevés EEG/MEG synchronisés d'un capteur à l'autre sur l'ensemble du scalp ; et *les crises partielles* dont l'origine est focale ou multifocale. Ces dernières peuvent parfois se généraliser secondairement.

3.2.1 Les crises généralisées

Bien qu'il existe plusieurs types de crises généralisées, nous n'allons décrire que celle qui pourrait être considérée comme la plus classique : la crise généralisée tonico-clonique de type « Grand Mal ».

Elle est d'apparition brutale, souvent précédée par un cri, une chute ainsi qu'une perte de conscience totale. Elle peut durer de 5 à 10 minutes, et possède 3 phases caractéristiques :

- *Une phase tonique*, marquée par une contraction généralisée des muscles ;
- *Une phase clonique*, durant laquelle surviennent de nombreuses secousses musculaires, brusques, généralisées et synchrones.
- *Une phase résolutive*, correspondant à un état de coma profond.

Pendant la crise, l'EEG n'est pas interprétable ; les violentes secousses musculaires produisant de très nombreux artefacts masquant les signaux d'origine cérébrale. Il n'existe pas à notre connaissance de rapport concernant l'enregistrement en MEG d'une crise généralisée, mais le constat en serait identique.

Les origines d'une crise de type Grand Mal sont nombreuses (agression cérébrale aiguë de nature lésionnelle ou métabolique). En ce qui concerne l'épilepsie elle-même, elle peut correspondre à une épilepsie lésionnelle, en relation avec une lésion focale ou des lésions diffuses.

Il existe d'autres types de crises généralisées, aux manifestations parfois moins violentes mais sans doute tout autant invalidantes : les **absences du petit mal**. Elles consistent en de brèves suspensions de la conscience qui peuvent survenir plusieurs dizaines de fois par jour. Les relevés EEG cliniques montrent l'apparition de pointes-ondes très régulières à environ 3Hz, bilatérales et synchrones sur l'ensemble du scalp qui viennent se superposer par bouffées au tracé normal (Figure 2).



Figure 2 — Bouffées de pointes-ondes au cours d'une absence de petit-mal.
(d'après Husson 1957)

3.2.2 Les crises partielles

On distingue les *crises partielles simples* et les *crises partielles complexes* selon que la conscience est conservée ou altérée.

Dans le premier cas, la crise se produit par la perturbation d'un champ sensoriel ou moteur. Dans le cas de la crise motrice de Bravais-Jackson par exemple, la crise débute au niveau d'un muscle ou d'un groupe de muscles subissant une crise tonique puis clonique et suit une extension progressive et régulière, jusqu'à une éventuelle crise généralisée.

Les crises partielles élémentaires peuvent également posséder des manifestations sensorielles simples ou complexes de nature visuelle, auditive, voire vestibulaire. Ces illusions possèdent une valeur localisatrice propre, et ce même lorsqu'elle est suivie d'un autre type de crise partielle (motrice ou complexe), voire d'une crise généralisée. D'une manière assez générale, ces crises sont associées à des points de départ focaux en relation avec une lésion ou une tumeur dans les aires primaires sensori-motrices.

Les crises partielles complexes (autrefois abusivement qualifiées de « temporales ») sont d'après Gastaut, « *le produit de la mise en jeu des aires corticales associatives* ». Si le point de départ de la crise peut être éloigné du lobe temporal, la complexité des expériences pouvant être vécues par le patient en crise (sensations végétatives, phénomènes sensoriels, modification de la qualité du vécu, illusions) la met néanmoins en relation avec des structures temporales profondes (noyau amygdalien et circonvolution hippocampique). Ces dernières sont en interdépendance fonctionnelle avec d'une part, le cortex de l'insula et le néocortex (*i.e.* les circonvolutions externes) du lobe temporal, d'autre part avec les formations rhinencéphaliques (structures orbito-fontales) et le système limbique. Ces structures sont identifiées comme participant à l'élaboration des expériences affectives, la motivation, la mémoire. L'expérience psychomotrice inconsciente (qui peut survenir en se superposant à l'activité en cours, qui est alors menée de manière machinale et incontrôlée, comme la conduite d'une automobile), et le contenu illusionnel de ces crises, résonnent de l'implication possible de ces structures chez les patients présentant des crises d'épilepsie partielle complexe (Cambier *et al.* 1989).

Dans le cas des épilepsies partielles l'EEG intercritique peut être normal ou présenter des altérations telles que celles décrites plus haut. Ces dernières peuvent contribuer à la localisation d'une éventuelle lésion sous-jacente. Le tracé critique est généralement interprétable et moins sujet aux artefacts musculaires que celui des crises généralisées. On y observe l'apparition d'une activité rythmique focale, d'amplitude et de fréquence croissantes, parfois secondairement propagée à d'autres structures.

Nous aborderons, à la lumière d'une revue rapide de la physiopathologie des épilepsies, les motivations de l'étude de l'activité intercritique chez les patients atteints d'épilepsies partielles complexes.

4. L'épileptogénèse : d'un foyer vers un réseau ?

4.1 Le concept de foyer épileptogène

« Dans la mesure où il est possible de rapporter l'épilepsie à une cause, celle-ci produit ses effets par l'intermédiaire d'un foyer épileptogène » (Cambier *et al.* 1989).

La conception classique du foyer épileptogène le décrit comme une région du cortex dont les neurones sont le siège d'une activité électrique (mais aussi sans doute biochimique) anormale, transitoire ou permanente. Ces neurones sont situés au sein de tissus altérés mais non détruits. Les anomalies à l'origine de ces perturbations peuvent être morphologiquement identifiables (accident vasculaire cérébral, sclérose hippocampique, traumatisme crânien).

Modèles animaux

Divers procédés expérimentaux utilisés chez l'animal permettent de modifier de manière durable le comportement de neurones sains en leur conférant un caractère épileptique. Par exemple, l'excitation électrique locale et répétée de neurones corticaux peut induire une activité anormale qui persiste après l'excitation (« kindling », embrasement). Des phénomènes de génération de crise spontanée ou déclenchée par une stimulation très faible sont alors observés, semblables à ceux enregistrés en électrodes profondes chez les malades. L'aptitude à générer des décharges paroxystiques peut s'étendre à des neurones aux alentours de la région originale, mais aussi à distance, vers des neurones en connexion synaptiques avec le foyer initial. De telles stimulations dépolarisent de manière prolongée ces neurones et induisent des modifications physiologiques durables qui les rendent plus facilement excitable par la suite (dépolarisation partielle rémanente), (Racine *et al.* 1975).

L'application de substances chimiques peut également produire des foyers expérimentaux, temporaires ou permanents, en bloquant le fonctionnement des synapses inhibitrices (strychnine), en perturbant localement le métabolisme (pénicilline), ou en modifiant de manière permanente la structure des tissus (alumine) (Cambier *et al.* 1989).

Il est à noter que toutes les régions du cortex ne répondent pas favorablement à la création expérimentale d'un foyer. Les régions motrices (dites pré-centrales ou rolandiques) et les structures temporales profondes y sont particulièrement favorables, ce qui est en accord avec les pathologies observées en clinique.

A l'échelle neuronale

Les neurones impliqués dans une activité épileptique possèdent les caractéristiques suivantes :

- La capacité de générer une activité de décharge dite *paroxystique*, avec ou sans faible excitation extérieure, par l'hypersynchronisation de la population neuronale du foyer. Ces activités peuvent se traduire par des pointes à l'EEG, la MEG et l'ECOG.
- Ces décharges paroxystiques sont autosuffisantes, et surviennent de manière autonome, même après isolement du cortex épileptique de ses régions voisines et des structures sous-corticales. Contrairement aux concepts plus anciens qui faisaient nécessairement intervenir les structures enfouies tels que les noyaux gris centraux comme point de départ des crises, le cortex serait nécessaire et suffisant pour *fabriquer* une crise, même généralisée (par exemple en tirant profit des nombreux relais cortico-thalamiques pour propager la crise à l'ensemble du cortex) (Loiseau & Jallon, 1984)
- Une excitabilité anormale (déjà mentionnée plus haut) et facilitant l'apparition de la crise par de nombreux facteurs déclenchant bien connus en clinique.
- Une sensibilité accrue aux afférences sensorielles (exemple : la stimulation lumineuse intermittente du croisement des voitures sur une route, de nuit) et sous-corticales (la synchronisation des neurones corticaux est favorisée par les noyaux thalamiques, notamment pendant le sommeil).
- Une alternance d'effets excitateurs, mais aussi inhibiteurs comme pourrait le manifester la présence dans l'EEG/MEG d'ondes lentes à la suite de pointes plus rapides, comme des corrélats de potentiels inhibiteurs hyperpolarisants au sein du foyer.
- La possibilité d'induire des foyers secondaires à distance, souvent dans le cortex contra-latéral au foyer initial. Cette propriété a été confirmée par de nombreuses observations cliniques.

Nous résumerons cette discussion en mettant en évidence 2 facteurs dans la genèse de l'épilepsie (Loiseau & Jallon 1984) :

- Un facteur favorisant : l'altération d'un groupe limité de neurones donnant naissance à un foyer épileptogène à l'origine des crises ;
- Un facteur déclenchant : des influx excitateurs inhabituels ou la disparition d'influx inhibiteurs par des facteurs physiques, psychologiques et au final chimiques.

Il ne faut pas généraliser ces conceptions quelque peu schématiques autour d'un foyer seul et unique responsable d'une épilepsie, et surtout véritable pacemaker des activités intercritiques dont nous allons rechercher les sources. Nous allons voir de quelle manière un tel modèle peut être questionné, notamment pour les épilepsies partielles complexes qui nous intéressent ici.

4.2 Les limites du modèle de foyer : l'émergence d'un réseau

Le neurologue français Bancaud abandonne le terme de foyer au profit de *zone épileptogène*. Simple jeu d'appellations ? Pas si sûr :

« *La définition même d'une zone épileptogène est difficile à donner et ne saurait se confondre avec une perturbation lésionnelle qui en est pourtant le facteur causal, en tout cas déterminant, le médiateur essentiel étant sans doute biochimique* », (Bancaud 1976).

Suite à un grand nombre d'études SEEG, Bancaud relève certaines observations concernant la grande variabilité des zones épileptogènes (ZE) :

- La ZE est variable d'un malade à un autre présentant le même type de crises.
- Une ZE peut admettre **chez le même sujet**, et lors de crises différentes, **une topographie variable dans le temps**. Cette dilatation ou cette rétractation dans les limites d'une ZE répond sans doute à une fluctuation du seuil d'excitabilité des structures primitivement intéressées.
- Durant les décharges critiques, on ne peut pas mettre en évidence de propagation simple empruntant les voies de connexions préférentielles. Bancaud parlera plutôt de propagation d'une succession de décharges. De plus, il est possible que les effets extrasynaptiques de champs électriques (produits par les courants de conduction volumiques) expliquent l'étonnante synchronisation à distance de la décharge des neurones hyperexcitables.

A titre d'exemple Bancaud et ses collègues Buser et Talairach ont pu mettre en évidence en 1972 dans un grand nombre d'études la remarquable diversité des situations rencontrées en SEEG intercritique dans les structures limbiques des patients souffrant d'épilepsies partielles complexes.

En parallèle à ces observations, l'équipe de R. Racine montre que chez l'animal, le phénomène d'embrasement expérimental décrit plus haut (*kindling*) produit un foyer artificiel, qui très vite fait se propager une activité épileptique vers des structures appelées « secondaires » qui deviennent alors le siège, elles aussi, d'activité épileptique (Racine *et al.* 1975).

Plus récemment, et dans la lignée de l'école de Neurologie de Sainte Anne, P. Chauvel émet un certain nombre d'hypothèses concernant une nouvelle conception de la zone épileptogène qui le mèneront à parler de **réseau épileptique** (Chauvel *et al.* 1987).

Dans cette hypothèse, la ZE est associée à la notion de foyer initial possédant des voies de propagation pluridirectionnelle. La répétition excessive de décharges épileptiques faciliterait les connexions fonctionnelles à l'intérieur d'un système déjà anatomiquement câblé, comme dans le phénomène d'embrasement expérimental. En diminuant le seuil d'excitabilité de structures sollicitées à distance, certaines voies deviendraient alors des voies préférentielles de propagation.

La ZE perd alors son caractère focal et sera maintenant considérée comme **multistructurale** et munie de connexions internes hyperexcitables.

A la vue de ces observations, il est maintenant temps d'aborder les conséquences du concept de réseau épileptique sur la construction d'un modèle de sources de l'EEG et de la MEG pour la détection des aires véritablement impliquées dans l'épileptogénèse.

Nous aborderons cette discussion en trois points successifs :

- D'abord, nous terminerons notre description de l'électrophysiologie de l'épilepsie par quelques précisions concernant les phénomènes intercritiques, avec quelques implications sur la localisation de leurs générateurs ;
- Nous aborderons ensuite une revue des travaux précédents en localisation de sources de l'activité intercritique de l'épilepsie partielle en EEG et/ou en MEG ;
- Nous terminerons ce chapitre par quelques résultats récents menés au sein du laboratoire et à l'origine d'une collaboration avec les services d'Epileptologie et de Neuroradiologie de La Salpêtrière.

5. Phénomènes intercritiques et générateurs sous-jacents

5.1 Introduction

Nous allons nous situer dans le cas des épilepsies partielles complexes pour lesquelles la genèse des crises a souvent lieu dans les structures d'un des lobes temporaux. Ceci n'exclut pas, en accord avec les descriptions ci-dessus, de larges propagations à distance voire vers l'autre hémisphère.

Le tracé intercritique a parfois été considéré comme un possible candidat au remplacement des enregistrements SEEG chez certains patients. Cette idée repose sur le fait que pendant une manifestation épileptique intercritique, la zone épileptogène sous-jacente est supposée relativement localisée, comme si l'origine de ses paroxysmes était le foyer épileptogène responsable des crises qui agirait comme un pacemaker unique et stable dans le temps.

Cette idée comme nous l'avons vu plus haut représente sans doute dans bien des cas, une schématisation trop simple de la réalité. Cependant, avec l'émergence de méthodes de localisation des sources de l'EEG, et plus récemment de la MEG, cette idée a été reprise dans bon nombre de travaux, comme nous le verrons à la section 6.

5.2 Variabilité et extension spatio-temporelle des manifestations intercritiques

A la vue de l'afflux de publications rapportant la localisation de « générateurs intercritiques », et fortement inspiré par les travaux de l'école française de Sainte-Anne et des études récentes de Chauvel, l'équipe de G. Alarcon à Londres entreprend (sans hélas faire référence à ces derniers) une étude systématique et critique des manifestations en surface de l'activité intercritique et de la localisation de leur(s) générateur(s).

Leur travail part de deux considérations majeures :

- Bien que les techniques de reconstruction des sources de l'EEG existent depuis plus de 15 ans, aucune application clinique de routine n'a vraiment vu le jour depuis, et ce malgré de nombreuses publications optimistes.
- Les bases même de la neurophysiologie des schémas interictaux n'ont jamais vraiment été mises en correspondance avec l'activité de crise.

En complément des travaux déjà cités, Alarcon et ses collaborateurs proposent donc en 1994 une étude basée sur des explorations simultanées EEG et SEEG chez 12 patients atteints d'épilepsie partielle complexe sans lésion apparente (Alarcon *et al.* 1994, on pourra également se reporter avantageusement à Badier & Chauvel 1995)).

A la lumière de ces observations, il ressort une grande variabilité intra- et intersujet des distributions à la fois intracrâniennes et de surface des anomalies épileptiques intercritiques. Cinq types sont identifiés, souvent chez un même patient :

- 1°) des événements uniquement enregistrés en profondeur : très fréquents ;
- 2°) des événements synchrones en surface et en profondeur ;
- 3°) des événements faiblement décalés dans le temps (10-50ms), entre des électrodes profondes ou de surface ;
- 4°) des événements fortement décalés dans le temps ($> 50ms$) ;
- 5°) des événements enregistrés uniquement en surface ;

Dans la grande majorité des cas, les événements enregistrés en surface sont identifiés en profondeur ou à la surface du cortex ipsilatéral. Une différence majeure entre ces deux types d'événements cependant réside dans leur morphologie (i.e. le contenu spectral). En effet, alors qu'on trouve en profondeur des figures à variation rapide (telle que des pointes polyphasiques), les figures externes semblent bien plus « lentes », plus riches en pointes-ondes ou en ondes lentes.

Chez les patients dont un seul lieu de début de crise a été identifié, de nombreux événements intercritiques y ont été enregistrés en SEEG. Cependant, la SEEG révélait dans

tous les cas de nombreux événements intercritiques indépendants dans le cortex contralatéral à ce foyer. Chez moins de la moitié de ces patients, l'activité intercritique enregistrée en surface a pu être associée de manière indubitable à celle de profondeur émise par le foyer possible des crises. Dans les autres cas, elle pouvait être associée à d'autres activations en profondeur, et parfois toujours dans le cortex contralatéral au foyer du début de crise. Enfin, l'activité de début de crise se traduit par une apparition d'activité rythmique sur un petit nombre d'électrodes de profondeur, sans apparition simultanée en surface.

En conclusion, il semble qu'il n'y ait pas de lois d'interprétation fiables des enregistrements intercritiques de surface à la lumière de leurs manifestations en profondeur. En effet, si les enregistrements surfaciques trouvent bien sûr leurs corrélats en profondeur, leur origine semble très rarement et uniquement associée à l'activité intercritique du foyer d'initiation des crises. De plus les différences de contenu spectral, ainsi que les phénomènes de délai entre les activations en profondeur et les relevés en surface, plaident en faveur d'une propagation selon un réseau préférentiel pouvant intéresser plusieurs structures éloignées. En effet, les délais les plus faibles correspondent à des activités de surface sous forme de pointes-ondes, alors que les délais les plus élevés font correspondre des pointes en profondeur à des morphologies d'ondes lentes en surface. Cette observation qui fait le lien entre des paramètres spatiaux et temporels, plaide en faveur d'un véritable réseau possédant une dynamique spatio-temporelle qui lui est propre, déjà évoqué par Bancaud et Talairach.

Intéressons-nous davantage à ce dernier point car il est d'importance dans la recherche des sources que nous entreprendrons plus loin.

Certains phénomènes rapides en profondeur correspondent comme nous l'avons dit plus haut à des ondes plus lentes et retardées en surface. L'hypothèse sous-jacente est que les phénomènes initiateurs n'intéressent qu'une population limitée de neurones dont l'hypersynchronisme pathologique permet la création de pointes de forte amplitude, mais qui reste trop faible pour être visible au-dessus du niveau de bruit de fond en surface. Ce phénomène est d'autant mieux vérifié que cette initiation a lieu dans des structures profondes du lobe temporal (face mésiale). L'apparition plus tardive en surface d'ondes appauvries en fréquences élevées serait une conséquence de la propagation le long du réseau épileptique de l'influx initial, recrutant sur son passage des neurones de plus en plus nombreux, dans des structures parfois éloignées de plusieurs centimètres, et dont le synchronisme ne serait donc plus garanti. L'activité intercritique s'étend donc spatialement et temporellement, faisant ainsi apparaître des altérations EEG de forte amplitude mais de plus faible fréquence.

Comment dans ce cas expliquer la présence malgré tout de pics en surface ?

Il semble que la vitesse de conduction de certaines fibres nerveuses permettrait de synchroniser l'activité d'un nombre important d'aires néocorticales à des influx issus de la face mésiale temporale, voire via des relais thalamiques déjà évoqués plus haut. Cette propagation à grande vitesse avec faible perte de synchronisation se rencontre de manière privilégiée entre des zones à forte interconnexion fonctionnelle. Pour ne citer que le système limbique de l'amygdale et de l'hippocampe, fortement connectés entre eux (et de manière particulièrement bidirectionnelle chez les épileptiques (Buser *et al.* 1983)), leurs projections

vers de nombreuses structures néocorticales sont bien connues. Par exemple, de nombreuses projections de l'amygdale vers des structures aussi éloignées que le pôle du lobe temporal, le gyrus temporal supérieur et les faces mésiales et orbitales du lobe frontal ont été décrites en détail (Amral & Price 1984).

On comprendra aisément qu'à la vue de ces observations, le modèle de dipôle unique pourrait être sévèrement remis en question dans l'étude des phénomènes intercritiques avec la MEG et l'EEG.

Ces questions se trouvent prolongées par la prise en compte de paramètres de la biophysique des neurones. En effet, si un dipôle unique se devait d'expliquer à lui seul le phénomène intercritique de surface comme prenant naissance dans des structures profondes du lobe temporal, et à la vue des observations précédentes, il devrait posséder une amplitude de plusieurs centaines de $nA.m$ (typiquement $100-600 nA.m$) au paroxysme de l'activité. Ces résultats sont confirmés par d'autres études portant sur la génération de dipôles de courant artificiels intracrâniens (Cohen *et al* 1990)

Ces grandeurs sont incompatibles au sens strict avec la biophysique des macroassemblées de neurones au sein d'une région limitée du cortex (cf. Chapitre 1) qui met en jeu des ordres de grandeur de moment dipolaires bien plus faibles (de quelques unités à une dizaine de $nA.m$). Certains auteurs utilisent les valeurs de moment dipolaire comme des indices d'extension spatiale de la région corticale activée (voir par exemple Pantev *et al.* 1998).

Néanmoins, comment expliquer de manière satisfaisante avec une seule source la multiplicité des zones impliquées, souvent simultanément, dans la génération d'un événement intercritique ? On comprend donc maintenant la potentialité des modèles de sources distribuées dans un tel contexte.

Le suivi temporel de la propagation des manifestations intercritiques est d'une importance capitale. Le concept de *pointe*, générée au sein d'une région limitée, perd de son sens, et n'est plus l'unité explicative de l'activité interictale. Il faudrait lui préférer la dénomination de **décharge**, à l'instigation d'une ou de plusieurs régions et qui se propage le long de voies neuronales préférentielles. Une nouvelle perspective d'investigation consiste alors en l'identification d'une ou de plusieurs régions, participant au réseau épileptique en tant que meneuse(s) (« leader(s) ») et pourrait contribuer à une chirurgie plus sélective de l'épilepsie ((Alarcon *et al.* 1997), (Le van Quyen *et al.* 1998a), (Le van Quyen *et al.* 1998b)).

Nous terminerons cette analyse critique par deux remarques qui synthétisent bon nombre des observations précédentes.

- Le tracé intercritique de surface peut être généré par des zones qui ne sont pas directement impliquées dans la genèse de la crise, mais qui participent au réseau épileptique. Cependant, les pics peuvent être utiles à la localisation de la zone épileptogène. En effet, la fréquence des occurrences et leur persistance au cours des phases de sommeil et d'éveil sont des indices de pics générés près du foyer dans le cas d'épilepsies du système limbique (Lieb *et al.* 1981, confirmation par enregistrements intracorticaux).

- Comment appréhender l'étude des phénomènes intercritiques alors que leur comportement semble parfois assez éloigné des débuts de crise ? En effet, comment expliquer que l'initiation d'une crise se manifeste par une activité soutenue dans une zone limitée, souvent invisible en surface, puis se propageant à distance (voir par exemple Pacia & Ebersole 1997); alors que les activités intercritiques sont moins confinées, se propagent très vite vers de nombreuses zones souvent éloignées et n'offrent pratiquement aucune symptomatologie ?

Nous retiendrons ces deux questions d'importance qui à la fois nous interrogent sur l'objet même de nos observations (les manifestations intercritiques), mais aussi mettent en jeu les fortes potentialités de l'instrumentation MEG/EEG dans une meilleure compréhension des dynamiques sous-jacentes.

6. Etat des travaux récents en localisation des générateurs de l'activité intercritique des épilepsies partielles

6.1 Revue sélective des travaux précédents

Tout comme la Neuropsychologie cognitive, la recherche des générateurs des activités intercritiques de l'épilepsie a bénéficié d'un regain d'intérêt à l'apparition des instruments de magnétoencéphalographie.

La première approche formelle de la localisation de sources de l'EEG en épilepsie est décrite dans (Schneider 1972). Il s'agissait de localiser l'origine des pointes dans les épilepsies généralisées de type Petit Mal. L'étude, menée au moyen de la recherche d'un dipôle de courant unique ne révéla que la présence d'une source au centre de la tête. Ceci montra très vite les limites du modèle de dipôle unique lorsqu'il s'agit d'expliquer des signaux à topographie très étendue à la surface du scalp. Les études suivantes eurent pour objet les manifestations intercritiques des épilepsies partielles.

Les premières études MEG furent tributaires du faible nombre de capteurs disponibles à l'époque (typiquement de 1 à 37). Etant donné l'extension spatiale des phénomènes observés en surface, les enregistrements sont alors découpés en sessions successives après déplacement des capteurs afin, au final, d'assurer une couverture suffisante du scalp.

Cette technique d'enregistrement supposait le traitement de données non acquises simultanément et faisait intervenir un moyennage de manifestations intercritiques, jugées similaires. Des études en SEEG montrent qu'un effet, il est possible de mettre en évidence un

schéma (certes incomplet) de la propagation spatio-temporelle des décharges intercritiques à l'issue d'un moyennage.

Dans une première étude MEG, et bien conscients des limites de la méthode utilisée, Barth, Sutherling et Beatty, montrent qu'à l'issue du moyennage de 20 pointes, il est possible de mettre en évidence l'intervention de deux sources temporelles intervenant de manière croisée dans le temps dans l'émergence de l'événement intercritique (Barth *et al.* 1986).

Ebersole entreprend alors une nouvelle classification des épilepsies partielles en fonction de la nature des sources des activités intercritiques associées. A partir de nombreux enregistrements EEG et en utilisant le modèle « spatio-temporel » de source dipolaire, Ebersole parvient à mettre en évidence les caractères suivants (Scherg & Ebersole 1994), (Ebersole 1994) :

- une source dite radiale, associée à un foyer néocortical temporal latéral ;
- une source dite tangentielle, plus profonde et associée à la face basale / mésiale du lobe temporal.

Cette étude, qui reste une référence incontournable en la matière, est basée sur le moyennage de pointes intercritiques (entre 6 et 16) et met en évidence 3 types de dynamiques sous-jacentes :

- une initiation temporelle interne avec propagation vers la face latérale ;
- des activités latérales et mésiales synchrones ;
- une activation latérale seule.

L'équipe de Barth et Sutherling reprend plus tard ces observations et les confirme tout en les nuancant. Chez plusieurs sujets enregistrés en MEG, EEG et ECoG, des schémas intercritiques radiaux et tangentiels sont bien identifiés, mais souvent **chez le même sujet** (Nakasato *et al.* 1994). Ebersole avait déjà cité cette pluralité mais avait noté la prépondérance d'un des schémas dynamiques chez chacun des patients. De plus, ils confirment l'existence de phases de transition au cours desquelles, les sources responsables de pics observés semblent évoluer entre à la fois des structures internes et plus externes. Ces résultats semblent indiquer que les pics sont générés au sein de zones assez étendues qui incluent mais qui ne se limiteraient pas à la zone épileptogène, ce qui tend à renforcer le concept de zone irritative proposé par Lüders (Lüders & Awad, 1992).

Ces résultats ont été obtenus avec la technique du dipôle de courant équivalent, **après classification** de nombreux événements intercritiques par une méthode à base d'analyse en composantes principales de la matrice spatio-temporelle des pointes.

Enfin à nouveau dans (Nakasato *et al.* 1994), EEG et MEG fournissent des résultats jugés complémentaires (l'EEG est ici considéré comme moins performant, sauf lorsque la source est localisée dans les structures internes du lobe temporal). Il est à noter que l'EEG a été mesuré simultanément à l'ECoG. La MEG quant à elle a utilisé 7 magnétomètres en divers positionnements séquentiels du dewar. Cette acquisition non simultanée des trois modalités a donc nécessité une opération de moyennage après la classification évoquée plus haut.

Plus-récemment, Lantz *et al.* utilisèrent également une méthode de préclassification de pointes intercritiques basée sur une inspection visuelle de leur topographie et des

enregistrements ECoG simultanés. Après moyennage synchronisé sur les événements intracrâniens, une reconstruction de dipôle unique a été réalisée avec BESA (Lantz *et al.* 1996). Malgré des résultats semblant devoir faire intervenir des distributions de sources plus complexes qu'un simple dipôle fixe, les conclusions de l'article restent pourtant très optimistes.

Aujourd'hui, la mise à disposition d'instruments MEG possédant un nombre de capteurs toujours croissant suscite de nombreuses études de cas, toujours avec le souci de comparer les résultats de localisation de sources uniques en MEG, EEG et ECoG. Petit à petit, et à l'instar des premières études MEG de Neuropsychologie cognitive, on voit apparaître les limitations de l'exploitation du signal MEG pour la localisation de sources profondes ou radiales.

Citons par exemple (Mikuni *et al.* 1997) (mais on pourra aussi se référer à (Brockhaus *et al.* 1997)) qui rapporte 2 cas d'EPPR du lobe temporal externe ou médian. Dans le premier cas, les sources MEG sont reportées de manière fiable près d'une lésion suspecte. Dans l'autre cas cependant, les signaux MEG ne rapportent qu'une faible proportion des pics enregistrés en ECoG, (40 sur 217, dont 3 seulement pouvant être expliqués avec un modèle dipolaire présentant un ajustement aux données (*fit*) d'au minimum 80 %).

Ces résultats sont confirmés dans (Knowlton *et al.* 1997). Dans le cas d'un bilan IRM non formel (dans lequel aucune lésion ou atrophie ne sont décelables), les résultats de localisation en MEG sont considérés comme fiables (après confirmation par ECoG) et confortent le bilan EEG dans le cas d'épilepsie néocorticale. Cependant, les performances chutent à 50% de bon pronostique lorsque l'activité intercritique est supposée naître à la face mésiale du lobe temporal. Chez 2 patients particulièrement, des pics intracorticaux sont enregistrés alors que rien n'apparaît sur le tracé EEG et que le niveau de bruit reste élevé en MEG. Un moyennage MEG synchronisé sur l'ECoG a permis la localisation d'une source sur la face mésiale du lobe temporal.

La même année, et toujours à partir de modèles à dipôle unique (avec l'intervention d'un algorithme inspiré du recuit simulé), une étude propose d'explorer les améliorations pouvant être apportées par un modèle réaliste BEM de la tête des patients en comparaison avec le modèle sphérique (Roth *et al.* 1997).

Les résultats rapportent que le modèle BEM tend à produire des solutions 1) plus basses dans le volume cérébral, 2) plus mésiales, 3) avec des amplitudes plus fortes que celles issues du modèle sphérique. Au final, les différences de localisation issues de ces deux modèles varient entre 1.3 et 2.6cm et l'exploration ECoG a sensiblement confirmé les localisations BEM.

Plus récemment a paru le rapport des cas de 2 patients enregistrés en MEG (37 capteurs) et EEG simultanés (Ko *et al.* 1998). Un des patients a enduré une crise « sous » la MEG. Au fur et à mesure de la progression de la crise, la source EEG tendait à se rapprocher de la surface du cortex, à l'inverse de celle modélisée en MEG (*sic*). En moyenne, ces 2 sources étaient distantes de 4.9cm au cours de l'activité critique et de 2.1cm en intercritique.

Sans autre commentaire, signalons que l'enregistrement ECoG a montré quant à lui que l'activité interictale était simultanément distribuée entre les faces mésiales et latérales du lobe temporal. Les études les plus récentes font également état de traitement conjoint des signaux MEG et EEG dans un modèle de source dipolaire unique (Diekmann *et al.* 1998), mais les mêmes limitations inhérentes au modèle de source utilisé, et à sa faible adéquation au phénomène observé restent patentées.

Enfin, une approche hybride par l'algorithme spatio-temporel SPTF a été proposée dans (Schwartz 1997). Les performances des reconstructions des sources MEG ont été comparées, avec en général une bonne correspondance, aux enregistrements SEEG hormis dans les structures profondes du lobe temporal.

A la lecture de cette revue, on pourrait croire que seul le modèle (multi)dipolaire a été utilisé dans ce champ d'application. Il est vrai (à notre connaissance) que peu d'études à base de modèle de sources distribuées ont été publiées à ce jour.

Nous citerons des travaux d'un intérêt tout particulier utilisant l'algorithme de MFT (cf. Chapitre 1) et opérant un suivi temporel de l'activité intercritique, sans moyennage (Bamidis *et al.* 1995, Bamidis *et al.* 1996). Notons cependant que le volume de reconstruction était limité à des zones d'intérêt prédéfinies incluant les structures temporales internes (principalement l'amygdale et l'hippocampe) d'un hémisphère. Malgré cela, Bamidis et ses collaborateurs ont pu à nouveau mettre en évidence la grande variabilité chez le même sujet des événements intercritiques, tout en isolant certains motifs spatio-temporels de leur propagation.

Des résultats très similaires sont présentés avec la méthode LORETA dans (Lantz *et al.* 1997), où les auteurs décrivent des propagations de l'activité intercritique d'un hémisphère à l'autre (effet *miroir* déjà cité plus haut).

6.2 Discussion

A la lumière de ces notes et des paragraphes précédents, le modèle de source dipolaire unique est manifestement insuffisant pour décrire de manière satisfaisante le réseau épileptique sous-jacent (et notamment lorsque l'examen IRM reste muet sur la présence possible de lésions). Nous résumerons les points qui nous paraissent alors d'importance :

- les modèles de sources distribuées sont a priori mieux adaptés à la description d'un réseau épileptique que les modèles à dipôle unique ou à dipôles multiples ;
- les événements intercritiques présentent une grande variabilité intra- et intersujet qui doit en priorité écarter tout moyennage aveugle au profit de soit :
 - une classification spatiotemporelle des signaux,
 - l'exploitation d'enregistrements « bruts » ;

- la dynamique temporelle de l'événement doit être prise en compte dans l'estimation de ses générateurs : on ne peut se contenter d'une étude au paroxysme d'une pointe où l'activité s'est vraisemblablement propagée à distance de son lieu d'origine ;
- on tirera avantage à travailler au plus proche de l'anatomie du sujet, en contraignant les sources sur la surface corticale, voire en réalisant des modèles de tête à géométrie plus réaliste ;
- il faudra considérer l'étude des phénomènes intercritiques comme pouvant apporter une meilleure compréhension de l'extension du réseau épileptique et de sa dynamique temporelle, et non comme un outil de détection systématique du foyer épileptogène responsable des crises.

Nous allons donc décrire dans le paragraphe suivant, les travaux que nous avons initiés au laboratoire, et qu'il faudra considérer comme préliminaires à des études à plus grande échelle pour une véritable évaluation et un meilleur développement des méthodes proposées.

7. Etude d'un cas d'épilepsie partielle complexe

7.1 Patient étudié

Le patient sélectionné souffre d'une épilepsie partielle complexe du lobe temporal gauche. La combinaison de plusieurs antiépileptiques s'avérant un traitement devenu inefficace, son hospitalisation pour une observation EEG vidéo a été envisagée.

Le bilan de l'examen IRM est normal, le PET intercritique ne révèle aucune caractéristique métabolique particulière.

A l'issue de l'interrogatoire avec le Neurologue, le patient révèle que les crises manifestent leur arrivée principalement par des hallucinations auditives complexes associées à une perturbation de la perception de la réalité, suivies d'une rupture partielle de contact. Le tracé EEG critique révèle l'apparition d'une activité rythmique sur quelques électrodes temporales gauches avec augmentation progressive d'amplitude et propagation sur la plupart du scalp

A l'examen des tracés intercritiques, il apparaît des pointes sur les électrodes qui voient naître les altérations de régime critique. A l'examen visuel, la topographie des pointes est répétitive et reste confinée à la région temporale gauche (Figure 3).

L'examen clinique complété de l'EEG conclut à une épilepsie partielle complexe du lobe temporal gauche et à foyer néocortical. Le patient est néanmoins candidat à une implantation SEEG pour une possible opération chirurgicale.

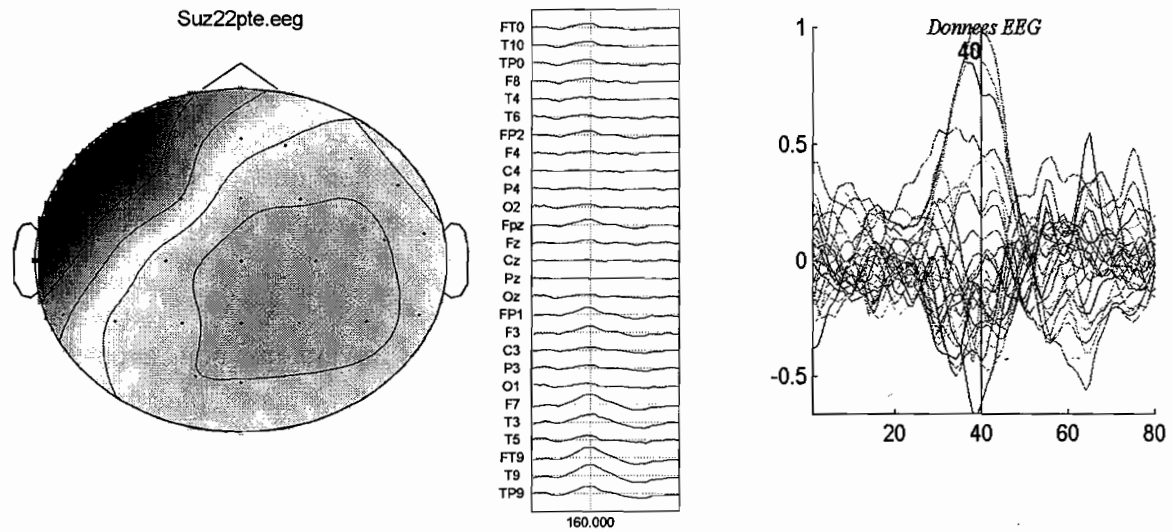


Figure 3 — à gauche, topographie EEG typique du tracé intercritique à son paroxysme ; à droite, la superposition des potentiels enregistrés sur les 27 électrodes autour du paroxysme.

7.2 Repérage anatomique — Recalage IRM/EEG

Le patient a subi un examen IRM anatomique sur lequel il a été possible de repérer la position des 28 électrodes (27 + 1 référence) du montage utilisé. Les électrodes ont été collées sur la tête du patient pour une bonne tenue durant l'observation EEG vidéo. Sur chacune des électrodes, une pastille de vitamine A a été fixée pour permettre un repérage ultérieur de leur position sur les images IRM. L'examen IRM est constitué de 124 coupes axiales (256x256, FOV 240mm) (voir Figure 4).

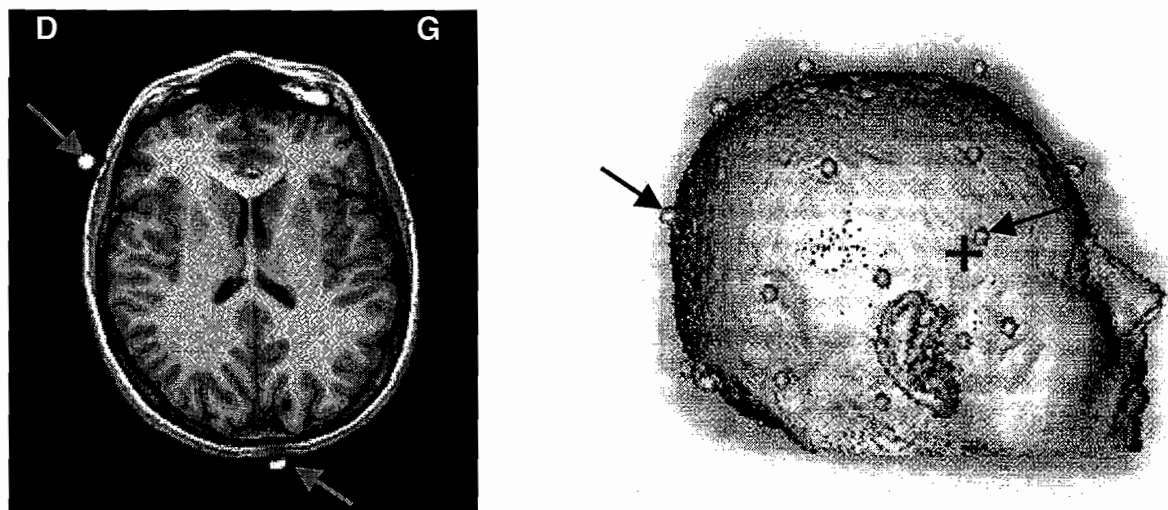


Figure 4 — Localisation des électrodes dans le repère anatomique

- Coupe IRM axiale où l'on peut voir 2 marqueurs d'électrodes (flèches) (à gauche)
- Représentation volumique de l'examen IRM (à droite)

Cette technique de repérage, qui ne nécessite aucun recalage possède certes une bonne précision, mais nécessite une préparation lourde du montage EEG. Notre laboratoire utilise aujourd'hui une sonde de numérisation 3D magnétique (Isotrack3D, Polhemus) qui repère les positions des électrodes et effectue un balayage continu de la tête. Le recalage entre le nuage de points issu du balayage et la surface du scalp identifiée en IRM permet un recalage satisfaisant entre le repère EEG et l'anatomie du patient.

7.3 Données EEG

L'EEG est enregistré sur 27 électrodes en référence à CPZ (convention du système international 10/20), et échantillonné à une cadence de $4ms$. Les électrodes sont réparties uniformément à la surface de tête. Les données EEG sont des extraits choisis des séances d'enregistrement continu de l'EEG vidéo. Une quinzaine de pointes présentant de grandes similarités à l'examen visuel classique de l'EEG ont été sélectionnées pour la reconstruction des sources associées. Deux jeux de données sont alors créés :

- Une moyenne des pointes centrée temporellement autour du pic de plus forte amplitude : les manifestations intercritiques sont alors considérées comme suffisamment semblables pour être assimilées à des potentiels évoqués. Les potentiels correspondants présentent alors une topographie très stable dans le temps sur plus de $100ms$ (voir Figure 5).
- Une concaténation de manifestations intercritiques spontanées, filtrées à 15Hz : dans ce cas, la reconstruction des sources sera effectuée individuellement sur chaque pointe. Nous pourrions alors étudier la stabilité ou la variabilité des motifs spatio-temporels sous-jacents (Figure 6).

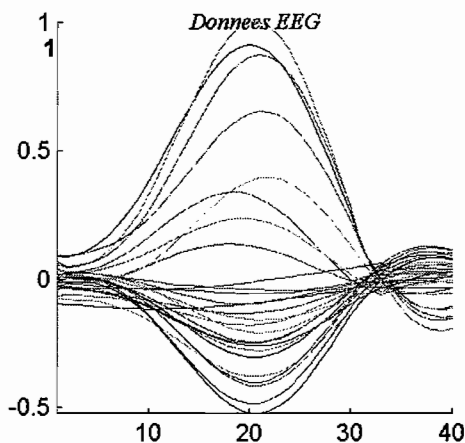


Figure 5 — Décours temporel de l'EEG intercritique moyenné autour de son paroxysme.

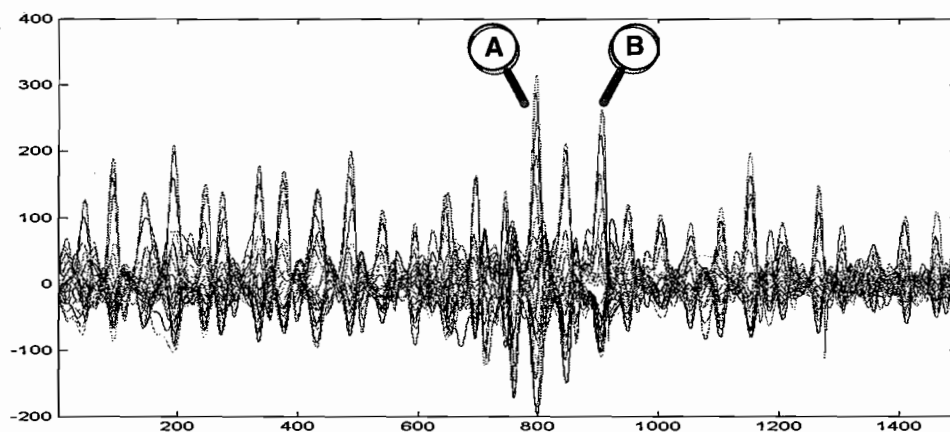


Figure 6 — Concaténation d'événements intercritiques spontanés.
 Notez bien les variations d'amplitudes et de morphologie.
 (voir aussi Figure 7)

Il est à noter une grande variabilité dans la distribution des amplitudes maximales de ces événements. De plus, un examen plus attentif de chacun d'entre eux révèle que bien que les électrodes présentant les meilleurs RSB soient toujours les mêmes (i.e. temporo-frontales gauches), l'électrode portant le maximum de signal n'est pas toujours identique d'un événement à l'autre. De plus, on peut mettre en évidence des variations de dynamique dans les topographies correspondantes : évolutions *douces* antéro-postérieures ou postéro-antérieures au cours de la pointe (voir illustration Figure 7).

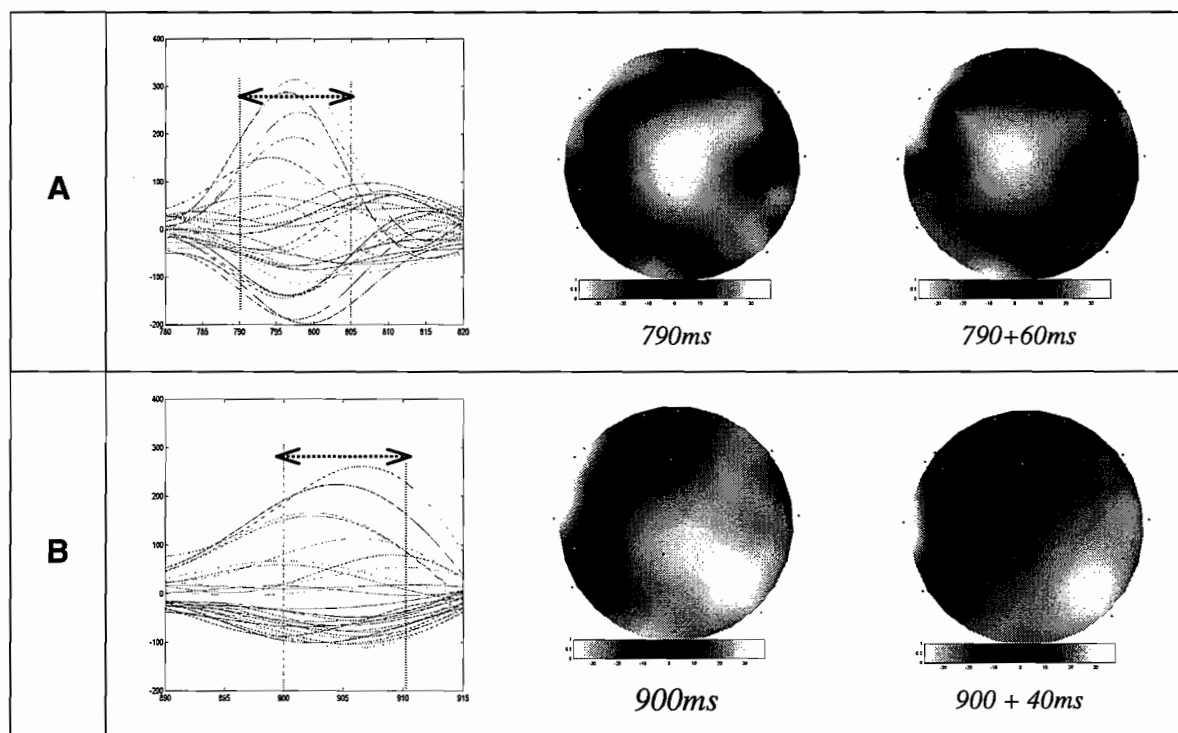


Figure 7 — Une illustration des variabilités interévénementielles. Exemples A et B

A — Bonne stabilité de la topographie EEG de surface. On note cependant la disparition d'une composante vraisemblablement frontale : 60ms après le repère 790, se produit un léger basculement vers l'arrière du spot d'intensité maximale.

B — Ici le basculement est franchement plus temporel et plus rapide qu'en A. Il est d'ailleurs bien visible sur le tracé original, mais à une échelle non conventionnelle en EEG clinique (cf. Alarcon et al. 1994)

*Note : Les échelles de couleur sont normalisées à chaque instant.
Topographie en référence moyenne des potentiels.*

7.4 Localisation des sources de l'activité intercritique avec BESA

Ce travail a été réalisé en étroite collaboration avec le Dr Sophie Taillibert

7.4.1 Méthode

Nous avons adopté la stratégie proposée par Ebersole et décrite dans (Scherg & Ebersole 1994, Ebersole 1994). Il s'agit de travailler dans un premier temps au voisinage immédiat du pic, à partir d'un modèle de source dite régionale (i.e. un trièdre de 3 dipôles avec contrainte d'orthogonalité). Ce modèle de source, dont la position est fixe au cours du temps, permet néanmoins d'identifier de légères variations en orientation du dipôle équivalent dont les projections orthogonales sont les dipôles du trièdre. Ceci constitue un indice soit :

- d'un déplacement à petite échelle le long d'une circonvolution de l'aire principale active
- de l'intervention à plus grande distance d'une deuxième source. Ce cas de figure peut être conforté par la surveillance du critère d'ajustement aux données (*goodness of fit*) et de l'évolution des cartographies EEG sur le scalp.

Nous avons procédé par étapes successives. Dans un premier temps, une source régionale est choisie comme modèle et est ajustée aux données (Critères de « fit » choisis : Séparation 30%, Variance 30%, RV 40% — voir Chapitre 4) sur un intervalle de $\pm 50ms$ autour du paroxysme de la pointe. Si aucune variation d'orientation significative du dipôle équivalent n'apparaît dans la course temporelle des dipôles du trièdre, un ajustement de ce paramètre est alors estimé en gardant la position du dipôle fixe.

Si le modèle de dipôle unique n'est pas satisfaisant du point de vue de la variance résiduelle et /ou de la topographie de l'EEG, nous ajouterons alors une source supplémentaire.

Cette stratégie a été appliquée aux deux jeux de données EEG précédents. La position des électrodes est intégrée dans un modèle de tête ellipsoïdal qui est ensuite déformé en une sphère à 3 couches en tant que solution du problème direct. Après estimation d'un modèle de source, les positions des dipôles correspondants sont à nouveau exprimées dans le repère lié à

l'ellipsoïde (i.e. plus proche du repère anatomique). Au final, les sources seront visualisées directement sur l'anatomie du patient par recalage avec l'examen IRM grâce au logiciel MRIVIEWER (CTF Inc., Vancouver, Canada).

7.4.2 Résultats

Pointes moyennées

Un modèle à dipôle unique a été ajusté à l'EEG moyenné avec un très bon caractère d'explication : moins de 5% de variance résiduelle.

Le dipôle projeté sur l'anatomie du patient est visible Figure 8, et se situe sur la terminaison antérieure du gyrus temporal supérieur.

Une source supplémentaire n'apporte aucune contribution significative aux potentiels.



Figure 8 — Modèle de source estimé avec BESA : pointes moyennées.

Activité spontanée

La Figure 9 rassemble les modèles dipolaires associés aux 7 pointes sélectionnées. Les coupes IRM choisies correspondent au barycentre de leurs positions.

Chaque pointe peut être expliquée de manière satisfaisante avec une seule source au sens du critère de variance résiduelle minimale ($< 5\%$). Les sources ont toutes un positionnement antéro-postérieur et une altitude très similaires à celles du dipôle ajusté aux pointes moyennées. Néanmoins, il est à noter une dispersion assez importante quant à leur profondeur (certaines étant localisées dans l'insula), ainsi que des variations temporelles de leur orientation.

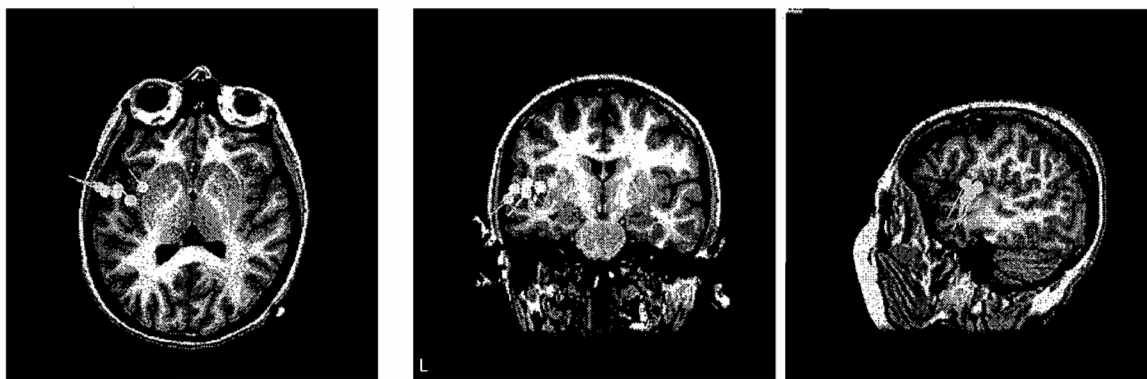


Figure 9 —Modèle de source estimé avec BESA : 7 pointes spontanées ; 1 source.

Nous avons alors ajouté une source supplémentaire au modèle précédent et appliqué la même stratégie d'ajustement des paramètres. Les résultats correspondants sont résumés Figure 10.



Figure 10. —Modèle de source estimé avec BESA : 7 pointes spontanées ; 2 sources.

Une des deux sources reste confinée à la position correspondant au modèle monopolaire (cercle blanc sur la figure). La deuxième source quant à elle subit une dispersion selon la pointe considérée dont l'interprétation semble pour le moins spéculative (c.f. sources à l'extérieur de la tête ou dans l'hémisphère droit).

7.4.3 Discussion

L'estimation dipolaire de BESA fournit un modèle de source unique très correct au sens du critère de variance résiduelle minimale (VR) aux alentours du paroxysme de la pointe moyennée. Un dipôle supplémentaire ne fait que très légèrement baisser la VR mais ne présente pas de variations d'amplitude significative.

Concernant l'examen individuel des pointes, les modèles de dipôle unique sont également localisés à la terminaison antérieure du gyrus temporal supérieur (GTS). Néanmoins, il existe une grande variabilité sur leur profondeur pouvant même atteindre l'insula. La recherche d'un dipôle complémentaire ne fait que confirmer cette variabilité importante : alors que la source originale reste confinée à la zone précédente, le dipôle

compagnon présente une variabilité de localisation encore plus importante qui rend son interprétation confuse.

Ainsi, les modèles à dipôle unique semblent impliquer en moyenne le GTS dans l'activité intercritique du patient (ce qui est compatible avec ses auras auditives, bien que les aires auditives primaires soient postérieures à la zone suspecte ici), mais explique mal la variabilité notée dans le tracé EEG de surface.

Nous faisons alors l'hypothèse que cette localisation, bien que satisfaisante au sens du VR, est une solution hybride illustrant une activation distribuée et simultanée pouvant impliquer des structures plus internes (voir la distribution des sources relatives aux 7 pointes). Si BESA ne parvient pas à distinguer de manière satisfaisante ces diverses activations, cela pourrait signifier qu'elles peuvent être assez proches et synchrones (ou en tout cas simultanées) (Ebersole 1994).

Nous allons donc maintenant nous intéresser à l'ajustement d'un modèle de sources distribuées à la surface du cortex par la méthode ST-MAP.

7.5 Estimation spatio-temporelle de sources distribuées — Méthode ST-MAP

7.5.1 Résolution du problème direct

Nous avons choisi d'utiliser les informations anatomiques disponibles pour construire un modèle réaliste de la tête du patient. Les images de l'examen IRM ont été segmentées afin d'isoler la surface corticale, l'os et le scalp³³ :

- La surface corticale est représentée par l'interface matière grise / matière blanche et présentera de ce fait un aspect *érodé* avec ouverture des sillons corticaux (Figure 11).

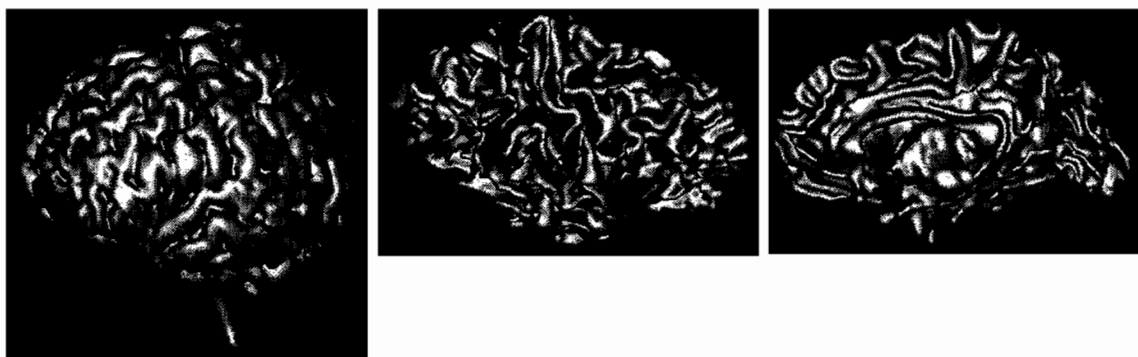


Figure 11 — Segmentation de la surface corticale (à gauche) ; Vue extérieure de l'interface gris/blanc (au centre) ; vue intérieure (à droite).

- L'os est interpolé entre la surface corticale et la peau qui apparaissent clairement sur les images IRM. La surface intérieure (resp. extérieure) est obtenue par dilatation (resp. érosion) de ces 2 surfaces.

Ces surfaces sont ensuite maillées par triangularisation et le problème direct est alors résolu par la méthode BEM avec interpolation linéaire des potentiels (Figure 12) (de Munck 1988).

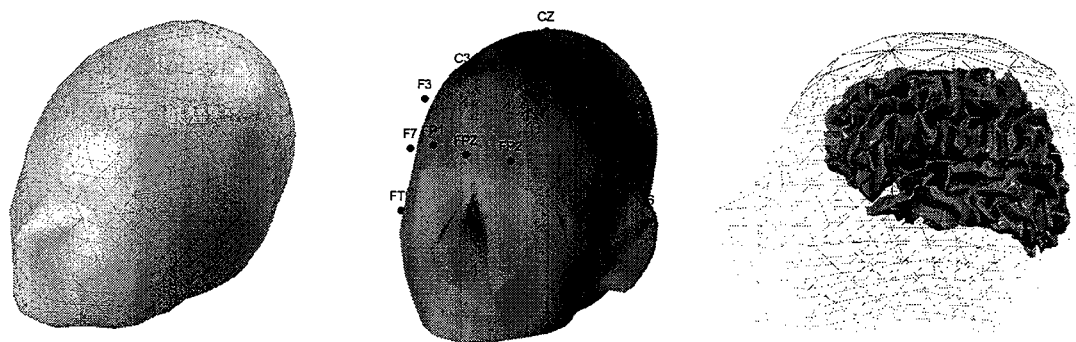


Figure 12 — Modèle numérique de la tête du patient

- *A gauche, la surface maillée du scalp (1072 triangles) ;*
- *Au centre, la représentation des électrodes sur le maillage ;*
- *A droite, la surface corticale maillée (9606 sommets, 19210 triangles) ;*

7.5.2 Méthode

La méthode utilisée est celle présentée dans le chapitre précédent. Il s'agit d'une approche multi-résolution, partant d'un modèle de sources distribuées avec focalisation successive sur des zones multiples d'activation. Nous substituerons dans un proche avenir à cette approche, dont nous avons fait la critique au chapitre 5, une technique en cours de mise au point basée sur une stratégie multi-résolution à densité de sources croissante. Cette dernière sera, nous le pensons, mieux adaptée à des descriptions fines du cortex telle que celle dont nous disposons ici.

La stratégie utilisée ici consistait à opérer à partir de sources sélectionnées sur l'hémisphère gauche, une diminution progressive de l'espace de recherche jusqu'à convergence de l'algorithme (voir Chapitre 5 pour une description détaillée). Alors que l'hémisphère dans son ensemble est décrit par plus de 9600 points, ce qui est encore trop important dans l'implantation pratique de nos méthodes (mémoire insuffisante, lenteur d'exécution), nous avons d'abord opéré une sélection initiale de 500 sources. Ce nombre de sources avait donné de bonnes performances dans l'expérience de la tête fantôme.

Nous avons décidé de ne pas choisir arbitrairement ces sources dans des zones qui nous auraient semblé a priori actives au cours de l'activité intercritique. De par la possible multiplicité des aires impliquées, nous avons choisi un critère de présélection très simple. Il consiste en la sélection des lead-fields des sources potentielles de l'hémisphère gauche qui

³³ Ce travail a été réalisé par Jean-François Mangin au Service Hospitalier Frédéric Joliot – CEA, Orsay.

présentent en moyenne au cours du temps, les plus grandes projections sur les données intercritiques. Ce critère est estimé 50ms de part et d'autre du paroxysme du pic. Il tient compte à la fois de la topographie des potentiels relevés et de la dynamique temporelle des ces derniers. Plus formellement on peut écrire en accord avec les notations déjà utilisées :

$$\forall j \in [1, 500], \xi(j) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |V(:, n) \bullet G(:, j)| \quad (1)$$

où N est le nombre d'échantillons temporels considérés (ici typiquement 25) ; V est la matrice spatio-temporelle des données intercritiques, G la matrice de gain associée à l'hémisphère gauche, $\bullet$ est un produit scalaire. Les 500 plus grandes valeurs de $\xi(j)$ permettent alors la sélection des sources de l'espace de recherche initial.

7.5.3 Résultats

Dans tous les cas, les sources initiales ont été spontanément sélectionnées par cette méthode dans les pôles temporal antérieur et frontal.

Pointes moyennées

Les résultats obtenus sur le fichier de pointes moyennées sont résumés Figure 13 :

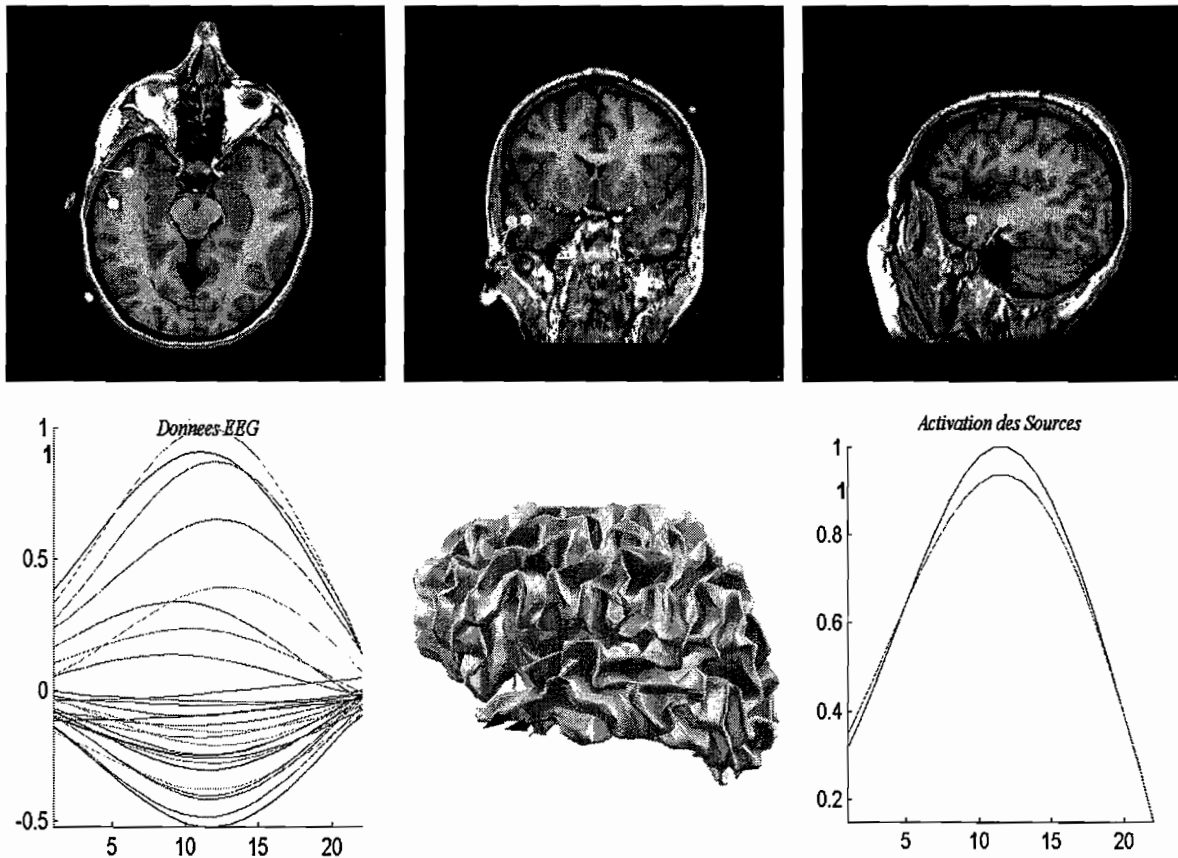


Figure 13 — Estimation ST-MAP des sources des pointes moyennées

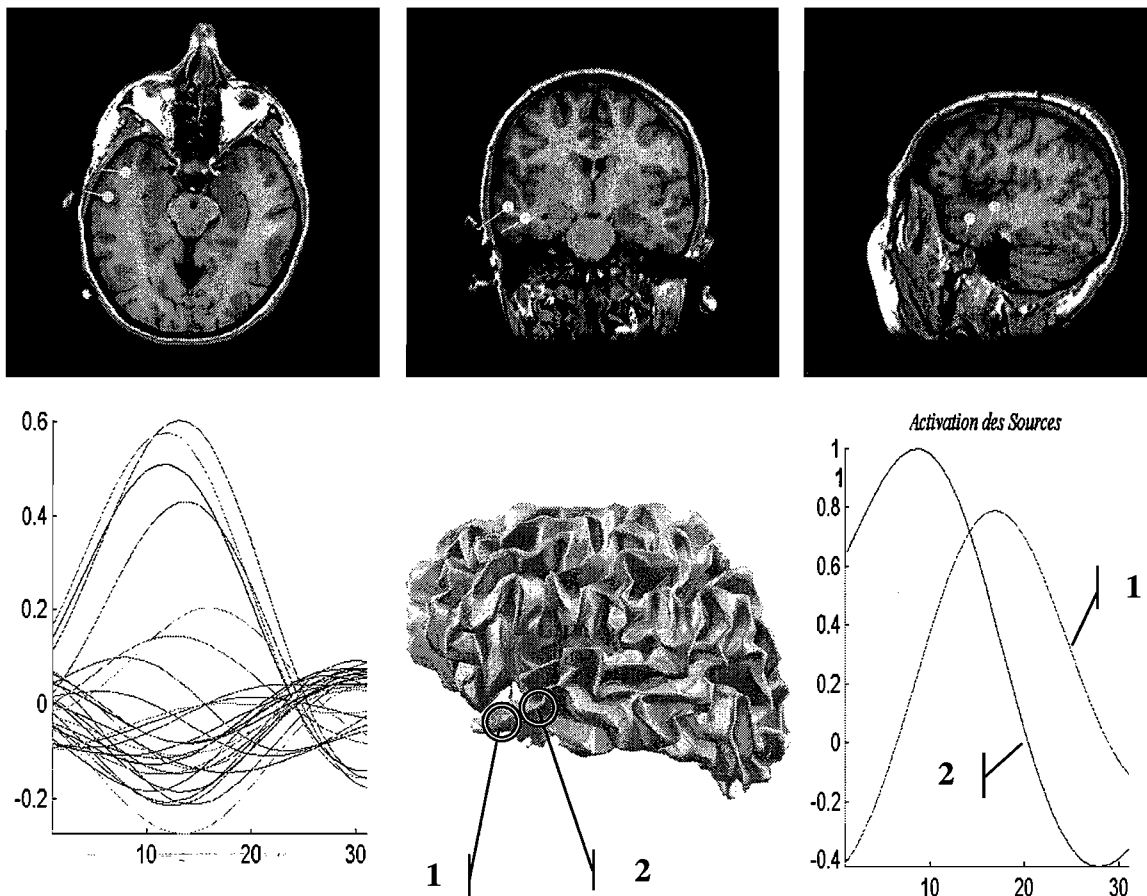
Le modèle propose deux zones néocorticales dont les activations sont pratiquement synchrones. La source antérieure est à l'extrémité du gyrus temporal médian, dans une aire généralement associée au système paralimbique (Broadman 38), et la deuxième sur un des murs du sillon temporal inférieur (généralement assimilée à une zone visuelle associative).

Ce modèle satisfait le critère de VR ($<10\%$) avec une très bonne stabilité (50ms de part et d'autre du pic). Néanmoins, le déphasage entre certaines des électrodes (visible sur la figure ci-dessus) ne trouve pas de traduction en ce qui concerne les sources. Notre hypothèse est que la variabilité intrinsèque aux phénomènes intercritiques est telle que l'étude des potentiels moyennés ne permet pas d'identifier une dynamique stable. Cependant, il est vraisemblable que ces données permettent de mettre en évidence des structures qui sont en moyenne sollicitées au sein du réseau épileptique.

Activités spontanées

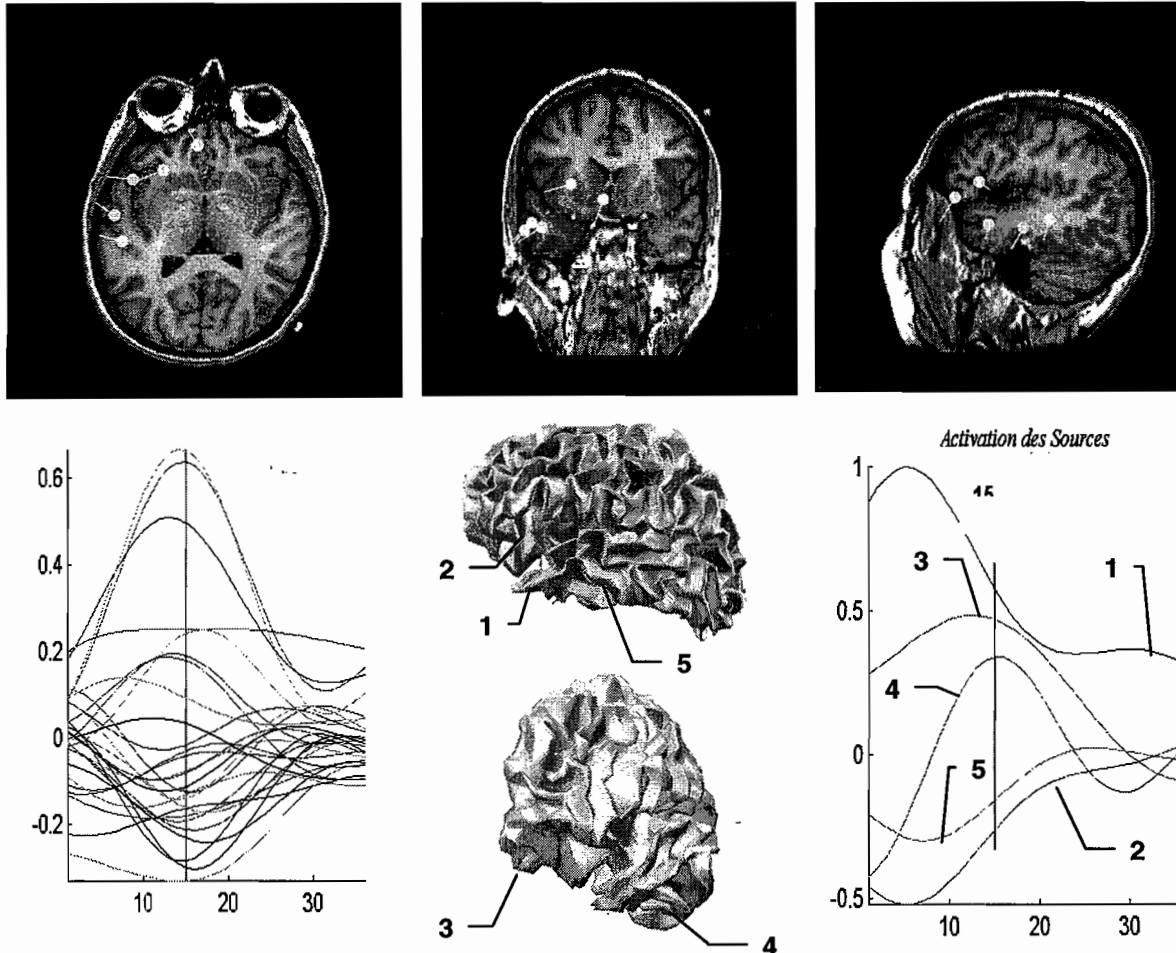
Nous avons été frappés, tout comme lors de l'analyse des topographies des potentiels de surface, par la grande variabilité des modèles de sources estimés pour chacune des pointes. Nous n'allons pas en faire une présentation exhaustive, mais simplement proposer deux cas bien distincts :

Cas N°1 — 2 zones identifiées, très similaires aux résultats issus des pointes moyennées. Cependant, il est noter un déphasage en quadrature entre la zone postérieure (2) et la zone



antérieure (1) mais qui ne permet pas de conclure clairement à l'avance de (2) par rapport à (1) : (1) et (2) ont des amplitudes comparables mais opposées.

Cas N°2 — Ce cas fait intervenir un nombre plus important d'aires dans le modèle d'activation. On identifie les deux aires déjà citées plus haut, mais aussi le cortex préfrontal latéral et fronto-orbitaire



Ici, encore plus que dans le cas précédent, l'identification d'un historique de la création du pic n'est pas évident au simple examen visuel des courses temporelles. On retiendra plutôt des activations multiples et simultanées, faisant apparaître des dynamiques variées ((1) et (4), plus *rapides* / (3), (5), (2), plus *lentes*).

Ce cas est celui où nous avons rencontré le plus de sources impliquées dans la genèse de la pointe. Les autres modèles estimés, bien que ne présentant pas de motif de propagation ou de dynamique clairs, semblent indiquer une redondance dans les aires sollicitées. Ce dernier point est illustré Figure 14. Cette figure rassemble toutes les structures qui ont été impliquées dans la genèse des pointes. Les images IRM ne sont qu'indicatives car la visualisation par coupe ne donne pas une illustration satisfaisante de zones éloignées. On remarquera cependant 3 structures particulières (mises en évidence par des cercles Figure 14):

- le pôle antérieur du lobe temporal et plus particulièrement le sillon à proximité du gyrus temporal inférieur qui est toujours *activé* dans les pointes étudiées ;
- de nombreuses zones du néocortex temporal antéro-postérieur ;

- le cortex frontal orbitaire et latéral.

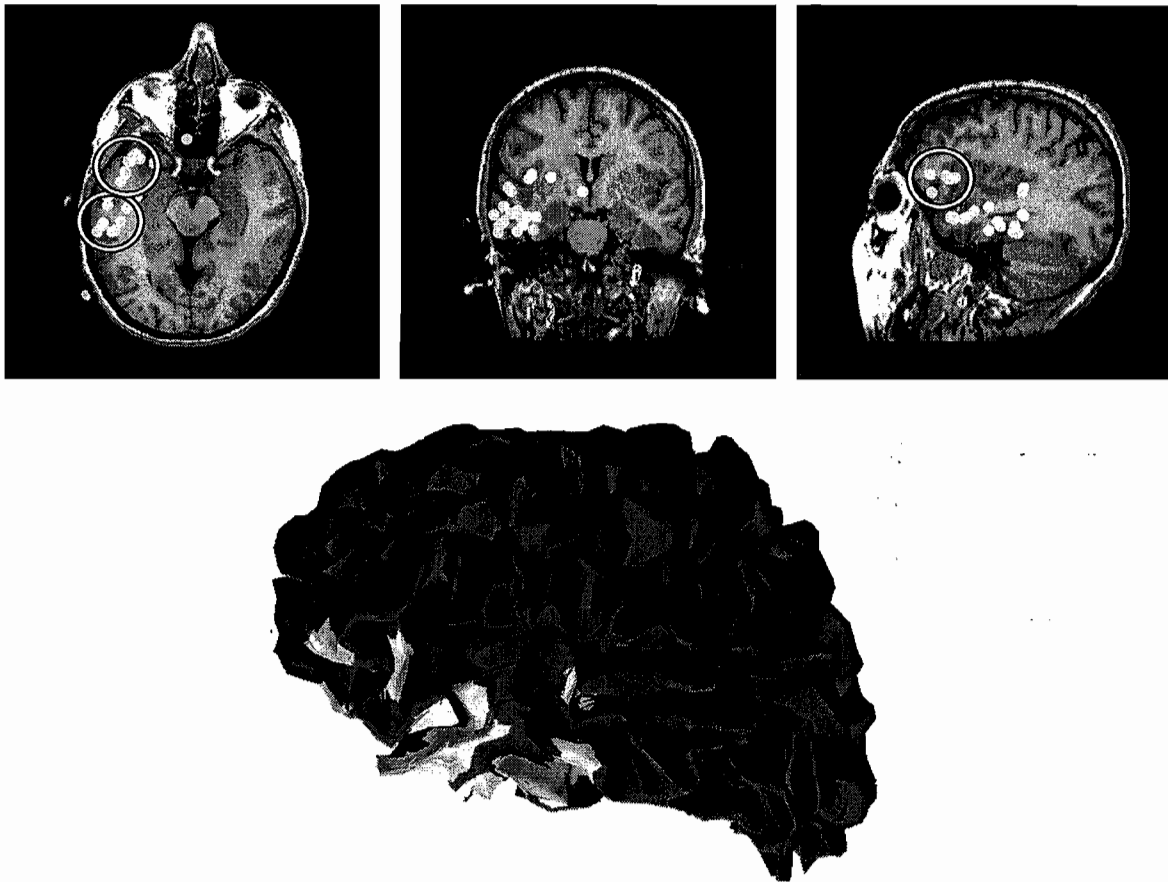


Figure 14 — Une illustration des structures impliquées dans la genèse de l'activité intercritique ; estimation ST-MAP (en clair sur le cortex).

7.5.4 Discussion

Les estimations ST-MAP proposent des modèles de sources qui semblent indiquer l'implication de multiples aires dans la genèse de l'activité intercritique chez ce patient. L'étude de pointes individuelles fait ressortir au final 3 structures qui du point de vue fonctionnel sont fortement interconnectées et souvent citées dans les études utilisant des électrodes implantées (voir le début de ce chapitre). L'étude des pointes moyennées fait apparaître deux des structures qui sont ensuite toujours sollicitées (avec quelques variations) dans chacune des activités spontanées.

Si le marquage anatomique semble stable à l'issue de cette étude, nous n'avons cependant pas pu mettre en évidence une quelconque dynamique de propagation de l'activité épileptique reproductible d'une pointe à une autre.

7.6 Discussion générale et perspectives

Au cours de cette étude préliminaire nous avons tenté de mieux connaître les processus physiologiques relatifs aux activités intercritiques des EPPR afin de mieux cerner les potentialités et les limites des méthodes de reconstruction de sources de l'EEG (et conséquemment de la MEG).

A la lecture de travaux encore trop peu nombreux (cf. Chauvel et Alarcon), il apparaît que les activités intercritiques présentent souvent une importante variabilité chez le même sujet. Cette variabilité se situe également au niveau des structures anatomiques impliquées qui participent à un réseau épileptique contenant, entre autres, la zone épileptogène.

Les potentialités fortes de la MEG et de l'EEG dans le suivi temporel des phénomènes électrophysiologiques visibles à la surface du scalp en font des outils privilégiés pour l'étude des dynamiques et des réseaux impliqués dans les anomalies d'origine épileptique.

Si notre étude ne peut prétendre à une grande valeur de signification (1 seul sujet, peu de pointes), elle nous a cependant permis de mieux cerner la problématique électrophysiologique sous-jacente ainsi que les domaines d'investigations à venir dans le développement et la mise au point des méthodes dédiées à ce champ d'application (dont pourront sans aucun doute profiter les études de PE cognitifs).

Nous voudrions résumer en quelques points les questions qui nous paraissent d'une importance particulière.

7.6.1 Quels signaux utiliser ?

Ici se pose la question du prétraitement et de la sélection des anomalies intercritiques. La plupart des études font référence à une sélection visuelle par un expert, ou par des traitements préliminaires basés sur une analyse en composantes principales du signal. Ce problème est crucial car il aborde les questions de

- sélection d'anomalies intercritiques similaires pour une étude statistique a posteriori ;
- d'amélioration du SNR par moyennage d'événements de même nature.

Nous aborderons ce point plus en détail dans la conclusion générale de ce manuscrit et notamment comment : i) trouver des techniques de filtrage mieux adaptées aux paroxysmes intercritiques que les filtrages à base d'analyse de Fourier ; ii) identifier des bases appropriées pour une décomposition spatio-temporelle adaptée au signal.

7.6.2 Bilan sur les approches d'estimation des sources des anomalies intercritiques

L'importante variabilité des signaux intercritiques se trouve à nouveau confirmée dans notre étude. Dans bon nombre de cas, il est très probable que les générateurs sont distribués dans le temps et l'espace entre de nombreuses structures anatomiques. Nous pensons que les

modèles de sources distribuées peuvent être mieux adaptés que les modèles (multi)dipolaires à condition que l'exploitation des informations anatomiques et fonctionnelles soient fortement prises en compte.

A l'issue de cette étude, il est bien difficile de choisir son camp entre les modèles proposés par BESA et ceux de ST-MAP. Ils sont à nos yeux tout autant valides tant qu'il n'y a pas de confirmation par exploration SEEG et de bilan post-opératoire. Les modèles ST-MAP concernent néanmoins des aires connues pour leur grande connexion anatomo-fonctionnelle et leur implication dans les épilepsies partielles. Les modèles de BESA sont quant à eux limités à une seule et même région qui pourrait être commune à toutes les manifestations intercritiques du patient.

7.6.3 Interprétation des dynamiques d'activation

Le faible nombre de pointes étudiées ici ne nous a pas permis de mettre en œuvre des tests statistiques qui auraient contribué à l'identification fiable des zones anatomiques suspectes et de leurs interactions au cours de l'historique de la création de la pointe. Une mise en œuvre non supervisée des stratégies employées ici permettra de traiter un nombre bien plus important d'anomalies intercritiques et d'opérer une véritable classification spatio-temporelle des régions impliquées dans le réseau épileptique.

7.6.4 Perspectives

Cette première étude nous a permis de définir des axes essentiels pour les recherches à venir. Hormis la nécessité absolue de confronter les générateurs estimés aux enregistrements intracrâniens et au bilan post-opératoire, nous travaillons doré et déjà à la combinaison de signaux MEG et EEG enregistrés simultanément (Figure 15). Nous étudions également la réalisation pratique de l'acquisition simultanée de signaux de surface et de profondeur, avec stimulation électrique SEEG. De telles expériences nous permettront de travailler à partir de données non moyennées et mettant en jeu les mêmes générateurs. De plus, la création de dipôles artificiels sera un élément important de la validation des solutions du problème direct³⁴.

Enfin, la mise en commun des enregistrements MEEG simultanés sera un outil essentiel à l'estimation des performances des méthodes de fusion telle que celle que nous proposons Chapitre 3, ce qui nous permettra d'en cerner davantage les complémentarités en pratique (Merlet *et al.* 1997).

³⁴ Par une étude quantifiée des différences entre les réponses impulsionnelles modélisées et enregistrées.

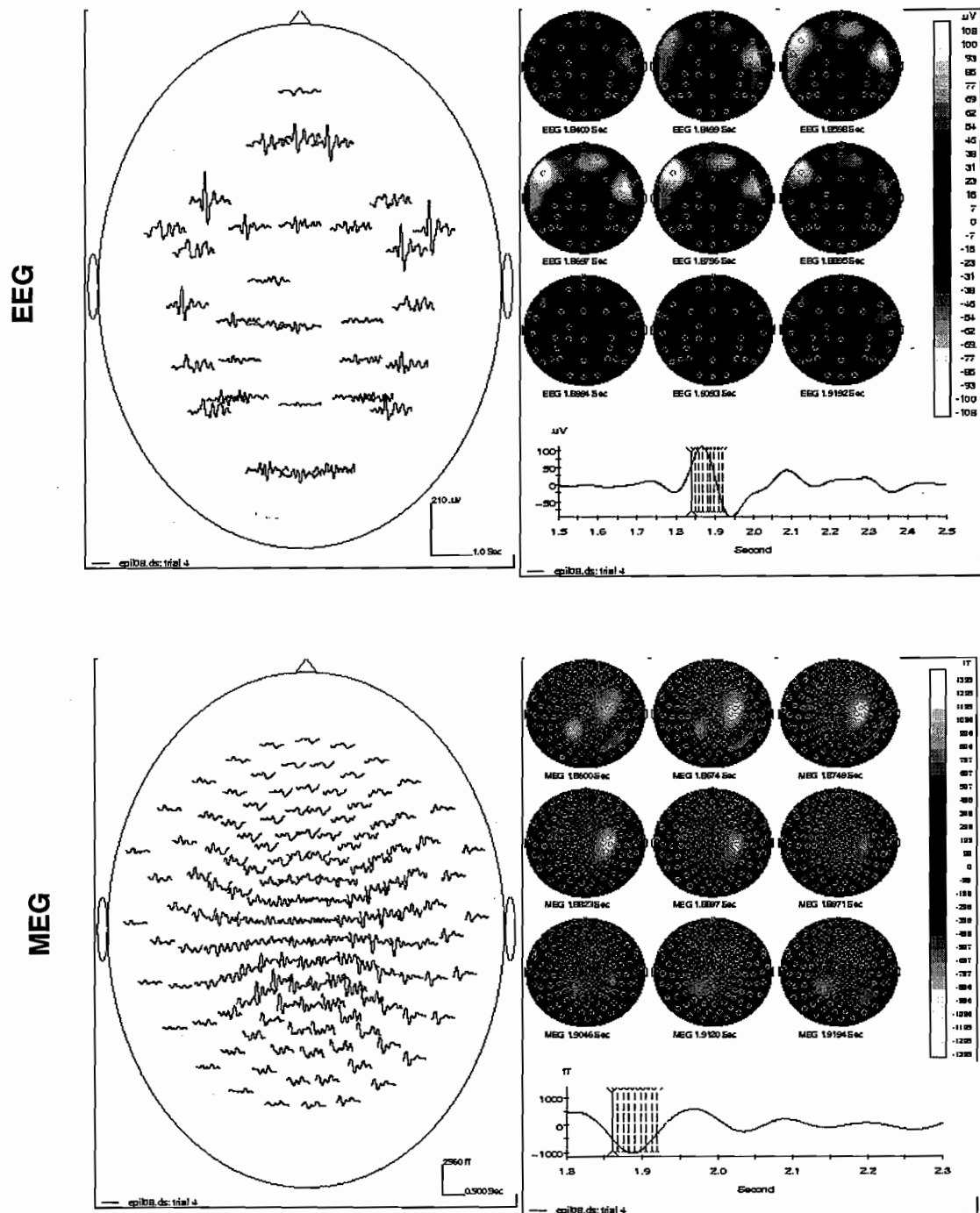


Figure 15 — Enregistrements EEG et MEG simultanés.

Activité intercritique non moyennée chez un patient souffrant d'une épilepsie partielle complexe.

Alors que l'EEG montre une activité bilatérale aux alentours du pic de la pointe, la topographie MEG est bien plus clairement latéralisée à droite et se caractérise par un déplacement plus clair à la surface de la tête au cours du temps. Ces premières observations ont été confirmées par une exploration SEEG.

Unité MEG de la Salpêtrière – Service d'Epileptologie – Lab. de Neurosciences Cognitives & Imagerie Cérébrale

REFERENCES

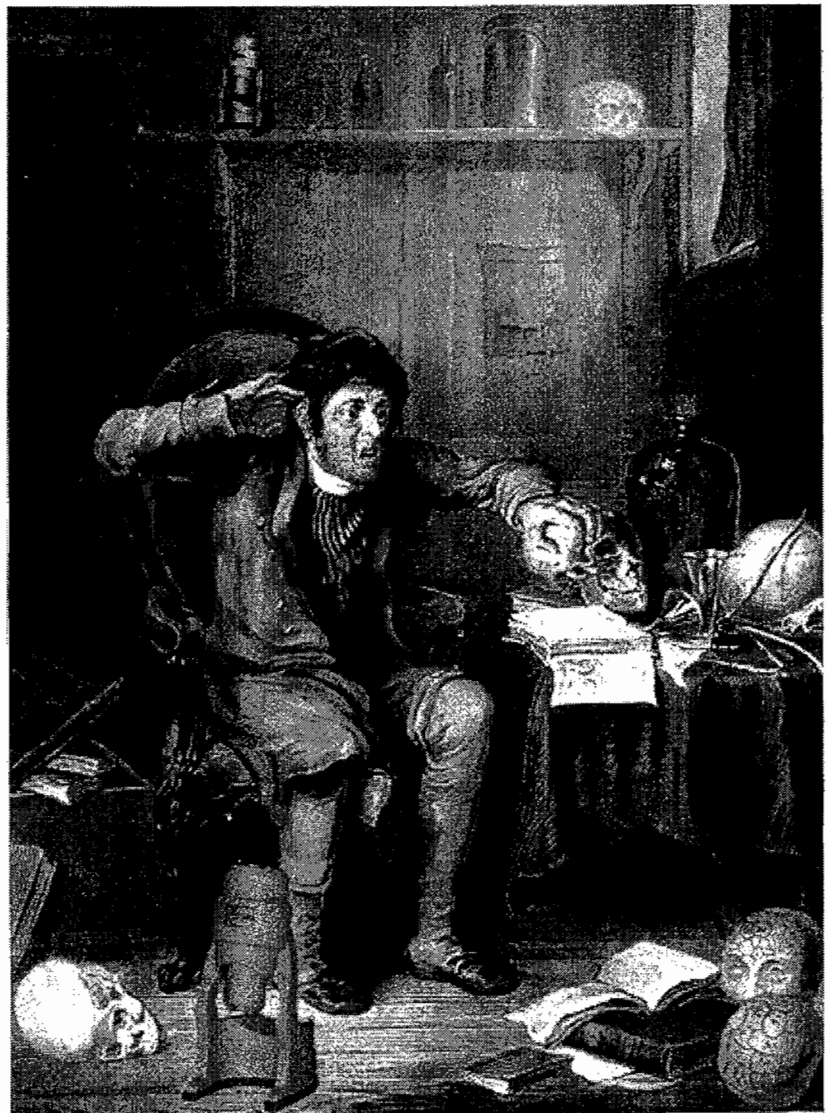
- Alarcon, G./ Garcia Seoane, J./ Binnie, C./ Martin Miguel, M. J. J./ Polkey, C./ Elwes, R./ Ortiz Blasco, J. (1997) , "Origin and propagation of interictal discharges in the acute electrocorticogram. Implications for pathophysiology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy", *Brain*, Vol. 120, pp. 2259-2282, 1997.
- Alarcon, G./ Guy, C./ Walker, S./ Elwes, R./ Polkey, C. (1994) , "Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation", *J. of Neurol., Neurosurgery and Psychiatry*, Vol. 57, pp. 435-449, 1994.
- Amaral, D. / Price, J. (1984) , "Amygdalo-cortical projections in the monkey", *J. Comp. Neurol.*, Vol. 230, pp. 465-496, 1984.
- Badier, J./ Chauvel, P. (1995) , "Spatio-temporal characteristics of paroxysmal interictal events in human temporal lobe epilepsy", *J. Physiology (Paris)*, Vol. 89, pp. 255-264, 1995.
- Bamidis, P./ Hellstrand, E./ Ioannides, A. (1996) , "Propagation of epileptic activity during single (unaveraged) interictal spikes as studied with magnetic field tomography (MFT)", *Biomag'96*, Book of Abstracts, pp. 292.
- Bamidis, P./ Hellstrand, E./ Lidholm, H./ Abraham-Fuchs, K./ Ioannides, A. (1995) , "MFT in complex partial epilepsy; spatio-temporal estimates of interictal activity", *Neuroreport*, Vol. 7, pp. 17-23, 1995.
- Bancaud J., T. J./ Bais, A./ Schaub, C./ Sziklag, G./ Morel, P./ Bordas-Ferrer, M. (1969) , *La stéréoelectroencéphalographie dans l'épilepsie*, Masson, Paris.
- Bancaud, J. (1976) , "Epilepsies", *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale du Système Nerveux*, Vol. 17045, pp. A10-A30, 1976.
- Barth, D./ Sutherling, W./ Broffman, J./ Beatty, J. (1986) , "Magnetic localization of a dipolar current source in a sphere and a human cranium", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 63, pp. 260-273, 1986.
- Brockhaus, A./ Lehnertz, K./ Wienbruch, C./ Kowalik, A./ Burr, W./ Elbert, T./ Hoke, M./ Elger, C. (1997) , "Possibilities and limitations of magnetic source imaging of methohexital induced epileptiform patterns in temporal lobe epilepsy patients", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, pp. 423-436, 1997.
- Buser, P./ Bancaud, J. (1983) , "Unilateral connections between amygdala and hippocampus in Man. A study of epileptic patients with depth electrodes", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 55, pp. 1-12, 1983.
- Cambier, J./ Masson, M./ Dehen, A. (1989) , *Neurologie*, Masson, Paris, 1989.
- Chauvel, P./ Buser, P./ Badier, J./ Liegeois-Chauvel, C./ Marquis, P. B. J. (1987) , "The "epileptogenic zone" in humans: representation of interictal events by spatio-temporal maps", *Rev. Neurol.*, Vol. 143, N°5, Paris, pp. 443-450, 1987.
- Cohen, D./ Cuffin, N. B./ Yunokuchi, K./ Maniewski, R./ Purcell, C./ Cosgrove, G./ Ives, J./ Kennedy, J./ Schomer, D. (1990) , "MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain", *Ann. Neurol.*, Vol. 28, pp. 811-817, 1990.
- de Munck, J. (1988) , "The potential distribution in a layered spheroidal volume conductor", *J. Appl. Phys.*, Vol. 64, pp. 464-470, 1988.
- Diekmann, V./ Becker, R./ Grözinger, B./ Kleiser, B./ Richter, H. W. K. (1998) , "Localisation of epileptic foci with electric, magnetic and combined electromagnetic models", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 297-313, 1998.
- Ebersole, J. S. (1994a) , "Non invasive localization of the epileptogenic focus by EEG dipole modeling", *Acta Neurol. Scand.*, pp. 20-28, suppl. 152, 1994.
- Ebersole, J. S. (1994b) , "Non-invasive localization of the epileptogenic focus by EEG dipole modeling", *Acta Neurol. Scand.*, Vol. 152, pp. 20-28, 1994.

- Gloor, P. (1985)** , "Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography: application of volume conductor theory to electroencephalography", *Jour. of Clin. Neurophysiol.*, Vol. 2, pp. 327-354, 1985.
- Hazemann, P./ Masson, M. (1976)** , "ABC d'électroencéphalographie", Masson, Paris, 1976.
- Husson, A. (1957)** , "Electroencéphalographie", Librairie Maloine, Paris, 1957.
- Kelso, J./ Fuchs, A./ Lancaster, R./ Holroyd, T./ Cheyne, D./ Weinberg, H. (1998)** , "Dynamic cortical activity in the human brain reveals motor equivalence", *Nature*, Vol. 392, pp. 814-817, 1998.
- Knowlton, R./ Laxer, K./ Aminoff, M./ Roberts, T./ Wong, S./ Rowley, H. (1997)** , "Magnetoencephalography in partial epilepsy: Clinical yield and localization accuracy", *Annals of Neurology*, Vol. 42, pp. 622-631, 1997.
- Ko, Y. D./ Kufta, C./ Scaffidi, D./ Sato, S. (1998)** , "Source localization determined by MEG and EEG in temporal lobe epilepsy: Comparison with EcoG : technical case report", *Neurosurgery*, Vol. 42, N°4, pp. 414-421, 1998.
- Lantz, G./ Holub, M./ Ryding, E./ Rosén, I. (1996)** , "Simultaneous intracranial and extracranial recording of interictal epileptiform activity with drug resistant partial epilepsy: patterns of conduction and results from dipole reconstruction", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 99, pp. 69-78, 1996.
- Lantz, G./ Michel, C./ Pascual-Marqui, R./ Spinelli, L./ Seeck, M./ Seri, S./ Landis, T./ Rosen, I. (1997)** , "Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography)", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, pp. 414-422, 1997.
- Le van Quyen, M./ Adam, C./ Baulac, M./ Martinerie, J./ Varela, F.J. (1998a)** , "Non-linear interdependences of EEG signals in human intracranially recorded temporal lobe seizure", *Brain Research*, in press, 1998.
- Le van Quyen, M./ Martinerie, J./ Adam, C. / Varela, F.J. (1998b)** , "Non-linear spatio-temporal interdependences of interictal intracranial EEG recordings from patients with temporal lobe epilepsy: localizing of epileptogenic foci", *Physica D*, in press.
- Lieb, J. / Engel, J. / Gevins, A. / Crandall P.H. (1981)** , "Surface and deep EEG correlates of surgical outcomes in temporal lobe ep", *Epilepsia*, Vol. 22, pp. 515-538, 1981.
- Llinas, R./ Ribary, U./ Joliot, M./ Wang, X. (1994)** , "Content and context in temporal thalamocortical binding", *Temporal coding in the brain*, Springer-Verlag, Berlin.
- Loiseau, P./ Jallon, P. (1984)** , "Les épilepsies", Masson, Paris, 3ème édition, 1984.
- Lüders, H./ Awad, I. (1992)** , "Conceptual considerations", *Epilepsy surgery*, Raven Press, New York, pp. 51-62.
- Merlet, I./ Paetau, R. G.-L. L./ Uutela, K./ Granström, M./ Mauguière, F. (1997)** , "Apparent asynchrony between interictal electric and magnetic spikes", *Neuroreport*, Vol. 8, pp. 1071-1076, 1997.
- Mikuni, N./ Nagamine, N./ Ikeda, A./ Terada/ Terada, J. K./ Taki, W./ Kimura, J./ Kikuchi, H./ Shibasaki, H. (1997)** , "Simultaneous recordings of epileptiform discharges by MEG and subdural electrodes in temporal lobe epilepsy.", *Neuroimage*, Vol. 5, pp. 298-306, 1997.
- Nakasato, N./ Levesque, M. F./ Barth, D. S./ Baumgartner, C./ Rogers, R. L./ Sutherling, W. W. (1994)** , "Comparison of MEG, EEG and EcoG source localization in neocortical partial epilepsy in humans", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 171, pp. 171-178, 1994.
- Pacia, S. V./ Ebersole, J. (1997)** , "Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci", *Epilepsia*, Vol. 38, N°6, pp. 642-654, 1997.
- Panagiotis, D./ Hellstrand, E./ Lidholm, H./ Abraham-Fuchs, K./ Ioannides, A. A. (1995)** , "MFT in complex partial epilepsy: spatio-temporal estimates of interictal activity", *Neuroreport*, Vol. 7, pp. 17-23, 1995.
- Pantev, C./ Oostenveld, R./ Engelien, A./ Ross, B./ Roberts, L./ Hoke, M. (1998)** , "Increased auditory cortical representation in musicians", *Nature*, Vol. 392, pp. 811-814, 1998.
- Penfield, W./ Jasper, H. (1954)** , "Epilepsy and the functional anatomy of the Human brain", Little Brown & Company, Boston, 1954.

- Rizzolatt, G./ Luppino, G./ Matelli, M. (1998)** , "The organization of the cortical motor system: new concepts", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 283-296, 1998.
- Roth, B. J./ Ko, B. J./ von Albertini-Carletti, I. R. / Scaffidi, D./ Sato, S. (1997)** , "Dipole localization in patients with epilepsy using the realistically head model", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, pp. 159-166, 1997.
- Roth, B. J./ Ko, D./ von Albertini-Carletti, I. R./ Scaff, D./ Sato, S. (1997)** , "Dipole localization in patients with epilepsy using the realistically shaped head models", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, pp. 159-166, 1997.
- Scherg, M./ Ebersole, J. (1994)** , "Brain source imaging of focal and multipolar epileptiform EEG activity", *Neurophysiol. Clin.*, Vol. 24, pp. 51-66, 1994.
- Schneider, M. (1972)** , "A multistage process for computing virtual dipolar sources of EEG discharges from surface information", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 19, pp. 1-19, 1972.
- Schwartz, D. (1998)** , "Localisation des générateurs intra-cérébraux de l'activité MEG et EEG: Evaluation de la précision spatiale et temporelle", *Thèse de l'Université de Rennes I*, 1998.

7.

CONCLUSION GENERALE & PERSPECTIVES



1. Conclusions générales

1.1 Résumé des travaux de recherche

Au cours de ce travail de thèse, nous avons abordé des aspects méthodologiques avec mise en œuvre d'évaluations expérimentales.

Nous proposons une méthode d'estimation des générateurs de la MEEG dans un modèle de sources distribuées tenant compte explicitement d'a priori de nature anatomo-fonctionnelle. Nous avons adopté le point de vue Bayésien de la théorie de la régularisation selon lequel de nombreuses méthodes de restauration et de reconstruction d'images ont été développées et dont notre travail s'est inspiré.

Cette approche a été étendue à la combinaison des signaux MEG et EEG dans un processus de fusion avec optimisation.

Enfin, nous avons été très attachés à l'évaluation des méthodes proposées dans un contexte plus réaliste que celui des simulations numériques. Plutôt que de tenter d'estimer trop précocement les générateurs évoqués dans un protocole complexe à lourde charge cognitive, nous avons proposé une expérience EEG sur une maquette de tête réaliste que nous avons préalablement développée. Ceci nous a permis de mener une étude concernant l'influence des solutions du problème direct sur les performances de diverses procédures inverses, dans le cas de générateurs focaux et dans des conditions plus proches des enregistrements réels.

Enfin, et dans la même optique, nous avons initié une collaboration avec le service d'Epileptologie de l'hôpital de la Salpêtrière pour l'évaluation des épilepsies partielles.

Sans revenir dans les détails des conclusions associées à chacune de ces études, nous voudrions maintenant souligner quelques points de conclusion plus généraux.

1.2 Justification de l'emploi des modèles de générateurs distribués

Nous avons utilisé des modèles de sources distribuées, car ils permettent de tenir compte d'informations a priori très riches permettant de mieux appréhender l'estimation des générateurs. Ainsi, il est possible d'introduire des schémas de régularisation basés sur la description locale d'un système de voisinage adapté à la géométrie de la surface corticale.

Cette information est accessible, suite à l'acquisition d'un examen IRM anatomique, et permet entre autres d'identifier la surface corticale du sujet. Nous pensons qu'il est

dommageable de laisser de côté une telle richesse d'information car elle autorise une meilleure définition d'un espace de recherche aux dimensions restreintes.

Certes, ceci implique une inflation dans l'instrumentation et les logiciels mis en jeu, mais on trouve aujourd'hui des plates-formes IRM dans la plupart des centres hospitaliers. De plus les méthodes de segmentation et de maillage de la surface corticale sont maintenant arrivées à maturité et produisent des résultats satisfaisants. Cette partie du cahier des charges peut d'ores et déjà être remplie.

Nous avons proposé une approche allant au-delà de la simple contrainte géométrique des sources positionnées perpendiculairement à la surface du cortex. C'est une première étape qui offre de nombreuses perspectives de développement (voir plus loin).

1.3 Influence du modèle direct

L'étude menée au Chapitre 5 a abordé la question qui consiste à savoir jusqu'où il faut pousser le réalisme de la solution au problème direct pour obtenir une solution satisfaisante au problème inverse. C'est une question fondamentale qui, d'une manière générale, a été très peu abordée à notre connaissance en reconstruction d'image. En effet, comment décrire un modèle de perturbations liées aux imperfections de l'opérateur de gain ? Les modèles physiques associés au bruit additif sur les données, bien que parfois simplistes, autorisent des descriptions statistiques qui s'intègrent parfaitement dans le cadre général de la théorie de l'estimation (bruit blanc gaussien dans notre cas, bruit poissonien en tomographie à émission de positons, etc.). Ce n'est pas le cas pour les simplifications des modèles directs qui agissent plutôt comme un biais systématique sur le mélange des sources. Par la nature mal posée du problème inverse, ces simplifications peuvent avoir une influence très marquée sur la qualité de l'estimation finale.

Mais comment la quantifier ? Un estimateur correctement régularisé, grâce à un modèle de générateurs approprié, peut-il malgré cela offrir des performances satisfaisantes ?

Nous avons vu au Chapitre 3 que l'optimisation de la combinaison des données MEG et EEG permet de s'affranchir d'une grande partie du biais introduit par un modèle simplifié de la tête. Au Chapitre 5, il s'avère que dans le cas d'une estimation de sources focales (à l'échelle de description de la surface corticale), le modèle sphérique offre des performances similaires au modèle *FEManiso* lorsque le modèle de source a priori est bien adapté.

C'est un élément de réponse à la question ci-dessus. Bien entendu, l'expérience proposée ne permet pas de généraliser ce résultat au cas où l'activité serait étendue localement et répartie entre des structures distantes, notamment là où le modèle sphérique est très éloigné de la réalité (i.e. à l'avant de la tête).

Néanmoins, si le réalisme de la géométrie et de la distribution des conductivités est essentiel à la bonne résolution du problème direct, il semble avoir une influence plus modérée que nous l'envisagions au départ sur la qualité de la résolution du problème inverse, encore une fois si le modèle de sources est adéquat.

Enfin, la construction de modèles FEM avec prise en compte individuelle de l'anisotropie des tissus est encore illusoire tant qu'une méthode de mesure *in vivo* des conductivités n'est pas disponible dans la bande de fréquences qui nous intéresse ici. Dans l'immédiat, il est possible que les modèles surfaciques BEM constituent un compromis acceptable bien que l'estimation de la forme de l'os reste encore problématique.

2. Perspectives de recherche

2.1 Développement d'algorithmes multi-résolution

Il nous semble que la distinction entre sources dipolaires, distribuées et focales est très artificielle. En effet, l'activation des assemblées de cellules est au final distribuée sur plusieurs aires du manteau cortical avec des extensions locales variées.

A ce titre, le modèle de sources distribuées est tout à fait satisfaisant. Cependant, il n'est pas envisageable de mailler très finement la surface corticale dans son ensemble car nous aurions à faire à un nombre démesuré de sources indépendantes.

Dans un premier temps, il est illusoire de vouloir discriminer les activations de deux générateurs séparés de quelques millimètres : la MEG et l'EEG ont pour origine des activations électrophysiologiques étendues sur plusieurs dizaines de mm^2 , voire quelques cm^2 . A de telles échelles, parler d'activation focale est abusif. Ce terme qualifie plutôt les caractéristiques du modèle de générateur de certaines méthodes de résolution du problème inverse, qui à l'échelle de description choisie, peut être considéré comme focal.

Il est alors fondé de vouloir donner une description continue par morceau des paramètres recherchés. Ceci peut s'effectuer, nous l'avons vu, par une intégration explicite d'un tel modèle comme schéma régularisant de l'estimateur, notamment à l'échelle de la surface corticale la plus fine.

Pour éviter l'inflation du nombre de paramètres à estimer, nous envisageons une stratégie de recherche par focalisations successives à des échelles de plus en plus fines sur des zones étiquetées comme actives à une échelle plus grossière.

Cette approche est en cours de développement dans notre équipe. Il est possible, à partir d'une estimation initiale sur l'ensemble du cortex, d'augmenter localement la densité de paramètres à estimer, en introduisant progressivement des modèles mettant en jeu la morphologie des circonvolutions.

Nous pensons en effet que limiter la reconstruction à certaines aires d'intérêt prédéfinies est un biais trop limitatif. Cette approche peut être utile pour vérifier que des générateurs placés en ces zones peuvent correctement expliquer les données. Ce peut être le cas soit pour estimer la validité de certains modèles cognitifs, soit pour rechercher des

corrélations entre données métaboliques (IRMf, TEP, SPECT) et électrophysiologiques. Nous pensons qu'aujourd'hui, l'imagerie des générateurs de la MEEG s'intéresse principalement au premier cas ce qui n'en fait pas un véritable outil de découvertes, mais plutôt un accessoire de vérification a posteriori.

Faire évoluer cette conception et tenter de mieux cerner les limitations propres à la non unicité des solutions possible est l'enjeu central du développement de méthodes appropriées.

2.2 Vers une estimation de sources réellement spatio-temporelle

Nous avons proposé ici un modèle très simple d'estimation spatio-temporelle des générateurs. Les résultats sont encourageants mais insuffisants car ce modèle ne tient pas compte de toute la perspective spatio-temporelle disponible dans les signaux.

Le nœud du problème se situe dans l'identification et l'utilisation d'une base de décomposition adéquate.

De telles bases constituées d'ondelettes spatiales et/ou temporelles existent dans le domaine des analyses multi-échelles et temps-fréquence. Néanmoins, leur mise en œuvre en reconstruction d'images reste à notre connaissance peu développée.

Se posent ici deux problèmes principaux :

- La répétition d'un même stimulus pour procéder ensuite à un moyennage des signaux recueillis est rendue nécessaire pour obtenir un rapport signal à bruit qui permette de faire émerger des composantes évoquées. En multipliant les essais, le bruit résiduel après moyennage tend à être identiquement distribué selon une loi normale. Les techniques classiques de filtrage sont alors bien adaptées à ce signal moyenné. Cependant, et nous y reviendrons, il serait souhaitable de diminuer le nombre de répétitions des stimuli, ne serait ce que pour préserver l'attention et l'intérêt du sujet. Dans ce cas, le modèle gaussien n'est plus valide et l'activité cérébrale de fond est souvent prépondérante par rapport au signal évoqué. Le choix de bases spatio-temporelles adéquates pourraient permettre un filtrage adapté et performant de ces signaux.

- A la suite de ce filtrage, il est vraisemblable que la base de décomposition utilisée permette un traitement véritablement spatio-temporel de la reconstruction des générateurs. La mise en œuvre d'une telle approche offrirait une grande souplesse dans l'introduction de contraintes de plus haut niveau issues de la prise en compte de cohérences ou de synchronies inter-électrodes mesurées en surface. Enfin, rêvons un peu, il sera peut-être possible de jeter un pont entre les études menées autour de l'analyse des dynamiques non-linéaires³⁵ des signaux MEEG et l'estimation de leurs générateurs (voir entre autres (Chui *et al.* 1994), (Uhl *et al.* 1995) & (Le van Quyen *et al.* 1998) comme bases de départ possibles).

³⁵ Notamment concernant l'identification de relations d'interdépendance entre générateurs.

3. Encore quelques mots...

La MEEG est dotée de très fortes potentialités pour le suivi temporel de l'activité électrophysiologique corticale. Les protocoles expérimentaux associés autorisent une mise en œuvre plus aisée d'une gamme de stimuli très vaste en comparaison aux autres modalités d'imagerie fonctionnelle. Les développements instrumentaux à court terme concerneront l'intégration de davantage de capteurs MEG (notamment des SQUID à haute température (HighTC SQUID)) et EEG.

Mais que faire d'une telle quantité de signaux (200 capteurs, plusieurs dizaines de minutes d'enregistrement échantillonnées à 2KHz) ?

Et si le problème était ailleurs ?

Rappelons les buts centraux de l'Imagerie Neurofonctionnelle. Le nœud du problème est de répondre à des questions aussi simples que « Quoi ? », « Où ? », « Quand ? » et « Comment ? » (Renault & Garnero 1994), (Wood 1994), (Renault *et al.* 1996).

Imaginons maintenant que nous avons à notre disposition un instrument qui nous permette de suivre en temps réel l'activité électrique d'assemblées neuronales chez un sujet réalisant une tâche. Nous pourrions alors répondre très facilement aux questions « Où ? » et « Quand ? ». Dans ce monde idéal, et avec de l'astuce, nous aurions certainement des outils puissants d'analyse d'interdépendance spatio-temporelle qui pourrait nous permettre de répondre avec un sourire condescendant à la question « Comment ? ». Bien. Mais « Quoi ? ». Qu'observe-t-on ?

Finalement, les Neurosciences en sont presque arrivées à ce niveau de réflexion. Les avancées ont été fulgurantes ces 20 dernières années, l'apport de nouvelles techniques d'imagerie notamment a été essentiel. Les perspectives sont riches et prometteuses et suscitent un enthousiasme général au sein de multiples communautés scientifiques (Barinaga 1997).

Cependant, et en grossissant volontairement le trait, on peut qu'affirmer aujourd'hui que quand une moyenne de sujets réalise deux tâches distinctes, les activités cérébrales moyennes diffèrent. Les spécificités individuelles se trouvent dissoutes dans une moyenne issue d'une population considérée comme homogène. C'est très frustrant. Certes on classe, on mesure, on compare entre les tâches, l'âge, les sexes et les modalités. Mais comment aller plus loin ?

L'obligation de noyer chaque sujet dans une moyenne intra et interindividuelle, c'est s'affranchir par dépit de la substance même des observations : entre autres la compréhension ultime des mécanismes d'apprentissage, d'adaptation et d'encodage en interaction avec les sens propres à chacun.

On sent bien qu'il manque quelque chose : une continuité et un cadre qui nous feraient quitter nos habits d'entomologistes et mieux ranger les boîtes de modèles cognitifs souvent étroits car trop spécifiques.

Nous l'avons évoqué plus haut, on assiste aujourd'hui à cette prise de conscience parmi les scientifiques, et ce dans un domaine autrefois réservé à la spiritualité mystique ou religieuse.

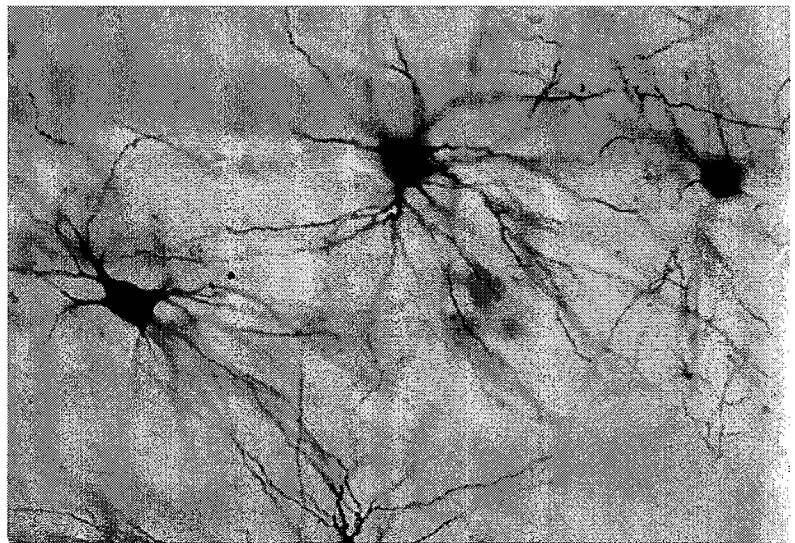
L'esprit peut-il s'observer lui-même s'interrogeait Kant ? *Faisons le pari que oui.*

REFERENCES

- Barinaga, M. (1997)** , "New imaging methods provide a better view into the brain", *Science*, Vol. 276, pp. 1974-1976, 1997.
- Chui, C./ Montefusco, L./ Puccio L. (1994)** , "Wavelets. Theory, Algorithms and Applications", *Wavelet analysis and its applications vol.5*, Academic Press, San Diego, 1994.
- Le Van Quyen, M./ Adam, C. L. J.-P. / Martinerie, J./ Baulac, M./ Renault, B./ Varela, F. (1997)** , "Temporal patterns in human epileptic activity are modulated by perceptual discrimination", *Neuroreport*, Vol. 8, pp. 1703-1710, 1997.
- Le van Quyen, M./ Martinerie, J./ Adam, C. / Varela, F. (1998)** , "Non-linear spatio-temporal interdependences of interictal intracranial EEG recordings from patients with temporal lobe epilepsy: localizing of epileptogenic foci", *Physica D*, *in press*, 1998.
- Renault, B./ Baudonnière P.M./ Garnero, L./ Pouthas, V./ Varela, F. (1997)** , "Rapport d'activité Juin 1992 - Juin 1996 & projets 1997 - 2001", *Laboratoire de Neurosciences Cognitives & Imagerie Cérébrale*, CNRS, Paris, 1997.
- Renault, B./ Garnero, L. (1995)** , "L'imagerie électromagnétique cérébrale, principe de base et perspectives", *Actes et colloques de l'Académie des Sciences*, Lavoisier TEC& DOC, Paris, 1995.
- Uhl, C./ Friedrich, R./ Haken, H. (1995)** , "Analysis of spatiotemporal signals of complex systems", *Physical Review E*, Vol. 51, N°5, pp. 3890-3900, 1995.
- Wood, C.C. (1994)** , "Human brain mapping in both time and space", *Human Brain Map.*, Vol. 1, pp. iii-vi, 1994.

8.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



- Achim A. *et al.*, "Methodological considerations for the evaluation of spatio-temporal source models", *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 79, pp. 227-240, 1991.
- Alarcon, G./ Garcia Seoane, J./ Binnie, C./ Martin Miguel, M. J. J./ Polkey, C./ Elwes, R./ Ortiz Blasco, J. (1997) , "Origin and propagation of interictal discharges in the acute electrocorticogram. Implications for pathophysiology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy", *Brain*, Vol. 120, pp. 2259-2282, 1997.
- Alarcon, G./ Guy, C./ Walker, S./ Elwes, R./ Polkey, C. (1994) , "Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation", *J. of Neurol., Neurosurgery and Psychiatry*, Vol. 57, pp. 435-449, 1994.
- Amaral, D. / Price, J. (1984) , "Amygdalo-cortical projections in the monkey", *J. Comp. Neurol.*, Vol. 230, pp. 465-496, 1984.
- Badier, J./ Chauvel, P. (1995) , "Spatio-temporal characteristics of paroxysmal interictal events in human temporal lobe epilepsy", *J. Physiology (Paris)*, Vol. 89, pp. 255-264, 1995.
- Baillet S. & Garnero L., "A Bayesian framework to introducing anatomo-functional priors in the EEG/MEG inverse problem", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 44, N° 5, pp. 374-385, May 1997.
- Baillet S. *et al.*, "Combined MEG and EEG cortical source imaging by minimization of mutual information", *submitted to IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, June 1997, revised March 1998.
- Baillet S., G. Marin, F. Le Rudulier & L. Garnero, "Evoked Potentials from a Real-Skull Phantom-Head: An Experimental Step toward the Validation of Methods for Solving the Forward & Inverse Problems for EEG/MEG Source Imaging ", *submitted to Human Brain Mapping*, November 1997.
- Bamidis, P./ Hellstrand, E./ Ioannides, A. (1996) , "Propagation of epileptic activity during single (unaveraged) interictal spikes as studied with magnetic field tomography (MFT)", *Biomag'96*, Book of Abstracts, pp. 292.
- Bamidis, P./ Hellstrand, E./ Lidholm, H./ Abraham-Fuchs, K./ Ioannides, A. (1995) , "MFT in complex partial epilepsy; spatio-temporal estimates of interical activity", *Neuroreport*, Vol. 7, pp. 17-23, 1995.
- Bancaud J., T. J./ Bais, A./ Schaub, C./ Sziklag, G./ Morel, P./ Bordas-Ferrer, M. (1969) , *La stéréoelectroencéphalographie dans l'épilepsie*, Masson, Paris.
- Bancaud, J. (1976) , "Epilepsies", *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale du Système Nerveux*, Vol. 17045, pp. A10-A30, 1976.
- Barinaga, M. (1997) , "New imaging methods provide a better view into the brain", *Science*, Vol. 276, pp. 1974-1976, 1997.
- Barth, D./ Sutherling, W./ Broffman, J./ Beatty, J. (1986) , "Magnetic localization if a dipolar current source in a sphere and a human cranium", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 63, pp. 260-273, 1986.
- Berlucchi, G./ Aglioti, S. (1997) , "The body in the brain: neural bases of corporal awareness", *Trends in Neuroscience*, Vol. 20, N°12, pp. 560-564, 1997.
- Besag, J. (1986) , "On the statistical analysis of dirty pictures", *J. Roy. Statist. Soc.*, N°3, pp. 259-302, 1986.
- Biglieri E. and K. Yao, "Some properties of SVD and their application to digital signal processing", *Signal Processing*, vol. 18, pp. 227-289, Nov. 1989.
- Blake, A./ Zisserman A (1987) , *Visual Reconstruction*, MIT Press, Cambridge: MA, 1987.
- Bouman, C./ Sauer, K. (1993) , "A generalized gaussian image model for edge-preserving MAP estimation", *IEEE Trans. on Image Processing*, Vol. 2, N°3, pp. 296-310, 1993.
- Bouthemy P. and E. François, "Motion segmentation and qualitative dynamic scene analysis from an image sequence", *Int. J. of Computer Vision*, vol. 10, pp. 157-182, 1993.
- Bowler, P. J. (1995) , *Darwin*, Flammarion, Paris.

- Brazier, M. (1949)** , "A study of the electrical fields at the surface of the head", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 2, pp. 38-52, 1949.
- Brockhaus, A./ Lehnertz, K./ Wienbruch, C./ Kowalik, A./ Burr, W./ Elbert, T./ Hoke, M./ Elger, C. (1997)** , "Possibilities and limitations of magnetic source imaging of methohexital induces epileptiform patterns in temporal lobe epilepsy patients", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, pp. 423-436, 1997.
- Burgeat, M./ Kayser, D. (1982)** , *Biophysique du neurone*, Masson, Paris.
- Buser, P./ Bancaud, J. (1983)** , "Unilateral connections between amygdala and hippocampus in Man. A study of epileptic patients with depth electrodes", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 55, pp. 1-12, 1983.
- Cabeza, R./ Nyberg, L. (1997)** , "Imaging cognition: an empirical review of PET studies with normal subjects", *J. Cogni. Neurosci.*, Vol. 9, N°1, pp. 1-26, 1997.
- Cambier, J./ Masson, M./ Dehen, A. (1989)** , *Neurologie*, Masson, Paris, 1989.
- Casanova, R./ Valdes, P./ Garcia, F./ Aubert, E./ Riera, J./ Korin, W./ Lins, O. (1997)** , "Frequency domain distributed inverse solution", *Biomag96: Advances in biomagnetism research*, Springer-Verlag, New York.
- Changeux, J./ Ricoeur, P. (1998)** , *La Nature et la Règle*, Odile Jacob, Paris, 1998.
- Charbonnier P. et al.** , "ARTUR : an adaptive deterministic relaxation algorithm for edge-preserving tomographic reconstruction", *I3S Technical report No 93-76*, Univ. Nice - Sophia Antipolis, Dec. 1993.
- Charbonnier, P. (1994)** , "Reconstruction d'images; régularisation avec prise en compte des discontinuités", *Thèse de l'Université de Nice Sophia-Antipolis*, 1994.
- Charbonnier, P./ Blanc-Féraud, L./ Barlaud, M. (1996)** , "Deterministic edge-preserving regularization in computer imaging", *IEEE Trans. on Image Processing*, Vol. 5, N°12, 1996.
- Chauvel, P./ Buser, P./ Badier, J./ Liegeois-Chauvel, C./ Marquis, P. B. J. (1987)** , "The "epileptogenic zone" in humans: representation of interictal events by spatio-temporal maps", *Rev. Neurol.*, Vol. 143, N°5, Paris, pp. 443-450, 1987.
- Chiel, H./ Beer, R. (1997)** , "The brain has a body: adaptive behavior emerges from interactions of nervous system, body and environment", *Trends in Neuroscience*, Vol. 20, N°12, pp. 553-557, 1997.
- Chui, C./ Montefusco, L./ Puccio L. (1994)** , "Wavelets. Theory, Algorithms and Applications", *Wavelet analysis and its applications vol.5*, Academic Press, San Diego, 1994.
- Clarke, C. (1990)** , "Probabilistic modelling of continuous current sources", *Inverse Problems*, Vol. 6, pp. 117-124, 1990.
- Clarke, C./ Janday, B. (1989)** , "The solution of the biomagnetic inverse problem by maximum statistical entropy", *Inverse Problems*, Vol. 5, pp. 483-500, 1989.
- Cohen, D. (1972)** , "Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha rhythm currents", *Science*, Vol. 161, pp. 664-666, 1972.
- Cohen, D./ Cuffin, N. B./ Yunokuchi, K./ Maniewski, R./ Purcell, C./ Cosgrove, G./ Ives, J./ Kennedy, J./ Schomer, D. (1990)** , "MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain", *Ann. Neurol.*, Vol. 28, pp. 811-817, 1990.
- Cover T.M. and J.A. Thomas** , "Elements of Information Theory", New York: Wiley, 1991.
- Cuffin B.N.** , "Effects of head shape on EEG's and MEG's", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 37, 1990.
- Dale A. and M. I. Sereno** , "Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach", *J. Cogni. Neurosci.*, vol. 5, pp. 162-176, 1993.

- Dallas, W. J. (1985), "Fourier space solution to the magnetostatic imaging problem", *Applied Optics*, Vol. 24, N°24, pp. 4543-4546, 1985.
- Damasio, A. R. (1995), *Descartes' error*, Avon Books, New York.
- de Munck J.C.(1992), "A linear discretization of the volume conductor boundary integral equation using analytically integrated elements", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 39, 1992.
- de Munck, J. (1988), "The potential distribution in a layered spheroidal volume conductor", *J. Appl. Phys.*, Vol. 64, pp. 464-470, 1988.
- Demoment G.(1989), "Image reconstruction and restoration : overview of common estimation structures and problems", *IEEE Trans. Acoustics, Speech and Sig. Proc.*, vol. 37, pp. 2024-2036, Dec. 1989.
- Diekmann, V./ Becker, R./ Grözinger, B./ Kleiser, B./ Richter, H. W. K. (1998), "Localisation of epileptic foci with electric, magnetic and combined electromagnetic models", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 297-313, 1998.
- Dy K., C. Kufta, D. Scaffidi and S. Sato (1998), "Source localization determined by MEG and EEG in temporal lobe epilepsy: comparison with electrocorticography: technical case report", *Neurosurgery*, vol. 42, N°2, pp. 414-421, February 1998.
- Ebersole, J. S. (1994), "Non invasive localization of the epileptogenic focus by EEG dipole modeling", *Acta Neurol. Scand.*, pp. 20-28, suppl. 152, 1994.
- Edelman, G. M. (1992), *La biologie de la conscience*, Odile Jacob, Paris.
- Eulitz C., H. Eulitz and T. Elbert, "Differential outcomes from magneto and electroencephalography for the analysis of human cognition", *Neurosci. Lett.*, vol. 227, N°3, pp. 185-188, May 1997.
- Florian, G./ Andrew, C./ Pfurtscheller, G. (1998), "Do changes in coherence always reflect changes in functional coupling ?", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 87-91, 1998.
- Foucault, M. (1961), *Folie et déraison: histoire de la folie à l'âge classique*, Plon, Paris, 1961.
- Freeman, W. J. (1994), "Characterization of state transitions in spatially distributed, chaotic, nonlinear, dynamical systems in cerebral cortex", *Int. Phys. Behav. Science*, Vol. 29, pp. 294-306, 1994.
- Fuchs M. *et al.*, "Possibilities of functional brain imaging using a combination of MEG and MRT", in *Oscillatory Event-related Brain Dynamics*, C. Pantev, ed. New York : Plenum Press, pp. 435-457, Nov. 1994.
- Garnero L. *et al.*, "Data operating in a PET/EEG/MRI experiment", *Human Brain Map.*, Supp. 1, vol.1, p. 84, 1995.
- Geddes, L./ Baker, L. (1967), "The specific resistance of biological materials - a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist", *Med. Biol. Eng.*, Vol. 5, pp. 271-293, 1967.
- Geiger, D./ Girosi, F. (1991), "Parallel and deterministic algorithms from MRF's: surface reconstruction", *IEEE Trans. on Pattern Anal. Mach. Intell.*, Vol. 13, N°5, pp. 401-412, 1991.
- Geman S. and D. Geman, "Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images", *IEEE Trans. Pattern Anal. and Machine. Intell.*, vol. PAMI-6, pp. 721-741, Nov. 1984.
- Geman, D./ Reynolds, G. (1992), "Constrained restoration and the recovery of discontinuities", *IEEE Trans. on Pattern Anal. Mach. Intell.*, Vol. 14, N°3, pp. 367-383, 1992.
- Geman, S./ Mac Clure, D. (1987), "Statistical methods for tomographic image reconstruction", *Inverse Problems*, Vol. 21, pp. 5-21, 1987.
- Gençer, N./ Williamson, S./ Guezic, A./ Hummel, R. (1996), "Optimal reference electrode selection for electric source imaging", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 99, pp. 163-173, 1996.

- George J.S. *et al.*, "Mapping function in human brain with MEG, anatomical MRI and f-MRI", *Journal of clin. Neurophysiol.*, pp. 406-431, N°12, vol. 5, 1995.
- George, N./ Evans, J./ Fiori, N./ Davidoff, J./ Renault, B. (1997) , "Brain events related to normal and moderately scrambled faces", *Cognitive Brain Res.*, 1997.
- Geselowitz D.B., "On bioelectric potentials in an inhomogeneous volume conductor", *Biophys. J.*, vol. 7, pp. 1-11, 1967.
- Gindi G. *et al.*, "Bayesian reconstruction of functional images using anatomical information as priors", *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 12, pp. 670-680, Dec 1993.
- Gloor, P. (1985) , "Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography: application of volume conductor theory to electroencephalography", *Jour. of Clin. Neurophysiol.*, Vol. 2, pp. 327-354, 1985.
- Golub, G. H./ Van Loan, C. F. (1983) , *Matrix Computation*, John Hopkins University Press, Baltimore, 1983.
- Gorodnistky, I. F./ George, J. S./ Rao, B. D. (1995) , "Neuromagnetic imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 95, pp. 231-251, 1995.
- Greenblatt, R. E. (1993) , "Probabilistic reconstruction if multiple sources in the bioelectromagnetic inverse problem", *Inverse Problems*, Vol. 9, pp. 271-284, 1993.
- Halgren, E./ Marinkovic, K./ Chauvel, P. (1998) , "Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, N°2, pp. 156-164, 1998.
- Hämäläinen M. & Sarvas J., "Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 86, pp.165- 171, 1989.
- Hämäläinen, M./ Hari, R./ LLmoniemi, R./ Knuutila, J./ Lounasmaa, O. (1993) , "Magnetoencephalography. Theory, instrumentation and applications to the noninvasive study of human brain function", *Rev. Modern Phys.*, Vol. 65, 1993.
- Hämäläinen, M./ LLmoniemi, R. (1984) , "Interpreting measured magnetic fields of the brain: estimates of current distributions", *Technical report TKK-F-A559*, 1984.
- Haneishi, H./ Ohyama, N./ Sekihara, K./ Honda, T. (1994) , "Multiple current dipole estimation using simulated annealing", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 41, N°11, pp. 1004-1009, 1994.
- Hansen P.C., "Regularization tools, a Matlab package for analysis and solution of discrete ill-posed problems",
- Haueisen, J./ Ramon, C./ Czapski, P./ Eiselt, M. (1995) , "On the influence of volume currents and extended sources on neuromagnetic fields: a simulation study", *Annals of Biomed. Eng.*, Vol. 2, pp. 728-739, 1995.
- Hazemann, P./ Masson, M. (1976) , "ABC d'électroencéphalographie", Masson, Paris, 1976.
- Hebb, D. (1949) , *The organization of behavior*, New York & London.
- Hebert, T./ Leahy, R. (1989) , "A generalized EM algorithm for 3D Bayesian reconstruction from Poisson data using Gibbs priors", *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 8, N°2, pp. 194-202, 1989.
- Heinze H.J. *et al.*, "Combined spatial and temporal imaging of brain activity during visual selective attention in human", *Nature*, vol. 372, pp. 543-546, 1994.
- Hilgers J. W., "A note on estimating the optimal regularization parameters", *SIAM J. Numer. Anal.*, vol. 17, pp. 472-473, June 1980.
- Hodgkin, A. (1964) , *The conduction of the nervous impulse*, Liverpool Univ. Press, Liverpool.

- Hoke, G.L./ Roamni (Eds.)**, Auditory Evoked Magnetic Fields and Potentials, Advances in Audiology, vol. 6, Karger, Basel, pp. 40-69, 1990.
- Husson, A. (1957)**, "Electroencéphalographie", Librairie Maloine, Paris, 1957.
- Ioannides, A./ Bolton, J. (1990)**, "Continuous probabilistic solutions to the biomagnetic inverse problem", *Inverse Problems*, Vol. 6, pp. 523-542, 1990.
- Ioannides, A./ Hasson, R./ Miseldine, G. (1990)**, "Model-dependent noise elimination and distributed source solutions for the biomagnetic inverse problem", *SPIE Dig. Imag. Synth. Inv. Opt.*, Vol. 1351, pp. 471-481, 1990.
- Kaufman, L./ Kaufman, J./ Wang, J. (1991)**, "On cortical folds and neuromagnetic fields", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 79, pp. 211-226, 1991.
- Kavanagh, R./ Darcey, T./ Lehmann, D./ Fender, D. (1978)**, "Evaluation of methods for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 25, N°5, pp. 421-429, 1978.
- Kelso, J./ Fuchs, A./ Lancaster, R./ Holroyd, T./ Cheyne, D./ Weinberg, H. (1998)**, "Dynamic cortical activity in the human brain reveals motor equivalence", *Nature*, Vol. 392, pp. 814-817, 1998.
- Khosla, D./ Singh, M./ Don, M. (1997)**, "Spatio-temporal EEG source localization using simulated annealing", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 44, N°4, pp. 1075-1091, 1997.
- Knowlton, R./ Laxer, K./ Aminoff, M./ Roberts, T./ Wong, S./ Rowley, H. (1997)**, "Magnetoencephalography in partial epilepsy: Clinical yield and localization accuracy", *Annals of Neurology*, Vol. 42, pp. 622-631, 1997.
- Ko, Y. D./ Kufta, C./ Scaffidi, D./ Sato, S. (1998)**, "Source localization determined by MEG and EEG in temporal lobe epilepsy: Comparison with EcoG : technical case report", *Neurosurgery*, Vol. 42, N°4, pp. 414-421, 1998.
- Koles, Z. (1998)**, "Trends in EEG source localization", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 127-137, 1998.
- Lachaux, J./ Pezard, L./ Garnero, L./ Pelte, C./ Renault, B./ Varela, F./ Martinerie, J. (1997)**, "Spatial extension of brain activity fools the single-channel reconstruction of EEG dynamics", *Human Brain Map.*, Vol. 5, pp. 26-47, 1997.
- Lachaux, J./ Rodriguez, E./ Müller-Gerking, J./ Martinerie, J./ Varela, F. (1998)**, "Measuring phase-synchrony in brain signals", *Human Brain Map.*, submitted, 1998.
- Lancaster, J./ Glass, T./ Lankipalli, B./ Downs, H./ Mayberg, H. F. P. (1995)**, "A modality-independent approach to spatial normalization of tomographic images of the human brain", *Human Brain Map.*, Vol. 3, pp. 209-223, 1995.
- Lantz, G./ Holub, M./ Ryding, E./ Rosén, I. (1996)**, "Simultaneous intracranial and extracranial recording of interictal epileptiform activity with drug resistant partial epilepsy: patterns of conduction and results from dipole reconstruction", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 99, pp. 69-78, 1996.
- Lantz, G./ Michel, C./ Pascual-Marqui, R./ Spinelli, L./ Seeck, M./ Seri, S./ Landis, T./ Rosen, I. (1997)**, "Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography)", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, pp. 414-422, 1997.
- Lashley, K./ Clark, G. (1946)**, "The cytoarchitecture of the cerebral cortex of Ateles: a critical examination of architectonic studies", *J. Comp. Neurol.*, Vol. 85, pp. 223-305, 1946.
- Le Bihan D. and A. Karni**, "Applications of magnetic resonance imaging to the study of human brain function", *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 5, pp. 231-237, 1995.

- Le Van Quyen, M./ Adam, C. L. J.-P. / Martinerie, J./ Baulac, M./ Renault, B./ Varela, F. (1997) , "Temporal patterns in human epileptic activity are modulated by perceptual discrimination", *Neuroreport*, Vol. 8, pp. 1703-1710, 1997.
- Le van Quyen, M./ Adam, C./ Baulac, M./ Martinerie, J./ Varela, F.J. (1998a) , "Non-linear interdependences of EEG signals in human intracranially recorded temporal lobe seizure", *Brain Research*, in press, 1998.
- Le van Quyen, M./ Martinerie, J./ Adam, C. / Varela, F.J. (1998b) , "Non-linear spatio-temporal interdependences of interictal intracranial EEG recordings from patients with temporal lobe epilepsy: localizing of epileptogenic foci", *Physica D*, in press.
- Leahy, R. M./ Mosher, J. C./ Spencer, M./ Huang, M. L. J. D. (1998) , "A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom", *Los Alamos Tech. Report N° LA-UR-98-1442*, 1998.
- Lewine, J. (1995) , "Introduction to functional neuroimaging: functional neuroanatomy", *Functional Neuroimaging*, pp. 13-95, 1995.
- Lieb, J. / Engel, J. / Gevins, A. / Crandall P.H. (1981) , "Surface and deep EEG correlates of surgical outcomes in temporal lobe ep", *Epilepsia*, Vol. 22, pp. 515-538, 1981.
- Llinas, R./ Ribary, U./ Joliot, M./ Wang, X. (1994) , "Content and context in temporal thalamocortical binding", *Temporal coding in the brain*, Springer-Verlag, Berlin.
- Loiseau, P./ Jallon, P. (1984) , "Les épilepsies", Masson, Paris, 3ème édition, 1984.
- Lüders, H./ Awad, I. (1992) , "Conceptual considerations", *Epilepsy surgery*, Raven Press, New York, pp. 51-62.
- Lütkenhöner, B. (1992) , "Frequency-domain localization of intracerebral dipolar sources", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 82, pp. 112-118, 1992.
- Maes F. *et al.*, "Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information", *IEEE Trans. In Med. Imag.*, vol. 16, N°2, pp 187-198, April 1997.
- Marin G., C. Guérin, S. Baillet & L. Garnero, "Influence of skull anisotropy for the forward and inverse problem in EEG: Simulation studies using FEM on realistic head models ", to be published in *Human Brain Mapping*, 1998.
- Marin, G. (1997) , "Utilisation de la méthode des éléments finis pour le calcul des champs électromagnétiques à l'aide d'un modèle réaliste de tête en MEG et EEG", *Thèse de l'Université Paris XI*, Orsay.
- Matsuura, K./ Okabe, Y. (1995) , "Selective minimum-norm solution of the biomagnetic inverse problem", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 8, N°44, pp. 608-615, 1995.
- Matsuura, K./ Okabe, Y. (1997) , "A robust reconstruction of sparse biomagnetic sources", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 44, N°8, pp. 720-726, 1997.
- Mazoyer B. M. and N. Tzourio, "Functional mapping of the human brain", in *Developmental Recognition : Speech and Face Processing in the First Year of Life*, B. de Boysson-Bardies *et al.*, Eds. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, pp. 77-91, 1993.
- Meijs, J./ Weier, O./ Peters, M./ van Oosterom, A. (1989) , "On the numerical accuracy of the Boundary Element Method", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 36, N° 10, 1989.
- Menninghaus E. *et al.*, "Localization of a dipolar source in a skull phantom: realistic versus spherical model", *IEEE trans. on Biomed. Eng.*, vol. 41, 1994.
- Merlet, I./ Paetau, R. G.-L. L./ Uutela, K./ Granström, M./ Mauguière, F. (1997) , "Apparent asynchrony between interictal electric and magnetic spikes", *Neuroreport*, Vol. 8, pp. 1071-1076, 1997.
- Metherall, P./ Barber, D./ Smallwood, R. B. B. (1996) , "Three-dimensional electrical impedance tomography", *Nature*, Vol. 380, pp. 509-512, 1996.

- Mikuni, N./ Nagamine, N./ Ikeda, A./ Terada/ Terada, . K./ Taki, W./ Kimura, J./ Kikuchi, H./ Shibasaki, H. (1997) , "Simultaneous recordings of epileptiform discharges by MEG and subdural electrodes in temporal lobe epilepsy.", *Neuroimage*, Vol. 5, pp. 298-306, 1997.
- Miltner, W./ Braun C./ Johnson Jr., R./ Simpson, G./ Ruchkin, D. (1994) , "A test of brain electrical source analysis (BESA): a simulation study", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 91, pp. 295-310, 1994.
- Mosher J. C. *et al.*, "Error bounds for EEG and MEG dipole source localization", *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, pp. 303-321, 1993.
- Mosher, J. C./ Leahy Richard M. (1997) , "Recursively applied MUSIC: a framework for EEG and MEG source localization", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, in press, 1997.
- Mosher, J. C./ Leahy Richard M. (1998) , "Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC", *Los Alamos Tech. Report N° LA-UR-98-1467*, 1998.
- Mosher, J./ Lewis, P./ Leahy, R. (1992) , "Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 39, pp. 541-557, 1992.
- Nakasato, N./ Levesque, M. F./ Barth, D. S./ Baumgartner, C./ Rogers, R. L./ Sutherling, W. W. (1994) , "Comparison of MEG , EEG and EcoG source localization in neocortical partial epilepsy in humans", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 171, pp. 171-178, 1994.
- Nashed M. Z., "Operator-theoretic and computational approaches to ill-posed problems with application to antenna theory", *IEEE Trans. Antennas Propagat.*, vol. AP-29, pp. 220-231, 1981.
- Nastuk W.L., "Physical Techniques in biological research", vol. VI, "Electrophysiological methods", Academic Press, NYC, 1963.
- Nikolova M., "Markov models for general linear inverse problems", Tech. Rep., LSS/GPI/94, Gif-sur-Yvette, France, 1994.
- Nikolova, M. (1995) , "Inversion markovienne de problèmes linéaires mal posés. Application à l'imagerie tomographique", *Thèse de l'Université Paris XI*, 1995.
- Nunez P. L., "The brain's magnetic field : some effects of multiple sources localization methods", *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 63, pp. 75-82, 1986.
- Nuwer, M. (1998) , "Fundamentals of evoked potentials and common clinical applications today", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, N°2, pp. 142-148, 1998.
- Okada, Y./ Huang, J. (1990) , "Current-density imaging as method for visualizing neuronal activities of the brain", *Soc. Neurosci. Abs.*, Vol. 16, pp. 1241, 1990.
- Orrison, W. (1995) , "Introduction to brain imaging", *Functional Brain Imaging*, Mosby, St. Louis.
- Oster H. and Y. Rudy, "The use of temporal information in the regularization of the inverse problem of electrocardiography", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 39, pp. 65-75, 1992.
- Pacia, S. V./ Ebersole, J. (1997) , "Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci", *Epilepsia*, Vol. 38, N°6, pp. 642-654, 1997.
- Panagiotis, D./ Hellstrand, E./ Lidholm, H./ Abraham-Fuchs, K./ Ioannides, A. A. (1995) , "MFT in complex partial epilepsy: spatio-temporal estimates of interictal activity", *Neuroreport*, Vol. 7, pp. 17-23, 1995.
- Pantev, C./ Oostenveld, R./ Engelien, A./ Ross, B./ Roberts, L./ Hoke, M. (1998) , "Increased auditory cortical representation in musicians", *Nature*, Vol. 392, pp. 811-814, 1998.
- Pascual-Marqui R.D. *et al.*, "Low resolution electromagnetic tomography : a new method for localizing electrical activity of the brain", *Int. Journal of Psychophysiology*, vol. 18, pp. 49-65, 1994.

- Penfield, W./ Jasper, H. (1954) , *Epilepsy and the functional anatomy of the Human brain*, Little Brown & Company, Boston, 1954.
- Penfield, W./ Rasmussen, T. (1950) , *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function*, Macmillan, New York, 1950.
- Peters M.J. & de Munck J.C., "The influence of model parameters on the inverse solution based on MEGs and EEGs", *Acta Oto-laryngologica*, Scand. Univ. Press, suppl. 49, pp. 61-69, 1990.
- Peters M.J. & Elias P.J.H., " On the magnetic field and the electrical potential generated by bioelectric sources in an anisotropic volume conductor", *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 26, pp. 617-623, 1988.
- Pfieger M.E. *et al.*, "Superadditive Information from Simultaneous MEG/EEG Data", *Human Brain Mapping*, 1995, Supp. 1, 25.
- Phillips J.W, R.M. Leahy, J.C. Mosher, " MEG-Based Imaging of Focal Neuronal Current Sources", *IEEE Trans. In Med. Imag.*, vol. 16, N°3, pp 338-348, June 1997.
- Piccolino, M. (1997) , "Luigi Galvani and animal electricity: two centuries after the foundation of electrophysiology", *Trends in Neuroscience*, Vol. 20, N° 10, pp. 443-448, 1997.
- Pogliano, C. (1990) , "Entre forme et fonction: une nouvelle science de l'homme", *La fabrique de la pensée*, Electa, Milan - Paris.
- Polish, J. (1996) , "Application of ERPs in the real world: issues, problems and successes", *ICON VI, 6th Int. Conf. on Cog. Neurosc.*, Pacific Grove.
- Press, W./ Teukolsky, S./ Vetterling, W./ Flannery, B. (1988) , *Numerical Recipes in C*, Cambridge University Press, New York.
- Prévost, D. (1995) , "Rétines artificielles stochastiques: algorithmes et mise en oeuvre", *Thèse de l'Université Paris XI*, 1995.
- Radhakrishna Rao, C./ Kumar Mitra, S. (1973) , "Theory and application of constrained inverse of matrices", *SIAM J. Appl. Math.*, Vol. 24, N°4, pp. 473-488, 1973.
- Reddy G.N and Subatra S., "Electrical and dielectric properties of wet bone as a function of frequency", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 31, 1984.
- Régis, J./ Mangin, J.-F. / Frouin, V./ Sastre, F./ Peragut, J.-C. / Samson, Y. (1995) , "Generic model for the localization of the cerebral cortex and preoperative multimodal intergration in epliepsy surgery", *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, Vol. 65, pp. 72-80, 1995.
- Renault, B./ Baudonnière P.M./ Garnero, L./ Pouthas, V./ Varela, F. (1997) , "Rapport d'activité Juin 1992 - Juin 1996 & projets 1997 - 2001", *Laboratoire de Neurosciences Cognitives & Imagerie Cérébrale*, CNRS, Paris, 1997.
- Renault, B./ Garnero, L. (1995) , "L'imagerie électromagnétique cérébrale, principe de base et perspectives", *Actes et colloques de l'Académie des Sciences*, Lavoisier TEC& DOC, Paris, 1995.
- Rice, D. M. (1990) , "If realistic neurophysiological constraints are imposed, then maximum statistical entropy is the most probable solution to the EEG inverse problem", *Inverse Problems*, Vol. 6, pp. L55-L59, 1990.
- Rizzolatti, G./ Luppino, G./ Matelli, M. (1998) , "The organization of the cortical motor system: new concepts", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 283-296, 1998.
- Rizzolatti, G./ Luppino, G./ Matelli, M. (1998) , "The organization of the cortical motor system: new concepts", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 283-296, 1998.

- Robillard, P./ Poussart, Y. (1977)** , "Specific-impedance measurements of brain tissues", *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, Vol. 15, pp. 438-445, 1977.
- Roland, P./ Geyer, S./ Amunts, K./ Schorman, T./ Schleicher, A./ Malikovic, A./ Zilles, K. (1997)** , "Cytoarchitectural maps of the human brain in standard anatomical space", *Human Brain Map.*, Vol. 5, pp. 222-227, 1997.
- Roth, B. J./ Ko, B. J./ von Albertini-Carletti, I. R. / Scaffidi, D./ Sato, S. (1997)** , "Dipole localization in patients with epilepsy using the realistically head model", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, pp. 159-166, 1997.
- Roth, B. J./ Ko, D./ von Albertini-Carletti, I. R./ Scaff, D./ Sato, S. (1997)** , "Dipole localization in patients with epilepsy using the realistically shaped head models", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, pp. 159-166, 1997.
- Rush S. & Driscoll D.A.**, "Current distribution in the brain from surface electrodes. Anesthesia and analgesia...", *Current Researches*, vol. 47, 1968.
- Sarvas, J. (1987)** , "Basis mathematic and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem", *Phys. Med. Biol.*, Vol. 32, N°1, pp. 11-22, 1987.
- Scherg M.**, "Fundamentals of dipole source potential analysis", in : F. Grandori, M. Hoke, G.L. Roamni (Eds.), *Auditory Evoked Magnetic Fields and Potentials, Advances in Audiology*, vol. 6, Karger, Basel, pp. 40-69, 1990.
- Scherg M. and H. Buchner**, "Somatosensory evoked potentials and magnetic fields : separation of multiple source activity", *Physiological Measurements*, vol. 14 supp. 4A, pp. A35-39, Nov. 1993.
- Scherg, M./ Ebersole, J. (1994)** , "Brain source imaging of focal and multipolar epileptiform EEG activity", *Neurophysiol. Clin.*, Vol. 24, pp. 51-66, 1994.
- Scherg, M./ Von Cramon, D. (1986)** , "Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 65, pp. 344-360, 1986.
- Schmidt R. O.**, "Multiple emitter location and signal parameter estimation", *IEEE Trans. Antennas Propagat.*, vol. AP-34, pp. 276-280, Mar. 1986.
- Schneider, M. (1972)** , "A multistage process for computing virtual dipolar sources of EEG discharges from surface information", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 19, pp. 1-19, 1972.
- Scholl, D. (1956)** , *The organization of the cerebral cortex*, Wiley & Sons, New York, 1956.
- Scholz and G. Schwierz**, "Probability-based current dipole localization from biomagnetic fields", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 41, pp. 735-742, Aug. 1994.
- Schwartz, D. (1998)** , "Localisation des générateurs intra-cérébraux de l'activité MEG et EEG: Evaluation de la précision spatiale et temporelle", *Thèse de l'Université de Rennes I*, 1998.
- Srebro R.**, "Continuous current source inversion of EP fields in a spherical model head", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 41, pp. 997-1003, Nov. 1994.
- Srebro, R. (1996)** , "An iterative approach to the solution of the inverse problem", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 98, pp. 349-362, 1996.
- Stok C.J, J.W.H. Meijs, M.J. Peters**, "Inverse solutions based on MEG and EEG applied to volume conductor analysis", *Phys. Med. Biol.*, vol. 32, N°1, pp. 99-104, 1987.
- Sutherland W.W. et al.**, "The Magnetic and electric fields agree with intracranial localizations of somatosensory cortex", *Neurology*, pp. 1705-1714, vol. 38, November 1988.
- Swartz B.E./ Goldensohn, E. (1998)** , "Timeline of the history of EEG and associated fields", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, N°2, pp. 173-176, 1998.

- Talairach, J./ Szikla, G./ Tournoux, P./ Prossalenti, A./ Bordas-Ferrer, M./ Covello, L./ Iacob, M./ Mempel, E. (1967) , "Atlas d'anatomie stéréotaxique du télencéphale", Masson, Paris, 1967.
- Tallon-Baudry, C./ Bertrand, O./ Delpuech, C./ Pernier, J. (1996) , "Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40Hz visual responses in human", *J. of Neurosc.*, Vol. 16, N°13, pp. 4240-4249, 1996.
- Tarantola, A. (1987) , *Inverse problem theory*, Elsevier, New York.
- Tesche, C./ Uusitalo, M./ Ilmoniemi, R./ Huutilainen, M./ Kajola, M./ Salonen, O. (1995) , "Signal-space projections of MEG data characterize both distributed and well-localized neuronal sources", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 95, pp. 189-200, 1995.
- Thevenet M. *et al.*, "The finite element method for a realistic head model of electrical brain activities: preliminary results", *Clin. Phys. Physiol. Meas.*, vol. 12, supp. A, pp 89-94, 1991.
- Thorpe, S./ Fize, D./ Marlot, C. (1996) , "Speed of processing in the human visual system", *Nature*, Vol. 381, pp. 520-522, 1996.
- Tikhonov A. & Arsenin V., *Solutions of Ill-Posed Problems*, Washington, DC : Winston, 1977.
- Tower, B. (1954) , "Structural and functional organization of mammalian cerebral cortex: the correlation of neurone density with brain size", *J. Comp. Neurol.*, Vol. 101, pp. 19-52, 1954.
- Tzourio N. *et al.*, "Mapping the auditory selective attention generators using a combined brain evoked potentials and PET activation study", *Society for the Neuroscience Abstracts*, vol. 19, p. 1285, 1993.
- Uhl, C./ Friedrich, R./ Haken, H. (1995) , "Analysis of spatiotemporal signals of complex systems", *Physical Review E*, Vol. 51, N°5, pp. 3890-3900, 1995.
- Vajda, "Theory of statistical inference and information", Dordrecht, The Netherlands: Kluwer, 1989.
- Valdes-Sosa, P./ Marti, F./ Garcia, F./ Casanova, R. (1996a) , "Variable resolution electric-magnetic tomography", *Biomag96: Advances in biomagnetism research*, Springer-Verlag, *in press*, 1996.
- Valdes-Sosa, P./ Riera, J. J./ Casanova R. (1996b) , "Spatio-temporal distributed inverse solutions", *Biomag96: Advances in biomagnetism research*, Springer-Verlag, *in press*, 1996.
- van der Sluis, "Condition Numbers and Equilibration of Matrices", *Numer. Math.*, 14, pp. 14-23, 1969.
- Varela, F. J. (1995) , "Resonant cell assemblies: a new approach to cognitive functions and neural synchrony", *Biol. Res.*, Vol. 28, pp. 81-95, 1995.
- Varela, F. J. (1997) , "Sleeping, dreaming, and dying", Wisdom publications, Boston, 1997.
- Varela, F./ Thompson, E./ Rosch, E. (1993) , "L'inscription corporelle de l'esprit: sciences cognitives et expérience humaine", Seuil, Paris, 1993.
- Wagner M., "Weak membrane reconstruction of cortical current densities", submitted to *Brain Topogr.*, 1994.
- Wagner, M./ Wischmann, H./ Fuchs, M./ Köhler, T./ Drenckhahn, R. (1997) , "Current density reconstructions using the L1 norm", *Biomag96: Advances in biomagnetism research*, Springer-Verlag, New York.
- Wang, J. (1993) , "Minimum least-squares estimation: magnetic source images for a spherical model head", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 40, pp. 387-396, 1993.
- Wang, J./ Kaufman, L./ Williamson, S. (1993) , "Imaging regional changes in the spontaneous activity of the brain: an extension of the minimum-norm least-squares estimate", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 86, pp. 36-50, 1993.

- Welker, W. (1990) , "Why does cerebral cortex fissure and fold ?", *Cerebral Cortex*, Vol. 8B pt. 2, pp. 3-136, 1990.
- Wells W. III, "Multimodal Volume Registration by Maximization of Mutual Information", *Med. Imag. Analysis*, 1, N°1, pp.33-51, 1996.
- Wikswow Jr, J./ Gevins, A./ Williamson, S. J. (1993) , "The future of EEG and MEG", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 87, pp. 1-9, 1993.
- Wilkinson J.H., *Linear Algebra*, Englewood Cliffs: Prentice-Hall, NJ, 1963.
- Wilkinson J.H./ Reinsch, C. (1971) , "Handbook for automatic computation: Linear algebra", Vol. 2, Springer-Verlag, Berlin & New York, pp. 189-199, 1971.
- Williamson, S./ Kaufman, L. (1981) , "Biomagnetism", *J. Magn. Magn. Mat.*, Vol. 22, pp. 129-201, 1981.
- Wong, P. (1998) , "Potential fields, EEG maps, and cortical spike generators", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 106, pp. 138-141, 1998.
- Wood C.C *et al.*, "Electrical Sources in Human Somatosensory Cortex : Identification by Combined Magnetic and Potential Recordings", *Science*, vol. 227, pp. 1051-1053, march 1985.
- Wood, C.C. (1994) , "Human brain mapping in both time and space", *Human Brain Map.*, Vol. 1, pp. iii-vi, 1994.
- Yamamoto T. & Yamamoto Y., "Electrical properties of the epidermal strum corneum", *Med. Biol. Eng.*, 1976.
- Yvert, B./ Bertrand, O./ Echallier, J./ Pernier, J. (1995) , "Improved forward EEG calculations using local mesh refinement of realistic head geometries", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 95, pp. 381-392, 1995.
- Yvert, B./ Bertrand, O./ Thévenet, M./ Echallier, J./ Pernier, J. (1997) , "A systematic evaluation of the spherical model accuracy in EEG dipole localization", *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 102, pp. 452-459, 1997.
- Zilles, K./ Schleicher, A./ Langemann, C./ Amunts, K./ Morosan, P./ Palomero-Gallagher, N./ Schormann, T. / Mohlberg, H./ Bürgel, U. *et al.* (1997) , "Quantitative analysis of sulci in the human cerebral cortex: development, regional heterogeneity, gender difference, asymmetry, intersubject variability and cortical architecture", *Human Brain Map.*, Vol. 5, pp. 218-221, 1997.

215 Références

Annexe – Publications & Conférences

1. Publications with selection committee

1.1 Publications in journal

S. Baillet & L. Garnero, "A Bayesian Approach to Introducing Anatomic-functional Priors in the EEG/MEG Inverse Problem", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, N° 5, vol. 44, pp. 374-385, May 1997.

G. Marin, C. Guérin, **S. Baillet** & L. Garnero, "Influence of skull anisotropy for the forward and inverse problem in EEG: Simulation studies using FEM on realistic head models", Human Brain Mapping, 1998, in press.

G. Dehaene-Lambertz & **S. Baillet**, "A phonological representation in the infant brain", Neuroreport, June 1998, in press.

1.2 Submitted papers

S. Baillet, G. Marin, F. Le Rudulier & L. Garnero, "Evoked Potentials from a Real-Skull Phantom-Head: An Experimental Step toward the Validation of Methods for Solving the Forward & Inverse Problems for EEG/MEG Source Imaging", submitted to Human Brain Mapping, November 1997.

S. Baillet, G. Marin, J.P. Hugonin & L. Garnero, "A joint maximum entropy processing of MEG and EEG for cortical source imaging", submitted to IEEE Transactions on Biomedical Engineering, June 1997 – revised March 1998.

1.3 Proceedings & Abstracts

S. Baillet, G. Marin, J.J. Riera, B. Renault & L. Garnero, "Report on an experiment using a real skull phantom head for the validation of the forward and inverse problems in EEG and MEG", abstract for the 4th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Neuroimage, 1998, in press.

L. Garnero, **S. Baillet**, G. Marin, C. Guérin, G. Meunier & B. Renault, "FEM modelization of inhomogeneous and anisotropic conductivities in a realistic head model for the EEG and MEG forward problem", abstract for the 4th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, to be published in Neuroimage, 1998, in press.

B. Renault, **S. Baillet**, G. Marin, L. Garnero, «Data Operating and Joint Processing of MEG and EEG for Cortical Source Imaging», proceedings of the 14th International Congress of EEG & Clinical Neurophysiology, Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1998, in press.

S. Baillet, L. Garnero & B. Renault, "Distributed source reconstruction using a non-linear spatio-temporal regularization method: an alternative to LORETA", in: Biomag96: Advances in biomagnetism research, C. Aine; Y. Okada; G. Stoink; S. Swithenby & C.C. Wood (Eds.), Springer-Verlag, New York, 1997.

L. Garnero, **S. Baillet**, J.P. Lachaux, B. Renault, "Data operating in a PET/EEG/MRI fusion experiment", 1st "Human Brain Mapping" International Conference, Human Brain Mapping, sup. 1, p. 84, 1995.

S. Baillet, L. Garnero, "Reconstruction de l'activité électrique cérébrale : introduction d'informations spatio-temporelles a priori", 15ème Colloque GRETSI sur le traitement du signal et des images, proceedings, pp. 853-856, 1995.

2. Communications, Seminars & Posters

2.1 Invited Communications

S. Baillet & L. Garnero, "Evaluations expérimentales des méthodes directes & inverses pour l'estimation des générateurs de la MEG", Journée d'information sur la MEG, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, 26 janvier 1998.

L. Garnero & **S. Baillet**, "Combinaison optimisée des données MEG et EEG pour l'estimation de leurs générateurs", Journée d'information sur la MEG, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, 26 janvier 1998.

B. Renault, **S. Baillet**, G. Marin, L. Garnero, « Data Operating and Joint Processing of MEG and EEG for Cortical Source Imaging », 14th International Congress of EEG & Clinical Neurophysiology, Florence, Italy, August 24-30, 1997.

L. Garnero & **S. Baillet**, "Combined EEG and MEG Mapping", Conférence Invitée, Ecole de Printemps, Approaching Cognitive functions with neuroimaging methods, 2-6 Juin 1997, Cabourg, France.

S. Baillet, G. Marin, L. Garnero & B. Renault, "Does fusion between EEG & MEG bring about some improvement to the inverse problem solving in a distributed source model?", 6th International Conference on Cognitive Neuroscience - ICON VI, Monterey, California, USA, May 28 to June 2, 1996.

2.2 Other communications

S. Baillet, G. Marin, F. Le Rudulier, J.F. Mangin, L. Garnero, "An experimental step toward validation of the forward and inverse problems in EEG & MEG: the real-skull phantom-head experiment", Séminaire de Méthodologie en Imagerie Cérébrale Fonctionnelle, Laboratoire du GANIL, Caen, 11-12 November 1997.

G. Marin, C. Guérin, **S. Baillet**, L. Garnero, G. Meunier, « Influence of Skull Anisotropy for the Forward and Inverse Problem in MEG and EEG », World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Nice, France, 14-19 September 1997.

S. Baillet & L. Garnero, "Apports du traitement simultané des données MEG et EEG dans un modèle distribué de sources en imagerie électrique cérébrale", colloque « METHODOLOGIE EN IMAGERIE FONCTIONNELLE CEREBRALE », GDR-PRC ISIS, Lyon, 10 & 11 decembre 1996.

G. Marin, C. Guérin, **S. Baillet**, L. Garnero & G. Meunier, "Influence de l'anisotropie de l'os sur le probleme direct et le probleme inverse en EEG", colloque « METHODOLOGIE EN IMAGERIE FONCTIONNELLE CEREBRALE », GDR-PRC ISIS, Lyon, 10 & 11 decembre 1996.

S. Baillet, L. Garnero, “*Reconstruction de l'activité électrique cérébrale : introduction d'informations spatio-temporelles a priori*”, 15ème Colloque GRETSI sur le traitement du signal et des images, Juan-les-Pins, 18-22 September 1995.

2.3 Seminars

S. Baillet, Line Garnero & B. Renault, “Imagerie des générateurs de l'EEG et de la MEG: méthodes et évaluations associées”, Séminaire du Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA, Orsay, 6 avril 1998.

L. Garnero, **S. Baillet** & G. Marin, “Reconstruction spatiotemporelle de l'activité électrique cérébrale en MEG et EEG”, Séminaire du Laboratoire des Signaux et Systèmes, 3 Février 1998

L. Garnero & **S. Baillet**, “*MEG et EEG Etat de l'art sur l'instrumentation et la reconstruction de données*”, Séminaire du Laboratoire IR2M, Université d'Orsay, 8 Avril 1998

L. Garnero, **S. Baillet** & G. Marin, “*Reconstruction spatiotemporelle de l'activité électrique corticale à partir d'enregistrements MEG et EEG*”, Séminaire de UFR de Mathématiques, Université René Descartes, 13 Mai 1998.

S. Baillet, L. Garnero & B. Renault, “*Electromagnetic functional brain imaging*”, Seminar of the Neurophysiology laboratory, H. Vanegas, Institute for Scientific Research (IVIC), Caracas, Venezuela, August 96.

2.4 Posters

S. Baillet, L. Garnero & B. Renault, “*Combined MEG and EEG source imaging by minimization of mutual information*”, 10th International Conference on Biomagnetism, BIOMAG'98, Sendai, Japan, August 28 – September 4, 1998.

S. Baillet, G. Marin, B. Renault & L. Garnero, “*Report on an experiment using a real skull phantom head for the validation of the forward and inverse problems in EEG and MEG*”, 4th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain – HBM'98, Montréal, Canada, June 7-12, 1998.

L. Garnero, **S. Baillet**, G. Marin, C. Guérin, G. Meunier & B. Renault, “*FEM modelization of inhomogeneous and anisotropic conductivities in a realistic head model for the EEG and MEG forward problem*”, 4th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain – HBM'98, Montréal, Canada, June 7-12, 1998.

S. Baillet, L. Garnero & B. Renault, “*Distributed source reconstruction using a non-linear spatio-temporal regularization method: an alternative to LORETA*”, BIOMAG' 96, Santa Fe, New Mexico, USA, February 16-21, 1996.

L. Garnero, **S. Baillet**, J.P. Lachaux & B. Renault, “*Data operating in a PET/EEG/MRI fusion experiment*”, 1st “Human Brain Mapping” International Conference, Paris, Cité des Sciences de La Villette, June 27-29, 1995.

