

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES de la VIE et de la SANTÉ

Laboratoire ICube UMR 7357

THÈSE présentée par :

Daniel ROQUET

soutenue le : 15 septembre 2014

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**
Discipline/ Spécialité : Sciences de la Vie et de la Santé / Neurosciences

**Étude et application de la connectivité
fonctionnelle cérébrale chez le sujet
sain et dans la pathologie**

THÈSE dirigée par :

M. FOUCHER Jack

Maître de Conférences, Praticien Hospitalier au CHU de
Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. De SEZE Jérôme

M. DAVID Olivier

Mme. DELON-MARTIN Chantal

Professeur, Université de Strasbourg

Professeur, Université Joseph Fourier, Grenoble

Chargée de recherche, Université Joseph Fourier, Grenoble

AUTRE MEMBRE DU JURY :

M. Von KIENLIN Markus

Professeur, Université de Bâle – F. Hoffmann-La Roche AG

Remerciements

Je souhaite remercier en tout premier lieu Jack Foucher qui m'a donné l'opportunité d'effectuer cette thèse sous sa direction, et pour son soutien et sa confiance dans les différents projets auxquels j'ai pu participé grâce à lui.

Merci à Jean-Paul Armspach, responsable de l'équipe de recherche Imagerie Multimodale Intégrative en Santé (IMIS) du laboratoire ICube, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. Ton écoute, tes conseils et ta franchise ont été un point de repère important. Merci enfin pour ton aide financière pendant les derniers mois de cette thèse.

A Stéphane Kremer pour son suivi régulier pendant toute l'étude sur le locked-in syndrome.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Olivier David, Chantal Delon-Martin et Jérôme de Seze qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail. Merci également à Markus von Kienlin pour sa disponibilité et sa patience.

Je salue et remercie toute l'équipe IMIS et Vincent Noblet, pour leur sympathie et pour tout ce qu'ils ont apporté à ma vision de la neuroimagerie. J'adresse une dédicace spéciale au trio *girly* du 1er étage.

A l'équipe INSERM 666/1114 pour leur accueil et leur soutien pendant mon stage de master et mes premières années de thèse. Ich bedanke mich herzlich bei Fräulein Céline Duval für ihre Freundschaft, ihre Verfügbarkeit. Danke dass du mir die fehlende Informationen immer weitergegeben hast.

A Félix Renard qui a toujours su trouver les mots pour me faire comprendre les outils mathématiques utilisés en neuroimagerie, et cela sans tomber dans la simple vulgarisation.

A Marion Sourty pour son aide précieuse et sa patience sans faille pendant les derniers mois de cette thèse.

Merci tout particulièrement à ma fille, ma famille, mes amis et toute la *Teuta*.

Abréviations

Afin de conserver une continuité entre les parties rédigées en français et les articles en anglais, une partie des abréviations correspond à la terminologie anglaise, marquée en italique le cas échéant.

ACI : Analyse en Composantes Indépendantes (*independent component analysis*)

ASL : *Arterial Spin Labeling*

BOLD : *blood oxygenation level-dependent*

DMN : *default mode network* (réseau par défaut)

FPN : *fronto-parietal network* (réseau fronto-pariétal)

HAV : hallucination acoustico-verbale

IRM (IRMf) : imagerie par résonance magnétique (fonctionnelle)

LIS : *locked-in syndrome*

OPFN : *occipito-parieto-frontal network* (réseau occipito-parieto-frontal)

PPCN *precuneal and posterior cingular network* (réseau précunéal et cingulaire postérieur)

rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation (stimulation magnétique transcrânienne répétitive)

SAM : *spontaneous co-activity map* (carte ou réseau de co-activités cérébrales au repos)

SPM : *statistical parametric mapping*

Table des matières

Avant-propos	1
I Cadre de travail et objectifs de la thèse	7
1 Intégration fonctionnelle cérébrale	9
1.1 Définition	9
1.2 Topologie	10
2 Connectivité effective, anatomique et fonctionnelle	15
2.1 Connectivité effective	15
2.2 Connectivité anatomique	17
2.3 Connectivité fonctionnelle	18
2.4 Une approche en connectivité fonctionnelle	19
3 Méthodes d'évaluation de la connectivité fonctionnelle	21
3.1 Approche par voxel-grain	21
3.2 Théorie des graphes	22
3.3 Interaction psycho-physiologique	24
3.4 Analyse en composantes indépendantes spatiale	26
3.4.1 Hypothèses de départ	26
3.4.2 Formulation générale	28
3.4.3 Orientation de l'ACI	30
3.4.3.1 ACI spatiale	30
3.4.3.2 ACI temporelle	32
3.4.3.3 ACI spatio-temporelle	33
3.4.4 Analyse de groupe	33
3.5 Avantages de l'ACI spatiale	34

4	Objectifs de la thèse	37
4.1	Introduction à l'existence d'activités cérébrales au repos	37
4.2	Définition et sélection des co-activités spontanées en ACI individuelle	38
4.3	Dimensions en ACI spatiale	39
4.4	Cartographie des hallucinations acoustico-verbales	41
4.5	Diagnostic différentiel du locked-in syndrome	43
II	Les contributions de la thèse	49
5	Critères et reproductibilité de la sélection manuelle des cartes de co-activités spontanées résultantes de l'analyse en composantes indépendantes	51
5.1	Résumé	51
5.2	Article	52
6	Estimation empirique de nombre de dimensions à conserver dans l'analyse en composantes indépendantes	65
6.1	Résumé	65
6.2	Article	66
7	Reproductibilité des co-activités cérébrales liées aux hallucinations	81
7.1	Résumé	81
7.2	Article	82
8	Distinguer les patients en <i>locked-in syndrome</i> des patients inconscients à partir de leur réseaux de repos	91
8.1	Résumé	91
8.2	Article	92
III	Discussion générale, limites et perspectives	111
9	Discussion des résultats	113
9.1	Définition et sélection des co-activités spontanées en ACI individuelle	113
9.2	Estimation empirique du nombre de dimensions à conserver en ACI individuelle	114
9.3	Cartographie des hallucinations acoustico-verbales	116
9.4	Diagnostic différentiel du locked-in syndrome	117

10 La place du réseau par défaut dans l'organisation cérébrale	121
10.1 Les fonctions du réseau par défaut et du réseau fronto-pariétal	121
10.2 Le rôle du réseau par défaut dans l'intégration fonctionnelle	124
11 Apport, limites et perspectives de la connectivité fonctionnelle en ACI individuelle	129
11.1 L'apport de l'ACI individuelle	129
11.2 L'hypothèse de stationnarité	130
11.3 Vers une imagerie multimodale	131
11.4 Les limites de la condition de repos	133
11.5 Perspectives	134
12 Conclusions	137

Table des figures

1.1	Topographie des réseaux complexes	11
1.2	Efficacité et coût de la propagation de l'information	12
2.1	Représentation schématique d'un modèle de connectivité effective . . .	16
2.2	Tenseur de diffusion	17
2.3	Connectivité fonctionnelle et anatomique du réseau par défaut	19
3.1	Illustration schématique de la modularité en théorie des graphes . . .	23
3.2	Dendrogramme de regroupement hiérarchique	24
3.3	Modules de regroupement hiérarchique	25
3.4	Exemple d'ACI spatiale	27
3.5	Matrices pour l'analyse en composantes indépendantes	31
4.1	Débit sanguin cérébral au repos	38
4.2	Evolution schématique du coma	44
4.3	Les structures cérébrales impliquées dans le réseau par défaut	46
5.1	Accord inter-quotateur pour chaque sujet	58
6.1	Détection du nombre de SAM	71
6.2	Volume de cerveau impliqué dans les SAM	73
6.3	Division des SAM	74
6.4	Variation de volumes des SAM	75
7.1	Reproductibilité inter-session et volume commun des activités hallucinatoires	88
8.1	Images moyennes des huit réseaux de repos	99
10.1	Le réseau "tâche positif et "tâches négatif"	122
10.2	Nœuds, <i>hubs</i> provinciaux et connecteurs	125
10.3	Les principaux <i>hubs</i>	126

10.4 Débit sanguin et métabolisme au repos 126

Liste des tableaux

5.1	Résultats de la sélection des SAM par deux quotateurs	57
8.1	Données démographiques, cliniques et d'acquisition IRM des patients en <i>locked-in syndrome</i> et en état végétatif	97
8.2	Détection des SAM et réseaux de repos	101
8.3	Sensibilité et spécificité des SAM et de chaque réseau de repos	101

Avant-propos

Cette thèse s'inscrit dans le domaine d'étude de la connectivité fonctionnelle cérébrale chez le sujet unique. Celle-ci n'étant généralement étudiée qu'à l'échelle d'une population, il s'agit d'une démarche novatrice. Elle nous offre la possibilité d'établir en quoi la connectivité fonctionnelle chez un patient se distingue de celle observée au sein d'une population contrôle, avec comme double ambition de devenir un outil d'aide au diagnostic de certaines pathologies et de guider la thérapie. La connectivité fonctionnelle décrit les relations qu'entretiennent les aires cérébrales sur la base de leurs activités telles que mesurées en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) utilisant le contraste BOLD (blood-oxygen-level-dependent).

Une fonction comportementale ou cognitive est sous-tendue par un ensemble d'aires cérébrales souvent distantes les unes des autres et qui échangent temporairement de l'information. Cette intégration fonctionnelle s'effectue donc au sein d'un réseau à large échelle. Pour que la réponse comportementale ou cognitive soit appropriée et cohérente, les activités de chacune des aires impliquées doivent être synchronisées et régulées. L'intégration fonctionnelle cérébrale s'intéresse ainsi à décrire la coordination des activités cérébrales nécessaire à une activité mentale cohérente.

En étudiant le décours temporel de l'activité des aires cérébrales, et en évaluant les degrés de similarité, il est possible de révéler des aires co-actives et donc de constituer des réseaux de connectivité fonctionnelle. Il existe différentes méthodes pour les mettre en évidence. Nous avons choisi l'analyse en composantes spatiales indépendantes (ACI) puisqu'elle est adaptée à une approche exploratoire (sans a priori spatiaux sur les réseaux), à l'échelle individuelle, à haute résolution (pas de parcellisation du cortex ni de lissage) et sépare les signaux d'intérêt du bruit ou d'artefacts d'imagerie (par exemple, les mouvements de la tête). Concrètement, l'ACI décompose le signal IRMf en plusieurs composantes, chacune consistant en un ensemble de voxels dont l'activité est corrélée au cours du temps.

La première partie de ces travaux définit l’objet de notre étude : les cartes de co-activités spontanées (SAM, pour spontaneous co-activity map). Cette étude visait à établir des critères opérationnels objectifs pour une sélection manuelle reproductible des SAM parmi l’ensemble des composantes ACI. Ces critères de sélection spécifient des caractéristiques spatiales et temporelles compatibles avec une activité cérébrale. Les critères de rejet correspondent à des profils particuliers d’artefacts et de bruit. Sur la base de données IRMf au repos provenant de 30 sujets sains, deux juges ont parcouru les ensembles de composantes résultantes d’une décomposition par ACI (250 composantes par sujet, soit 7500 en tout) et les ont classées selon trois classes : SAM, SAM douteuse et non-SAM. L’accord inter-juges était excellent, à une valeur de 98.8%. Les critères que nous avons établis permettent donc de sélectionner de manière reproductible des composantes correspondant à des réseaux de connectivité fonctionnelle ou SAM.

Une ACI spatiale décompose le signal IRMf en plusieurs composantes. Dans l’idéal, chaque composante doit correspondre à une source réelle. Cependant, ce nombre n’étant pas connu, il est souvent fixé à une valeur basse au risque de sous-décomposer. La littérature regorge de mises en garde contre une sur-décomposition du signal IRMf, rarement étayées par des éléments objectifs. Notre volonté de mettre en évidence des réseaux peu actifs, en raison de l’intérêt qu’ils pourraient avoir dans la pathologie, nous avait amené d’emblée à utiliser un grand nombre de dimensions. Il nous fallait nous assurer que cette démarche n’allait pas être la cause d’artefacts. Cette étude se propose ainsi d’évaluer de façon empirique le risque de sous et sur-décomposition en ICA sur 2 critères principaux : la reproductibilité et la sensibilité. Onze séries de 400 volumes d’IRMf provenant de sujets sains ont été traités par ACI avec un nombre de composantes extraites s’échelonnant entre 10 et 250. Contrairement à ce qui est avancé dans la littérature, la reproductibilité est meilleure à un niveau de décomposition élevé. Confortant notre hypothèse, la sensibilité augmentait également avec le nombre de composantes extraites jusqu’à atteindre un plateau au-delà de 150 à 200 composantes. Ce chiffre est 4 fois plus important que ce qui est classiquement retenu sur un échantillon équivalent.

L’instrument nous paraissait mature pour une première application clinique : retrouver les régions impliquées dans les phénomènes hallucinatoires afin de guider leur traitement par stimulation magnétique trans-crânienne. Pour cela il fallait auparavant démontrer que la méthode donnait des résultats reproductibles d’une session à l’autre. Notre méthode a donc été confrontée à la méthode de référence en

neuroimagerie : la cartographie statistique paramétrique (*statistical parametric mapping* ou SPM). Dix patients présentant des hallucinations réfractaires ont été acquis entre 2 à 7 fois en IRMf. Lors de chaque acquisition, ces patients devaient signaler la présence d'hallucinations à l'aide d'un bouton poussoir. Le décours temporel du bouton (convolué par la fonction de réponse hémodynamique) a servi de fonction d'entrée dans la méthode SPM. Dans la méthode ICA, la composante SAM dont le décours temporel était le plus corrélé à celui du bouton a été sélectionnée. Avec nos paramètres, les SAM offrent une bien plus grande reproductibilité, au voxel près, que la méthode SPM (κ 0.56 vs. 0.12). De plus, les SAM permettent de conserver une résolution identique à celle de l'acquisition puisqu'elles ne nécessitent pas de lissage. Cette mesure apparaît donc comme suffisamment reproductible et précise pour servir au guidage de traitements par stimulation magnétique trans-crânienne.

Enfin, nous avons utilisé cet instrument pour explorer les troubles de la conscience. Nous sommes partis d'une question médicale pratique : est-il possible de différencier un patient en état végétatif d'un autre présentant un locked-in syndrome (LIS) ? Si ces patients se confondent longtemps cliniquement (le retard de diagnostic est de 10 semaines environ), ils diffèrent pourtant radicalement en terme d'état de conscience. Les patients en état végétatif ne présentent aucun signe en faveur d'une conscience préservée, alors que les patients LIS sont conscients mais ont perdu leur motricité (en dehors de celle de leurs yeux). Partant de l'hypothèse que les SAM sous-tendent une activité cognitive et que certaines devaient être conscientes, nous nous sommes servis des SAM pour chercher en quoi les patients en état végétatif se différenciaient des patients en LIS. Nous avons fait l'hypothèse que, contrairement aux sujets LIS, les patients en état végétatif soit ne présentaient pas de SAM, soit ne présentaient pas certaines SAM pourtant largement partagées au sein de la population contrôle. Dix-neuf sujets contrôles, 15 patients en état végétatif et 3 patients LIS ont été acquis en IRMf. Les SAM de chacun des sujets ont été classées selon un atlas de 8 réseaux de références largement répliqués dans la littérature. Pour chacun des réseaux, la sensibilité et la spécificité pour le LIS ont été évaluées. Le nombre de SAM et le nombre de réseaux de références diffèrent significativement entre les patients LIS et en état végétatif, avec un fort pourcentage de patients en état végétatif ne présentant aucune SAM. Les patients LIS ne diffèrent pas des sujets contrôles sur ces deux métriques. Cependant, si le nombre de SAM ou de réseaux de références présente une sensibilité parfaite, leur spécificité est insuffisante. Un seul réseau de référence présente une sensibilité et une spécificité parfaite : il s'agit du réseau dit *par défaut*, que l'on pense être impliqué dans la conscience réflexive. Un

tel instrument pourrait potentiellement raccourcir le délai de diagnostic du LIS et donc améliorer la prise en charge de ces patients.

Les différents travaux de cette thèse ont pour objectifs de valider et d'appliquer une méthode d'exploration de la connectivité fonctionnelle en IRMf à l'échelle individuelle. Nous avons vu qu'elle peut donner des résultats reproductibles, mais aussi spécifiques et sensibles à certains symptômes ou pathologies. Sur la base de ces expériences, il semble peu probable que les SAM ne soient qu'un artefact mais refléteraient plutôt l'organisation à large échelle du cerveau. Pourtant, l'interprétation d'une hyper- ou hypo-connectivité est difficile à interpréter. Est-ce dû à une hypo-activité ou à une lésion axonale ? Ces cartes ne nous offrent qu'une représentation statique de phénomènes dynamiques. C'est par l'étude de cette dynamique que nous comprendrons mieux pourquoi ces SAM se superposent en partie ou sont parfois fortement corrélées dans le temps. Pour cela, de nouveaux instruments doivent être développés.

Le mémoire de thèse est divisé en trois parties.

La première partie est consacrée au contexte neuroscientifique, et développe les objectifs de cette thèse et les moyens techniques d'y parvenir. Nous étudierons dans un premier temps les notions de transfert et d'intégration d'information et en quoi cela impacte l'organisation du cerveau. Nous aborderons ensuite les différentes approches selon qu'elles décrivent la connectivité cérébrale en terme de causalité, de structure ou de fonction, puis nous expliciterons les méthodes existantes d'évaluation de la connectivité fonctionnelle. Nous terminerons par la mise en place d'une méthode fiable et sensible de la connectivité fonctionnelle au repos, et de son application à des fins cliniques.

La seconde partie présente les méthodes et les principales contributions de cette thèse sous forme d'articles scientifiques en anglais. L'établissement de critères opérationnels objectifs pour une sélection reproductible des SAM en sera la première. Nous estimerons ensuite le nombre de dimensions à conserver en ACI pour une analyse sensible et reproductible des SAM. Notre méthode ainsi paramétrée, nous la comparerons à la méthode de référence dans le domaine pour la mise en évidence des co-variations cérébrales sous-tendant les hallucinations. La dernière étude évaluera le potentiel de la connectivité fonctionnelle individuelle dans le diagnostic différentiel entre le *locked-in syndrome* et l'état végétatif.

La troisième partie discute de l'apport de cette thèse à l'organisation cérébrale. Les résultats de chaque étude seront tout d'abord discutés dans leur contexte spécifique. Sous l'angle de l'intégration fonctionnelle et du phénomène conscient, nous tenterons ensuite d'appréhender les fonctions sous-tendues pour les deux principaux réseaux que sont le réseau par défaut et le réseau fronto-pariétal, et de comprendre leur rôle dans l'organisation hiérarchique du cerveau. Nous terminerons par les avantages et les limites de nos travaux et de la connectivité fonctionnelle de manière générale à l'exploration du fonctionnement cérébral, et proposerons des solutions à développer et des perspectives pour une compréhension holistique du cerveau.

Première partie

Cadre de travail et objectifs de la thèse

Chapitre 1

Intégration fonctionnelle cérébrale

1.1 Définition

Une fonction comportementale ou cognitive est sous-tendue par plusieurs aires cérébrales interagissant temporairement pour sa bonne exécution. A une fonction correspond un ensemble d'aires particulier [Bressler and Tognoli, 2006, Mesulam, 1990].

De manière générale, l'intégration consiste en la réception, le traitement et l'émission d'informations. Lorsqu'il s'agit d'intégration fonctionnelle cérébrale, les informations sont des signaux électrochimiques parcourant les neurones. Le cerveau ayant une structure particulièrement complexe, l'intégration fonctionnelle cérébrale peut être considérée à plusieurs échelles.

A l'échelle cellulaire, un neurone reçoit par ses dendrites des signaux inhibiteurs et excitateurs provenant d'autres neurones (réception). Ces signaux électriques, les potentiels postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs, sont sommés au niveau du cône d'émergence de l'axone (traitement). Si la somme suffit à hyperpolariser la membrane, un potentiel d'action est émis et véhiculé le long de l'axone jusqu'à la synapse (émission).

A l'échelle locale de l'ordre d'une dizaine de millimètres [Destexhe et al., 1999, Gray, 1999, Phillips and Singer, 1997] les neurones sont fortement connectés les uns aux autres. Par conséquent, l'intégration monosynaptique que nous venons de décrire synchronise l'activité de ces neurones : ceux-ci collaborent à l'exécution d'une même fonction élémentaire. Certaines aires du cerveau sont ainsi spécialisées, permettant un traitement de l'information plus efficace et moins coûteux puisqu'il

diminue le nombre de connexions [Latora and Marchiori, 2003, Latora and Marchiori, 2001, Chklovskii et al., 2002, Chklovskii, 2000]. C'est ce qu'on appelle le principe de ségrégation fonctionnelle.

Toutefois, il serait faux de croire qu'une fonction cognitive de haut niveau puisse être sous-tendue par une seule aire, comme le laissaient croire les théories localisationnistes du siècle dernier. En effet, une fonction de haut niveau doit intégrer de nombreux paramètres de plus bas niveau provenant des fonctions élémentaires. Elle a donc pour support un ensemble d'aires cérébrales spatialement distribuées qui collaborent temporairement en échangeant de l'information. C'est le concept d'intégration à large échelle, où plusieurs aires cérébrales distantes constituent un réseau.

Pour qu'une réponse comportementale ou cognitive soit appropriée et cohérente, les activités de chacune des aires impliquées doivent être synchronisées et régulées. De même, les différents réseaux du cerveau doivent eux aussi être coordonnés.

L'intégration fonctionnelle cérébrale s'intéresse ainsi à décrire la coordination des activités cérébrales nécessaire à une activité mentale cohérente.

1.2 Topologie

Nous venons de voir que le cerveau semble organisé de manière hiérarchique, avec différents réseaux eux-mêmes constitués de plusieurs aires cérébrales connectées les unes aux autres, créant un système complexe. Il existe donc une balance entre ségrégation (spécialisation locale) et intégration fonctionnelle (distribution de l'information).

Watts and Strogatz [Watts and Strogatz, 1998] ont modélisé mathématiquement plusieurs topologies de réseaux (figure 1.1) qui nous permettent de comprendre les différentes configurations possibles, dont celle privilégiée par le cerveau. Les réseaux sont considérés dans cet exemple comme un ensemble de nœuds reliés entre eux par des connexions, correspondant respectivement aux aires cérébrales et aux fibres axonales. Les nœuds sont considérés comme voisins s'ils sont reliés par une connexion directe (en "monosynaptique"), quelle que soit la distance qui les sépare. Les connexions n'ont ici ni direction, ni poids particulier (aucune connexion n'est privilégiée). Il existe un continuum de structures selon le degré d'organisation des connexions : d'un réseau très régulier, où le schéma se répète de nœud en nœud,

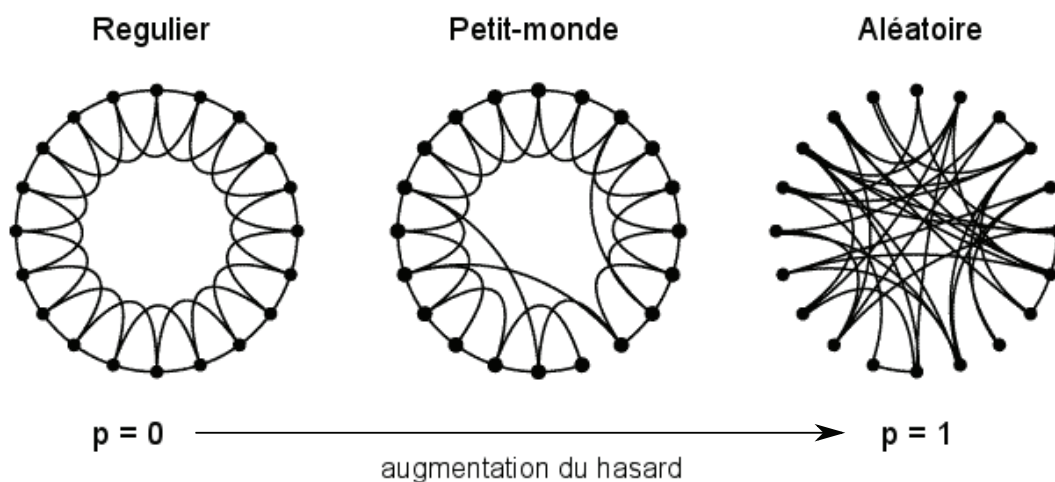


FIGURE 1.1 – Les réseaux complexes, d’après Watts et Strogatz [Watts and Strogatz, 1998].

Les connexions courtes distances du réseau régulier sont réattribuées aléatoirement. Le réseau petit-monde possède des caractéristiques communes aux réseaux régulier et aléatoire.

à un réseau aléatoire reflétant une désorganisation complète (figure 1.1). Entre ces deux extrêmes existe un intervalle aux caractéristiques partagées.

Dans le réseau régulier, les nœuds ont un haut degré de regroupement : les voisins d’un nœud sont aussi voisins entre eux. Un signal se propagera donc aisément au sein de ce groupe et le synchronisera. L’efficacité [Latora and Marchiori, 2003], en tant qu’indice de propagation du signal, est élevée localement. En revanche, à l’échelle globale, un signal doit se propager presque nœud par nœud pour parcourir l’ensemble du réseau, de manière sérielle. L’efficacité est donc faible à l’échelle globale. Ce type de réseau correspond à un système ségrégré.

Le réseau aléatoire présente un faible degré de regroupement et le grand nombre de connexions longues distances permet de parcourir l’ensemble du réseau avec un nombre de bonds moindre que dans le réseau régulier. L’efficacité locale est faible et l’efficacité globale élevée. Par ailleurs, le fait que le signal puisse se propager rapidement dans le réseau en utilisant plusieurs voies à la fois montre que des traitements de l’information en parallèle sont possibles ici. Ce type de réseau correspond à un système très intégré.

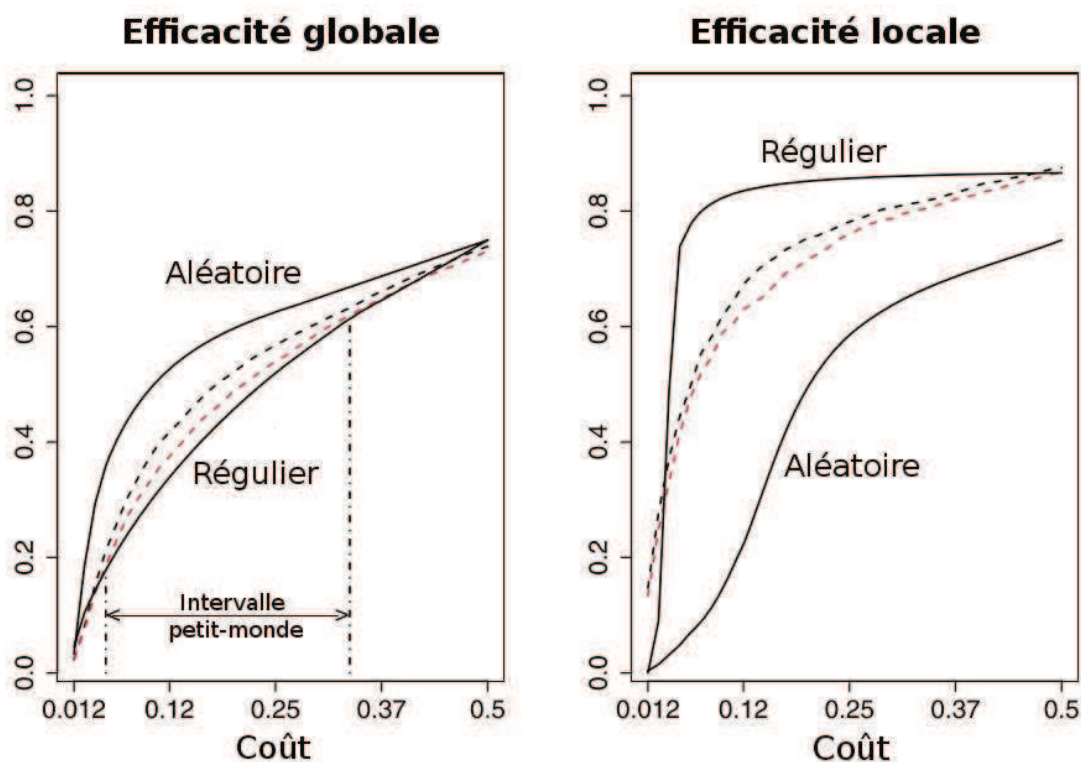


FIGURE 1.2 – Efficacité en fonction du coût, d’après [Achard and Bullmore, 2007]. La propagation de l’information à l’échelle globale et locale augmente avec le nombre de connexions

Il est sous-entendu dans ces exemples que le nombre de connexions est limité. L’augmentation du nombre de connexions s’accompagnera bien entendu d’une augmentation de l’efficacité locale et globale [Achard and Bullmore, 2007] (figure 1.2) mais cela au détriment du coût que représente la construction et l’entretien de toutes ces connexions. Nous reviendrons plus tard sur cette notion de coût.

Aucun réseau présenté jusqu’ici ne satisfait la balance entre ségrégation et intégration fonctionnelle valable pour le cerveau humain. Il existe cependant un modèle de réseau intermédiaire, qui présente un degré de regroupement élevé avec quelques liens longues distances. Cette configuration dite *petit-monde* permet au signal une bonne propagation du signal à la fois localement et dans l’ensemble du réseau (figure 1.1).

Il y a plusieurs intérêts pour le cerveau à utiliser la configuration petit-monde [Bassett and Bullmore, 2006]. Tout d’abord, elle rend le cerveau plus compétitif en réduisant sa dépense énergétique, qui représente déjà une part importante du budget énergétique du corps humain. Cette configuration maximise en effet l’effi-

cacité tout en réduisant le coût [Latora and Marchiori, 2003, Latora and Marchiori, 2001, Chklovskii et al., 2002, Chklovskii, 2000], et cela à travers un compromis optimisé entre le nombre de synapses et la longueur axonale moyenne. Ce câblage idéal consiste en une configuration petit-monde "économique" [Achard and Bullmore, 2007, Karbowski, 2001]. Un autre intérêt de cette typologie est que ses voies longues distances permettent des traitements de l'information en parallèle. Ceci minimise le coût mais surtout assure un traitement rapide de l'information. La synchronisation des réseaux est alors d'autant plus importante pour que le traitement de l'information soit cohérent. Enfin, cette configuration conjugue les propriétés antagonistes de stabilité et de plasticité, conduisant à une bonne adaptabilité [Bressler and Tognoli, 2006].

En utilisant une telle configuration, les informations peuvent aisément se propager dans l'encéphale, être intégrées et conduisent à une activité mentale de haut niveau, malgré un nombre de connexions réduit. Les voies longues distances étant moins nombreuses que les connexions courtes, cela contraint l'information à utiliser des voies particulières lorsqu'elle transite entre deux aires, ce qui suggère que les réseaux ont un profil spatial particulier qu'il est possible d'étudier. Enfin, certaines aires sont hyper-connectées et forment des points de convergence et de distribution. Celles-ci peuvent intervenir dans différents réseaux et sont capitales dans les processus d'intégration fonctionnelle cérébrale.

Chapitre 2

Connectivité effective, anatomique et fonctionnelle

Nous avons vu que le cerveau est une structure organisée, hiérarchique, dont les activités sont synchronisées, régulées et distribuées en réseaux à large échelle. Ces réseaux dynamiques sont décrits dans la littérature comme un ensemble de nœuds, correspondant aux aires cérébrales, connectés entre eux. Nous allons voir qu'il existe différents concepts pour décrire les relations qu'entretiennent les aires cérébrales.

2.1 Connectivité effective

La connectivité effective cherche à établir l'influence causale directe d'une aire cérébrale A sur une aire B. Schématiquement, une connexion telle qu'on l'entend dans cette partie est représentée par une flèche indiquant le sens du transfert d'information à laquelle est associée une valeur correspondant au poids de la connexion. Cette valeur indique la quantité d'activation en B qui est due à l'activation de A (figure 2.1) et représente donc la force du couplage et de l'influence de A sur B.

La connectivité effective est utilisée pour comparer des modèles théoriques de couplage à des données expérimentales [Friston, 2011]. Parmi les différentes hypothèses testées, le modèle sélectionné doit répliquer au mieux (statistiquement) les activités cérébrales observées, tout en restant le plus simple possible afin de minimiser le coût [Penny et al., 2004]. Ce modèle peut ensuite être optimisé en faisant varier les connexions ou leur poids, puis testé à nouveau.

La stratégie de création et de comparaison des modèles est importante puisqu'elle influe sur les résultats. Friston a synthétisé les fondements mathématiques des straté-

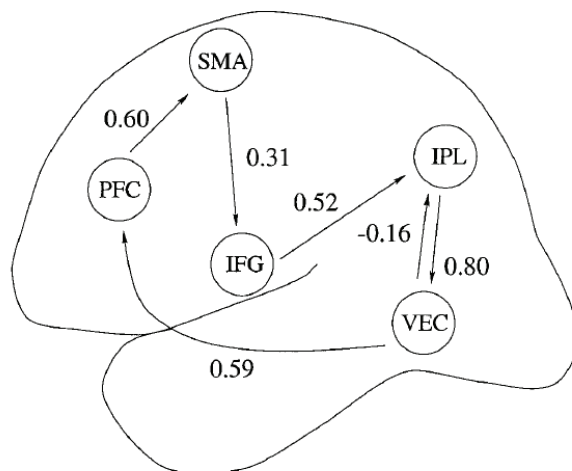


FIGURE 2.1 – Représentation schématique d'un modèle de connectivité effective lors d'une tâche de décision sémantique et de répétition subvocale, d'après Bullmore et coll. [Bullmore et al., 2000]

Les cercles indiquent les nœuds, les flèches les connexions et les chiffres des poids. PFC : cortex préfrontal ; SMA : aire motrice supplémentaire ; IFG : gyrus frontal inférieur ; IPL : lobule pariétal inférieur ; VEC : cortex extrastriché ventral.

gies les plus couramment utilisées [Friston, 2011]. Nous nous attarderons plutôt sur les suppositions qu'elles impliquent et leurs pertinences dans le domaine de la neuro-imagerie fonctionnelle. L'une de ces méthodes est le modèle de dynamique causale (*dynamic causal modelling*, en anglais), dont les paramètres sont pour chaque connexion : (a) la connectivité intrinsèque (le poids), (b) la variation du poids lorsque l'on passe d'un état 1 à un état 2 (exemple : lorsque l'on perçoit un nouveau stimulus), (c) la contribution endogène (l'information entrant en A naturellement) et (d) la perturbation exogène (l'information entrant en A due au changement d'état). Le résultat est dépendant de tous ces paramètres. De plus, la ou les courbes de réponses hémodynamiques doivent aussi être modélisées. D'autres méthodes existent telles que la causalité de Granger [Roebroeck et al., 2005, Granger, 1969] ou les équations structurelles [McIntosh and Gonzalez-Lima, 1994], mais elles nécessitent également des *a priori*.

La connectivité effective dépend donc d'un modèle, volontairement contraint afin de confirmer des hypothèses causales *a priori*. Cette approche ne peut se faire que sur un ensemble d'aires cérébrales restreint, et pose la question de la fiabilité de la parcellisation du cortex sur laquelle nous reviendrons ultérieurement. La connectivité effective convient donc pour valider des modèles de connectivités théoriques tels que

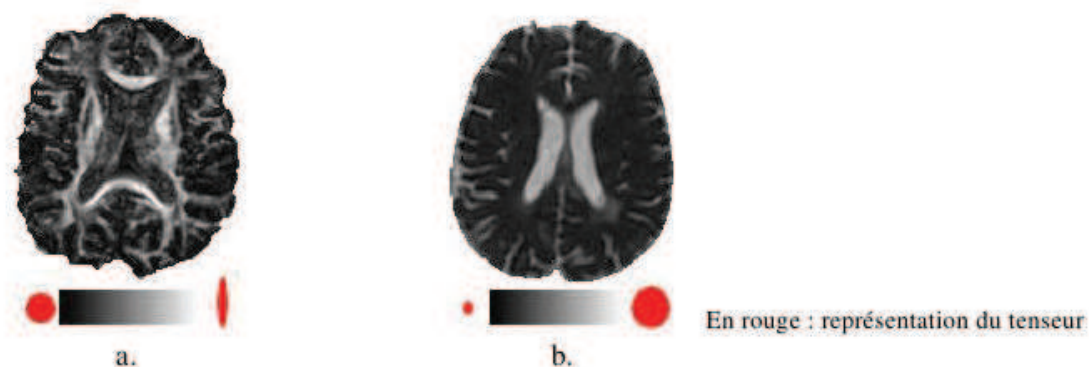


FIGURE 2.2 – Indices calculés à partir du tenseur de diffusion, par Hervé Boisgontier
a. Anisotropie.
b. Diffusion moyenne

ceux issus des données neuropsychologiques, permettant de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau. En revanche, cette approche n'est recommandée ni pour une approche exploratoire, ni pour classifier un individu ou un groupe d'individus sur la base de son profil de connectivité.

2.2 Connectivité anatomique

L'étude de la connectivité anatomique ou structurelle a pour objet la mise en évidence des fibres axonales dans la substance blanche. Dans ce cadre, ce sont les connexions elles-mêmes et non plus les nœuds qui sont étudiées. Chez l'Homme, en IRM de diffusion, les paquets de fibres sont observés en mesurant la diffusion de l'eau qui suit longitudinalement l'axone [Le Bihan et al., 2001]. Plus précisément, les molécules d'eau sont sujettes à un mouvement microscopique aléatoire dit *brownien*. Dans un tissu, ce mouvement n'est plus libre mais contraint. Ainsi, dans la substance blanche, le mouvement est privilégié parallèlement aux fibres tout en étant restreint dans le sens perpendiculaire à ces mêmes fibres. Ceci non seulement limite le déplacement des molécules d'eau, mais lui donne une direction : la diffusion est faible et anisotrope (figure 2.2). Dans le liquide céphalo-rachidien, la diffusion est libre, donc grande et isotrope. Dans la substance grise, la diffusion est faible et isotrope. La mesure de l'anisotropie et de la diffusion moyenne permet de ségréger la substance blanche et de modéliser la direction des faisceaux de fibres axonales. C'est la tractographie.

Les images présentées à titre d'exemples sont issues de la thèse d'Hervé Boisgon-

tier et décrivent un tenseur de diffusion. D'autres méthodes existent pour estimer l'orientation des fibres axonales, mais les décrire dépasserait le cadre de cette thèse et nous invitons le lecteur à se référer aux travaux de Mangin et coll. [Mangin et al., 2013].

La tractographie permet d'estimer si deux aires cérébrales sont physiquement connectées. En revanche, elle n'indique pas si les aires connectées sont bel et bien actives dans une condition donnée et si l'information transite effectivement par cette fibre. Un des rôles de la connectivité anatomique est donc de guider les *a priori* nécessaires à la construction de modèles de connectivité effective en restreignant les possibilités de connexions. Son aide est également précieuse lors de l'interprétation de données de connectivité fonctionnelle où seuls les nœuds sont mis en évidence [Khalsa et al., 2013] (des différences peuvent toutefois survenir entre la connectivité fonctionnelle et anatomique lorsque l'information est transmise par des voies polysynaptiques).

2.3 Connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle cérébrale se définit comme la dépendance statistique de signaux neurophysiologiques spatialement éloignés. En IRMf, elle est généralement déduite de mesures de similarité entre les activations d'aires cérébrales distantes, comme par exemple les coefficients de corrélation. Si la similarité est significative, on parle alors de co-activations. Contrairement à la connectivité effective, la connectivité fonctionnelle ne révèle donc pas des relations d'influences mais uniquement des similarités d'activités. Ainsi, deux aires cérébrales peuvent être fonctionnellement connectées (co-actives) sans l'être anatomiquement, comme c'est le cas lorsque deux aires sont connectées à une troisième. A titre d'exemple, un des réseaux fonctionnels couramment étudié dans ce domaine est le réseau *par défaut* (*default mode network* en anglais) auquel nous reviendrons de manière plus exhaustive ultérieurement. Les aires co-actives de ce réseau sont majoritairement le cortex préfrontal ventro-médian, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus, les lobules pariétaux inférieurs et le gyrus angulaire. Les travaux de Honey et collaborateurs [Honey et al., 2009] ont démontrés que ces aires ne sont pas toutes anatomiquement connectées, comme le montre la figure 2.3.

Il est important de souligner que les résultats d'analyses de la connectivité fonc-

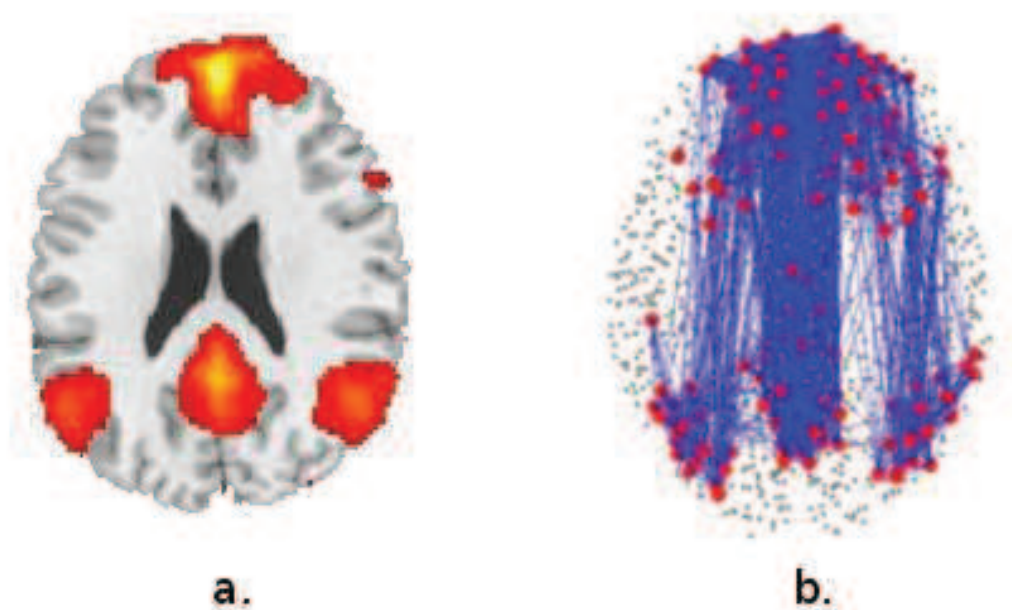


FIGURE 2.3 – Connectivité fonctionnelle et anatomique du réseau par défaut
a. Le réseau *par défaut* moyen de 15 sujets sains obtenu en connectivité fonctionnelle.
b. Ses connexions physiques obtenues en connectivité anatomique [Honey et al., 2009].

tionnelle dépendent des données et non d'un modèle de connectivité. Ils sont donc purement descriptifs.

2.4 Notre choix d'une approche en connectivité fonctionnelle

Nous souhaitons au sein de notre laboratoire mettre en évidence la collaboration d'aires cérébrales conduisant à une activité mentale pathologique, quelle soit idiosyncrasique (spécifique d'un individu) ou commune dans une pathologie. Pour cela, il est nécessaire d'adopter une approche exploratoire : c'est à partir des observations que nous tentons de classifier un symptôme ou un patient. Nous partons donc des conséquences pour en établir les causes.

Les méthodes d'imagerie *par activation* telles que le modèle linéaire généralisé (GLM, pour *general linear modeling*, en anglais) implémenté dans la boîte à outil *Statistical Parametric Mapping* (SPM, *Welcome Department of Cognitive Neurology*,

London, UK) ont une approche ségrégationniste et non intégrationniste en ce sens qu'elles révèlent des activations (liées à un événement ou à une tâche) et non des co-activations, contrairement à notre objectif. Les méthodes de connectivité effective sont utiles pour l'étude théorique du fonctionnement cérébral. En revanche, étant basées sur un modèle et sur un ensemble réduit de régions, elles ne sont pas adaptées à une approche exploratoire des anomalies de la connectivité. Basées sur les données, la connectivité fonctionnelle peut, elle, mettre en évidence une hypo-connectivité, une hyper-connectivité et même une configuration anormale où pourraient exister une ou plusieurs connexions fonctionnelles normalement absentes.

Pour ces raisons, nous avons choisi d'étudier les activités mentales pathologiques par le biais de la connectivité fonctionnelle.

Chapitre 3

Méthodes d'évaluation de la connectivité fonctionnelle

Nous allons aborder dans cette partie les quatre techniques les plus courantes pour évaluer la connectivité fonctionnelle. La dernière sera davantage détaillée puisque c'est celle qui nous semble la plus appropriée à l'objectif de cette thèse.

3.1 Approche par voxel-grain

Afin d'évaluer si certaines aires cérébrales ont une activité similaire, il est nécessaire d'étudier leur décours temporel. La méthode voxel-grain développée par Biswal et coll. [Biswal et al., 1995] consiste à mesurer la corrélation entre le décours temporel d'une aire de référence (la graine) et celui d'autres zones du cerveau. La valeur du coefficient de corrélation fait office de mesure de similarité. Un seuil de significativité permet à l'expérimentateur de supprimer les connexions non pertinentes (absence de similarité). Cette méthode correspond au modèle linéaire généralisé avec le décours temporel de la graine comme régresseur.

Les caractéristiques de la graine (taille, forme, position et les traitements éventuels du décours temporel) ont une importance primordiale tant elles influent sur le décours temporel de référence, et donc sur les résultats de corrélations. Selon le principe de ségrégation fonctionnelle, définir une graine de la taille d'un voxel n'est pas pertinent (et diminue le rapport signal sur bruit). On utilise plutôt une région d'intérêt, définie comme un ensemble de voxels connexes aux décours temporels similaires. Cette similarité se définit par un seuil, dont la valeur a un impact fort sur la taille de la graine et donc sur le décours temporel qui servira de référence. Il est recommandé de ne pas calculer le décours temporel de la région d'intérêt en moyennant

le décours temporel de chaque voxel, mais plutôt d'en extraire ce qui est commun à l'aide d'outils mathématiques tels que la décomposition en valeurs singulières ou en composantes principales, afin de débruité le signal. Il est bien entendu possible de définir sa graine selon des résultats d'imagerie par activation, selon un atlas prédéfini (par exemple, sur la base de la parcellisation en aire de Bordmann ou en créant une pseudo-sphère autour d'un voxel de référence [Fox et al., 2005]). Après avoir défini la graine, les corrélations peuvent être évaluées à l'échelle du voxel ou de la région (si le cortex a été parcellisé).

La méthode par voxel-grain présente l'avantage d'être simple à mettre en œuvre et facile à interpréter. En revanche, de nombreux tests de corrélation sont effectués, ce qui nécessite une importante correction pour tests multiples où il est possible de seuiller à tort une information pertinente. De plus, elle est univariée : une aire cérébrale ne peut appartenir qu'à un seul réseau alors qu'il existe des régions appelées *hubs* qui sont très intégratrices (puisque connectées à beaucoup d'autres régions) et impliquées dans plusieurs réseaux. Ces *hubs* requièrent l'utilisation de classificateurs plus complexes à mettre en place et hiérarchise les réseaux afin d'attribuer le *hub* à l'un ou l'autre des réseaux. La méthode par voxel-grain est donc particulièrement utilisée pour comparer des groupes sur la base d'un critère particulier (par exemple sur la base de la connectivité du précunéus avec le reste du cortex) mais ne convient pas pour une approche exploratoire sans *a priori*.

3.2 Théorie des graphes

La méthode des graphes [Diestel, 2010] a déjà été implicitement décrite dans la partie 1.2. Elle consiste en un graphe comportant des nœuds et des connexions (ou "arêtes") les reliant. Dans le cadre présent, les connexions ne sont pas orientées, contrairement aux graphes de connectivité effective, et les poids correspondent à des mesures de corrélation (ou de corrélation partielle) du décours temporel. Techniquement, le cortex est parcellisé en régions pour produire une matrice carrée *région* \times *région*, où chaque élément correspond au coefficient de corrélation d'une paire de région [Achard and Bullmore, 2007, Achard et al., 2006]. A partir de cette matrice, il existe des outils mathématiques pour définir des réseaux ou modules [Chang et al., 2014], c'est-à-dire des ensembles de régions très connectées entre elles mais peu aux autres (figure 3.1).

Ainsi, sur la base de données IRMf au repos (sans tâche) et en utilisant le re-

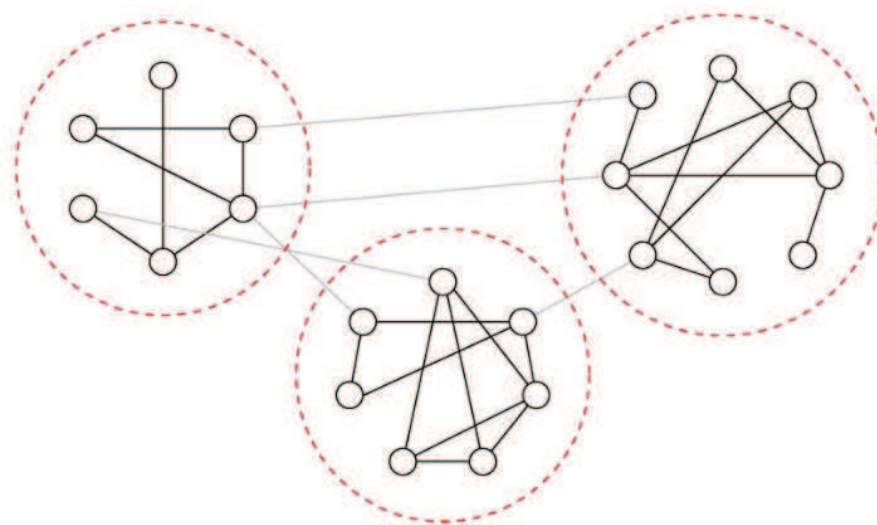


FIGURE 3.1 – Illustration schématique de la modularité, d'après [Meunier et al., 2009]

Les petits cercles pleins, les traits et les grands cercles pointillés représentent respectivement les nœuds, les connexions et les modules

groupement hiérarchique (Fig. 3.2), Salvador [Salvador et al., 2005] et Cordes [Cordes et al., 2002] ont décrit chez le sujet sain des ensembles connectés ipsi- et contralatéraux, regroupés en 6 modules (cf figure 3.3). La topologie de ces modules et ses caractéristiques (efficacités globale et locale, entre autres) sont ensuite comparées entre les sujets. Des troubles de la modularité ont ainsi été mentionnés dans le vieillissement normal [Salvador et al., 2005, Cao et al., 2014, Onoda and Yamaguchi, 2013] et pathologique [Brier et al., 2014, Tijms et al., 2013], dans les troubles de la conscience [Achard et al., 2012, Crone et al., 2013], dans des pathologies neurologiques [Gamboa et al., 2013] et psychiatriques [Bohr et al., 2012, Ottet et al., 2013] et dans différentes études pharmacologiques [Shin et al., 2013]. En revanche, cette méthode nécessite une parcellisation du cortex et partage donc avec l'approche par voxel grains certains désavantages. Il est ainsi difficile d'explorer les *hubs* correspondant aux aires cérébrales impliquées dans plusieurs réseaux. De plus, les propriétés des réseaux varient en fonction du type de parcellisation utilisé [Fornito et al., 2010].

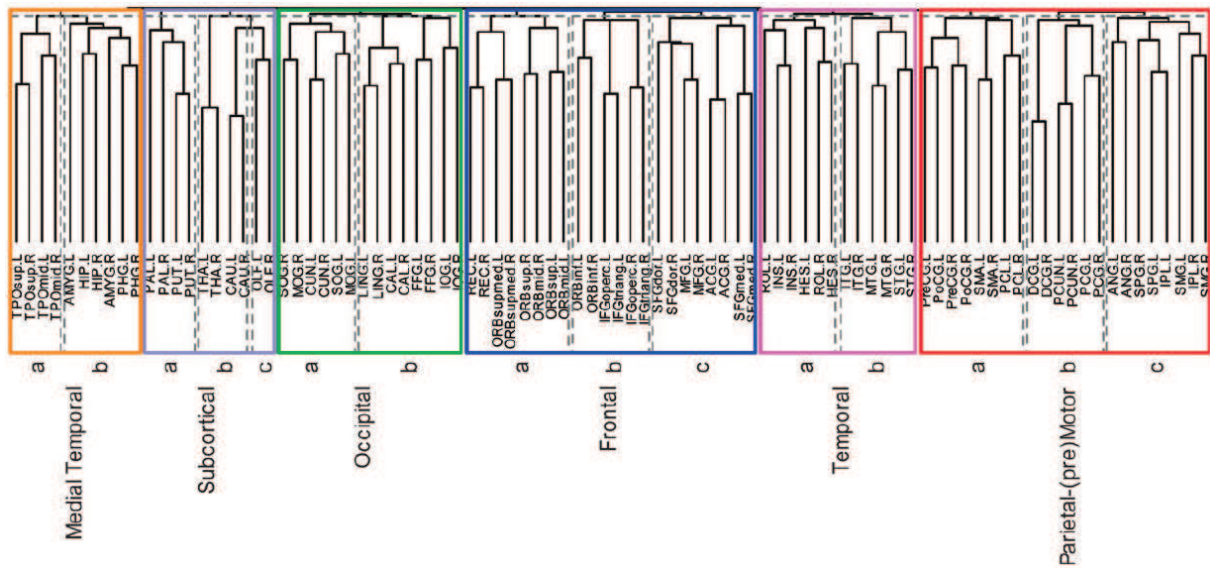


FIGURE 3.2 – Dendrogramme de regroupement hiérarchique [Salvador et al., 2005]

3.3 Interaction psycho-physiologique

L'interaction psycho-physiologique [Friston et al., 1997] n'est pas une méthode de cartographie de la connectivité fonctionnelle mais décrit plutôt la modulation de la connectivité en fonction du contexte. Ce type d'étude fait intervenir un facteur psychologique "condition" (le contexte, comme deux tâches distinctes) et un facteur "physiologique" (le déroulement temporel d'une aire A). On peut en effet supposer que deux aires soient fortement connectées pendant une tâche mais pas pendant une autre. Pour le vérifier, le déroulement temporel de l'aire A est comparé avec celui des autres voxels de l'encéphale, et ce dans chacune des deux conditions. Les interactions significatives peuvent alors être interprétées de deux façons : soit la connectivité A-B est due à une seule des conditions, soit l'aire A module la réponse de l'aire B à une des conditions. Dans les faits, il y a plus de deux interprétations possibles, telles que l'influence n'est pas de A sur B mais de B sur A ou qu'il existe d'autres aires influentes.

L'interaction psycho-physiologique diffère de l'interaction psychologique qui cherche, elle, à expliquer si l'activation d'une ou plusieurs aires varie selon la co-occurrence de plusieurs contextes [Friston et al., 1997]. Par exemple, quelle est la réponse du cortex auditif à une augmentation de la fréquence des stimulus lorsqu'un sujet doit prêter attention à des sons ou des lettres [Frith and Friston, 1996].

Paul Flechter a pour sa part introduit le concept d'interaction physio-physiologique en étudiant l'interaction entre deux facteurs physiologiques. Cela revient à évaluer la

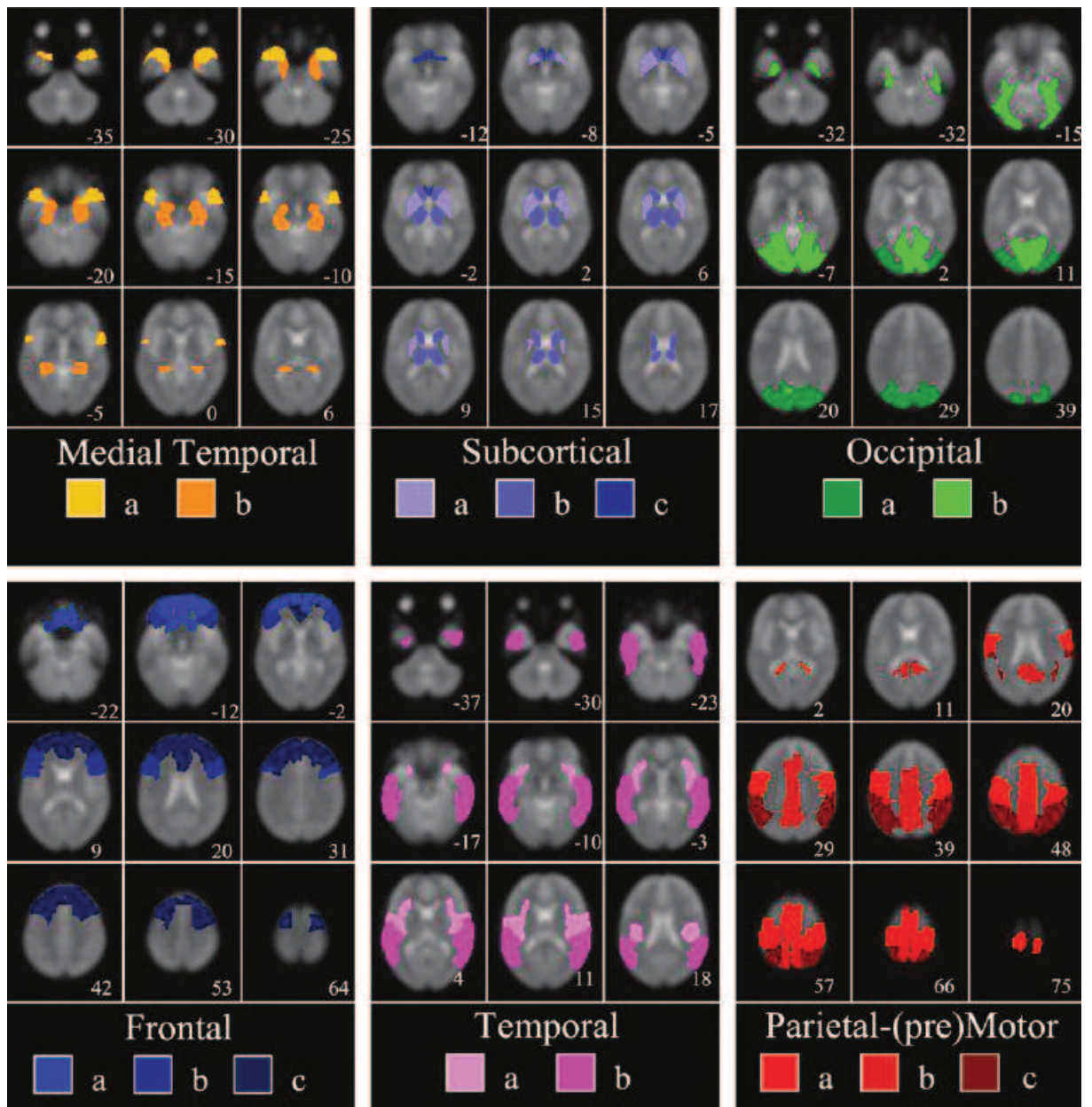


FIGURE 3.3 – Six modules résultant du regroupement hiérarchique [Salvador et al., 2005]

connectivité d'une aire en fonction de l'activité d'une seconde aire. Il existe également plusieurs interprétations possibles aux résultats d'interaction physio-physiologique puisqu'on ne peut inférer l'ordre des influences que sur des *a priori* et non pas d'après les données.

3.4 Analyse en composantes indépendantes spatiale

L'analyse en composantes indépendantes (ACI) est une méthode de séparation de sources à l'aveugle [McKeown et al., 1998]. Elle a pour principe qu'un signal observé est en réalité une combinaison linéaire de plusieurs signaux sources, ces derniers étant chacun la résultante d'une entité physique particulière. Nous parlerons donc de signaux mélangés et de signaux sources. L'ACI va extraire des signaux mélangés les différentes composantes que sont les signaux sources.

A titre d'illustration, prenons deux bougies photographiées quatre fois à 5 secondes d'intervalle. L'intensité de la flamme, qui varie au cours du temps, a été représentée vue du dessus par des ronds dans la figure 3.4. Chaque photographie correspond donc à un mélange de plusieurs intensités. Une application de l'ACI serait de chercher à retrouver les bougies, en considérant que leurs variations d'intensité sont indépendantes.

En IRMf, les signaux mélangés ne sont pas des photographies de bougies mais des volumes 3D acquis successivement, typiquement tous les 1 à 3 secondes. Le volume, incluant le cerveau, est subdivisé en voxels de quelques millimètres de côté. La valeur d'un voxel diffère légèrement d'un volume à l'autre et constitue ainsi son décours temporel. L'ACI possède des propriétés tout à fait adaptées à notre souhait d'étudier le profil de connectivité fonctionnelle d'un sujet unique. Nous détaillerons donc davantage cette méthode et ses atouts dans les prochains paragraphes.

3.4.1 Hypothèses de départ

L'ACI décompose un ensemble de signaux mélangés en n signaux sources sans connaître la manière dont ces derniers se sont mélangés dans chaque voxel (en supposant tout de même la linéarité du mélange). Pour estimer ces mélanges et retrouver ces signaux sources, l'ACI se base sur deux hypothèses implicites.

La première postule que des signaux provenant de sources réelles distinctes sont

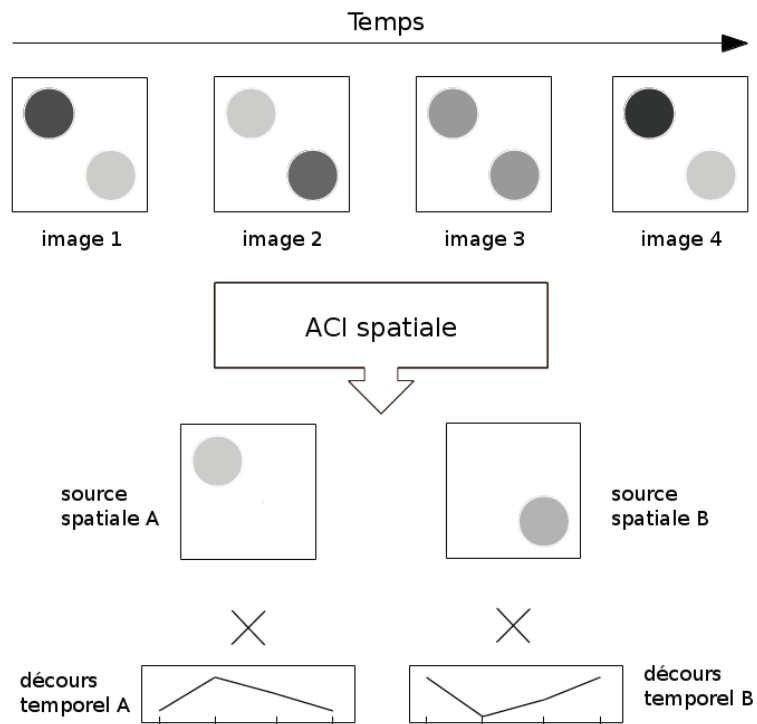


FIGURE 3.4 – Exemple d’ACI spatiale

L’intensité de deux bougies, représentée par des ronds, est enregistrée quatre fois de manière successive. L’ACI spatiale décompose les variations d’intensité observées pour obtenir deux sources *spatialement* indépendantes (pas de recouvrement) correspondant aux bougies, avec leur *décours temporel* propre.

statistiquement indépendants (les valeurs d'un signal source ne fournissent aucune information sur les autres signaux sources), contrairement aux signaux mélangés. Cette implication est réversible : si des signaux statistiquement indépendants peuvent être extraits de signaux mélangés, alors ces signaux proviennent de sources réelles différentes.

L'autre postulat est que les signaux mélangés ont une distribution plus gaussienne que les signaux sources (selon le théorème central-limite, la somme de signaux indépendants tend vers une distribution gaussienne). Ainsi, l'ACI sépare des signaux mélangés en des signaux statistiquement indépendants et aussi non-gaussiens que possible, correspondant aux signaux sources.

Pour une décomposition convenable, il est nécessaire d'avoir au moins autant de signaux mélangés que de signaux sources. Dans le cas contraire, il existerait plusieurs solutions possibles à la décomposition et les signaux sources pourraient alors ne pas correspondre aux sources réelles.

3.4.2 Formulation générale

Considérons deux signaux sources s_1 et s_2 dont les amplitudes sont enregistrées N fois. Ces signaux peuvent être définis tels que :

$$\begin{aligned} s_1 &= (s_1^1, s_1^2, \dots, s_1^N) \\ s_2 &= (s_2^1, s_2^2, \dots, s_2^N), \end{aligned}$$

où s_1^1 et s_2^1 sont les amplitudes respectives des signaux 1 et 2 au temps 1, s_1^2 et s_2^2 sont les amplitudes des signaux 1 et 2 au temps 2, etc. Si nous considérons de nombreux signaux sources, nous définirons cet ensemble (une fois transposé pour que $s_1 = s_1^T$) tel que :

$$S = (s_1^T, s_2^T, \dots, s_N^T).$$

Nous avons vu que les signaux observés sont des mélanges de différents signaux sources. Cependant, la contribution d'un signal source varie en fonction du signal mélangé considéré : chaque signal mélangé à ses propres proportions de signaux sources (sa propre combinaison linéaire). Pour reprendre l'exemple des bougies, la bougie A peut être plus intense que la bougie B dans la photographie 1 mais pas dans la photographie 2 : la contribution de la bougie A n'est pas la même dans chaque photographie. Un signal mélangé $x_1 = (x_1^1, x_1^2, \dots, x_1^N)$ peut donc être

défini comme une somme pondérée (une combinaison linéaire) des différents signaux sources. En prenant l'exemple de deux signaux sources, nous pouvons définir les signaux mélangés enregistrés par deux capteurs tels que :

$$x_1 = a_1 \times s_1 + a_2 \times s_2$$

$$x_2 = b_1 \times s_1 + b_2 \times s_2,$$

avec a_1 , a_2 , b_1 et b_2 les coefficients de mélange correspondant à la contribution de chaque signal source dans le signal mélangé. Plus simplement, on peut définir l'ensemble des signaux mélangés comme :

$$X = A \times S, \tag{3.1}$$

avec X l'ensemble des signaux mélangés et A la matrice des coefficients de mélange. De manière inverse, les signaux sources peuvent être notés :

$$s_1 = \alpha_1 \times x_1 + \alpha_2 \times x_2 \tag{3.2}$$

$$s_2 = \beta_1 \times x_1 + \beta_2 \times x_2, \tag{3.3}$$

ou plus simplement

$$S = W \times X, \tag{3.4}$$

où les coefficients de décomposition α_1 , α_2 , β_1 et β_2 correspondent à l'inverse des coefficients de mélange, et W la matrice de ces coefficients de décomposition.

Le problème de toutes les méthodes de séparation de sources à l'aveugle est de trouver les valeurs de ces coefficients de décomposition. Pour cela, rappelons que les signaux sources ont des propriétés plus fortes que les signaux mélangés : ils sont plus indépendants et moins gaussiens. Trouver les coefficients de décomposition qui maximiseraient l'une ou l'autre de ces propriétés (l'indépendance et la non-gaussianité) permettrait donc d'estimer les signaux sources.

L'indépendance et la non-gaussianité ne sont pas mesurables en tant que telles, mais il est possible de mesurer diverses quantités qui leur sont liées. Il existe ainsi plusieurs algorithmes d'ACI [Hyvärinen and Oja, 2000] selon qu'ils estiment l'indépendance à partir de l'entropie [Bell and Sejnowski, 1995], ou qu'ils estiment la non-gaussianité à partir du kurtosis [Hyvärinen and Oja, 2000] ou de la négentropie

[Hyvärinen and Oja, 2000]. Nous utilisons au sein de notre laboratoire l'algorithme *infomax* [Bell and Sejnowski, 1995] qui estime l'indépendance en mesurant l'entropie de la distribution des signaux. L'idée sous-jacente est de changer de manière itérative les coefficients de décomposition W jusqu'à obtenir une entropie maximum.

3.4.3 Orientation de l'ACI

Dans l'équation 3.1, X représente une matrice 2D contenant la valeur des voxels au cours du temps. Pour cela, chaque volume 3D est tout d'abord replacé sous la forme d'un vecteur 1D, puis tous ces "vecteurs-volumes" sont concaténés pour construire la matrice 2D. Si l'ordre des voxels ou des volumes n'est pas important, l'orientation de la matrice est en revanche déterminante.

3.4.3.1 ACI spatiale

Si les volumes sont orientés horizontalement (cf la partie haute de la figure 3.5, où chaque ligne de X correspond à un volume acquis en IRMf), alors l'ACI va chercher à savoir si, parmi les variations d'intensité des voxels, certaines sont spatialement indépendantes. On parle dans ce cas d'ACI spatiale. Chaque source correspond alors à un volume dont le profil d'intensité (la valeur des voxels) diffère des autres sources : les zones de fortes intensités n'ont pas lieu aux mêmes endroits.

Pour estimer une source spatiale s_1 et selon l'équation 3.3, l'ACI spatiale va pondérer différemment chaque volume IRMf acquis (α_1 pour le volume 1, α_2 pour le volume 2, etc.), puis calculer la somme de ces volumes pondérés. L'ACI fera de même pour les autres sources en utilisant pour chacune des pondérations différentes. Si deux pondérations (par exemple les vecteurs α et β) sont trop proches, les deux images sources correspondantes seront très ressemblantes (la répartition des intensités de la source s_1 sera similaire à celle de la source s_2 , ce qui conduira à une entropie faible). L'ACI réattribuera des vecteurs de pondérations de manière itérative jusqu'à ce que l'indépendance spatiale ait atteint son maximum. Puisqu'au sein d'un volume tous les voxels sont pondérés de la même manière, une source estimée ne met en exergue que les voxels qui ont un décours temporel similaire (sinon la maximisation de l'entropie séparerait dans des sources différentes les voxels qui ont des décours temporel différents). Par conséquent, en IRMf, une source correspond à des activations qui auront lieu en même temps : on parle alors de co-activations.

Selon cette méthode, chaque source est un ensemble de voxels dont les fortes in-

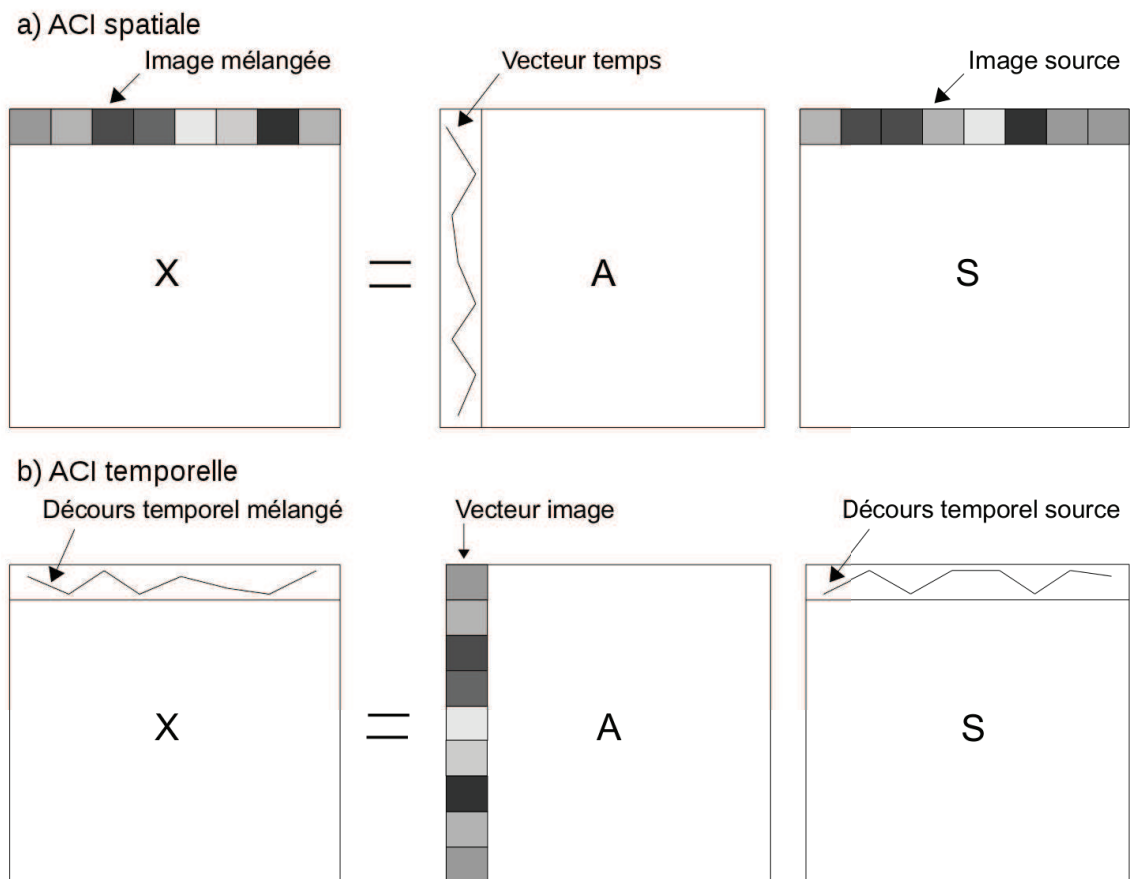


FIGURE 3.5 – Configuration des matrices pour ACI spatiale et temporelle

a. A partir d'images mélangés, l'ACI spatiale extrait des images sources spatialement indépendantes. Au sein d'une image source, les voxels à forte intensité ont leur décours temporels fortement corrélés. A chaque source est associé un vecteur temps correspondant au décours temporel de la source.

b. A partir de décours temporels mélangés, l'ACI temporelle extrait des décours temporelle indépendants. A chaque source est associé un vecteur image, dont les voxels à forte intensité sont les plus représentatifs du décours temporel source.

tensités correspondent à des co-activités. Afin de pouvoir les visualiser sous forme de cartes de co-activations, les sources sont seillées et replacées sous formes 3D. Celles-ci peuvent représenter un artefact tel que le battement du liquide céphalo-rachidien, ou un réseau de connectivité fonctionnelle. Enfin, à chaque source est associé son décours temporel, qui équivaut aux coefficients de décomposition et représente l'implication des différents volumes IRMf à la construction de la source.

En ACI, le nombre de sources extraites est équivalent au nombre de signaux mélangés et correspond en IRMf au nombre de volume acquis. Il est possible de réduire cette extraction en effectuant tout d'abord une analyse en composantes principales : le signal IRMf est décomposé en composantes principales classées selon la quantité de variance qu'elles expliquent, puis une ACI décompose les n premières composantes principales en un même nombre de composantes indépendantes. Dans l'idéal, le nombre de composantes indépendantes doit correspondre au nombre de sources réelles, qui peut être estimé automatiquement par des algorithmes ou être choisi par l'expérimentateur.

L'ACI spatiale est fortement contrainte dans la dimension spatiale (l'indépendance requise entre les composantes est une indépendance spatiale) mais peu dans la dimension temporelle. Elle met donc en évidence des réseaux de connectivité fonctionnelle impliquant autant que possible des aires cérébrales différentes. Cependant, il s'agit seulement d'une maximisation de l'indépendance spatiale et non d'une indépendance stricte, ce qui laisse la possibilité d'un recouvrement partiel des réseaux. La faible contrainte temporelle implique pour sa part que plusieurs réseaux peuvent être corrélés : les voxels d'un réseau qui ont une forte intensité sont simplement davantage corrélés entre eux qu'avec le reste du cerveau.

3.4.3.2 ACI temporelle

Si les volumes sont orientés verticalement (cf la partie basse de la figure 3.5, où chaque colonne de X correspond à un volume acquis en IRMf), alors l'ACI est fortement contrainte temporellement mais peu spatialement. Elle va donc chercher à savoir si, parmi les variations d'intensité des voxels, certaines sont temporellement indépendantes. Chaque source correspond alors à un décours temporel spécifique, auquel est associé un vecteur-image dont les voxels à forte intensité sont les plus représentatifs du décours temporel source. Dans ce vecteur-image, ces voxels à forte intensité ont donc un décours temporel similaire.

Contrairement à l'ACI spatiale, les réseaux de connectivité fonctionnelle ne sont pas corrélés et sont, par définition, indépendants. Cela suppose que les réseaux en charge des diverses activités mentales fonctionnent en parallèle et de manière autonome, et ne partagent pas d'information. La présence dans l'encéphale de *hubs* hyperconnectés et d'aires multimodales vient contrecarrer cette hypothèse, et rend l'ACI temporelle pratiquement inutilisée dans le domaine de la connectivité fonctionnelle. L'utilisation de l'acronyme ACI dans les prochaines parties de cette thèse ne fera donc référence qu'à l'ACI spatiale.

3.4.3.3 ACI spatio-temporelle

Il est possible d'effectuer un troisième type d'ACI dite *spatio-temporelle* en maximisant l'indépendance spatiale *et* temporelle [Stone et al., 2002], effectuant par là un compromis entre l'indépendance spatiale des images et l'indépendance des décours temporels. A notre connaissance, peu d'études en neuroimagerie ont eu recours à cette méthode et jamais dans la condition de repos. Théoriquement, cette ACI spatio-temporelle peut placer une aire cérébrale dans plusieurs réseaux, ce qui rend cette méthode sensible à la dynamique des réseaux (les variations de la connectivité au cours de l'acquisition). Notre ambition étant de construire un profil de connectivité chez un individu, nous avons abordé cette étude par une approche statique de la connectivité fonctionnelle et n'avons par conséquent pas opté pour l'ACI spatio-temporelle mais l'ACI spatiale.

3.4.4 Analyse de groupe

Les analyses de groupes en ACI spatiale peuvent être effectuées avec deux approches distinctes.

En utilisant une ACI individuelle, les réseaux de connectivité fonctionnelle sont extraits pour chaque sujet, puis l'ensemble des réseaux obtenus est classifié selon un atlas de référence. Les comparaisons inter-groupes sont finalement calculées pour chaque classe de réseaux.

Il est également possible de n'effectuer qu'une seule ACI multi-sujets. La matrice X est alors constituée des signaux mélangés de tous les sujets concaténés verticalement. Après réalignement non rigide et un lissage spatiale des données, ce type d'analyse ne met en évidence que les réseaux communs au groupe. Les variations subtiles d'un ou plusieurs réseaux, les réseaux peu actifs et les réseaux présents chez

peu de sujets ne peuvent être identifiés en ACI groupe. Étant multi-sujet par définition, l'ACI groupe ne permet pas d'utiliser le profil de connectivité fonctionnelle d'un patient à des fins de diagnostic clinique. En revanche, elle est tout à fait adaptée à la recherche fondamentale sur le fonctionnement du cerveau.

3.5 Avantages de l'ACI spatiale

Le grand avantage de l'ACI spatiale est de décomposer le signal au sein même du voxel. Cela permet de débruiter les données en extrayant de la substance grise des signaux de non-intérêt. Cette méthode de débruitage [Bhaganagarapu et al., 2013, Kelly Jr. et al., 2010, Sui et al., 2009, Tohka et al., 2008, Perlberg et al., 2007, Martino et al., 2007, Thomas et al., 2002] est d'autant plus intéressante que la visualisation de l'origine spatiale de ces artefacts permet leur rejet même si leur décours temporel est dans la même gamme de fréquence que le signal BOLD. Egalement, en tant que méthodes multivariées, l'ACI permet aux aires cérébrales d'être impliquées dans plusieurs réseaux. Au contraire, dans ces zones de recouvrement, les méthodes univariées présentées dans les sections 3.1 et 3.2 mélangent les activités des différents réseaux, et par conséquent souffrent d'une moins bonne précision. L'ACI peut donc mettre en évidence des zones communes potentiellement clé dans l'intégration fonctionnelle et la dynamique des réseaux. Enfin, la décomposition à l'échelle du voxel permet également de maintenir la résolution spatiale à son niveau le plus élevé et il n'est pas nécessaire de parcelliser le cortex ou d'injecter un *a priori* spatiale.

Pour être une aide au diagnostic, le profil de connectivité fonctionnelle doit satisfaire certaines contraintes. Il doit tout d'abord pouvoir être établi à l'échelle individuelle, ce qui exclut par conséquent toute analyse de groupe. Il doit principalement recourir à une méthode sensible, ce qui se répercute à plusieurs niveaux. En effet, cela nécessite de limiter les *a priori* spatiaux pour que la variabilité anatomo-fonctionnelle inter-individuelle ne biaise pas les résultats. Ce sont donc, entre autres, la parcellisation et la définition de la région d'intérêt qui limitent l'approche par voxel-grain et la théorie des graphes : mal définir les frontières des réseaux peut conduire à mélanger des signaux provenant de réseaux différents ou à tronquer le signal en ne prenant pas l'aire cérébrale dans son intégralité. A cela s'ajoute la faible résolution spatiale de ces réseaux. Il est également nécessaire de retirer autant que possible le signal lié au bruit. S'il existe des méthodes utilisant la fréquence du signal [Patel et al., 2014], l'ACI a l'avantage d'objectiver le bruit en y ajoutant son profil spatial. Les méthodes univariées 3.1, 3.2 et 3.3 mélangent aussi les signaux

dans les zones où plusieurs réseaux se recouvrent, et souffrent parfois de correction pour tests multiples conduisant à des faux négatifs. Ces avantages de l'ACI en font un outil qui, contrairement aux méthodes sus-citées, est particulièrement adapté à une étude de la connectivité fonctionnelle chez un sujet unique aussi exhaustive et sensible que possible. Les travaux de cette thèse se sont ainsi basés sur cette méthode attrayante.

Chapitre 4

Objectifs de la thèse

4.1 Introduction à l'existence d'activités cérébrales au repos

Lors de protocoles de neuroimagerie, le sujet peut être contraint à certaines activités mentales par le biais d'une tâche à effectuer. En imagerie d'activation, on contraste généralement ces activités cérébrales liées à la tâche par l'activité cérébrale "basale" au repos. Pourtant, notre cerveau n'est pas inactif pendant cette période de repos. Raichle et collaborateurs [Raichle et al., 2001] ont d'ailleurs pu mettre en évidence par tomographie par émission de positons que ces activités cérébrales de repos peuvent être communes à plusieurs individus, en identifiant en effet un ensemble de région qui non seulement sont actives au repos mais se désactivent de manière récurrente lors de diverses tâches attentionnelles 4.1 (figure 4.1). Cette activité de base en l'absence de stimulus a fait naître la notion de réseau *par défaut* (DMN, pour *default mode network* en anglais). Raichle et son équipe ont ainsi ouvert la voie à l'étude des activités spontanées.

La connectivité fonctionnelle n'étant que la relation de dépendance entre plusieurs activations cérébrales, elle peut se calculer aussi bien lors d'une tâche qu'au repos. Le réseau par défaut, ainsi que d'autres réseaux de repos ont ainsi pu être mis en évidence par cette approche.

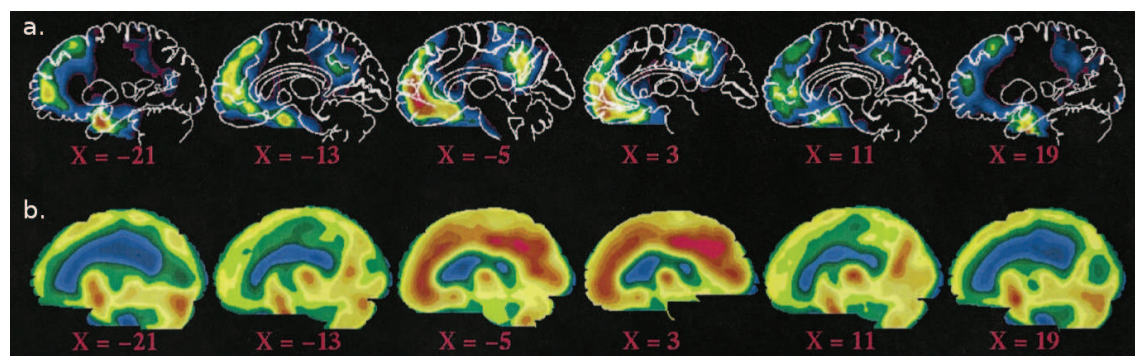


FIGURE 4.1 – Débit sanguin cérébral au repos par tomographie par émission de positons, d’après [Raichle et al., 2001].

- a. Baisse du débit sanguin lors de tâches attentionnelles.
- b. Débit sanguin au repos.

4.2 Définition et sélection des co-activités spontanées en ACI individuelle

Guidée par les données et multivariée, l’ACI (spatiale) est adaptée à l’exploration de telles (co-)activités. Des études en ACI groupe ont d’ailleurs révélé dans la population saine d’autres réseaux de co-activités spontanées (SAM, pour *spontaneous coactivity map*, en anglais) que le DMN de Raichle [Kalcher et al., 2012, Smith et al., 2009, Damoiseaux et al., 2006, Beckmann et al., 2005], et certains sont altérés dans diverses pathologies ([Heine et al., 2012, Zhou et al., 2010], à titre d’exemples).

L’ACI groupe renseignant sur ce qui est commun au groupe, la variabilité du profil des composantes est nettement plus faible qu’en ACI individuelle. A cela s’ajoute les réseaux idiosyncrasiques (spécifiques d’un individu). L’ACI individuelle pourrait potentiellement définir le profil de connectivité au repos d’un patient donné, et mettre en évidence des anomalies spécifiques d’une pathologie, d’un syndrome ou d’un symptôme chez un patient donné. L’intérêt d’une telle approche est multiple. Comme l’ACI groupe, elle permettrait d’améliorer notre compréhension du fonctionnement cérébral, en renseignant sur les activités cérébrales spontanées si longtemps ignorées en neuroimagerie, et sur la signification des altérations des SAM dans la pathologie. Par contre, elle peut fournir d’autres informations qui resteraient masquées en ACI groupe, telles que des altérations subtiles ou spécifiques d’un individu. Elle a aussi l’avantage simple de pouvoir être effectuée chez un seul individu, et donc de servir d’outils au clinicien pour une médecine personnalisée. A titre d’exemples, l’étude des SAM à l’échelle individuelle pourrait guider la stimulation magnétique transcrâni-

enne en ciblant le(s) réseau(x) pathologique(s) à haute résolution et sans variabilité inter-individuelle. Elle pourrait également renseigner sur la préservation fonctionnelle de patients traumatisés crâniens, ou encore permettre au clinicien de proposer immédiatement le médicament qui est actif dans tout ou une partie du réseau altéré.

Les composantes résultantes de l'ACI (les signaux sources) peuvent correspondre soit à des SAM, soit à des artefacts ou du bruit. Il est préalablement nécessaire à l'étude des SAM de les sélectionner de manière exhaustive. Différentes méthodes ont déjà été développées en ACI groupe soit pour rejeter les composantes liées aux artefacts [Sui et al., 2009, Tohka et al., 2008, Perlberg et al., 2007], soit pour sélectionner les SAM selon des critères spatiaux [Calhoun et al., 2008, Greicius et al., 2004, van de Ven et al., 2004] ou temporels [Thomas et al., 2002] ou les deux [Storti et al., 2013, De Martino et al., 2007, McKeown, 2000]. Toutefois, ces méthodes ne sont pas adaptées à une approche exhaustive et exploratoire des SAM en ACI individuelle. En effet, elles ne présentent pas une sensibilité de 100% , soit parce qu'il s'agit d'algorithmes d'optimisation, soit parce qu'elles requièrent des *a priori* spatiaux problématiques en raison de la variabilité anatomofonctionnelle entre les individus. Il est donc nécessaire d'établir des critères de sélection des SAM qui soient adaptés à l'ACI individuelle et qui permettent une sélection reproductible. Le premier travail de cette thèse a été de tester la reproductibilité inter-quotateur de la sélection manuelle des SAM sur la base de critères descriptifs attribuant les composantes soit au groupe des SAM, soit au groupe des artefact et du bruit. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans *Journal of Neuroscience Methods*, accessible dans le chapitre 5. Un résumé de l'étude en français est disponible en préambule de l'article.

L'application de nos critères a permis une sélection hautement reproductible des SAM parmi l'ensemble des composantes. Les SAM peuvent ainsi être l'objet d'études sans que la sélection en biaise significativement les résultats.

4.3 Estimation des dimensions à conserver en ACI individuelle

En IRMf, le nombre de volumes acquis est en général assez important, de l'ordre de quelques centaines (il est de 400 pour toutes les études de cette thèse). En ACI spatiale, le nombre de composantes étant égal au nombre de volumes, cela implique que l'expérimentateur cherche plusieurs centaines de sources réelles différentes. Si le nombre de sources réelles est en fait inconnu, il n'est très probablement pas une fonction linéaire du nombre de volumes. Habituellement, la taille de la matrice X

(correspondant aux images concaténées et dont dépend le nombre de source estimées S) est donc réduite par une analyse en composantes principales (ACP) : les composantes principales qui expliquent le plus de variance sont conservées et c'est sur ce sous-ensemble que l'ACI sera effectuée (les composantes principales restantes forment un résidu qui ne sera pas inclus dans l'ACI). Le nombre de sources réelles n'étant pas connu, il a été montré en ACI groupe qu'être trop restrictif sur les composantes conservées conduit à sous-décomposer et/ou à inclure à tort un signal potentiellement pertinent dans le résidu [van de Ven et al., 2004, Green and Cordes, 2002, MCKeown et al., 1998]. Dans le cas inverse, la surdécomposition pourrait diviser un réseau en plusieurs sous-réseaux [Abou Elseoud et al., 2011, Abou-Elseoud et al., 2010, van de Ven et al., 2004]. Dans les deux cas le profil de connectivité fonctionnelle du sujet est alors biaisé [Ding and Lee, 2013] et, dans l'idéal, l'expérimentateur doit définir un nombre de composantes à conserver égal au nombre de sources. Malheureusement, cet optimum (inconnu) varie d'un sujet à l'autre alors que le nombre de composantes extraites est généralement fixe. Malgré la pertinence des observations en ACI groupe mentionnées ci-dessus, ces résultats ne peuvent être généralisés en ACI individuelle. En effet, comme nous l'avons mentionné à plusieurs reprises, l'ACI groupe ne révèle que ce qui est commun au groupe, et par conséquent non seulement les résultats de sensibilité ne sont faits que sur un sous-ensemble des co-activations, mais les scissions observées reflètent également l'extraction du groupe commun d'informations spécifiques à un ou quelques individus seulement.

Afin d'obtenir un profil de connectivité aussi exhaustif que possible et pour minimiser l'impact de la variation inter-individuelle du nombre de sources sur le profil des SAM, la seconde étude de cette thèse a pour but d'évaluer empiriquement la sensibilité et la reproductibilité de l'ACI individuelle à différents niveaux de décomposition. Pour cela, nous avons estimé la sensibilité sur la base du nombre de SAM révélées et sur le volume de cerveau qu'elles impliquent. La reproductibilité a été évaluée en calculant la variation du volume des SAM et les divisions de réseau en sous-réseaux. Notre hypothèse est que la conservation d'un nombre élevé de composantes principales accroît la sensibilité et la reproductibilité des SAM. Cette étude a conduit à la rédaction d'un article accessible dans le chapitre 6 et qui sera soumis prochainement. Un résumé de l'étude en français est disponible en préambule de l'article. La sensibilité et la reproductibilité atteignent leur niveau maximal à des niveaux de décomposition élevés.

Les SAM pouvant être sélectionnées de manière fiable, exhaustive et en min-

imisant les biais méthodologiques, il est désormais possible d'utiliser les SAM d'un individu à des fins cliniques.

4.4 Cartographie des hallucinations acoustico-verbales à l'échelle du sujet

L'hallucination est une perception sensorielle en l'absence de stimulus externe. Ce symptôme s'ajoute à l'expérience des individus sains, et c'est pourquoi on parle de symptôme positif (la perte ou l'altération d'une fonction tel que la mémoire est au contraire catégorisée comme symptôme négatif). Environ 60 à 70% des patients atteint de schizophrénie en souffrent, bien que ce symptôme soit également présent dans 5 à 28% de la population [de Leede-Smith and Barkus, 2013] et que 75% des hallucinants ne soient pas diagnostiqués comme psychotiques [Johns et al., 2002]. Le phénomène hallucinatoire existe pour les cinq sens, mais c'est l'hallucination acoustico-verbale qui présente la plus grande prévalence dans le contexte psychiatrique. Il s'agit de mots, phrases ou conversations entendus par le patient, et qui peuvent être plaisants ou désagréables, accusateurs ou impératifs, entendus comme étant à l'intérieur de la tête ou provenant de l'extérieur [Laroi et al., 2012]. Ces caractéristiques peuvent varier dans le temps et d'un individu à l'autre, bien qu'elles soient intrusives dans la plupart des cas.

Les hallucinations acoustico-verbales peuvent induire des troubles comportementaux, un retrait social, de l'anxiété, une baisse de l'estime de soi, etc. Ces conséquences perturbent fortement le confort de vie des patients, renforcent parfois d'autres symptômes de la pathologie comme les idées délirantes, et de manière générale limite l'insertion sociale et l'indépendance économique des patients. De plus, des patients qui obtempèrent aux injonctions hallucinatoires (des ordres donnés par les voix) peuvent avoir des agissements dangereux pour eux-mêmes ou pour autrui, allant parfois jusqu'à des mutilations sévères voire au suicide. Parmi les traitements proposés, l'option médicamenteuse par neuroleptique reste la thérapie de premier ordre. Malheureusement, environ 25% des patients n'y répondent pas favorablement [Shergill et al., 1998] et pâtissent ainsi d'hallucinations chroniques. Des thérapies alternatives ont été développées et aspirent aujourd'hui à soigner ces hallucinations résistantes, telle que la stimulation magnétique transcrânienne [Aleman, 2013, Aleman et al., 2007, Hoffman et al., 2003].

La stimulation magnétique transcrânienne est une méthode non-invasive et indo-

lore pour stimuler ou inhiber le cortex cérébral. A l'aide d'une bobine appliquée sur le crâne, des impulsions magnétiques brèves et de forte intensité sont délivrées et, en fonction de la fréquence des impulsions, dépolarisent ou hyperpolarisent localement les neurones présents sous la bobine. Appliquée lors de plusieurs séances, la rTMS répétitive (rTMS, pour *repetitive transcranial magnetic stimulation*, en anglais) influence sur la plasticité cérébrale et provoque ainsi des effets à long terme. La rTMS peut être utilisée à des fins variées : cartographie cérébrale, induction de pseudo-lésions, thérapie, etc. Nous nous restreindrons ici à la perspective thérapeutique des hallucinations acoustico-verbales résistantes chez des patients atteints de schizophrénie.

Si la rTMS a déjà prouvé son utilité dans le traitement des hallucinations résistantes [Aleman, 2013, Aleman et al., 2007, Hoffman et al., 2003], son efficacité varie en fonction des études [Slotema et al., 2012]. Certains auteurs ont argumenté en faveur de sujets répondeurs et non-répondeurs à la rTMS [Demeulemeester et al., 2012, Homan et al., 2012]. Pour d'autres, la fréquence [Montagne-Larmurier et al., 2009] et l'intensité des stimulations [Slotema et al., 2012] pourraient également être responsables. Cependant, ce manque de régularité s'explique aussi par une variabilité anatomofonctionnelle : une aire cérébrale n'est pas toujours exactement au même endroit d'un patient à un autre. Déterminer la position *a priori* de l'aire à stimuler selon des repères externes (tels que le système 10-20 [Herwig et al., 2003]) peut alors conduire à stimuler la mauvaise aire. Pour améliorer le ciblage, la neuroimagerie peut cartographier à l'échelle individuelle les aires cérébrales impliquées dans le phénomène des hallucinations [Sommer et al., 2007]. Des analyses de groupes ont ainsi mentionnés plusieurs structures cérébrales telles que l'aire de Broca ou son homologue control-latérale [McGuire et al., 1993, Sommer et al., 2008], le gyrus de Heschl [Dierks et al., 1999] ou le cortex pariéto-temporal gauche [Slotema et al., 2012]. Malgré tout, la méta-analyse de Jardri et coll. [Jardri et al., 2011] a montré qu'un manque de cohérence des résultats demeure à travers ces études. Il est donc probable que le réseau impliqué dans les hallucinations acoustico-verbales diffère au moins partiellement d'un sujet à l'autre, soit simplement à cause de la variabilité anatomo-fonctionnelle entre les individus, soit en raison du contenu et des caractéristiques de l'hallucination [Sommer et al., 2008, Craig, 2009].

Afin d'améliorer les effets thérapeutiques de la rTMS, il est nécessaire de définir à l'échelle du patient les aires cérébrales sous-tendant les hallucinations. Pour s'assurer de la qualité du ciblage, la carte résultante doit être reproductible d'une session à une autre et d'assez bonne résolution pour guider la bobine rTMS. Selon ces critères,

l'ACI semble tout à fait adaptée. Le but de cette troisième étude est d'évaluer la reproductibilité des cartes de co-activités sous-tendant les hallucinations acoustico-verbales selon qu'elles résultent de l'ACI individuelle ou de la méthode de référence dans le domaine qu'est le modèle linéaire généralisé implémenté dans le programme *Statistical Parametric Mapping* (SPM). Afin de tester la reproductibilité selon différentes résolutions, l'étude a été réalisée à la fois sur des données brutes et des données lissées. Différents seuils statistiques ont également été testés. Cette étude a conduit à la rédaction d'un article soumis dans *Psychiatry Research Neuroimaging*, accessible dans le chapitre 7. Un résumé de l'étude en français est disponible en préambule de l'article. Quel que soit le seuil et la résolution, l'ACI est plus performant que SPM en terme de reproductibilité.

Suite à une étude d'état, l'ACI semble capable de cartographier à haute résolution et de manière fiable les aires cérébrales impliquées dans les hallucinations. L'hallucination étant un symptôme positif, c'est-à-dire non pas une altération d'un processus normal mais un nouveau processus par ailleurs absent dans la population normale, le réseau qui le sous-tend devrait ne pas être présent dans la population normale. En revanche, lors de l'altération ou de la perte d'une fonction cérébrale, des réseaux couramment observables chez le sujet sain peuvent être altérés voire absents dans la pathologie. Nous étudierons dans la prochaine partie l'impact des troubles de la conscience sur les réseaux de connectivité fonctionnelle.

4.5 Distinction entre les patients en *locked-in syndrome* et ceux en état végétatif sur la base de leurs co-activités spontanées

Le coma non-artificiel est caractérisé par l'absence d'éveil et donc de conscience, et par une absence de réponses aux stimuli. Il fait suite à une ou plusieurs lésions cérébrales d'origines diverses telle que l'anoxie, le traumatisme crânien, l'hypoglycémie, l'accident vasculaire cérébral, le choc anaphylactique, etc. C'est un état transitoire qui généralement, s'il ne provoque par la mort, évolue entre 2 à 4 semaines vers d'autres niveaux de consciences altérée tels que l'état végétatif ou l'état minimal de conscience (cf figure 4.2).

Bien qu'ils soient éveillés, les patients en état végétatif ne sont pas conscients d'eux-mêmes ou de leur environnement, et ne présentent pas de réponses aux stimuli.

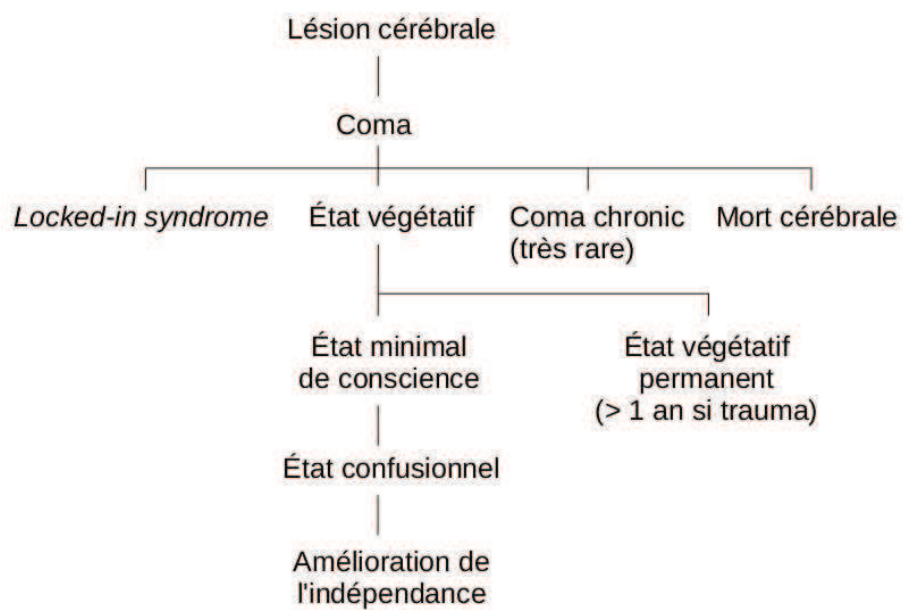


FIGURE 4.2 – Evolution schématisée du coma, d'après Laureys et coll. [Laureys et al., 2004].

Le coma, l'état végétatif et l'état minimal sont des troubles de la conscience, contrairement au *locked-in syndrome*

Les patients en état minimal de conscience peuvent, eux, présenter de manière claire des périodes limitées de conscience, sans être pour autant capable de communiquer.

Les patients atteints du rare *locked-in syndrome* (LIS) [Plum and Posner, 1983] (nous avons préféré utiliser le terme anglais qui est usité tant par le corps médical que par les associations d'aide aux malades, au contraire de son équivalent français "le syndrome d'enfermement") souffrent d'une lésion des voies corticospinales ou corticobulbaires faisant généralement suite à une lésion de la partie ventrale du pons. S'ils sont quadriplégiques et aphones à leur sortie du coma, ils sont cependant éveillés, conscients et capables d'utiliser des mouvements oculaires ou des clignements de paupières pour communiquer (excepté dans les cas de *locked-in syndrome* complet qui présentent en plus une paralysie de la motricité oculaire). Le diagnostic de LIS doit être établi le plus rapidement possible pour améliorer la prise en soins des patients et prendre en compte leur état subjectif. Malheureusement, à leur sortie du coma, les fluctuations d'éveil et l'irrégularité des mouvements oculaires rendent le diagnostic de LIS difficile à établir. Dans les faits, le LIS est souvent confondu avec l'état végétatif, et les premiers signes de conscience sont plus perçus par la famille que par le personnel médical. Le diagnostic de LIS est ainsi retardé de 10 semaines en moyenne [Laureys et al., 2004]. Pour réduire ce délai, l'équipe soignante a besoin de marqueurs de la pathologie qui ne soient pas uniquement comportementaux.

Différents outils ont été testés pour distinguer le LIS de l'état végétatif. En électrophysiologie, Perrin [Perrin et al., 2006] et Schnakers et coll. [Schnakers et al., 2009] ont rapporté des réponses cérébrales à l'écoute du nom du sujet qui semblent préservées chez les LIS. Cependant, certains patients en état végétatif ayant présenté ces mêmes activations, elles ne distinguent pas le LIS de l'état végétatif. De plus, ces mesures d'électrophysiologie sont particulièrement sensibles au bruit et à l'examineur. En tomographie par émission de positons, le métabolisme cérébral dans le LIS semble similaire à celui des sujets contrôles et différents de l'état végétatif [Phillips et al., 2011, Laureys et al., 2004]. Cet outil manque cependant de critères fiables et n'est pas toujours aisé à mettre en place. En IRMf, l'utilisation de tâches d'imagerie motrice [Bardin et al., 2011, Bardin et al., 2012] ou de dénomination mentale [Moreno et al., 2011] ont montré des réponses cérébrales similaires entre les patients LIS et les sujets contrôles. Malgré tout, l'utilisation de tâches n'est pas aisée à mettre en place, et ce particulièrement si l'état du patient est fluctuant comme c'est le cas peu après l'éveil. Par ailleurs, les résultats *d'activation* de type SPM sont peu reproductibles, comme nous l'avons démontré dans la partie 4.4. Les outils sus-cités ne sont donc

Région	BA	x	y	z
Cortex préfrontal ventromédian	10, 11	6	50	-16
Cortex cingulaire postérieur & rétrospénial	29, 30	6	-42	4
Précuneus	7, 31	6	-46	30
Cortex temporal médian	HC, CE, PH	24	-20	-23
Lobule pariétal inférieur & gyrus angulaire	39	48	-62	28
± Sillon frontal supérieur	9	26	26	56
± Sillon temporal inférieur	20, 21	62	-22	-14

FIGURE 4.3 – Les structures cérébrales impliquées dans le réseau par défaut. BA : aire de Brodmann, HC : hippocampe, CE : cortex entorhinal (BA28, 34), PH : cortex parahippocampique (BA 30,34). x, y et z correspondent au baricentre dans l'espace de Talairach.

pas assez fiables pour servir d'aide au diagnostic.

Simple à mettre en place et reproductible, l'étude de la connectivité fonctionnelle au repos pourrait permettre de ségréger le LIS de l'état végétatif. Contrairement à notre étude précédente sur le réseau sous-tendant les hallucinations (voir chapitre 4.4), nous ne sommes pas dans le cas d'une étude d'un symptôme positif, mais dans celui d'une étude sur les fonctions altérées et préservées dans le LIS. L'hypothèse sous-jacente est que l'altération (ou la perte) d'une fonction cérébrale se reflète sur la configuration spatiale (ou l'absence) du réseau impliqué.

Parmi les différents réseaux couramment observés dans la population saine, le premier à avoir été décrit est le réseau par défaut (voir chapitre 4.1). Sa présence quasi systématique [Kalcher et al., 2012] en condition de repos en a fait le réseau le plus étudié. Ses structures cérébrales sont rappelées dans la figure 4.3. Le DMN étant impliqué dans la référence à soi [Philippi et al., 2012, D'Argembeau et al., 2007, Mitchell et al., 2006, Gusnard et al., 2001] et la mémoire autobiographique / épisodique [Dunn et al., 2014, Maillet and Rajah, 2014, Sestieri et al., 2013, Sestieri et al., 2011, Spreng and Grady, 2010, Spreng et al., 2009, Vincent et al., 2006], il est souvent rapporté comme sous-tendant la cognition orientée vers l'intérieur [Buckner et al., 2008] (à l'opposé de la cognition orientée vers l'environnement extérieur), ce

qui en fait un candidat attractif pour l'étude des troubles de la conscience [Vanhaudenhuyse et al., 2010]. Le DMN semble d'ailleurs altéré pendant le sommeil [Uehara et al., 2013, Wu et al., 2012, Koike et al., 2011, Horovitz et al., 2009, Horovitz et al., 2008, Larson-Prior et al., 2009], dans la perte artificielle de conscience (sédation et anesthésie pharmacologique) [Martuzzi et al., 2011, Schrouff et al., 2011, Boveroux et al., 2010, Stamatakis et al., 2010, Greicius et al., 2008] et dans les troubles de la conscience [Norton et al., 2012, Soddu et al., 2012, Vanhaudenhuyse et al., 2011, Vanhaudenhuyse et al., 2010, Boly et al., 2009], alors qu'il serait préservé dans le LIS [Soddu et al., 2012, Vanhaudenhuyse et al., 2010]. Pourtant, des résultats contradictoires (au sein d'un même équipe, voir [Soddu et al., 2012, Vanhaudenhuyse et al., 2010]) sur l'altération du DMN dans l'état végétatif suggèrent que le diagnostic différentiel reste à affiner. Une piste d'amélioration pourrait résider dans l'étude d'autres réseaux fréquents dans la population saine [Kalcher et al., 2012, Smith et al., 2009, Damoiseaux et al., 2006, Beckmann et al., 2005] et qui semblent justement être modifiés par le sommeil [Spoormaker et al., 2012, Wu et al., 2012, Martuzzi et al., 2011, Samann et al., 2011, Larson-Prior et al., 2009] et la perte artificielle de conscience [Guldenmund et al., 2013, Schrouff et al., 2011, Boveroux et al., 2010, Greicius et al., 2008]. Leur intérêt dans l'étude des troubles de la conscience et dans le diagnostic différentiel entre le LIS et l'état végétatif reste à évaluer.

L'objectif de cette étude était de différencier les patients en LIS des patients en état végétatif sur la base de leur profil de connectivité résultant d'une ACI individuelle. Parmi l'ensemble des SAM à disposition, certaines sont idiosyncrasiques, mais d'autres sont très reproductibles d'un sujet à l'autre et ont été dénommées *réseaux de repos* en accord avec la littérature. Parmi ces derniers, certains (dont le DMN) sous-tendent des processus cognitifs de haut niveau, alors que d'autres impliquent des aires primaires. En raison des fonctions cognitives préservées dans le LIS, nous présumons que le LIS diffère de l'état végétatif mais pas des sujets sains dans (1) la présence de SAM, (2) de réseaux de repos et plus particulièrement (3) de ceux impliqués dans des fonctions cognitives de haut niveau, et (4) du DMN. Après une ACI individuelle et un classement des SAM selon un atlas de référence [Kalcher et al., 2012], nous avons évalué la sensibilité et la spécificité dans le diagnostic différentiel de chacune des quatre métriques citées précédemment, ainsi que pour chaque réseau de repos pris indépendamment.

L'étude de l'ensemble des réseaux de connectivité fonctionnelle permet de distinguer le LIS de l'état végétatif, avec pour certains réseaux une très bonne spécificité. La sensibilité est en revanche sujette à leur fréquence d'observation dans la population saine. Cette étude a conduit à la rédaction d'un article soumis dans *Cor-*

tex, disponible dans le chapitre 8. Un résumé de l'étude en français est disponible en préambule de l'article.

Deuxième partie

Les contributions de la thèse

Chapitre 5

Critères et reproductibilité de la sélection manuelle des cartes de co-activités spontanées résultantes de l'analyse en composantes indépendantes

5.1 Résumé

Introduction : L'activation simultanée d'aires cérébrales distantes est mesurable en IRMf par les co-variations du signal blood-oxygen-level-dependent, même au repos. L'analyse en composantes indépendantes spatiale (ACI) est une méthode multivariée et sans *a priori* adaptée à l'exploration de telles co-activités. Elle considère que le décours temporel de chaque voxel est un mélange linéaire de plusieurs sources telles que les co-activités, le bruit ou encore les artefacts. Si chaque source affecte de la même manière de nombreux voxels, l'ACI les extrait du signal IRMf en des composantes séparées. Parmi ces composantes, certaines sont des réseaux de co-activations (SAM, pour *spontaneous co-activity map*, en anglais) correspondant à une activité cognitive. Ces SAM pouvant être altérées dans une pathologie, elles pourraient potentiellement être utile pour le diagnostic et la thérapie personnalisée. Il est donc nécessaire de pouvoir sélectionner les SAM chez un patient parmi les autres composantes de bruit et d'artefact, et pour cela des critères ont été établis. Le but de cette étude est de s'assurer de la reproductibilité inter-juge d'une telle sélection manuelle.

Matériels et Méthodes : Pour chacun des 30 sujets sains acquis en IRMf de repos (20 min ; 400 volumes), deux quotateurs ont parcouru les 250 composantes extraites par l'ACI et les ont classés en SAM, SAM-douteuse ou non-SAM selon une liste de critères. Au total, 7500 composantes ont été classées. La reproductibilité a été évaluée à l'aide du coefficient *kappa* de Cohen.

Résultats : Le nombre moyen de SAM par sujet (\pm l'erreur type) étaient de $14,3 \pm 5,2$. L'accord inter-quotateur était de 98,8%, soit un coefficient *kappa* moyen de $\kappa = 0,89 \pm 0,1$ ou $\kappa = 0,87 \pm 0,1$, selon que les SAM-douteuses étaient considérées comme des non-SAM ou des SAM. L'accord était modéré pour un seul sujet ($\kappa = 0,6$), l'accord étant bon, excellent ou parfait pour les 29 sujets restants.

Discussion : Le but de cette étude est de proposer des critères permettant une sélection reproductible des SAM parmi toutes les composantes résultantes de l'ACI. L'accord inter-quotateur étant bon pour 97% des sujets, la sélection est reproductible tant à l'échelle du groupe qu'à l'échelle individuelle. Il est désormais possible d'effectuer une analyse exhaustive des co-activités cérébrales chez un individu, y compris celles idiosyncrasiques puisque aucun *a priori* spatial n'est requis (excepté que les réseaux impliquent la substance grise). L'extraction par l'ACI d'un grand nombre de composantes avait pour but de pouvoir également capturer les SAM provenant d'un signal faible mais potentiellement pertinent. Ce gain de sensibilité s'est probablement accompagné d'une augmentation du nombre de SAM-douteuses, ce qui a placé les juges dans un contexte défavorable. Malgré cela, l'application des critères établis a tout de même permis une bonne reproductibilité de la sélection manuelle des SAM.

5.2 Article

Manual selection of spontaneous activity maps derived from independent component analysis : Criteria and inter-rater reliability study

Daniel R. ROQUET¹, Bich-Tuy PHAM², Jack R. FOUCHER^{1,3}

¹ ICube, UMR 7357 Université de Strasbourg - CNRS, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), Strasbourg, France.

² INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Strasbourg, France.

³ HUS, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.

Keywords : *fMRI - Independent component analysis - Default mode network - Spontaneous activity - Manual selection - Inter-rater reliability*

Abstract : *During the last years, many investigations have focused on spontaneously active cerebral networks such as the default-mode network. A data-driven technique, the independent component analysis, allows segregating such spontaneous (co-)activity maps (SAM) from noise in functional magnetic resonance imaging (fMRI) time series. Their selection remain manual and inter-rater reliability of this manual selection of not only the default-mode network but all SAMs remained to be assessed. The current study was performed on 20 min (400 volumes) fMRI time series of 30 healthy participants. SAMs' selection criteria were first established on past experience and from the literature. The inter-rater reliability of SAMs vs non-SAMs manual selection was then investigated from 250 independent components per participant. Results showed that inter-rater kappa coefficient was of 0.89 ± 0.01 on whole analysis, and 0.88 ± 0.09 on participant per participant analysis. The proposed SAM's selection criteria are reliable enough to allow their scientific exploration at the single subject level.*

Introduction

Studies using functional magnetic resonance imaging (fMRI) generally compare the blood oxygenation level-dependent (BOLD) signals between an experimental and a control task. This model-based approach as used by General Linear Model captures only part of the global brain functioning as (1) it needs strong a priori

knowledge of the expected time course of task-related signal's fluctuations, (2) this massively univariate method needs drastic thresholds to remove false-positives, leading on the other side to an increase of false-negatives, and (3) it does not take into account the background of spontaneous activities. In contrast, as an exploratory approach (i.e., model-free or data-driven methods), spatial independent component analysis (sICA) is the most frequently used multivariate method. It considers that each voxel time course is a mixture from several contributions of independent sources such as artifacts, but also BOLD signals [McKeown et al., 1998]. Components can then be separated into individual spatial maps as long as sources affect many voxels in a similar way. Such decomposition method highlights artifacts such as head motion, physiological events or machine artifacts [Kelly Jr. et al., 2010], but it can also detect cerebral networks since sICA natively assesses the functional connectivity between voxels. Beside artifact and paradigm dependant components, sICA gives some components that look like cognitive networks unrelated to the task, which we will further referred to as spontaneous activity maps or SAMs. The most frequently observed SAM matches the default mode network (DMN) [Anticevic et al., 2012, Buckner et al., 2008, Greicius et al., 2004, Raichle et al., 2001]. But other SAMs have been described [Damoiseaux et al., 2006] and many others remain to be studied in a normal population. As physicians, our main interest in SAMs is that some of them can be altered by pathological processes, e.g., changes in the DMN-like SAM have been described in Alzheimer's disease [Greicius et al., 2004]. Other SAMs might be a functional marker of specific symptoms, e.g., sensorial hallucinations in schizophrenia [Jardri et al., 2009]. Despite that ICA studies are generally handled at a group level, there are strong clinical and therapeutic interests in better understanding the cerebral activity of a given patient. Studying SAMs suppose that they can be reliably selected, i.e., distinguished from many other artifactual components in each subject. Several approaches has been developed either to remove artifactual components [Perlberg et al., 2007, Sui et al., 2009, Tohka et al., 2008] or to automatically select SAMs, using spatial information (templates are used as reference for goodness-of-fit or regression analyses) [Calhoun et al., 2008, Greicius et al., 2004, van de Ven et al., 2004], temporal information [Thomas et al., 2002, De Martino et al., 2007, McKeown, 2000, Storti et al., 2013]. However, since these methods need a priori information on spatial patterns and/or do not present en sensibility of 100 percent, they are not relevant neither at the subject level due to inter-individual differences [Franco et al., 2009] nor in exploratory approaches of pathological processes involving idiosyncratic networks. Last, methods involving a priori on task-related time-course are not appropriated for resting-state analysis. In contrast, our criteria

are constructed to select manually all resting-state networks at an individual level, including the ones specific of a given subject. The aim of this study was to ascertain the inter-rater reliability of SAMs vs non-SAMs manual selection at the subject level by raters trained according to expert defined criteria.

Material and methods

Participants

After giving written informed consent, 38 right-handed healthy participants (age 37.3 ± 7.9 years; 20 males / 10 females) with no history of neurological or psychiatric disorders underwent a resting-state fMRI session. This study was part of a protocol approved by the local Ethics Committee.

Data acquisition

Four hundred and five whole-brain T2*-weighted echo planar images were acquired interleaved on a 2T Bruker scanner (Ettlingen, Germany) (session parameters : TR = 3 s; flip angle = 90° ; TE = 43ms; FOV = 256 mm x 256 x mm x 128mm; Imaging matrix = 64 x 64 x 32; 4 mm isotropic voxels, with fat saturation preparation) during 20 minutes (and 15 sec). Participants were instructed to lie down with their eyes closed without falling asleep.

Preprocessing

After conversion to Analyze format, images were preprocessed using Statistical Parametric Mapping toolbox v99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) working on Matlab R2009b (The MathWorks, Inc., Sherborn, MA, USA). For each participant, the first 5 images were removed to account for T1 partial saturation. The 400 remaining images were then motion corrected, and all the volumes were realigned on the 200th volume (sinc interpolation).

Statistical analyzes of fMRI data

For each participant, sICA was performed using FMRLAB toolbox 2.3 (Swartz Center for Computational Neuroscience, University of San Diego, CA, USA) with an implementation of INFOMAX algorithm [Bell and Sejnowski, 1995]. Since we planned to capture even small spontaneous activities for medical application, the original structure of the data should be preserved and so an excessive reduction of the dimensionality may be avoided ([Abou-Elseoud et al., 2010, Green and Cordes,

2002, MCKeown et al., 1998, van de Ven et al., 2004]. Moreover, [Allen et al., 2012] reported that estimation quality of components do not decrease when the model order was greater than the true dimensionality. In this way, the dimension of the data was only reduced from 400 to 250 using a principal component analysis. This procedure implemented in FMRLAB allowed maintaining the computational time for the algorithm to converge in acceptable limits while conserving a maximum of variance. For display purpose, the components were superimposed on the EPI mean image at a threshold of ± 1.5 standard deviation (SD).

Selection of SAM

The experimenter specialized in SAM selection (JF) elaborated a list of criteria with two raters (DR, BTP) on a set of independent data (Box 1). The raters were trained to select the SAMs on a subset of 8 datasets out of 38 (4 datasets on two training sessions). For each dataset, the two independent raters visually examined each component, and selected the SAMs. After each training session, raters compared their results and discussed with the expert to optimize the criteria. Once trained, the raters selected the SAMs of the remaining 30 datasets using three categories of scoring : SAM, non-SAM, doubtful-SAM.

Statistical analyzes

Inter-rater agreement was evaluated by a Cohen's Kappa coefficient on both the global set (7500 items classified) and a participant per participant basis. This allows to evaluate the range of reliability achieved for more than 95 % of the participants and to look for possible outliers. The Cohen's kappa is a statistical tool for the assessment of the inter-rater agreement for qualitative items. It is more accurate than the percentage of agreement since it takes into account the agreement occurring by chance [Cohen, 1960].

Results

Selection reliability (Table 5.1)

When considering doubtful-SAMs as non-SAMs (Table 5.1a), the two raters judged 402 and 456 components as SAMs. In all, the raters similarly marked 384 (14.3 components per participant \pm 5.2 SD) as SAMs and 7026 as non-SAMs (noise, artifacts or doubtful-SAMs). Thus, among 7500 components, 7410 were similarly classified, leading to 98.8 % of agreement. Evaluation of inter-rater agreement lead to a global Cohen's Kappa coefficient of $\kappa = 0.89 \pm 0.01$. It is noteworthy to

		Selection	Results of rater 1			Kappa	
			+	-	Total		
a.	SAM						
	Results of rater 2	+	384	18	402	Value	0.89
		-	72	7026	7098	SE	0.01
			456	7044	7500		
b.	SAM and doubtful-SAM						
	Results of rater 2	+	426	67	793	Value	0.87
		-	48	6959	7007	SE	0.01
			474	7026	7500		

TABLE 5.1 – Results of SAMs selection by two raters.

After visual inspection, 2 independent raters identified each component. For each rater, positive (+) selection corresponded, to the numbers of selected SAM components (a) or SAM associated with doubtful-SAM components (b) and negative (-) selection corresponded to rejected artifact or noise components. The Kappa value calculated corresponded to an excellent agreement. SE : Standard Error.

mention that few components were considered as doubtful-SAM, due to a scattered spatial distribution generally coupled with a low level of activation, or with possible artifactual voxels. This group comprised between 18 and 91 components, depending on the rater, i.e., 11.13 ± 10 % of all the SAMs. When considering doubtful-SAMs as SAMs components, the Cohen's Kappa coefficient was calculated on the basis of the selection results, as shown in Table 5.1b, leading to a global coefficient of $\kappa = 0.87 \pm 0.1$. The distribution of participant per participant Kappa coefficients has a mean of 0.88 ± 0.09 (see figure 5.1). Inter-rater agreement was at excellent or perfect (range 0.8-1) level for most participants (74 %). The remaining was above 0.7 (good level), except for one participant whose Kappa coefficient was at moderate level (0.6).

Discussion

Our foremost aim was to propose criteria for the selection of SAMs that would assure sufficient inter-rater reliability, not only at the group level, but also at the subject one. The inter-rater reliability of SAMs vs non-SAMs manual selection, according to the proposed criteria, had a global Kappa value of either 0.87 or 0.89 depending on whether doubtful-SAMs were considered as SAMs or not. This corresponded to an excellent agreement according to [Landis and Koch, 1977] Considering the Kappa value obtained for each participant, 97 % were above 0.7, which is con-

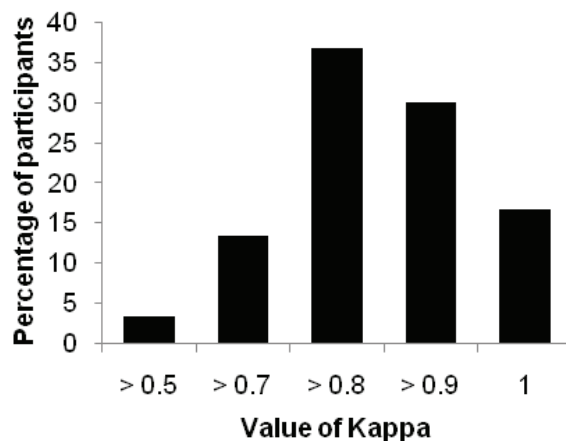


FIGURE 5.1 – Inter-rater agreement for each participant.

The black bars show the percentage of participants for each range of the Kappa value. Kappa values above 0.5, 0.6, 0.8 and equal to 1 indicate a moderate, good, excellent and perfect inter-rater agreement respectively. The excellent and perfect inter-agreement levels were represented by 83 % of the participants. The inter-agreement level of the remaining participants was close to excellent (above 0.7), except for one participant whose Kappa value (0.6) was close to good but remained at moderate level.

sidered as good. Thus, manual selection according to the proposed criteria is reliable enough to conduct experiments reproducible by others : scientists can develop and validate more reliable automatic selection methods (which are less time-consuming than manual selection) with labelled training data based on the proposed classification method. Above all, deep studies can now be achieved on all SAMs and particularly the idiosyncratic ones since no a priori spatial pattern are required (except that signal should occur in grey matter and not in sites of vascular effects). In patients, some pathological cognitive processes could present a weak signal. Therefore, the original structure of the data should be preserved and an excessive reduction of the dimensionality may be avoided [Abou-Elseoud et al., 2010, Green and Cordes, 2002, MCKeown et al., 1998, van de Ven et al., 2004]. In this way, we achieved this study at high dimension (on 250 components of 400). Consequently, this leads first to an increase of components which are not readily allocated to SAM due to a scattered spatial distribution which is generally coupled with a low level of activation (or less probably with possible artifactual voxels), i.e. a doubtful-SAMs. Since these doubtful-SAMs do not alter reliability, now they could be selected and investigated to define their function and consistency. However, with a lower dimensionality, we guess inter-rater reliability would be even higher due to less ambiguity between SAMs and doubtful-SAMs. Second, the possibility that a given SAM would split into two

or more components with only a quiet dimension reduction should not change the classification of these components since no a priori spatial patterns (in grey matter) are needed according to our selection criteria. Anyway, our own experience together with the results reported by [Allen et al., 2012] suggest that spatial structure quality is not altered by increasing the model order in spatial ICA but that splits occur at lower dimensionality than the optimal one. Since our procedure is developed to also select individual features (idiosyncratic networks), specificity for SAMs of our selection cannot be achieved. Thus, theoretically, the reliability of our selection does not mean that all components that have been classified as SAMs always corresponded to cerebral spontaneous activities : according to our criteria, they appeared like a BOLD signal and therefore appear as biologically plausible networks which are now amenable to scientific inquiry in order to define their exact intrinsic nature. However, in practice, signals sharing features with BOLD signals such as some vascular effects have unlikely been selected.

Box 1 : Spontaneous activity map (SAM) selection criteria.

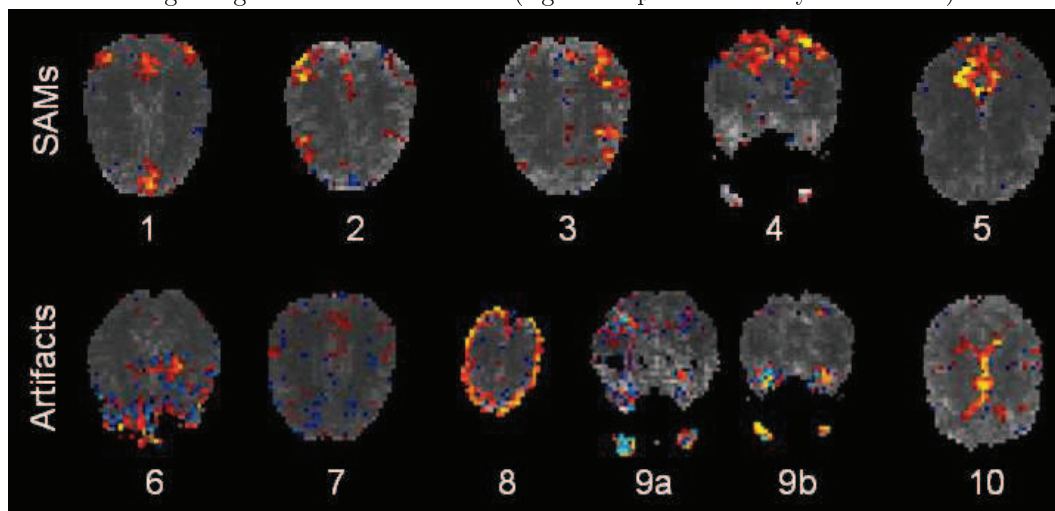
To be evaluated, these criteria suppose that the whole brain volume is displayed with positive and negative parts of the spatial components overlapped on the mean EPI (z-score is above or below ± 1.5). The time course has to be evaluated on the component time course more than on the average region of interest time course.

A. **Positive selection criteria.** A plausible BOLD signal is expected to fit with every following criteria for the whole cerebral volume or time course :

- (1) Spatially coherent positive or negative 3D blobs, i.e. within and between slices. The component can be followed on slice series and its parts look like a 3D coherent map. In the case of an interleaved acquisition, a signal occurring every two slices is not considered as spatially coherent.
- (2) The spatial distribution of the blobs overlaps on grey matter only.
- (3) The signal time course is in the appropriate frequency range, i.e., most of the power is below the frequency of the hemodynamic response (< 0.08 Hz), but oscillating at a higher frequency than 0.004 Hz (max. period of 2 min.). Examples of typical SAMs are shown in examples 1 to 5 (radiological convention) (1 : DMN ; 2 : verbal working memory network ; 3 : visuospatial working memory / attentional network ; 4-5 : visual networks).

B. **Rejection criteria.** To avoid artifactual or noisy components, none of the following criteria should be present anywhere in the volume or the time course or represent a negligible aspect of it :

- (1) A spatial alternating aspect, i.e., a juxtaposition of significantly correlated and anti-correlated voxels, alternating in space and sometimes appearing like a reticule (example 6).
- (2) A spatial noisy aspect, i.e. the voxels are mildly significant and disseminated (example 7).
- (3) Brutal crash or slow drift on the temporal time course.
- (4) No aspect of any known artifacts :
 - a. Head motion artifacts. Translation or rotation movements are surrounding high spatial contrasts (LCR/brain, LCR or brain/skull etc. . .) sometimes with a symmetrical aspect (positive correlation on one side and negative on the other side). Temporal course comes with slow drift or brutal crashes. Example 8 shows the aspect of a z-translation residuum after registration.
 - b. Ocular movements artifacts : signal in the eyeball with more or less trails in the encoding phase axis, Dirac spike on the time course (example 9a and 9b)
 - c. LCR-pulse artifacts. Arterial pulse and respiration induce LCR flux and this T1 partial saturation effect leads to signal fluctuation in sensitive regions, i.e., the temporal pole, Sylvian sulcus, skull base around the circle of Willis, aqueduct of Sylvius, foramen of Monro or ventricles (example 10). The temporal course is mostly at high frequency.
 - d. Scanner artifacts, i.e., radio frequency (trails of alternating significant voxels) or Analogic-Digital converter artifacts (signal drop or instability in one slice).



Conclusion

The SAMs selection criteria developed in this study have been shown to be reliable for group as well as for subject-by-subject studies. Reliability is a first step towards validity. Much work remains to be done by scientists and physicians to explore the SAMs in their diversity and to determine whether they are functional networks supporting normal or abnormal cognition, i.e., whether they are valid scientific objects. In this respect turning these criteria into an automated selection algorithm could be the next important step forward.

Acknowledgement

We thank the “Plateforme d’Imagerie in Vivo de Strasbourg du Laboratoire d’Imagerie et de Neurosciences Cognitives (LINC) (CNRS – FRE 3289), Faculté de Médecine, Université de Strasbourg”, and the “FR 37 de Neurosciences de Strasbourg”. We also thank Mrs Potheegadoo for her helpful corrections.

References

- Abou-Elseoud A, Starck T, Remes J, Nikkinen J, Tervonen O, Kiviniemi V. The effect of model order selection in group PICA. *Human brain mapping* 2010 ; 31(8) :1207–16.
- Allen EA, Erhardt EB, Wei Y, Eichele T, Calhoun VD. Capturing inter-subject variability with group independent component analysis of fMRI data : a simulation study. *NeuroImage* 2012 ; 59(4), 4141–59.
- Anticevic A, Cole MW, Murray JD, Corlett PR, Wang X-J, Krystal JH. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends in cognitive sciences* 2012 ; 16(12) :584–92.
- Bell AJ, Sejnowski TJ. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural computation* 1995 ; 7(6), 1129–59.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain’s default network : anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008 ; 1124 :1–38.
- Calhoun VD, Maciejewski PK, Pearlson GD, Kiehl KA. Temporal lobe and “default” hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Human brain mapping* 2008 ; 29(11) :1265–75.
- Cohen J. (1960). A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement* 1995 ; 20(1), 37–46.

- Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006 ; 103(37), 13848–53.
- De Martino F, Gentile F, Esposito F, Balsi M. Classification of fMRI independent components using IC- fingerprints and support vector machine classifiers. *Neuroimage* 2007 ; 34(1), 177–194.
- Franco A, Pritchard A, Calhoun VD, Mayer A. Interrater and intermethod reliability of default mode network selection. *Human brain mapping* 2009 ; 30(7), 2293–2303.
- Green CG, Cordes D. Preprocessing functional MRI data with principal component analysis adversely affects the results of independent component analysis. *Neuroimage* 2002 ; 16(suppl)(2) :357.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss A, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging : evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004. 101(13), 4637–4642.
- Jardri R, Pins D, Bubrovsky M, Lucas B, Lethuc V, Delmaire C, Vantghem V, Desprez P, Thomas P. Neural functional organization of hallucinations in schizophrenia : multisensory dissolution of pathological emergence in consciousness. *Consciousness and cognition* 2009 ; 18(2), 449–57.
- Kelly RE, Alexopoulos GS, Wang Z, Gunning FM, Murphy CF, Morimoto SS, Kanellopoulos D, Jia Z, Lim KO, Hoptman M. Visual inspection of independent components : defining a procedure for artifact removal from fMRI data. *Journal of neuroscience methods* 2010 ; 189(2), 233–45.
- Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977 ; 33(1), 159–174.
- McKeown MJ, Makeig S, Brown GG, Jung TP, Kindermann SS, Bell AJ, Sejnowski, TJ. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human brain mapping* 1998 ; 6(3), 160–88.
- McKeown MJ. Detection of consistently task-related activations in fMRI data with hybrid independent component analysis. *NeuroImage* 2000, 11(1), 24–35.
- Perlberg V, Bellec P, Anton J-L, Pélégrini-Issac M, Doyon J, Benali H. CORSICA : correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components. *Magnetic resonance imaging* 2007 ; 25(1), 35–46.

- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. (). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001 ; 98(2), 676–82.
- Storti SF, Formaggio E, Nordio R, Manganotti P, Fiaschi A, Bertoldo A, Toffolo GM. Automatic selection of resting-state networks with functional magnetic resonance imaging. *Frontiers in neuroscience* 2013 ; 7(May), 72.
- Sui J, Adali T, Pearlson GD, Calhoun VD. An ICA-based method for the identification of optimal fMRI features and components using combined group-discriminative techniques. *NeuroImage* 2009 ; 46(1), 73–86 .
- Thomas CG, Harshman RA, Menon RS. Noise Reduction in BOLD-Based fMRI Using Component Analysis. *NeuroImage* 2002 ; 17(3), 1521–1537.
- Tohka J, Foerde K, Aron AR, Tom SM, Toga AW, Poldrack RA. Automatic independent component labeling for artifact removal in fMRI. *NeuroImage* 2008 ; 39(3), 1227–45.
- Van de Ven VG, Formisano E, Prvulovic D, Roeder CH, Linden DEJ. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Human Brain Mapping* 2004 ; 22(3), 165–178.

Chapitre 6

Estimation empirique de nombre de dimensions à conserver dans l'analyse en composantes indépendantes

6.1 Résumé

Introduction :

L'analyse en composantes indépendantes spatiale (ACI) est une des méthodes de référence dans l'étude des co-activités cérébrales en IRMf. Elle décompose le signal IRMf d'un individu en différentes composantes indépendantes telles que le bruit, divers artefacts et les réseaux de co-activités cérébrales (SAM, pour *spontaneous co-activity map* en anglais). Ces derniers étant altérés dans de nombreuses pathologies, ils présentent un grand intérêt pour le scientifique et le clinicien. Afin de ne pas passer à côté de SAM peu actives mais potentiellement pertinentes, l'ACI doit être paramétrée pour être sensible et capturer ainsi un maximum de SAM. L'ACI peut extraire autant de composantes que le nombre de volumes IRMf, mais il est couramment admis qu'une extraction d'un trop grand nombre de composantes déstructure les réseaux de co-activités cérébrales en les divisant en sous-réseaux, alors qu'un nombre trop faible mélange les SAM ou ne les met tout simplement pas en évidence. Pourtant, ces credo bien ancrés sont issus d'observations en ACI-groupe, où seuls les réseaux communs à l'ensemble du groupe sont pris en considération, et où les divisions de réseaux en sous-réseaux reflètent en partie l'extraction du groupe commun d'informations spécifiques à un ou quelques individus seulement. Par conséquent, il est nécessaire d'évaluer la sensibilité et la reproductibilité des SAM en fonction du nombre de composantes extraites en ACI-individuelle.

Matériels et Méthodes : Onze sujets sains ont été acquis en IRMf de repos

(20 min ; 400 volumes). Le signal de chaque sujet a été décomposé par une ACI-individuelle avec un nombre croissant de composantes (de 10 à 250). A chaque niveau de décomposition, la sensibilité a été évaluée par le nombre de SAM, de nouvelles SAM et le pourcentage du cerveau impliqué dans ces SAM. La reproductibilité a été mesurée par les variations de volumes des SAM et par leurs divisions en plusieurs SAM.

Résultats : Le nombre de SAM et le pourcentage de cerveau qu'elles impliquent sont maximum et stables à partir de 150 composantes, et de nouvelles SAM sont observées même aux niveaux de décomposition les plus élevés. A ces mêmes niveaux, les divisions de SAM sont moins fréquentes et les variations de volumes sont minimales.

Discussion : La sensibilité et la reproductibilité des SAM résultantes d'une ACI-individuelle sont maximales à des niveaux de décomposition élevés, de l'ordre d'au moins 150 composantes pour 400 volumes acquis. Abordés de manière empirique, ces résultats dépendent des paramètres d'acquisition, mais suggèrent malgré tout que les observations issues de l'ACI-groupe ne devraient pas être généralisées à l'ACI-individuelle. A de hauts niveaux de décomposition, le biais méthodologique est minimisé, et le potentiel clinique et scientifique de l'ACI-individuelle ainsi configurée pourra être exploré.

6.2 Article

Empirical estimation of the dimensions to retain in independent component analysis

Daniel R. ROQUET¹, Marion SOURTY¹, Jack R. FOUCHER^{1,2}

¹ ICube, UMR 7357 Université de Strasbourg - CNRS, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMST), Strasbourg, France.

² HUS, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.

Keywords : *independent component analysis - resting-state - model order - dimensions - principal component analysis*

Abstract : *J'écrirai l'abstract de cet article une fois qu'on se sera mis d'accord avec Jack sur le contenu de l'article*

Introduction

This last decade, major attention was paid to the description of the human brain in terms of anatomical and functional connectivity. Structural connectivity [REF] refers to the hardwiring of the brain, i.e. the anatomical pathways of white matter tracts allowing information exchange between distant regions. Functional connectivity [Friston, 1994, Friston, 2011] refers to the soft-wiring of the brain, i.e. the way different regions share information in purpose dependent manner. It has mostly been operationalized as statistical dependency of grey matter's activity over time [Foucher et al., 2005]. These large-scale co-activations occur not only in goal-directed behaviors but also at rest (e.g, lying quietly) [Raichle et al., 2001].

A range of neuroimaging techniques and analysis methods enable to explore the brain's functional connectivity at rest. The most used technique is functional magnetic resonance imaging (fMRI), and spatial independent component analysis (ICA) is one of the methods of reference for connectivity analysis of fMRI data. It assumes that the fMRI signal of each voxel is a linear mixture of several spatially independent sources such as BOLD fluctuations, physiological noises, machine artifacts, movements, etc. This mixture is decomposed by ICA into spatially independent components, each one consisting in a map of correlated voxels (with minimum overlap with the other components) and its corresponding time-course. We have recently validated a set of descriptive criteria to reliably select among all the components the

ones having the property of a BOLD related activity [Roquet et al., 2014]. These will be further refer to as spontaneous co-activity maps (SAM) since they occur spontaneously in resting state fMRI [Beckmann et al., 2005, Damoiseaux et al., 2006, Smith et al., 2009, Kalcher et al., 2012], and dominate even in task-driven fMRI [Laird et al., 2013]. Because a SAM is a set of voxels sharing the same temporal course, it can be considered as a functionally connected network defined at the voxel level.

To date, most of the ICA experiments have focused on group ICA of resting state fMRI. By concatenating the fMRI data from multiple subjects, the group approach can only capture what is common to the group, but get rid of idiosyncratic information if it is too far from the group mean [Allen et al., 2012]. Yet, these subject specific differences in functional connectivity may be relevant to the clinician to target a pathological disturbance or a therapeutic effect in a personalized medicine perspective. Jardri et al. provided a good illustration with patient-specific hallucination-related SAM used as personalized target for transcranial magnetic stimulation [Jardri et al., 2012, Jardri et al., 2008]. Therefore, only individual-ICA may capture subtle but potentially relevant changes in connectivity. Still, full sensitivity is not reach in the classical procedure due to the following reason. Ideally, each component correspond to one real source, but experimentally ICA produces as many components as there are fMRI volumes which could be far higher than the number de sources. To reduce these dimensions a principal component analysis used to be performed first, upon which only the firsts principal components explaining most of the variance are retained, defining the model order, then ICA is finally performed on this truncated subset. Unfortunately, the amount of sources is actually unknown and what should be its corresponding model order is fixed a priori. If it is set to value less than the number of true sources, interesting SAM could be missed or fused with others [van de Ven et al., 2004, Green and Cordes, 2002, MCKeown et al., 1998]. This lack of sensitivity due to under-decomposition would potentially conceal idiosyncratic SAM. If the model order is too large value, over-decomposition gives multiple components for the same source [Abou-Elseoud et al., 2010, Abou Elseoud et al., 2011, van de Ven et al., 2004] : SAM split into separate components.

Empirical estimates of the model-order effect has been performed on group-ICA [Abou-Elseoud et al., 2010, Abou Elseoud et al., 2011] which suggest that a model order up to 70 *pm* 10 lead to the capture of most of the SAM. However, these observations cannot be enlarged to individual-ICA. The capture of new SAM at higher model order could indeed be restricted in group-ICA if inter-individual differences of idiosyncratic SAM are large. Moreover, the splits of SAM into separate components that have been reported in these group-ICA studies reflect not

only segregation of BOLD fluctuations from noise but also individual from common features [Allen et al., 2012]. Therefore, the effect of the model-order on results from individual-ICA still remains to be assessed.

This paper proposes an empirical exploration of the effects of the model order on SAM resulting from individual-ICA. Our aim is to find the best estimate of model order to achieve a maximum sensitivity, i.e. to capture all possible SAM, without impeding reproducibility. Therefore, using increasing model orders and different thresholds of the spatial components, the sensitivity has been inferred from the number of SAM, the number of new SAM and the percentage of the brain volume they cover. Reproducibility has been assessed by the variation of SAM volumes and by the number of splits with increasing model order. We assumed that the optimum point for sensitivity and reproducibility individual-ICA was at higher model-order than for group-ICA.

Material and methods

Participants

This study was approved by the local Ethics Committee. After giving written informed consent, 11 right-handed healthy participants (age 37.9 ± 9.2 years; 5 females) with no history of neurological or psychiatric disorders underwent a resting-state fMRI session.

Data acquisition

Four hundred and five whole-brain T2*-weighted echo planar images were acquired on a 2T Bruker scanner (Ettlingen, Germany) during 20 minutes (session parameters : TR = 3 s; flip angle = 90° ; TE = 43ms; FOV = 256 mm x 256 x mm x 128mm; Imaging matrix = 64 x 64 x 32; 4 mm isotropic voxels, with fat saturation preparation and interleaved slice order).

Preprocessing

After conversion to Analyze format, images were preprocessed using Statistical Parametric Mapping toolbox v99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) working on Matlab R2010b (The MathWorks, Inc., Sherborn, MA, USA).

For each participant, the first 5 images were removed to account for T1 partial saturation. The 400 remaining images were then motion corrected, and all the vol-

umes were realigned on the 200th volume. Sinus cardinal interpolation with a full width at half maximum of 6mm was used to reslice.

Independent component analysis

For each participant, the dimensions of the data were first reduced by principal component analysis to model orders of 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 200 and 250. ICA was then performed on this reduced data using FMRLAB toolbox 2.3 (Swartz Center for Computational Neuroscience, University of San Diego, CA, USA) with an implementation of INFOMAX algorithm (Bell and Sejnowski, 1995).

Selection and classification of spontaneous activity maps

For display purpose, the components were superimposed on the EPI mean image and positive and negative z-score values were thresholded at 1.5 standard deviation (SD). For each dataset, SAM were manually selected according to criteria from Roquet et al. [Roquet et al., 2014]. Whenever a component had a positive part associated with a negative one, they were considered as two separated SAM. Doubtful SAM (dSAM) were only used to explore the split of a SAM in two components in more details.

For each participant, one 'family tree' of SAM was manually constructed ranging from 10 to 250 model order defining manually the filiations according to their spatial patterns (see figure 6.1 for an example). This allowed to follow the evolution of each SAM along the model order. The number of SAM, new SAM, i.e. SAM that were not previously represented at a lower model order, and SAM's split were directly assessed from these family trees.

Sensitivity indices

The number of SAM : the inter-subject mean number of SAM and standard deviation were plotted against the model-order. The number of new SAM : the inter-subject mean and standard deviation of the SAM that were not present at previous model order were plotted against the value of the latter.

Percentage of brain volume covered by the SAM : for each subject, at each model order, and for z-threshold ranging from 1.0 to 3.0 by 0.2 increment, the percentage of voxels belonging to at least one SAM was assessed relative to the whole brain volume, i.e. gray matter and white matter. The inter-subject average was plotted against the model order.

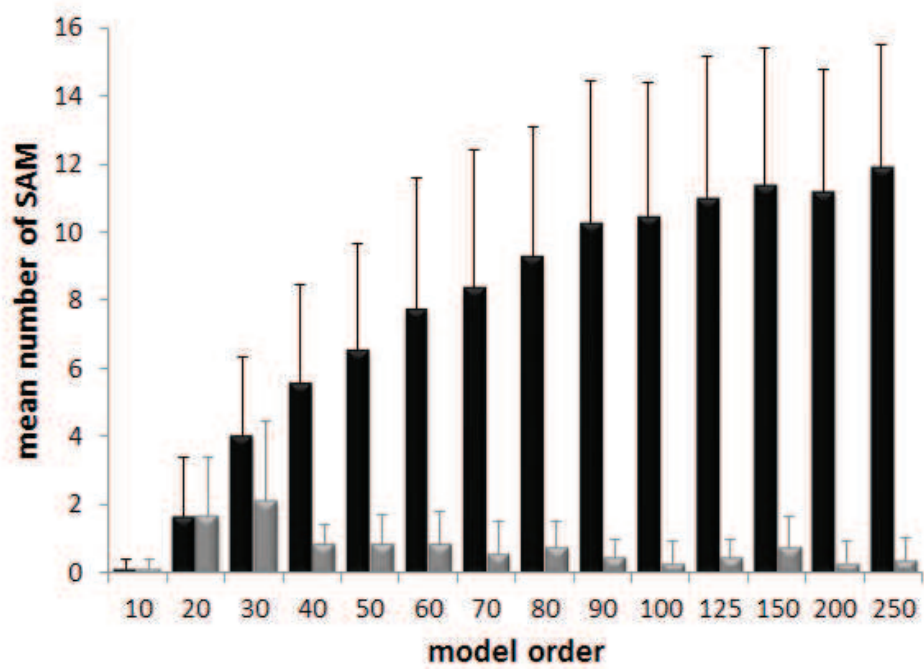


FIGURE 6.1 – Detection of SAM along the model order.

The mean number of SAM (black) across subjects increased as a function of the model order, but only slightly at high model order. New SAM (grey) emerge as each model order.

Reproducibility

Number of split : a split was defined as the separation of one SAM in two (or more) components when increasing the model order.

SAM's volume variation : the number of voxels was counted for SAM which did not split on at least 4 successive model orders (this intend to avoid artifactual decrease of volume when a SAM split). Last, the volume values along the model order were transposed as percentage : the higher volume was considered as 100 %, independently of the corresponding model order. To highlight reproducibility, not the variation of volume but its derivative was finally calculated. A null derivative corresponded to complete steadiness. The mean derivatives and their standard-deviation (SD) values were measured from one set containing all the SAM whatever the subject they come from. Therefore, the reproducibility we assessed reflects both inter-individual and inter-session reproducibility.

Results

Firstly, we analyzed the sensitivity of SAM along the model order by studying the number of SAM, number of new SAM and the brain coverage. Secondly, we focused on reproducibility by assessing the number of splits and the variation of SAM's volume.

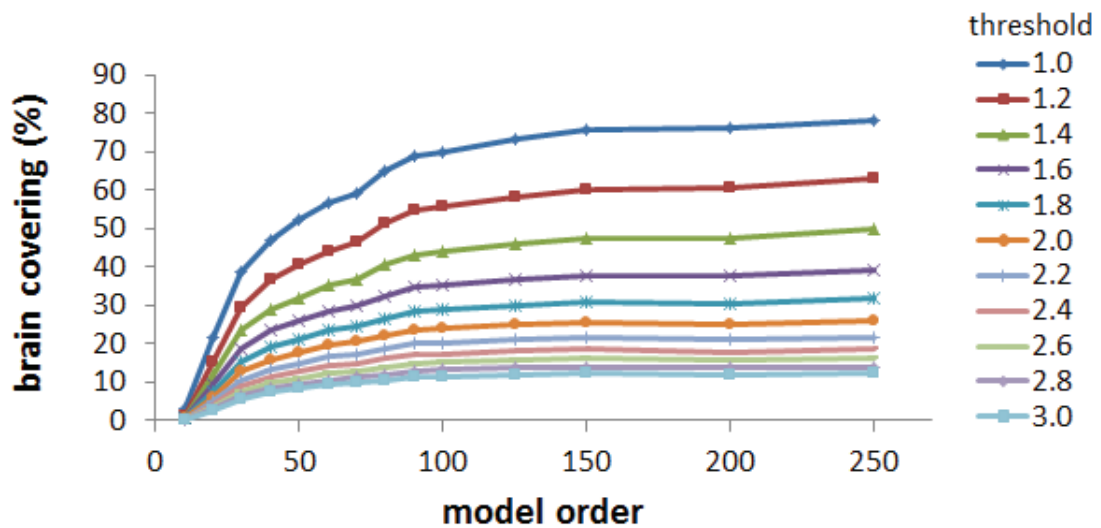
Sensitivity

Number of SAM : The inter-subject mean number of selected SAM increases along the model order (figure 6.1), with a stability from model order 100 to 250 with on average $11.2 (\pm 0.53)$ SAM per subject. Of note, for one subject, no SAM could be observed up to 70 components whereas 5 could be seen at model order 200 and 250.

Number of new SAM : Although the emergence of new SAM occurred preferentially at low model order, 20 % of them only emerged at model-order equal or higher than 100 (figure 6.1).

Percentage of brain volume involved covered by the SAM : For all the thresholds the average percentage of brain coverage increased logarithmically up to a model order of 150 (figure 6.2a). The inter-subject standard deviation of brain coverage peaked at a model order 70, then decreased, with the lowest values at model orders of 200 to 250 (figure 6.2b).

a.



b.

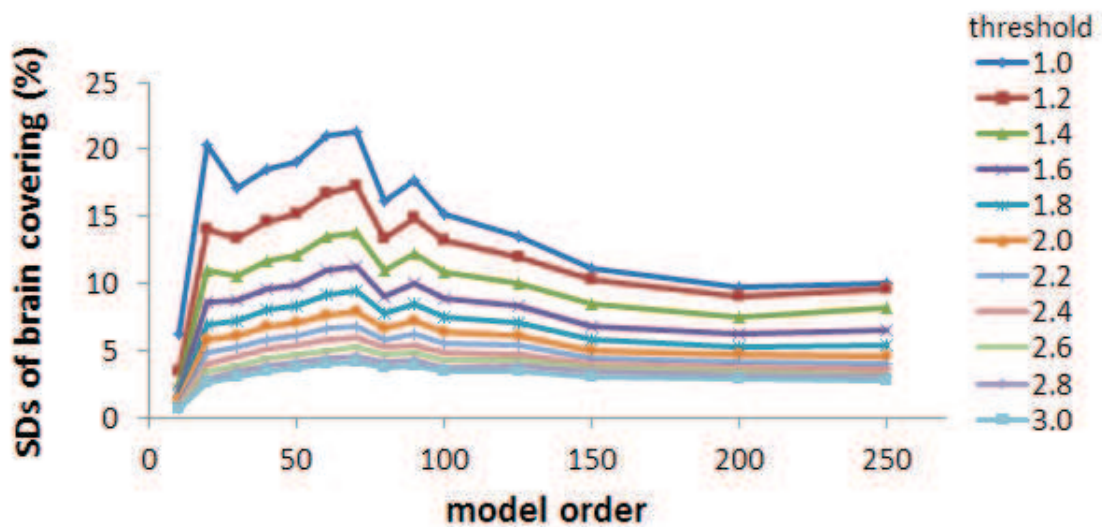


FIGURE 6.2 – The brain covering score along the model order.

a. the mean overlap on whole brain of all SAM merged together increased as function of the model order and threshold.

b. the corrected SDs increased up to model order 70, then decreased. The higher the threshold, the higher the SDs.

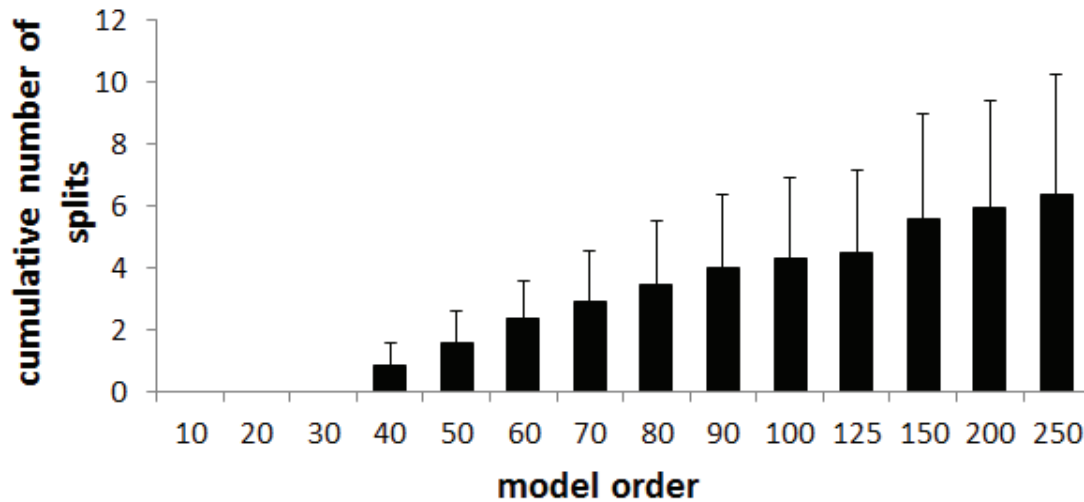


FIGURE 6.3 – Split of SAM along the model order.

The cumulative function of the number of splits increased predominantly at low orders.

Reproducibility

Number of split : The first splits were observed at model orders of 30, then splits accumulate logarithmically beyond (figure 6.3). Splits could lead to SAM, dSAM, or a mix.

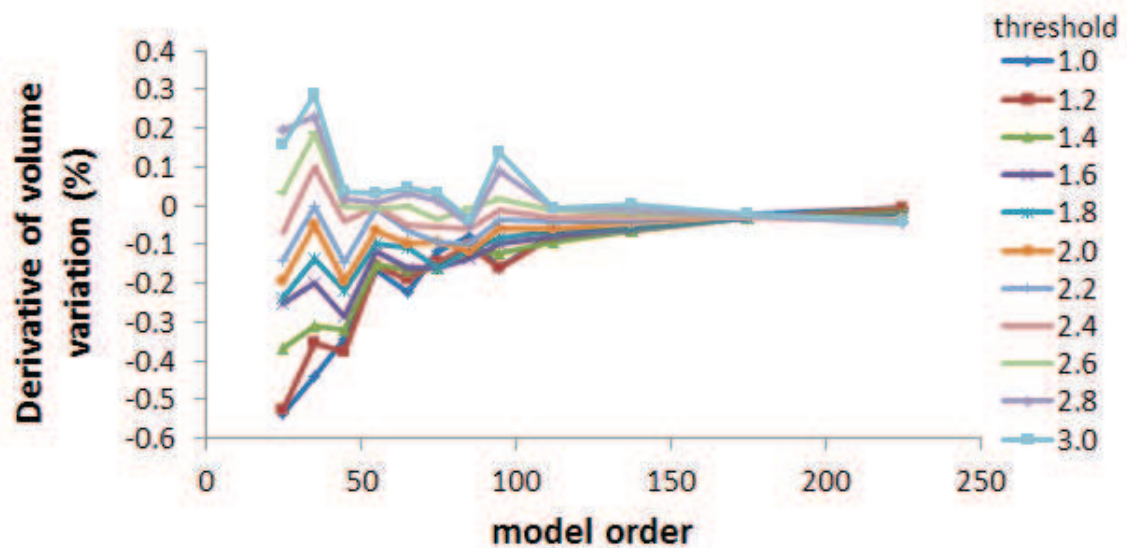
SAM's volume variation : First value of mean derivatives was not used for analysis since only one SAM was selected at model order 10. The more components were extracted, the less mean derivative was important (figure 6.4a). Indeed, mean derivatives were minimal and quite stable at high model order (150 to 250) whatever the thresholds. Standard deviations (SDs) increased with threshold (figure 6.4b) and were smaller starting from model order 100.

For the 115 SAM that could be followed along the family trees of our 11 subjects, it happens in 9 occasions that one SAM was missing just at one model order only. Most of these inconsistencies occurred between model orders of 70 to 150. Also, some SAM sometimes could not be revealed at higher model orders (i.e., the branch of the tree stopped).

Discussion

In the perspective of applying individual-ICA on fMRI for clinical purpose, this article proposed an empirical estimation of the appropriate range of model order

a.



b.

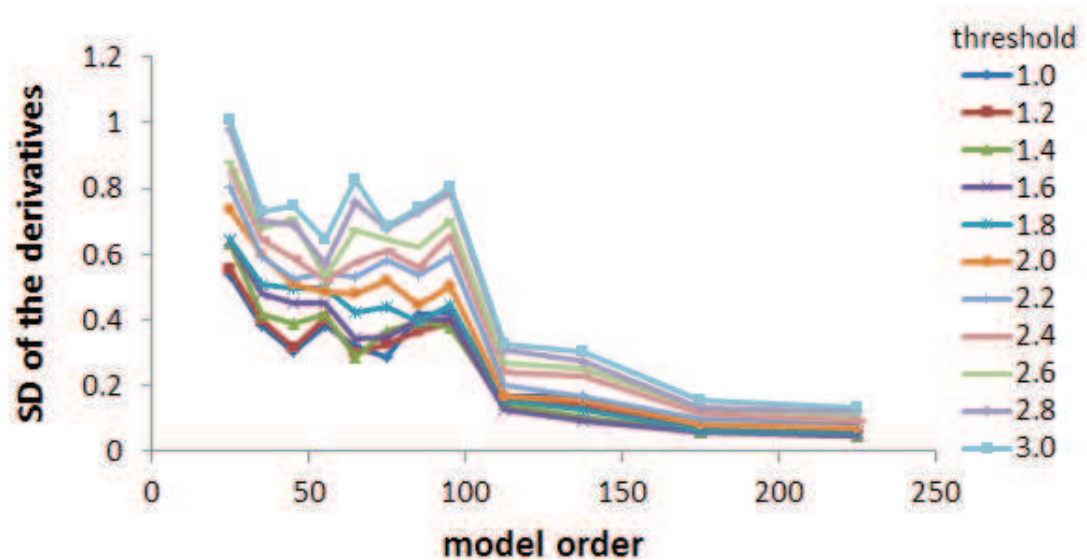


FIGURE 6.4 – Variation of volume of constant networks.

a. Mean derivatives were less and less negative from threshold 1.0 (a) to 2.6 (derivatives at 2.4 and 2.6 were almost constant functions), then were positive. Nonetheless, all mean derivatives were minimum at high model order (from model order 150 to 250).

b. Corrected standard deviations (SD) were minimum at high model order independently of the threshold.

leading to (1) a high sensitivity, i.e. a maximum of SAM is captured (2) a reasonable reliability and stability by restraining the model order effect. That fore we investigated (1) the number of SAM, number of new SAM and the percentage of brain covered by all SAM, and (2) the number of split of a SAM into two components, and SAM's volume variation at increasing model orders and different thresholds.

Both the number of SAM and the number of new SAM increased logarithmically, although new SAM still appeared up to a value of 250. The percentage brain covered by SAM showed up with the same pattern with a plateau beyond a model order of 150. This gain in brain coverage is all the more important so as the volume of SAM generally reduces with model order. By looking at figure 6.2, the high percentage of coverage values (75 %) for the lowest threshold (z-score of 1) is probably due to false positive considering that gray matter only corresponds to 56-60 % of the brain [Gur et al., 1999]. It is a rule of thumb to use a z-score of 1.6 which allow a brain coverage of 37 % beyond a model order of 150. This leaves an average of one third of the gray matter not involved in any SAM suggesting that there is a room for increasing the sensitivity. As a whole, these results support our assumption that for individual-ICA, higher model orders capture more BOLD co-variations. Although the gain is more limited beyond a certain value, i.e. 150 in our case, there is still room for improvement.

In group-ICA, splits reflect segregation of individual from common features [Allen et al., 2012] and are an indice of inconsistency of the results. They have been shown to increase above a model order of 100 [Abou Elseoud et al., 2011]. This interpretation cannot hold for individual-ICA where splits have to be discussed in terms of strength of linkage of brain areas. Increasing the model order thus refine the connectivity analysis : the weakest connections with small time course differences will be separated into another SAM. In individual data, splits mainly occurred below a model order of 150. This argue for a refinement in sensitivity above this threshold, but it also provides an argument for an inconsistency of the results at model-order below 150, i.e. change in the number of sources or in the model order may greatly modify the results. Conversely, above 150 changes in the number of sources / model order only had a marginal impact : high model orders minimize variations between distinct datasets and strongly increases inter-session reliability. This argument also hold true on total SAM and new SAM since change model-order only matters below a value of 150.

Regarding the intra-subject consistency in the volume of each SAM, there is a clear reduction of volume variation which is even close to 0 when using a model order above 150, whatever the threshold. Similarly, both inter-subject variation volume

and inter-subject variation of brain coverage diminishes as model-order increases, arguing for an increased inter-subject consistency. Accordingly, increasing the model order not only increases sensitivity, but also increases reliability and improved intra- and inter-subject consistency.

As an iterative algorithm, running the decomposition many times could not converging to the same local minima. According to the good consistency across runs reported by Remes et al. [Remes et al., 2010] and Correa et al. [Correa et al., 2007], the reproducibility of the ICA algorithm has not been assessed in this study. Still, Abou-Elseoud et al. [Abou-Elseoud et al., 2010] observed that repeatability decreases as a function of model order when using probabilistic group-ICA. At the subject level, our results on reproducibility suggest in contrast that high consistency would be reached at high model order. It appeared that 9 SAM are missing in the follow-up of the 115 SAM. Although this number is weak, assessment of the consistency across runs [Yang et al., 2008, Ylipaavalniemi and Soppela, 2009, Himberg et al., 2004] might probably increase reproducibility even more.

The major limitation of this empirical approach is its limited generalization. There is no way to asses in what respect results depend on specific parameter : number of EPI volumes or preprocessing steps (e.g. Smoothing or slice-timing correction). Based on our results, a high decomposition seems to maximize the amount of captured BOLD fluctuations, but the exact number of components to extract for shorter sessions has thus still to be assessed. We suggest for that further studies to keep in mind the amount of BOLD-related co-activities as a criterion of prior interest for theoretic assessment of the optimum number of components to retain. Last, smoothing would probably impact on the effect of model order by reducing the amount of sources in the fMRI signal. However, connectivity analyzes at the individual level should avoid smoothing to keep the high spatial resolution of the ICA.

The pattern of the functional connectivity networks resulting from ICA depends on the dimensions to retain after the preprocessing by principal component analysis. We showed that both the sensitivity and the reproducibility of BOLD co-activations are maximized at high model order. This increases the confidence on individual ICA results, making more reliable the inferences of a patient's state from its connectivity alterations.

References

Abou Elseoud, A., Littow, H., Remes, J., Starck, T., Nikkinen, J., Nissilä, J., ... Kiviniemi, V. (2011). Group-ICA Model Order Highlights Patterns of Functional

- Brain Connectivity. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5(June), 37.
- Abou-Elseoud, A., Starck, T., Remes, J., Nikkinen, J., Tervonen, O., & Kiviniemi, V. (2010). The effect of model order selection in group PICA. *Human Brain Mapping*, 31(8), 1207–1216.
- Allen, E. A., Erhardt, E. B., Wei, Y., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2012). Capturing inter-subject variability with group independent component analysis of fMRI data : a simulation study. *NeuroImage*, 59(4), 4141–59.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 360(1457), 1001–13.
- Correa, N., Adali, T., & Calhoun, V. (2007). Performance of blind source separation algorithms for fMRI analysis using a group ICA method. *Magnetic Resonance Imaging*, 25(5), 684–694.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37), 13848–53.
- Ding, X., & Lee, S.-W. (2013). Cocaine addiction related reproducible brain regions of abnormal default-mode network functional connectivity : a group ICA study with different model orders. *Neuroscience Letters*, 548, 110–4.
- Foucher, J. R., Vidailhet, P., Chanraud, S., Gounot, D., Grucker, D., Pins, D., . . . Danion, J.-M. (2005). Functional integration in schizophrenia : too little or too much ? Preliminary results on fMRI data. *NeuroImage*, 26(2), 374–88.
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging : a synthesis. *Human Brain Mapping*, (2), 56–78.
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity : a review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36.
- Green, C. G., & Cordes, D. (2002). PCA-Preprocessing of fMRI Data Adversely Affects the Results of ICA. *Neuroimage*, 16(suppl)(2), 357.
- Gur, R. C., Turetsky, B. I., Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P., & Gur, R. E. (1999). Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults : correlations with cognitive performance. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 19(10), 4065–72.

- Himberg, J., Hyvärinen, A., & Esposito, F. (2004). Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *NeuroImage*, 22(3), 1214–22.
- Jardri, R., Bubrovszky, M., Demeulemeester, M., Poulet, E., Januel, D., Cohen, D., ... Delion, P. (2012). Repetitive transcranial magnetic stimulation to treat early-onset auditory hallucinations. *Journal of the American ...*, 51(9), 947–9.
- Jardri, R., Pins, D., & Thomas, P. (2008). A case of fMRI-guided rTMS treatment of coenesthetic hallucinations. *The American Journal of Psychiatry*, 165(11), 1489–91.
- Kalcher, K., Huf, W., Boubela, R. N., Filzmoser, P., Pezawas, L., Biswal, B., ... Windischberger, C. (2012). Fully exploratory network independent component analysis of the 1000 functional connectomes database. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6(November), 301.
- Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Rottschy, C., Bzdok, D., Ray, K. L., & Fox, P. T. (2013). Networks of task co-activations. *NeuroImage*, 80, 505–14.
- Li, Y.-O., Adali, T., & Calhoun, V. D. (2007). Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1251–66.
- McKeown, M. J., Makeig, S., Brown, G. G., Jung, T. P., Kindermann, S. S., Bell, a J., & Sejnowski, T. J. (1998). Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping*, 6(3), 160–88.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676–82.
- Remes, J. J., Starck, T., Nikkinen, J., Ollila, E., Beckmann, C. F., Tervonen, O., ... Silven, O. (2010). Effects of repeatability measures on results of fMRI sICA : a study on simulated and real resting-state effects. *NeuroImage*, 56(2), 554–69.
- Roquet, D. R., Pham, B.-T., & Foucher, J. R. (2014). Manual selection of spontaneous activity maps derived from independent component analysis : Criteria and inter-rater reliability study. *Journal of Neuroscience Methods*, 223, 30–34.
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., ... Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 13040–5.
- Van de Ven, V. G., Formisano, E., Prvulovic, D., Roeder, C. H., & Linden, D. E. J. (2004). Functional connectivity as revealed by spatial independent compo-

ment analysis of fMRI measurements during rest. *Human Brain Mapping*, 22(3), 165–178.

Yang, Z., LaConte, S., Weng, X., & Hu, X. (2008). Ranking and averaging independent component analysis by reproducibility (RAICAR). *Human Brain Mapping*, 29(6), 711–25.

Ylipaavalniemi, J., & Soppela, J. (2009). Arabica : Robust ICA in a Pipeline. In T. Adali, C. Jutten, B. AK, & R. JMT (Eds.), *Independent component analysis and signal separation* (Springer., pp. 379–386).

Chapitre 7

Reproductibilité des co-activités cérébrales liées aux hallucinations

7.1 Résumé

Introduction : Alors que la stimulation magnétique transcrânienne semble être efficace dans le traitement des hallucinations acoustico-verbales, certains patients n'y sont pas sensibles. Une explication possible serait que la stimulation soit ciblée sur une aire cérébrale qui ne soit pas impliquée dans le phénomène hallucinatoire. Les résultats en neuroimagerie sont d'ailleurs peu reproductibles et suggèrent d'une part que le réseau sous-tendant les hallucinations puisse varier d'un sujet à l'autre, mais également que la méthode de référence (*statistical parametric mapping*, en anglais) dans le domaine ne soit pas assez fiable à l'échelle individuelle. L'analyse en composante indépendante spatiale, étant multivariée et guidée par les données, pourrait potentiellement définir le réseau hallucinatoire avec une fiabilité et une résolution accrue. Le principe de cette analyse est de décomposer le signal IRMf en différentes composantes indépendantes telles que le bruit, divers artefacts et les réseaux de co-activités cérébrales telles que le réseau sous-tendant les hallucinations. Le but de cette étude est de comparer la reproductibilité du réseau hallucinatoire entre l'analyse en composantes indépendantes spatiale et la méthode *statistical parametric mapping*, à la fois sur des données brutes et sur des données lissées à moindre résolution.

Matériels et Méthodes : Dix patients (âge moyen \pm écart-type : 37 ± 8 ans ; 5 femmes) ont été acquis entre 2 à 7 fois en IRMf (20 min ; 400 volumes), avec pour instruction d'appuyer sur un bouton lorsqu'une hallucination se produisait et de le relâcher lorsque celle-ci s'arrêtait. Le décours temporel du bouton convolué par la fonction de réponse hémodynamique a servi de fonction d'entrée dans la méthode *sta-*

tistical parametric mapping. Pour l'analyse en composantes indépendantes, la composante reflétant un réseau de co-activités cérébrales et dont le décours temporel était le plus corrélé à celui du bouton a été sélectionnée.

Résultats : L'analyse en composantes indépendantes a présenté une meilleure reproductibilité que la méthode *statistical parametric mapping* sur les données brutes ($\kappa \simeq 0,38$ contre $\kappa \simeq 0,05$, respectivement) comme sur données lissées ($\kappa \simeq 0,52$ contre $\kappa \simeq 0,13$).

Discussion : L'analyse en composantes indépendantes surpasse la méthode de référence en neuroimagerie qu'est le *statistical parametric mapping*. Guidée par les données, cette méthode est en effet moins sensible aux différences entre l'occurrence du phénomène hallucinatoire et son signalement par le patient. En outre, en séparant le signal d'intérêt du bruit, ce dernier n'influe pas le niveau de significativité statistique. L'analyse en composantes indépendantes semble donc adaptée à la mise en évidence à l'échelle individuelle de phénomènes transitoires, et cela avec une résolution suffisante pour guider la stimulation magnétique transcrânienne vers les aires cérébrales effectivement impliquées dans l'hallucination acoustico-verbale.

7.2 Article

Reliability of single subject hallucinations-related brain activity using fMRI

Jack R. FOUCHER^{1,2}, Daniel R. ROQUET¹, Renaud JARDRI^{3,4,5}

¹ ICube, UMR 7357 Université de Strasbourg - CNRS, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), Strasbourg, France.

² HUS, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.

³ Lille Nord de France University, F-59000 Lille, France.

⁴ Univ Droit & Santé Lille (UDSL), Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies, F-59000 Lille, France.

⁵ CHRU Lille, Fontan Hospital, Pediatric Psychiatry Dept., F-59037 Lille, France.

Keywords : *Independent component analysis - SPM - fMRI - Hallucinations - Reliability - Kappa*

Abstract : *Functional brain imaging of hallucinations might help to tailor the rTMS target for each patient. The confidence in single-subject brain imaging findings remained to be assessed. In the current experiment, we compared the test-retest reliability of two main functional MRI methods to extract hallucination-related activities : statistical parametric mapping (SPM) and independent component analysis (ICA). Ten patients took part in 2 to 7 fMRI sessions during which they had to signal their hallucinations in real-time. Intra-subject reproducibility of thresholded ICA and SPM maps on raw and smoothed data were compared at the voxel level using Fleiss' kappa. Analysis methods and smoothing significantly affected kappa coefficients, whereas the thresholds did not play a role. Overall, ICA outperformed SPM for test-retest reliability of hallucinatory network detection : kappa = 0.56 vs. 0.12. This test-retest reliability at the voxel level between ICA maps appears fair enough to guide personalization of neuromodulatory treatments for refractory hallucinations.*

Introduction

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been proven effective to relieve refractory auditory-verbal hallucinations (AVH) [Hoffman et al., 2003, Aleman et al., 2007]. However, an unresolved question remains, i.e. why some patients still do

not respond to rTMS. One possible explanation for such a negative effect might be that stimulations do not target the network involved in AVH. First, the scalp location TP3 is not always above the left temporoparietal region and, second, it might not always be the appropriate target for each patient. Ideally, functional brain imaging of hallucinations should help to personalize rTMS treatment for each patient [Sommer et al., 2007] in the same way that neurosurgery for epilepsy can be tailored using functional investigations. But how confident can we be about functional MRI (fMRI) results at the subject level?

Group analyses have found that AVH can be related to various cortical areas [Jardri et al., 2011], e.g. Heschl's gyrus [Dierks et al., 1999], superior temporal sulcus bilaterally [Jardri et al., 2011], Broca's area [Silbersweig et al., 1995] or its right equivalent region [Sommer et al., 2008]. However, fMRI results at the group level are not necessarily valid at the single subject level. Statistical parametric mapping (SPM) was shown to possibly provide poorly reproducible results from one session to another even when the same protocol is applied to the same participant [McGonigle et al., 2000]. This is partly due to the fact that it is hard to build the appropriate model of what the vascular response of the neural correlates of hallucinations should look like [Smith et al., 2005]. Indeed, a recent paper came with unconvincing evidence of test-retest reliability for SPM on detecting hallucination-related activities [Diederens et al., 2013]. Independent component analysis (ICA) [McKeown et al., 1998] may have the potential to overcome the above mentioned problem, allowing a model-free/data driven approach. Spatial ICA decomposes the signal from each voxel as a weighted sum of several independent sources, e.g. 'noise' sources (movement, scanner...) and spontaneously activates 'cognitive' sources among which is the hallucination-related component [Jardri et al., 2013].

This study aims to compare the reproducibility of SPM and ICA analysis methods on both raw and smoothed fMRI data acquired during AVH experiences. Since the final objective is to know whether or not we should modulate a region's activity, the results of each fMRI session can be seen as a yes/no judgment in which concordance can be measured by a kappa coefficient at the voxel level.

Material and methods

Participants

Ten outpatients (age 37 ± 8 years ; 5 females) participated in this study. Although they were all treated with antipsychotic drugs, these patients experienced disturbing refractory AVH. All patients met DSM-IV-R, criteria for paranoid schizophrenia.

This study was part of a protocol approved by the local ethics committee and written informed consent was obtained from each participant.

Functional neuroimaging

Each patient had 2 to 7 sessions of 400 single-shot gradient echo, echo planar (EPI-T2*) volumes (400 volumes preceded by 5 dummy scans for steady state of T1 partial saturation effect / TR = 3 s / imaging time = 1.8 s / flip angle = 90° / TE = 43 ms / 4 mm in-plane resolution, FOV = 256 mm, gridding 64², 4 mm slice thickness / 32 slices covering the whole brain, Bruker 2T – Karlsruhe, Germany). During these functional runs, patients were instructed to lie down with their eyes closed without falling asleep and to press a button at the onset of their hallucinations and to release it when these hallucinations stopped (right hand).

Data processing

After conversion to Analyze format, volumes were realigned using the Statistical Parametric Mapping toolbox v5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) working on Matlab 7.1 (The MathWorks, Inc., Sherborn, MA, USA). From these raw data, the smoothed ones were spatially filtered using a Gaussian kernel of 8-mm full-width at half-maximum.

For each participant, spatial ICA was performed using FMRLAB toolbox 2.3 (Swartz Center for Computational Neuroscience, University of San Diego, CA, USA). In order to keep the time for the algorithm to converge within acceptable limits, 250 components were extracted. Biologically plausible components were then manually selected by a trained experimenter according to the SAM's criteria (Spontaneous co-Activity Maps) [Roquet et al., 2014]. The number of extracted components was chosen to be high, as this has been shown to provide more stable results and to capture more biologically plausible components, covering a larger volume of grey matter at the single subject level (Roquet et al. submitted). Accordingly, this allowed us to be more sensitive to idiosyncratic SAMs potentially related to hallucinations. From the average of 12 SAMs per session the hallucinations-related component was defined as : i) not involving the left motor cortex, ii) having a temporal evolution that was the most strongly correlated with the participants' signaling, i.e., modeled by a convolution of the button press signal with the hemodynamic response function, iii) and this correlation had to be significant (absolute value of $r > 0.1$, $p < 0.05$). ICA components can be either positive or negative. When the hallucinations-related temporal course was negative, the corresponding spatial map was inverted.

SPM analysis was performed for each session using the same model as defined above, i.e. the button press signal convolved with the hemodynamic response function. The same matrix was used to analyze both raw and smoothed data.

In order to compare them, hallucination-related SAM and SPM derived T-maps were normalized preserving voxel resolution (4 x 4 x 4 mm), since sessions were not acquired during the same scanning procedure.

Reliability comparison

Since reliability could vary with the z- or t- cut-off value, we tested various thresholds as follows : the voxels of each map (ICA, SPM and smoothed SPM) were transformed into '1' (hallucination related) or '0' (hallucination unrelated) values using 8 different thresholds (corresponding to $p = 0.1, 0.05, 0.025, 0.01, 0.005, 0.001, 0.0005$ and 0.0001). Accordingly, each binary map could be considered as a yes/no judgment.

Because we had up to 7 sessions for the same subject, concordance between them was evaluated using Fleiss's kappa coefficient, which is a generalization of the Cohen's kappa for cases with more than 2 judges.

SPM and ICA on raw and smoothed data were compared regarding two dependent variables : kappa value and commonly activated volume (in voxels). We performed a repeated measures analysis of variance (ANOVA) using smoothing [Aleman et al., 2007], analysis methods [Aleman et al., 2007] and thresholds [McGonigle et al., 2000] as within subject factors. To account for non-sphericity of the data, we used the Huynh-Feldt correction using Statistica v6 (StatSoft – Tulsa, USA). Post-hoc tests comparing the two analysis methods used the non-parametric Wilcoxon signed-rank test to account for the non-normality of our distribution regarding the limited sample size.

Results

The median number of sessions per patient was 3 (1st quartile = 2 and 3rd quartile = 4), while the median time between the first and the last fMRI session was 31 days (1st quartile = 5, 3rd quartile = 60 days). For two patients, it was not possible to obtain SAM significantly correlated with the participants' signaling. The hallucinatory episodes experienced by these two participants were too rare and too short. Therefore the global percentage of success to get a significant SAM was measured at 76 %. However, it rose to 93 % if the two above-mentioned patients were discarded from the analyses, i.e., 28 sessions with a significant SAM from 30

sessions. Median correlation of the hallucination-related SAM was 0.33 (1st quartile = 0.19 and 3rd quartile = 0.41, $p < 10^{-9}$).

The reliability could only be estimated on these 8 patients who showed hallucination-related SAMs. Kappa values were computed on 26728 ± 1700 voxels. The median, 1st and 3rd quartile kappa values are plotted in figure 7.1a and show little variation with the threshold. It is in the range of 0.52 for ICA on smoothed data (moderate agreement), 0.38 for ICA on raw data (fair agreement), 0.13 for SPM on smoothed data and 0.05 for SPM on raw data (poor agreement). The ANOVA showed that kappa values significantly differed between methods ($F(1,7) = 26.9$, adjusted $p = 0.001$, $\varepsilon = 1$) and smoothing ($F(1,7) = 19.2$, adjusted $p = 0.003$, $\varepsilon = 1$) but without significant effect of threshold ($F(7,49) = 1.2$). There was a trend for methods to interact with threshold ($F(7,49) = 4.4$, adjusted $p = 0.056$, $\varepsilon = 0.19$) because ICA provides higher kappa at smaller p-values. Using post-hoc tests, ICA proved significantly superior to SPM in all cases (see figure 7.1a for significance).

Figure 7.1b shows the volume of commonly significant voxels. The ANOVA showed no significant differences (only a trend with the threshold, $F(7,49) = 4.6$, adjusted $p = 0.068$, $\varepsilon = 0.14$). However, using a more conservative threshold, i.e., $p = 10^{-4}$, only 3 and 7 patients out of 8 had a non-zero common volume when using SPM and ICA respectively.

Conclusion

Regarding test-retest reliability, ICA outperformed SPM on raw and smoothed data regardless of the threshold. Considering that a figure-of-8 coil has a precision of 2 to 4 voxels, the moderate agreement at the voxel level gives reasonable confidence in ICA maps to drive rTMS target definition. When using ICA, smaller thresholds (from $p = 0.1$ to 0.01) that have been classically used in the literature tend to give more reproducible results (up to $\kappa = 0.56$ at $p = 0.1$ and $p = 0.05$).

Several advantages of the ICA framework may explain its superiority over SPM. First, ICA separates artifacts from physiologically-related components. Thus, artifacts and noise do not affect the significance level of the voxel compared to the SPM approach [McKeown et al., 2006]. Similarly, ICA separates the motor response component related to button press from the hallucinatory related one, whereas SPM mixes the two concomitant processes. Finally, because ICA is data-driven, it appears less vulnerable to delayed, incomplete or variable patient performance in signaling hallucinations and to abnormal hemodynamic response function. On the contrary, phenomenologically-built models were shown to badly fit imaging data when analyzed with GLM / SPM approaches. One of the major drawbacks of ICA, which

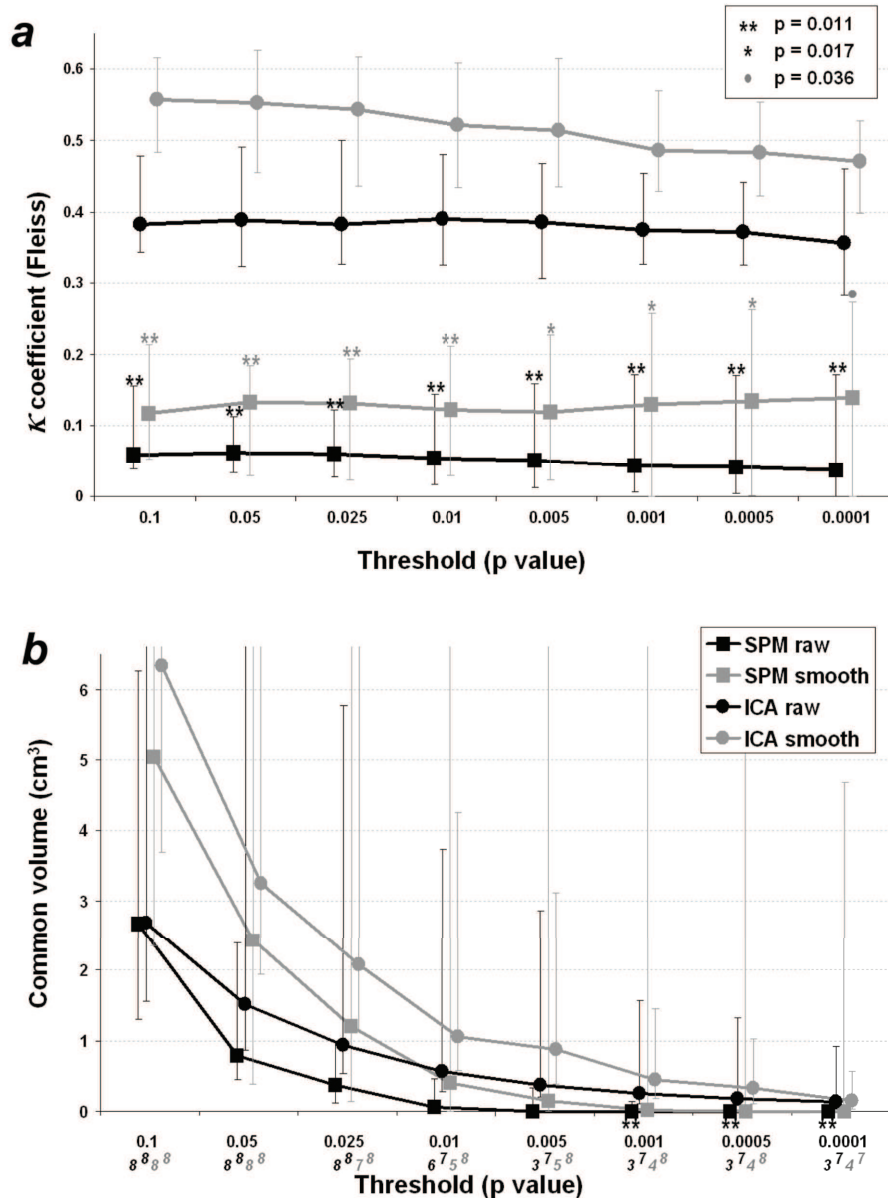


FIGURE 7.1 – Inter-session concordance and volume of commonly activated voxels. a. Fleiss's kappa value, i.e., intersession concordance (median, 1st and 3rd quartile), according to the different statistical thresholds for SPM analysis on raw data, i.e. unsmoothed (black squares), SPM on smoothed data (gray squares), ICA on raw (black circles) and ICA on smoothed data (gray circles). The signs (**, * and ●) stands for the p value of the Wilcoxon signed-rank test between SPM and ICA methods for the same data set ($p = 0.011$, $p = 0.017$ and $p = 0.036$ respectively). b. Volume of commonly activated voxels in cm³ (= ml, median, 1st and 3rd quartile). Method and post-hoc tests are coded as in a. The numbers on the inferior part of the x-axis stand for the number of participants that have non-zero common activations between sessions according to the following order : SPM raw and ICA raw (black), SPM smooth and ICA smooth (gray), i.e., same as for their respective horizontal gap.

is common with other data driven approaches, resides in the interpretation of the findings. Here we used temporal data as an a priori, i.e. the online participant's self-report of AVH occurrence, to select the independent component that may have captured the hallucinatory experience. Alternatively a spatial a priori could be used for component selection. The later approach could purely rely on a post scan interview to ensure that the patient had hallucinated, and in which modality and about when during the scan [Jardri et al., 2013]. It remains to be assessed whether the two approaches would have selected the same component. It is also unknown if spatially similar SAMs are also present in normal controls.

Regarding the aim of target selection, reliability is not synonym of validity. It might not be relevant to stimulate each voxel or brain area. Yet functional brain imaging shows up not a single area, but a network of areas. Which one(s) shall be stimulated with which precision remains to be tested. Still, ICA outperforms SPM to determine which brain areas are involved in the hallucinations of a given patient and presents a sufficient reliability at the voxel level to guide therapeutic rTMS. We believe that such findings might extend to other phasic symptoms or pathophysiological process, e.g. epileptic spikes.

Acknowledgement

This study was funded by an API (Hospital program for Clinical Research) of the HUS (University Hospital of Strasbourg) "Physiopathologie des hallucinations" and by the Region Alsace. DR is supported by the ANR tech 2008 on robotic positioning of rTMS coil and a "programme hospitalier de recherche clinique" 2002 "Etude de la connectivité anatomique et fonctionnelle dans la schizophrénie". We thank the "Plateforme d'Imagerie in Vivo de Strasbourg" – campus médecine from the Laboratoire des sciences de l'ingénieur, de l'informatique et de l'imagerie (Icube) (CNRS – UMR 7357), Faculté de Médecine, Université de Strasbourg.

References

- Aleman A, Sommer IE, Kahn RS (2007) : Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia : a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 68 :416-21.
- Dieren KMJ, Charbonnier L, Neggers SFW, van Lutterveld R, Daalman K, Slotema CW et al. (2013) : Reproducibility of brain activation during auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res* 146 :320-5

- Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H et al. (1999) : Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22 :615-21.
- Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K et al. (2003) : Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 60 :49-56.
- Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P (2011) : Cortical Activations During Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia : A Coordinate-Based Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 168 : 73-81.
- Jardri R, Thomas P, Delmaire C, Delion P, Pins D (2013) : The neurodynamic organization of modality-dependent hallucinations. *Cereb Cortex* 23 :1108-17
- McGonigle DJ, Howseman AM, Athwal BS, Friston KJ, Frackowiak RS, Holmes AP (2000) : Variability in fMRI : an examination of intersession differences. *Neuroimage* 11:708-34.
- McKeown MJ, Makeig S, Brown GG, Jung TP, Kindermann SS, Bell AJ et al. (1998) : Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp* 6 :160-88.
- McKeown M, Hu Y, Jane Wang Z (2005) : ICA Denoising for Event-Related fMRI Studies. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1 :157-61.
- Roquet D, Pham BT, Foucher JR (2014) : Manual selection of spontaneous activity maps derived from independent component analysis : Criteria and inter-rater reliability study. *J Neurosci Methods* 223 :30-4
- Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grooten S et al. (1995) : A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 378 :176-9.
- Sommer IEC, de Weijer AD, Daalman K, Neggers SF, Somers M, Kahn RS et al. (2007) : Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? *Schizophr Res* 93 :406-8.
- Sommer IEC, Diederer KMJ, Blom J, Willems A, Kushan L, Slotema K et al. (2008) : Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain* 131 :3169-77.
- Smith SM, Beckmann CF, Ramnani N, Woolrich MW, Bannister PR, Jenkinson M et al. (2005) : Variability in fMRI : a re-examination of inter-session differences. *Hum Brain Mapp* 24 :248-57.

Chapitre 8

Distinguer les patients en *locked-in syndrome* des patients inconscients à partir de leur réseaux de repos

8.1 Résumé

Introduction : Le *locked-in syndrome* et l'état végétatif sont deux évolutions différentes du coma non-artificiel. Les patients en état végétatif sont éveillés mais inconscients, alors que les patients en *locked-in syndrome* sont éveillés et conscients, mais incapables de bouger. Malgré ces différences, ces deux pathologies sont difficiles à distinguer cliniquement et les outils diagnostiques restent insuffisants. La préservation des fonctions cérébrales dans le *locked-in syndrome* implique que les processus de transfert d'information et d'intégration doivent encore être observables. Nous postulons qu'au contraire de l'état végétatif, les réseaux de co-activités cérébrales au repos sont préservés dans le *locked-in syndrome* et puissent ainsi servir d'aide au diagnostic. Nous avons ainsi étudié la présence des SAM couramment observables dans la population saine et des SAM idiosyncrasiques dans l'état végétatif, le *locked-in syndrome* et dans un groupe contrôle.

Matériels et Méthodes : Trois patients en *locked-in syndrome* (âge entre 37 et 70 ans ; 1 femme), 15 patients en état végétatif (âge entre 21 et 87 ans ; 7 femmes) et 19 sujets contrôles (âge entre 19 et 51 ans ; 5 femmes) ont été acquis en IRMf de repos (20 min ; 400 volumes ; voxels isotropes de 4 mm³). Une analyse en composantes indépendantes individuelle spatiale à 250 dimensions a été réalisée afin de séparer les co-activités cérébrales spontanées (SAM, pour *spontaneous co-activity map*, en anglais) du bruit et des artefacts. Ces SAM ont été sélectionnées et classifiées par deux juges selon un atlas de 8 réseaux de repos couramment observés

dans la population saine, ou comme idiosyncrasiques si la SAM ne correspondait à aucun des réseaux de repos de l'atlas. L'accord inter-juge pour cette classification était d'un niveau bon à excellent en fonction des réseaux (coefficient kappa $\kappa = 0,65$ à $1,00$).

Résultats : Les sujets contrôles et les patients en *locked-in syndrome* ont tous présenté des SAM, dont des réseaux de repos et même des réseaux de repos sous-tendant des fonctions cognitives de haut niveau. Ce n'était pas le cas pour les patients en état végétatif ($p < 0,01$ pour tous les tests de χ^2). Toutefois, bien que ces mesures fussent très sensibles (sensibilité de $1,00$), elles étaient insuffisamment spécifiques pour le *locked-in syndrome* (spécificité entre $0,8$ et $0,87$). L'analyse de chaque réseau de repos pris individuellement a mis en évidence que l'un d'entre eux, à savoir le réseau par défaut, distinguait parfaitement le *locked-in syndrome* de l'état végétatif (test du χ^2 , $p < 0,001$; sensibilité et spécificité, $1,00$). Trois autres réseaux de repos, et plus particulièrement celui impliquant le cortex cingulaire postérieur et le précunéus, présentaient également une spécificité maximum ($1,00$) mais avec une sensibilité moindre (de $0,33$ à $0,67$).

Discussion : Ces résultats corroborent de précédentes études sur le rôle du réseau par défaut dans la conscience réflexive de soi, mais suggèrent également que d'autres réseaux impliquant le cortex cingulaire postérieur et le précunéus puissent être pertinents pour le diagnostic différentiel du *locked-in syndrome*. Ils pourraient sous-tendre une conscience pré-réflexive et/ou phénoménologique. L'analyse des co-activités cérébrales en IRMf semble pouvoir être un outil diagnostique intéressant pour distinguer le *locked-in syndrome* de l'état végétatif, et pour comprendre l'état de préservation des fonctions cognitives d'un patient en état végétatif.

8.2 Article

Resting-state networks distinguish locked-in from non-conscious patients

Daniel ROQUET^{1,2}, Jack R. FOUCHER^{1,2,3}, Pierre FROEHLIG⁴, Félix RENARD⁷, Julien POTTECHER^{2,5,8}, Hortense BESANCENOT^{2,5}, Francis SCHNEIDER^{2,6}, Maleka SCHENCK^{2,6}, Stéphane KREMER^{1,2,9}

¹ ICube, UMR 7357 Université de Strasbourg - CNRS, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), Strasbourg, France.

² Université de Strasbourg, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS).

³ Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Service de physiologie, Strasbourg, France.

⁴ Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Unité d'éveil, Strasbourg, France.

⁵ Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Pôle Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU, Strasbourg, France.

⁶ Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Service de Réanimation Médicale, Strasbourg, France.

⁷ Gipsa-Lab, UMR 5216, CNRS, Grenoble, France.

⁸ Institut de Physiologie, Equipe d'Accueil EA3072 "Mitochondrie, stress oxydant et protection musculaire", Strasbourg, France.

⁹ Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Service de Radiologie 2, Strasbourg, France.

Keywords : *Locked-in syndrome - Disorders of consciousness - Vegetative state - Resting-state network - Independent component analysis*

Abstract : *Locked-in syndrome and vegetative state are distinct outcomes from non-artificial coma. Despite their differences, they are clinically difficult to distinguish and current diagnostic tools remain insufficient. Because some brain functions are preserved in locked-in syndrome, we postulated that networks of spontaneously co-activated brain areas might be present in locked-in patients, similarly to healthy controls, but not in patients in a vegetative state.*

Three patients with locked-in syndrome, 15 patients in a vegetative state and 19 healthy controls underwent a resting-state fMRI scan. Individual spatial independent component analysis was used to separate spontaneous brain co-activations from noise. These co-activity maps were selected, then classified by two raters as either one of eight common resting-state networks or idiosyncratic.

The numbers of spontaneous co-activity maps, common resting-state networks, and resting-state networks underlying high-level cognition were shown to segregate controls and locked-in patients from patients in a vegetative state, but with insufficient specificity. Analyses of each common resting-state network revealed that the default mode network accurately separated locked-in from vegetative-state patients. Three other resting-state networks, most particularly the one involving the posterior cingular and precuneal cortices, also had maximum specificity but more limited sensitivity. These results support previous reports on the role of the default mode network on self-consciousness but expand them by suggesting that other networks involving the precuneus might be relevant to the diagnosis of locked-in syndrome. The aforementioned analysis of fMRI brain activity at rest might be a diagnostic tool to distinguish locked-in syndrome from vegetative state.

Abbreviations : LIS, locked-in syndrome ; VS, vegetative state ; SAM, spontaneous co-activity map ; RSN, resting-state networks ; DMN, default mode network ; FPN, fronto-parietal network ; ETN, external temporal network ; ACFPN, anterior cingular and fronto-polar network ; PPCN, precuneal and posterior cingular network ; OPFN, occipito-parieto-frontal network ; CN, central network ; ON, occipital network.

Introduction

Non-artificial coma is a transient state that could progress towards death or different levels of consciousness impairments ranging from vegetative state (VS) to minimally conscious state up to full consciousness, with or without aftermaths (Laureys et al., 2004). Locked-in syndrome (LIS) is an uncommon outcome from coma which is difficult to clinically differentiate from VS. Both conditions share non-responsiveness, but whereas VS patients are awake although still unaware of themselves or their environment, LIS patients demonstrate preserved awareness, aphonia, quadriplegia and a "fail-soft" communication mode that only uses eye movements or blinking (Plum and Posner, 1983). These patients have a disruption of all supranuclear motor pathways except those that control eye movements, usually secondary to a lesion of the ventral part of the pons.

Due to preserved awareness, LIS is not a disorder of consciousness but can be mistaken for one. It is important to make the diagnosis as early as possible, in order to account for the subjective experience of the patients and to introduce an eye/eyelid movement code to communicate (Bernat, 2006). However, while evolving

out of coma, the arousal level fluctuates and eye movements may be inconsistent during this transition lap, making it difficult for the caregivers to distinguish LIS from VS. The diagnosis is indeed often delayed, made by the relatives rather than the caregivers, and takes over 2.5 months on average (Laureys et al., 2005).

To reduce this delay, different diagnostic tools have been tested, among which electrophysiology (event-related potentials) (Perrin et al., 2006; Schnakers et al., 2009), fluorodeoxyglucose positron emission tomography (Laureys et al., 2004; Phillips et al., 2011) and task-dependent functional MRI (Bardin et al., 2011, 2012; Moreno et al., 2011) demonstrated nearly the same level of consciousness in locked-in patients as in healthy volunteers and helped to distinguish them from vegetative patients. However, none of these methods is a perfect diagnostic tool : event-related potentials are sensitive to noise and are examiner-dependent, positron emission tomography lacks reliable criteria and task-dependent functional MRI is neither practical nor reproducible. Accordingly, the need for a diagnostic tool remains unmet.

More recently, the study of spontaneous slow fluctuations of concurrent activations at rest have revealed consistent resting-state networks (RSN) present in awake non-stimulated healthy controls (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; Smith et al., 2009; Kalcher et al., 2012) and patients (Rotarska-Jagiela et al., 2010; Zhou et al., 2010; Heine et al., 2012). Some of them might support low-level cognitive activity as they involve primary and/or secondary cortices, whereas others probably support high-level cognitive activity. One of the most extensively studied RSNs is the default mode network (DMN) (Raichle et al., 2001; Buckner et al., 2008). Its putative involvement in self-orientated awareness makes it an attractive candidate to assess the disorders of consciousness (Vanhaudenhuyse et al., 2010). Indeed, its disorganisation is observed in sleep (Horovitz et al., 2008, 2009; Larson-Prior et al., 2009; Koike et al., 2011; Wu et al., 2012; Uehara et al., 2013), pharmacologically induced loss of consciousness (Greicius et al., 2008; Boveroux et al., 2010; Stamatakis et al., 2010; Martuzzi et al., 2011; Schrouff et al., 2011) and pathological disorders of consciousness (Boly et al., 2009; Vanhaudenhuyse et al., 2010, 2011; Norton et al., 2012; Soddu et al., 2012). However, other inter-subject consistent RSNs exist (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; Kalcher et al., 2012) and some of them have also been reported to be modified in sleep (Larson-Prior et al., 2009; Martuzzi et al., 2011; Sämann et al., 2011; Spoormaker et al., 2012; Wu et al., 2012) and pharmacologically induced loss of consciousness (Boveroux et al., 2010; Greicius et al., 2008; Schrouff et al., 2011; Guldenmund et al., 2013). Their value in the differential diagnosis between VS and LIS remains to be assessed.

Seed-based approaches are the simplest methods to study brain connectivity. However, they are sensitive to noise and since they need spatial a priori they are not suitable for a single-subject analysis. This is especially the case when studying injured brains, which potentially present functional reorganisations if not disturbed by significant anatomical deformations. Accordingly, we have developed a methodology adapted to single-subject assessment of connectivity based on spatial independent component analysis (spatial ICA). Although mostly used on group analysis, ICA makes it possible to separate networks of co-activated regions from noise at the single-subject level (McKeown et al., 1998), based on validated operational criteria (Roquet et al., 2014). These spontaneous co-activity maps will be further referred to as SAMs. Among these SAMs, it is possible to recognise RSNs, i.e. SAMs that are commonly shared among subjects and which have been described in group ICA, but also some idiosyncratic networks, i.e. SAMs that can only be seen in one or a few subjects.

The aim of this study was to assess the sensitivity and the specificity of SAMs and RSNs in separating LIS from VS regarding their distribution in a normal control population (CTRL). Since LIS patients are conscious with most high-order functions preserved, we hypothesised that they might differ from VS in their numbers of SAMs, RSNs, RSNs dedicated to high-level cognitive processing and in the presence of a DMN. Alternatively, LIS patients are expected to be undistinguishable from CTRL on the same outcome measures. Last, as an exploratory analysis, the same tests were conducted on the other RSNs. This is one step to progress toward a diagnostic tool.

Material

Participants

Fifteen patients in VS (mean age, 56.6 years ; range, 21–87 years ; seven females), three patients in LIS (mean age, 48.7 years ; range, 37–70 ; one female, and 19 healthy control (CTRL) participants (mean age, 30.9 ; range, 19–51 ; five females) were included in the study. Controls had no history of neurological or psychiatric disorders. Demographic and clinical data are presented in Table 8.1. A LIS diagnosis required concordant assessment of preserved consciousness between the rehabilitation unit staff and the patient’s relatives. Before MRI acquisition, patients were clinically examined using the Wessex Head Injury Matrix scale (WHIM) (Shiel et al., 2000). According to Ringot-Dervin (Ringot-Dervin, 2013), a score between one and 15 corresponds to a VS state (for non-LIS patients). This study was approved by the local Ethics Committee. Controls and patients’ representatives gave written informed

Patient	Gender	Age	Aetiology	Time of MRI	WHIM at MRI	Outcome at 6 months
LIS 1	Male	37	Trauma	76	3	LIS
LIS 2	Female	70	Anoxia	107	3	death
LIS 3	Male	39	Trauma	75	2	LIS
VS 1	Male	40	Anoxia	11	2	death
VS 2	Male	54	Anoxia	10	2	death
VS 3	Female	32	Anoxia	3	1	death
VS 4	Female	21	Anoxia	5	1	death
VS 5	Male	82	Anoxia	7	14	death
VS 6	Female	66	Anoxia	8	13	death
VS 7	Male	87	Spectic shock	7	1	death
VS 8	Male	44	Hypoglycemia	32	2	death
VS 9	Male	53	Anoxia	3	9	VS
VS 10	Male	73	Anoxia	3	1	death
VS 11	Male	53	Anoxia	5	1	death
VS 12	Female	59	Anaphylactic shock	15	3	VS
VS 13	Male	71	Anoxia	16	1	death
VS 14	Female	49	Hypoglycemia	18	1	VS
VS 15	Female	65	Anoxia	30	15	death

TABLE 8.1 – Patients’ demographic, clinical and imaging data.

LIS, Locked-in syndrome; VS, vegetative state. Ages at the MRI acquisition are given in years, time of MRI in days after the injury. WHIM scores correspond the last completed item on the scale.

consent.

Data acquisition

Four hundred and five whole-brain T2*-weighted echo planar images were acquired interleaved on a Siemens Magnetom® Avanto 1.5T (Siemens, Erlangen, Germany) with the following session parameters : TR = 3 s ; flip angle = 90° ; TE = 43 ms ; FOV = 256 mm × 256 × mm × 128 mm ; Imaging matrix = 64 × 64 × 32 ; 4-mm3 isotropic voxels, with fat saturation preparation, leading to a total acquisition time lasting about 20 min.

Data preprocessing

After conversion to Nifti format, images were preprocessed using Statistical Parametric Mapping toolbox v8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) working on Matlab R2012b (The MathWorks, Inc., Sherborn, MA, USA). For

each participant, the first five images were removed to account for T1 partial saturation and the 400 remaining images were then motion corrected.

Connectivity analysis

For each participant, ICA was performed using FMRLAB toolbox 2.3 (Swartz Center for Computational Neuroscience, University of San Diego, San Diego, CA, USA), modified to work on Nifti format, with an implementation of the INFOMAX algorithm (Bell AJ and Sejnowski TJ, 1995). Dimensions were reduced from 400 to 250 by principal component analysis before the independent component decomposition. From the whole set of 250 independent components (each one is a z-score 3D map), the SAMs were manually selected by an expert (DR) according to validated operationalised criteria (Roquet et al., 2014).

All SAMs were further classified according to a simplified version of the Kalcher et al. proposal (Kalcher et al., 2012) (see figure 1). A manual classification was preferred since it has been reported as more reliable than a template matching procedure (Franco et al., 2009). Two raters (DR, JF) classified each SAM as one of eight common RSNs or as idiosyncratic (uncommon networks, see supplementary material). Inter-rater agreements for the distinction between RSN and idiosyncratic SAMs, and for the classification as a DMN were assessed using Cohen's kappa coefficient (Cohen, 1960). In the cases of discrepancy, the final classification was made by consensus.

The eight RSNs consisted in the default mode network (DMN), the precuneal and posterior cingular network (PPCN), the anterior cingular and fronto-polar network (ACFPN), the fronto-parietal network (FPN), the external temporal network (ETN), the occipito-parieto-frontal network (OPFN), the occipital network (ON) and the central network (CN) (figure 1). The DMN, PPCN, ACFPN, FPN and ETN were considered as networks underlying high-level cognitive activity, whereas OPFN, CN and ON were considered as sub-serving low-level cognitive activity based on their main involvement of primary and secondary cortices.

For each network, sensitivity was assessed for the three groups. Specificity was also evaluated for LIS relative to VS.

Statistical analysis

LIS was compared to VS and CTRL groups using two sample independent chi-squared tests on the following measures : the presence of SAMs, RSNs, high-level RSNs and each RSN separately. Statistical between-group voxel-wise analyses of

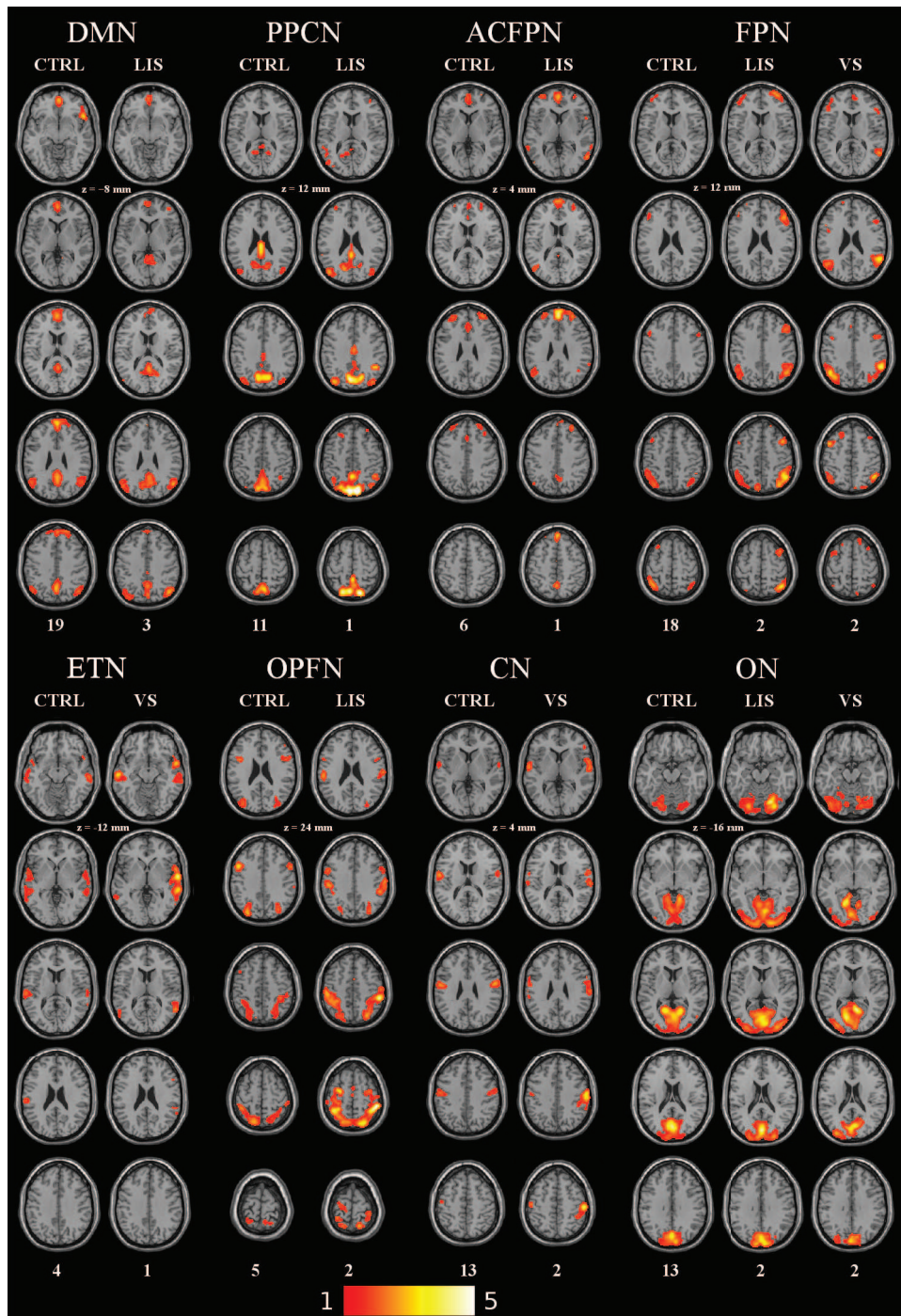


FIGURE 8.1 – Mean images of each resting-state network (RSN).

All networks are constructed from normalised, resliced (2-mm³ isotropic voxels), smoothed (FWHM = 8 mm) and thresholded images (z -score > 1.0). Slices are displayed with a gap of 12 mm in the z -direction starting from the z -coordinate indicated below the first slice. Left is left side of the brain (neurological orientation). DMN : default mode network; PPCN : precuneal and posterior cingular network; ACFPN : anterior cingular and fronto-polar network; FPN : the fronto-parietal network; ETN : external temporal network; OPFN : occipito-parieto-frontal network; CN : central network; ON : occipital network. CTRL, LIS and VS refer to groups of healthy participants, locked-in syndrome and vegetative-state patients, respectively. Numbers below images correspond to the number of subjects per group presenting each RSN.

RSN images were not performed due the limited number of patients in the LIS groups.

Results

Clinical data

The LIS, VS and CTRL groups did not differ in age. Due to fluctuating states at the early stages after injury, patients in LIS were scanned significantly later than patients in VS in order to ensure the diagnosis ($p < 0.001$). However, the delay of 86 days after injury is in agreement with the average delay to ascertain a LIS diagnosis (Laureys et al., 2005).

All of the VS patients but one (VS1) suffered from diffuse brain injuries. The single VS patient with a focal injury actually suffered from a limited brainstem lesion, like the LIS patients, while his diagnosis was definitely VS with no sign of consciousness. His functional connectivity slightly differed from VS patients with diffuse injuries and thus will be explicitly detailed below.

Inter-rater agreement for RSN classification

Among all participants, 219 SAMs were selected. They were then classified as RSNs or as idiosyncratic networks (leading to a nine-class classification). Moderate agreement was found between the two raters for labelling one SAM as a RSN or as an idiosyncratic network, with a kappa coefficient of $\kappa = 0.56$. The agreement for classifying a SAM as a high-level or as a low-level RSN was good ($\kappa = 0.81$).

The agreement on the DMN classification among all the SAMs was excellent ($\kappa = 0.90$). The kappa for PPCN, ACFPN, FPN, ETN, OPFN, CN and ON ranged from good to excellent, with $\kappa = 0.84, 0.70, 0.85, 1.00, 0.65, 0.89$ and 0.94 , respectively.

Spontaneous co-activity maps (SAMs)

The CTRL group presented between three to 20 SAMs (mean \pm standard deviation, 9.37 ± 4.42 ; see Table 8.2). The LIS group presented between one and 12 SAMs (6.33 ± 5.51). Only three out of 15 patients in VS (VS1, VS5 and VS14) presented at least one SAM (respectively, 14, five and one SAM), leading to a very low mean : 1.33 ± 3.74 SAMs per VS patient. The VS patient (VS1) with 14 SAMs was the one who actually suffered from a focal brainstem injury.

Statistical analyses revealed no differences between the LIS and CTRL groups in having SAMs (versus having no SAMs), whereas the LIS group significantly differed

	SAM		RSN		high order RSN	
CTRL	9.37	(4.42)	7.32	(3.20)	3.05	(0.85)
LIS	6.33	(5.51)	4.33	(3.06)	2.00	(1.00)
VS	1.33	(3.74)	0.93	(2.34)	0.20	(0.56)

TABLE 8.2 – Number of SAMs, RSNs and high-level RSNs.

CTRL, LIS and VS refer to groups of healthy participants, locked-in syndrome and vegetative-state patients, respectively. The mean numbers of SAMs and among them the numbers of RSNs and high-order RSNs are expressed as mean (standard deviation).

Sensitivity				<i>high order RSN</i>				<i>low order RSN</i>			
	SAM	RSN	high RSN	DMN	PPCN	ACFPN	FPN	ETN	OPFN	CN	ON
CTRL	1.00	1.00	1.00	1.00	0.58	0.32	0.95	0.21	0.67	0.68	0.68
LIS	1.00	1.00	1.00	1.00	0.33	0.33	0.67	0	0.67	0	0.67
VS	0.20**	0.20**	0.13**	0***	0*	0*	0.13*	0.07	0***	0.13	0.20
Specificity	0.80	0.80	0.87	1.00	1.00	1.00	0.81	0.81	1.00	0.81	0.69

TABLE 8.3 – Sensitivity and specificity of the resting-state networks.

CTRL, LIS and VS refer to groups of healthy participants, locked-in syndrome and vegetative-state patients, respectively. Specificity values correspond to LIS relative to VS. The presence of the networks in LIS were compared to CTRL and VS separately, using chi-squared tests. * for $p < 0.05$; ** for $p < 0.01$; *** for $p < 0.001$.

from the VS group ($p < 0.01$). The presence or absence of SAMs was a sensitive test for a LIS diagnosis (sensitivity, 1.00), but its specificity was only 0.80 relative to VS (Table 8.3).

Resting-state networks

The mean image of each RSN is displayed in figure 1.

Among the SAMs observed in the CTRL group, 78.1 % were classified as RSNs, leading to an average of 7.32 ± 3.20 RSNs per subject (79.1 ± 12.4 %), while the others were considered as idiosyncratic (Table 8.2). Since two SAMs of a given subject could sometimes be labelled as the same RSN, on average CTRL subjects presented $4.68 (\pm 1.42)$ out of the eight reference RSNs.

Concerning LIS, 72.2 % of the SAMs corresponded to RSNs, leading to a mean 4.33 ± 3.06 RSNs per subject (82.3 ± 18.2 %). These corresponded to 3.33 ± 2.08 out of the eight reference RSNs per patient.

Among the three VS patients providing signs of connectivity, 70 % of SAMs were classified as RSNs, leading to 0.93 ± 2.34 RSNs per subject (14.3 ± 36.3 %). These corresponded to 0.60 ± 1.45 out of the eight reference RSNs per VS subject.

Statistical analyses of the presence of RSNs revealed a difference between LIS and VS patients ($p < 0.01$) but not between LIS and CTRL subjects. It was a sensitive test for a LIS diagnosis (sensitivity, 1.00), but its specificity was only 0.8 relative to VS (Table 8.3).

High-cognitive-level RSNs

CTRL, LIS and VS presented on average 3.05 ± 0.85 , 2.00 ± 1.00 and 0.20 ± 0.56 high-cognitive-level RSNs, respectively (Table 8.2). Having versus not having high-cognitive-level RSNs was significantly different between LIS and VS patients ($p = 0.002$), but again not between LIS and CTRL subjects. It was a sensitive test for a LIS diagnosis (sensitivity, 1.00), and its specificity was 0.87 relative to VS (Table 8.3).

Default mode network

The DMN was the only one that was observed in each healthy participant (Table 8.3) and LIS patient. In contrast, none of the VS patients had a DMN. Accordingly, the difference between the LIS and VS groups was very significant ($p < 0.001$), whereas the LIS group did not differ from the CTRL group. The presence versus absence of DMN was highly sensitive for LIS diagnosis (sensitivity, 1.00) and highly specific relative to VS (specificity, 1.00, see Table 8.3).

Other RSNs

The non-DMN high-cognitive-level networks were not as regularly present in CTRL. Although FPN and PPCN were observed in more than half of the subjects, ACFPN and ETN were observed in an even smaller percentage (Table 8.3). In LIS, all high-order RSNs except the ETN were found in at least one subject, but none of the networks (except the DMN) reached sufficient consistency in LIS. Patients in VS showed FPN and ETN but not PPCN and ACFPN. The presence in LIS of PPCN, ACFPN and FPN significantly differed from VS patients (all $p < 0.05$), but remained non-significantly different from CTRL subjects.

Concerning the low-cognitive-level networks, all the three groups presented an ON. Although the difference between LIS and VS was significant ($p = 0.04$), the specificity for LIS was low (0.67). LIS subjects did not show the somatomotor-

related CN, in contrast to VS, but the difference was not significant due to its poor sensitivity in VS. OPFNs were present only in CTRL and LIS subjects, the latter significantly differing from VS patients ($p < 0.001$). However, its sensitivity was low (0.67).

Discussion

This study was designed to assess the sensitivity and specificity of the presence of SAMs, RSNs, high-level RSNs and the DMN in separating LIS from VS patients and LIS from a healthy control population (CTRL).

SAMs or RSNs were either absent or scarce in VS in contrast to LIS patients. LIS patients were undistinguishable from CTRL subjects. Focusing on the RSNs supporting high-cognitive-level activities (defined as not involving primary or secondary cortices) slightly increased specificity. Still, although the sensitivity for LIS was good for the presence of SAMs, RSNs and high-order RSNs, specificity was insufficient, i.e. some VS patients could be mistaken for LIS.

Most of the patients in VS did not show any signs of connectivity, including idiosyncratic networks. This lack of connectivity may be explained by the diffuse brain injuries making them likely to have strong functional connectivity disorders. In contrast, brainstem insults would entail limited connectivity disturbances. The patient in VS suffering from a focal brainstem injury actually showed many SAMs, including two high-order networks (FPN and ETN). Accordingly, spontaneous connectivity might be preserved in some way as long as the telencephalon and the diencephalon remain intact. The fact that most of the VS patients had diffuse brain injuries might limit the reach of the present results to this condition. Our observations have to be replicated on VS patients with a focal brainstem lesion (as the VS1 of the present study) before generalising them to the whole VS group.

The DMN has already been reported as mediating awareness of self (Vanhaudenhuyse et al., 2010), or reflexive self, i.e. being aware about what we are aware of (Metzinger, 2000). Accordingly, it has been reported to be absent in VS patients and altered in the minimal conscious state (Soddu et al., 2012). The present results support these previous observations and they expand them in giving sensitivity and specificity values and favourable reliability of the test, which has a high kappa value. Therefore, not only DMN is specific to LIS, but its high sensitivity in the LIS and CTRL groups potentially makes it a reliable diagnostic tool. However, this perfect sensitivity in both the CTRL and LIS groups was perhaps a fluke. Indeed, in a previous unpublished study on 30 control subjects, using an earlier generation of scanner and an automated classification method, we failed to observe a DMN in

two subjects. This should not be surprising because it relates to the unconstrained cognitive state of the subjects during the procedure.

The PPCN network could also be taken into account to refine the differential diagnosis between LIS and VS. It roughly corresponds to the region previously reported to be hypometabolic in VS relative to minimally conscious and fully conscious patients (Laureys et al., 2004). Although no lesion of this region has been reported to date, we postulate that it might sub-serve a pre-reflexive self, i.e. a sense of selfhood or a feeling of a pre-reflexive intimacy (Metzinger and Walde, 2000). Interestingly, a large proportion of the PPCN is involved in the DMN (Utevsky et al., 2014). We suggest that the PPCN is involved in the DMN, i.e. together with internal temporal regions for episodic memory storage and medial prefrontal cortices for self-oriented executive functions enables one to develop a full reflexive consciousness. However, the same region could account for the conscious experience of outward content, i.e. qualia or phenomenological consciousness (Nagel, 1974 ; Dennet, 1991) as it connects with other RSNs depending on the subject's state (Utevsky et al., 2014). The PPCN on its own is not present in a sufficient number of CTRL and LIS subjects to be of high sensitivity on its own. Indeed it might be only observed in a specific state such as mind wandering. However, it is highly specific. Accordingly, further studies might test the possibility that the presence of either the DMN or the PPCN is sufficient for suspecting a LIS. This could limit the false-negative result of a DMN-based procedure if its sensitivity turns out to be lower than estimated in the present study. This could also be interpreted as a specific alteration of an internally orientated network in loss of consciousness (Boveroux et al., 2010 ; Vanhaudenhuyse et al., 2011).

The FPN and ETN considered as high-order RSNs were observed in some LIS and VS patients. Although there is insufficient data to interpret the presence of ETN, the occurrence of the FPN in 13 % of the VS patients is not straightforward to interpret. If we consider that the FPN network sub-serves the global workspace (Dehaene et al., 1998), and if we accept that the global workspace is necessary and sufficient for consciousness to develop (Dehaene et al., 1998 ; Baars, 2005), we should come to the surprising conclusion that these patients might be conscious in a way. The phenotype of these two particular VS patients could have been due to the fact that they had no way to communicate, in a sort of super-locked-in/sensory deprivation syndrome. Alternatively, this observation could challenge the view that the FPN and/or the global workspace have a direct implication in consciousness. Unfortunately, the fatal outcome of these two patients leaves this question unanswered.

The low-order networks ON and CN are assumed to underlie visual and somatosensory-motor processing, respectively. We observed that they could be preserved in some

patients in VS. This result is in accordance with previous reports of altered high-order but preserved low-order RSNs during sedation (Boveroux et al., 2010 ; Martuzzi et al., 2011). In contrast, none of the LIS patients presented a CN in line with their bodily disconnection.

The ultimate aim of this study was to assess the SAMs as a diagnostic tool to distinguish LIS from VS patients. The method was designed to be easily translated into the clinical setting (Soddu et al., 2011). First, the acquisition is task-free, i.e. the MRI acquisition at rest does not require collaborative patients, which is a prerequisite for the study of disorders of consciousness. Second, using the data-driven ICA in place of the seed-based approach, no spatial a priori about the networks' patterns was required and artefacts such as physiological noise and head-motion are separated from the neuronal signal, making the method highly sensitive. Third, to avoid spatial transformations of the brain into a standardised space, which would not work properly on injured brains, the method is based on individual spatial ICA in the patient space. The manual selection of SAMs and their classification as RSNs turned out to be a reliable procedure especially for the DMN. Last, the method looks promising with good sensitivity and specificity.

Although the results reported herein remain to be replicated on a larger sample to ensure their generalisation, they seem promising. While the family and caregivers will still be of prior importance in raising the diagnosis, this method may provide an advantageous biomarker to objectivise what frequently remains an intuition during the early stages of the VS. This raises the question of the appropriate timing to perform this examination and the need for the appropriate stimulations to ensure that the patient is awake, given that the DMN vanishes during sleep (Sämann et al., 2011).

This study provides evidence that SAMs are promising in assessing the brain's states. All our hypotheses were confirmed : the total number of SAMs, the total number of common SAMs, i.e. RSNs, and the number of RSNs underlying high-level cognitive activities turned out to be significantly greater in LIS than in VS patients and did not differ between LIS and CTRL groups. However, only the presence of a DMN reaches the high sensitivity and specificity required to distinguish LIS from VS at the individual level. The DMN could only be a very high level of self-consciousness, i.e. reflective self, and this study raises the possibility that other networks, most particularly the PPCN, might also be considered as markers of pre-reflexive self and perhaps necessary for conscious experience.

References

- Bardin JC, Schiff ND, Voss HU. Pattern classification of volitional functional magnetic resonance imaging responses in patients with severe brain injury. *Arch. Neurol.* 2012; 69 : 176–181.
- Bardin JC, Fins JJ, Katz DI, Hersh J, Heier LA, Tabelow K, et al. Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain* 2011; 134 : 769–782.
- Baars BJ. Global workspace theory of consciousness : toward a cognitive neuroscience of human experience. *Progress in brain research* 2005; 150 : 45-53.
- Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2005; 360 : 1001–13.
- Bell AJ, Sejnowski TJ. An information-Maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput* 1995; 7(6) : 1129–1159 Bernat JL. Chronic disorders of consciousness. *Lancet* 2006; 367 : 1181–1192.
- Boly M, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Schnakers C, Ledoux D, et al. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30 : 2393–400.
- Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, Bruno M-A, Noirhomme Q, Lauwick S, Luxen A, et al. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology* 2010; 113 : 1038–53.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain’s default network : anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1124 : 1–38.
- Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ. Psychol. Meas.* 1960; 20 : 37–46.
- Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006; 103 : 13848–53.
- Dehaene S, Kerszberg M, Changeux JP. A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998; 95 : 14529–34.
- De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 2006; 29 : 1359–67.

- Dennet D. *Consciousness Explained*. Boston : Little, Brown and Company ; 1991.
- Franco A, Pritchard A, Calhoun V, Mayer A. Interrater and intermethod reliability of default mode network selection *Hum. Brain Mapp.* 2009 ; 30 : 2293–2303.
- Greicius MD, Kiviniemi V, Tervonen O, Vainionpää V, Alahuhta S, Reiss AM et al. Persistent DMN connectivity during light sedation. 2008 ; 29 : 839–847.
- Guldenmund P, Demertzi A, Boveroux P, Boly M, Vanhaudenhuyse A, Bruno M-A, et al. Thalamus, brainstem and salience network connectivity changes during propofol-induced sedation and unconsciousness. *Brain Connect.* 2013 ; 3 : 273–85.
- Heine L, Soddu A, Gómez F, Vanhaudenhuyse A, Tshibanda L, Thonnard M, et al. Resting state networks and consciousness : alterations of multiple resting state network connectivity in physiological, pharmacological, and pathological consciousness States. *Front. Psychol.* 2012 ; 3 : 295.
- Horovitz SG, Braun AR, Carr WS, Picchioni D, Balkin TJ, Fukunaga M, et al. Decoupling of the brain’s default mode network during deep sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009 ; 106 : 11376–81.
- Horovitz SG, Fukunaga M, de Zwart JA, van Gelderen P, Fulton SC, Balkin TJ, et al. Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep : a simultaneous EEG-fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 2008 ; 29 : 671–82.
- Kalcher K, Huf W, Boubela RN, Filzmoser P, Pezawas L, Biswal B, et al. Fully exploratory network independent component analysis of the 1000 functional connectomes database. *Front. Hum. Neurosci.* 2012 ; 6 : 301.
- Koike T, Kan S, Misaki M, Miyauchi S. Connectivity pattern changes in default-mode network with deep non-REM and REM sleep. *Neurosci. Res.* 2011 ; 69 : 322–30.
- Larson-Prior LJ, Zempel JM, Nolan TS, Prior FW, Snyder AZ, Raichle ME. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009 ; 106 : 4489–94.
- Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol.* 2004 ; 3 : 537–46.
- Laureys S, Pellas F, Van Eeckhout P, Ghorbel S, Schnakers C, Perrin F, et al. The locked-in syndrome : what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? In : Laureys S, editor. *The Boundaries of Consciousness : Neurobiology and Neuropathology*. Elsevier ; 2005 ; 495–611.
- Martuzzi R, Ramani R, Qiu M, Rajeevan N, Constable RT. Functional connectivity and laterations in baseline brain state in humans. *Neuroimage* 2011 ; 49 : 823–834.

- McKeown MJ, Makeig S, Brown GG, Jung TP, Kindermann SS, Bell a J, et al. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum. Brain Mapp.* 1998 ; 6 : 160–88.
- Metzinger T. Introduction : consciousness research at the end of the twentieth century. In : Metzinger T, editor. *Neural Correlates of Consciousness : Empirical and Conceptual Questions*. Cambridge : The MIT Press. 2000. p. 1-12.
- Metzinger T, Walde B. Commentary on Jakab’s “Ineffability of Qualia”. *Consciousness and Cognition* 2000 ; 9(3), 352–362.
- Moreno DR, Schiff N, Giacino J, Kalmar K, Hirsch J. A network approach to assessing cognition in disorders of consciousness. *Neurology* 2011 ; 77 : 511 ; author reply 511–2.
- Nagel T. What is it like to be a bat ? *The Philosophical Review* 1974 ; 83(4), 435–450.
- Norton L, Hutchison RM, Young GB, Lee DH, Sharpe MD, Mirsattari SM. Disruptions of functional connectivity in the default mode network of comatose patients. *Neurology* 2012 ; 78 : 175–181.
- Perrin F, Schnakers C, Schabus M, Degueldre C, Goldman S, Brédart S, et al. Brain response to one’s own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch. Neurol.* 2006 ; 63 : 562–9.
- Phillips CL, Bruno M-A, Maquet P, Boly M, Noirhomme Q, Schnakers C, et al. “Relevance vector machine” consciousness classifier applied to cerebral metabolism of vegetative and locked-in patients. *Neuroimage* 2011 ; 56 : 797–808.
- Plum F, Posner J. *The diagnosis of stupor and coma*. Third edition. Philadelphia : Davis FA ; 363-4 2. 1983.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001 ; 98 : 676–82.
- Ringot-Dervin C. *The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) : a review of its use on patients with head injury*. Medical Doctorate Thesis, University of Rouen – France, 2013. Available at <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/docs/00/90/80/07/PDF/DervinCecile.pdf>
- Roquet DR, Pham B-T, Foucher JR. Manual selection of spontaneous activity maps derived from independent component analysis : Criteria and inter-rater reliability study. *J. Neurosci. Methods* 2014 ; 223 : 30–34
- Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Oertel-Knöchel V, Uhlhaas PJ, Vogeley K, Linden DE. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2010 ; 117 : 21–30.

- Sämman PG, Wehrle R, Hoehn D, Spoormaker VI, Peters H, Tully C, et al. Development of the brain's default mode network from wakefulness to slow wave sleep. *Cereb. Cortex* 2011 ; 21 : 2082–93.
- Schnakers C, Perrin F, Schabus M, Hustinx R, Majerus S, Moonen G, et al. Detecting consciousness in a total locked-in syndrome : an active event-related paradigm. *Neurocase* 2009 ; 15 : 271–7.
- Schrouff J, Perlberg V, Boly M, Marrelec G, Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, et al. Brain functional integration decreases during propofol-induced loss of consciousness. *Neuroimage* 2011 ; 57 : 198–205.
- Shiel A, Horn SA, Wilson BA, Watson MJ, Campbell MJ, McLellan DL. The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) main scale : a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury. *Clin. Rehabil.* 2000 ; 14 : 408–416.
- Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009 ; 106 : 13040–5.
- Soddu A, Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Bruno M-A, Tshibanda L, Di H, et al. Resting state activity in patients with disorders of consciousness. *Functional neurology* 2011 ; 26(1), 37–43.
- Soddu A, Vanhaudenhuyse A, Bahri MA, Bruno M-A, Boly M, Demertzi A, et al. Identifying the default-mode component in spatial IC analyses of patients with disorders of consciousness. *Hum. Brain Mapp.* 2012 ; 33 : 778–96.
- Spoormaker VI, Gleiser PM, Czisch M. Frontoparietal Connectivity and Hierarchical Structure of the Brain's Functional Network during Sleep. *Front. Neurol.* 2012 ; 3 : 80.
- Stamatakis EA, Adapa RM, Absalom AR, Menon DK. Changes in resting neural connectivity during propofol sedation. *PLoS One* 2010 ; 5 : e14224.
- Uehara T, Yamasaki T, Okamoto T, Koike T, Kan S, Miyauchi S, et al. Efficiency of a “Small-World” Brain Network Depends on Consciousness Level : A Resting-State fMRI Study. *Cereb. Cortex* 2013 ; 34(3) :932–940.
- Utevsky AV, Smith DV, Huettel SA. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *The Journal of neuroscience* 2014 ; 34(3), 932–40.
- Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Schabus M, Noirhomme Q, Bredart S, Boly M, et al. Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J. Cogn. Neurosci.* 2011 ; 23 : 570–8.

Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ-F, Bruno M-A, Boveroux P, Schnakers C, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 2010 ; 133 : 161–71.

Wu CW, Liu P-Y, Tsai P-J, Wu Y-C, Hung C-S, Tsai Y-C, et al. Variations in connectivity in the sensorimotor and default-mode networks during the first nocturnal sleep cycle. *Brain Connect.* 2012 ; 2 : 177–90.

Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2010 ; 133 : 1352–67.

Troisième partie

Discussion générale, limites et perspectives

Chapitre 9

Discussion des résultats

9.1 Définition et sélection des co-activités spontanées en ACI individuelle

Le but de ces travaux de thèse sont d'établir un profil de connectivité fonctionnelle chez un individu au repos, avec comme ambition de servir d'outil de guidage de la rTMS et d'aide au diagnostic. Ce profil est décrit dans la littérature comme un ensemble d'aires cérébrales constituées en plusieurs réseaux distincts. L'ACI étant une méthode particulièrement sensible (cf partie 3.4), elle est en mesure de révéler de tels réseaux. Afin de définir scientifiquement notre objet d'étude, à savoir les cartes de co-activités spontanées appelées SAM, il a été nécessaire d'établir des critères pour sélectionner manuellement ces SAM parmi l'ensemble des composantes résultant de l'ACI, puis de tester la reproductibilité d'une telle sélection. Trente-huit jeux de données IRMf au repos provenant de sujets sains ont été décomposés par l'ACI, et deux quotateurs ont sélectionné les SAM selon les critères précédemment établis.

Les valeurs élevées du coefficient $kappa$ montre un bon accord inter-quotateur pour 97% des jeux de données. La sélection manuelle selon les critères proposés est donc assez fiable pour que les expérimentations puissent être reproductibles. Pourtant, le niveau de décomposition élevé a placé les expérimentateurs dans un contexte défavorable. En effet, à un niveau de décomposition élevé, non seulement les clusters (grappe de voxels) sont réduits en nombre et en taille comme le montrent les variations de volume et du nombre de division des réseaux (voir chapitre 6), mais il y a également davantage de voxels isolés (non inclus dans un cluster) dans la SAM (donnée non présentée). La frontière entre les SAM et les SAM douteuses est alors moins nette, ce qui peut conduire à un désaccord entre les expérimentateurs. La re-

productibilité restant bonne malgré ce contexte difficile, c'est un faible prix à payer pour obtenir une sensibilité élevée (voir chapitre 6).

Notre méthode de sélection ne nécessitant pas d'*a priori* spatial autre que la présence du signal dans la substance grise, elle permet de sélectionner les réseaux de connectivité idiosyncrasiques, au contraire des approches par masque (où la SAM est sélectionnée selon sa ressemblance avec un réseau prototypique). A notre connaissance, aucune méthode développée à ce jour ne permet de construire un profil de connectivité exhaustif.

L'étape suivante a été d'automatiser cette sélection afin de s'affranchir définitivement du biais humain et de gagner du temps dans la sélection, un expert mettant environ 15 minutes pour parcourir et classifier un jeu de données de 250 composantes. L'algorithme de sélection fait aujourd'hui partie intégrante des chaînes de traitement d'images IRMf. Bien que le doctorant ait participé à la construction des bases d'apprentissage et de test, le développement de l'algorithme et ses résultats n'entrent pas dans le cadre de cette thèse et ne seront pas décrits ici. Nous invitons le lecteur à se référer aux travaux de Marion Sourty qui devraient être publiés d'ici la fin de l'été 2014.

9.2 Estimation empirique du nombre de dimensions à conserver en ACI individuelle

Le but de cette étude est d'évaluer le nombre de composantes à extraire en ACI-individuelle pour atteindre une sensibilité et une reproductibilité des SAM qui soient maximales.

En utilisant un niveau de décomposition croissant, le nombre de SAM augmente de manière logarithmique, et l'apparition de nouvelles SAM sont encore observables dans les derniers niveaux. Le pourcentage du cerveau impliqué par les SAM suit le même profil logarithmique, avec un plateau à partir de 150 composantes extraites. Cette augmentation du volume de cerveau impliqué est d'autant plus importante que le volume des SAM réduit avec le nombre de composantes extraites. Pour que le profil de connectivité d'un patient soit le plus complet possible, l'ACI doit donc être effectuée sur au moins 150 composantes principales.

En ACI groupe, les divisions de réseaux reflètent l'extraction du groupe commun

d'informations spécifiques à un individu [Allen et al., 2012]. Ils sont par conséquent un indice de la variabilité inter-individuelle. Ce n'est pas le cas en ACI-individuelle où ces divisions doivent être interprétées en termes de force de connectivité entre les aires cérébrales. L'augmentation du nombre de composantes extraites affine donc l'analyse de la connectivité : les connexions les plus faibles c'est-à-dire celles ayant une légère différence de décours temporel seront séparées dans une autre composante. A l'échelle individuelle, les réseaux ne se divisent pas d'autant qu'on extrait de composantes comme c'est le cas en ACI-groupe [Ray et al., 2013, Abou-Elseoud et al., 2010], mais se divisent généralement une à deux fois avant d'atteindre un profil stable. Ces divisions arrivant majoritairement lorsque moins de 150 composantes sont extraites, une différence dans le nombre de sources contenues dans le signal IRMf pourrait avoir des effets conséquents sur le profil des SAM si moins de 150 sont extraites, par exemple en divisant un réseau chez un sujet mais pas chez un autre. Un haut niveau de décomposition d'au moins 150 composantes minimise ainsi les variations inter-sujets mais augmente également de façon considérable la reproductibilité inter-sessions.

Les variations de volume intra-sujet et inter-sujets sont quasiment nulles à des niveaux de décomposition supérieurs à 150, ce qui suggère une fois de plus que la reproductibilité des résultats de l'ACI-individuelle soit accrue à des niveaux de décomposition élevés.

La limite principale de cette approche empirique est sa généralisation, puisque ses résultats peuvent dépendre des paramètres d'acquisition (nombre de volumes, temps de répétition) et du prétraitement des données (principalement le lissage et le filtrage). Selon nos observations, une décomposition élevée maximise la sensibilité, mais le nombre de composantes à extraire pour des sessions plus courtes reste encore à évaluer (une session plus courte peut cependant impacter le profil des SAM, mais nous reviendrons sur ce point ultérieurement). Nous suggérons toutefois pour ces prochaines études de conserver la quantité de co-activités BOLD comme critère de prédilection pour estimer le nombre optimum de composantes à conserver.

Le profil des SAM dépend du nombre de composantes principales qui sont conservées et à partir desquelles l'ACI sera effectuée. La sensibilité et la reproductibilité sont maximisées à des niveaux de décomposition élevés, et assure ainsi une confiance dans les résultats de l'ACI. Il est désormais possible de construire un profil de connectivité plus complet incluant les SAM idiosyncrasiques et d'inférer correctement

l'état d'un patient d'après ses altérations de connectivité.

9.3 Cartographie des hallucinations acoustico-verbales

L'objectif de cette étude est de cartographier le phénomène hallucinatoire et d'en comparer la reproductibilité entre la méthode ACI et SPM. Les patients, acquis entre deux à sept fois en IRMf, devaient presser un bouton lors d'hallucinations. Le décours temporel du bouton convolué par la fonction hémodynamique a servi de régresseur pour l'analyse GLM faite sous SPM, ou pour sélectionner la SAM hallucinatoire parmi l'ensemble des SAM obtenues en ACI. La reproductibilité inter-sessions des cartes représentant les aires-cérébrales liées aux hallucinations a finalement été calculée pour chaque méthode sur données brutes et lissées.

Les résultats des coefficients *kappa* montrent une meilleure reproductibilité pour la méthode ACI aussi bien sur les données brutes que lissées. Cette reproductibilité au voxel près est d'ailleurs assez élevée ($\kappa = 0.56$) pour que les SAM servent à guider la stimulation magnétique transcrânienne. Ils confirment également la faible fiabilité des cartes SPM déjà suggérée par Diederer et coll. [Diederer et al., 2013]. Plusieurs avantages de l'ACI peuvent expliquer une telle différence entre les deux méthodes. Tout d'abord, l'ACI sépare le signal BOLD du bruit et des artefacts physiologiques ou induits par la machine. Dans la méthode SPM, ces signaux de non-intérêts restent présents, brulent le décours temporel des voxels et réduisent la corrélation avec le décours temporel du bouton-poussoir (c'est en partie la raison pour laquelle le volume des activations est moindre dans la méthode SPM, et ce d'autant plus qu'il inclut le cortex moteur contrairement à l'ACI qui le sépare dans une autre SAM). Les artefacts pouvant varier d'une session à l'autre, le biais varie spatialement et réduit d'autant la reproductibilité des cartes obtenues par SPM. Par ailleurs, le décours temporel du bouton peut être biaisé à la source par un mauvais signalement du patient. Dans ce cas, le test statistique effectué pour chaque voxel par SPM se fera sur la base d'une référence mal définie. L'ACI étant une méthode guidée par les données, le calcul de la SAM n'est pas lié au bouton-poussoir mais au phénomène neurophysiologique. Le mauvais signalement du patient n'influe donc pas sur la profil spatial de la SAM, et ce n'est que la sélection de la SAM parmi un ensemble restreint qui est sensible au décours du bouton-poussoir. A moins qu'une SAM ait un décours temporel similaire au phénomène hallucinatoire, la sélection sera fonctionnelle.

La bonne reproductibilité en ACI suggère que les HAV impliquent un ensemble d'aires cérébrales relativement stable d'une session à une autre. Si la valence émotionnelle et le contenu (nombre de voix, leur ton, leur propos, l'origine intérieure/extérieure de la voix, etc.) des HAV peuvent en effet être plus ou moins constant d'une session à une autre, la littérature suggère en revanche qu'ils varient d'un individu à un autre [Cohen et al., 2014, Laroï et al., 2012] et supporte l'intérêt d'une analyse individuelle. Par conséquent, cette méthode est trans-diagnostique et pourrait cibler les SAM hallucinatoires dans d'autres pathologies que la schizophrénie telles que la maladie à corps de Lewy ou la maladie de Parkinson, et même chez les sujets qui semblent sains en dehors du phénomène hallucinatoire [Laroï et al., 2012].

Bien que la reproductibilité des SAM soit bonne, il reste à s'assurer que les structures cérébrales de la SAM soient bel et bien responsables de l'hallucination. La disparition des HAV par la stimulation magnétique transcrânienne permettrait certes de le confirmer, mais il serait nécessaire dans un premier temps de caractériser les aires cérébrales les plus couramment impliquées dans le phénomène hallucinatoire et d'en évaluer l'intérêt selon les fonctions qu'elles sous-tendent, et cela au regard des théories sur l'émergence des HAV.

9.4 Distinction entre les patients en *locked-in syndrome* et ceux en état végétatif sur la base de leurs co-activités spontanées au repos

La dernière étude vise à évaluer la sensibilité et la spécificité de la présence des SAMs, des réseaux de repos, des réseaux de repos sous-tendant des processus cognitifs de haut niveau et du DMN dans le diagnostic différentiel entre le LIS et l'état végétatif et entre le LIS et la population saine.

Malgré une bonne sensibilité de l'ACI individuelle dans la détection de co-activations BOLD, les SAM et les réseaux de repos sont rares voire absents chez les patients en état végétatif, au contraire des patients en LIS et des sujets sains. Ces résultats semblent confirmer la perte de fonctions cérébrales chez ces patients. En revanche, leurs spécificités pour le LIS restent insuffisantes pour constituer une aide au diagnostic : certains sujets en état végétatif seraient pris pour des LIS si le clinicien ne se basait que sur ces mesures de SAM et de réseaux de repos. Ne considérer que les réseaux de repos de haut niveau n'augmente que la spécificité,

sans toutefois atteindre le niveau requis.

La plupart des patients en état végétatif ne présentent aucune SAM, qu'elle soit idiosyncrasique ou commune. Ce manque de connectivité pourrait s'expliquer par le fait que leurs lésions sont dispersées dans l'encéphale, ce qui pourrait provoquer de grosses perturbations structurelles et fonctionnelles. Les lésions focales ne provoqueraient, elles, que des perturbations limitées, cette hypothèse étant également soutenue par la présence de deux réseaux de haut niveau chez un patient en état végétatif souffrant, comme les patients en LIS, d'une lésion focale du pons. La présence d'activités cérébrales spontanées serait alors préservée tant que le télencéphale et le diencephale resteraient intacts. La plupart de nos patients en état végétatif souffrant en fait de lésions diffuses, nos résultats doivent être répliqués chez des patients avec une lésion focale pour pouvoir confirmer cette hypothèse. Aussi, cela limite la généralisation des conclusions de cette étude.

L'analyse de chaque réseau de repos pris individuellement permet de mieux inférer l'état du patient. D'après la littérature, le DMN serait impliqué dans la conscience de soi [Vanhaudenhuyse et al., 2010], la conscience réflexive (la conscience de notre propre conscience) [Metzinger and Walde, 2000] ou encore l'image mentale du soi [Cavanna and Trimble, 2006]. Il serait absent chez les patients en état végétatif, altéré dans l'état minimal de conscience et préservé dans le LIS [Soddu et al., 2012]. Nos résultats corroborent une partie des observations précédentes, avec une absence de DMN uniquement chez les patients en état végétatif. De plus, non seulement la spécificité du DMN pour le LIS est excellente, mais sa très bonne sensibilité aussi bien dans la population saine que chez les patients en LIS pourrait en faire un outil diagnostique fiable.

Un autre réseau distingue le LIS de l'état végétatif, bien qu'avec une sensibilité moindre. Il s'agit du réseau incluant le précuneus et le cortex cingulaire postérieur, nommé par conséquent PPCN (*precuneal and posterior cingular network*, en anglais). Ces régions correspondent à peu près aux aires cérébrales hypométaboliques dans l'état végétatif en comparaison à l'état minimal de conscience [Laureys et al., 2004], semblent également correspondre aux principaux *hubs* [Tomasi and Volkow, 2011], et sont proches des régions clés du DMN [Kim and Lee, 2011, Cavanna and Trimble, 2006]. Ses structures, et son absence chez nos patients non-conscients, suggèrent que le PPCN participe également avec le DMN au phénomène de conscience, mais peut-être à un niveau pré-réflexif. A notre connaissance, ce réseau n'a jamais été

décrit en ACI-groupe, alors qu'il est tout de même présent chez 58% des sujets sains de notre étude et que Kalcher et coll. [Kalcher et al., 2012] l'observe également en ACI-individuelle. Il est possible que l'ACI-groupe fusionne ces deux réseaux, tout du moins aux niveaux de décompositions habituels. Si cela renforce l'idée d'une approche individuelle de la connectivité, il est en revanche difficile d'attribuer les données de la littérature à l'un ou l'autre des réseaux. L'apport de nos résultats à la compréhension de la fonction du DMN, dont nous parlerons ultérieurement souffre donc de ce manque de précision.

Considérés comme des réseaux de haut niveau, le réseau fronto-pariétal (FPN) et le réseau temporal externe sont présents aussi bien dans le LIS que dans l'état végétatif. Les données sont malheureusement insuffisantes pour interpréter la présence du réseau temporal externe. Quant au FPN, sa présence dans 13% des patients n'est pas aisée à interpréter. Nous le verrons en même temps que nous commenterons la présence du DMN.

Le réseau occipital et le réseau central sont des réseaux de bas niveau impliqués respectivement dans le traitement des informations visuelles et somatosensorielles. Ils peuvent être préservés chez certains patients en état végétatif, ce qui conforte de précédents résultats rapportant une altération des réseaux de haut niveau mais une préservation des réseaux de bas niveau pendant la sédation [Martuzzi et al., 2011, Boveroux et al., 2010]. Chez les patients en LIS, le réseau central n'était pas présent, comme nous pouvions l'attendre de patients déconnectés de leur corps.

Les réseaux idiosyncrasiques n'ont été pris en considération que dans le calcul du nombre de SAM. Aucune étude approfondie des aires cérébrales impliquées dans ces réseaux n'a été réalisée. Par l'absence de symptôme positif, la présence récurrente de profils nouveaux et différents des réseaux de repos n'est pas attendue chez les patients en LIS.

La présente analyse de la connectivité individuelle et multiréseaux a permis de conforter l'idée d'une préservation de la connectivité chez les patients en LIS. La connectivité chez certains patients en état végétatif ne peut être qu'au mieux partiellement préservée, avec une absence marquée des réseaux incluant le cortex cingulaire postérieur et précunéus (DMN et PPCN) mais une préservation du réseau fronto-pariétal (FPN) et de certains réseaux de bas niveaux.

Chapitre 10

La place du réseau par défaut dans l'organisation cérébrale

10.1 Les fonctions du réseau par défaut et du réseau fronto-pariétal

Les premiers travaux sur le DMN [Raichle et al., 2001] l'ont décrit comme un réseau qui se désactive régulièrement lors de diverses tâches (voir chapitre 4.1). S'est ainsi construite la notion de deux réseaux fonctionnellement opposés et anticorrélés [Fox et al., 2005], l'un "tâche-positif" responsable d'activités cérébrales dirigées vers un but et impliquant les réseaux FPN [Vincent et al., 2008] et OPFN [Spreng and Sepulcre, 2013], l'autre "tâche-négatif" correspondant au DMN et impliqué dans le vagabondage mental (c'est-à-dire des pensées spontanées indépendantes d'un stimulus). Cette dichotomie simpliste s'est depuis complexifiée par l'apport de nouvelles connaissances sur l'activation du DMN dans certaines catégories de tâches.

Selon de nombreuses études, des composantes du DMN seraient impliquées dans la référence à soi [Philippi et al., 2012, D'Argembeau et al., 2007, Mitchell et al., 2006, Gusnard et al., 2001] et l'imagerie mentale du soi [Cavanna and Trimble, 2006], la mémoire autobiographique / épisodique [Dunn et al., 2014, Maillet and Rajah, 2014, Sestieri et al., 2013, Sestieri et al., 2011, Spreng and Grady, 2010, Spreng et al., 2009, Vincent et al., 2006], l'imagination d'évènements futurs [Spreng and Grady, 2010, Spreng et al., 2009, Buckner and Carroll, 2007], la théorie de l'esprit [Spreng and Grady, 2010, Spreng et al., 2009] ou encore la prise de décision morale [Greene et al., 2004]. Bien que ces processus cognitifs puissent être spontanés, ils montrent que le DMN ne peut être restreint à un rôle "tâche-négatif" de vagabondage mental.

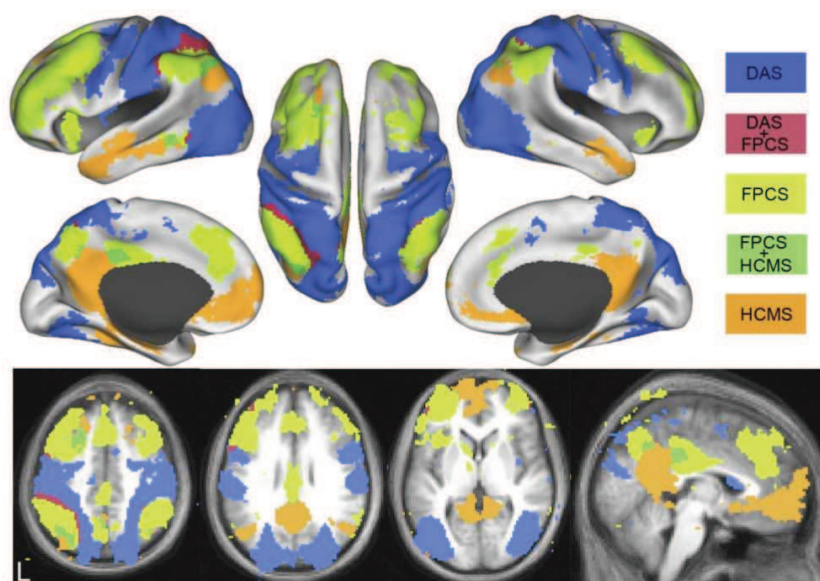


FIGURE 10.1 – Le réseau "tâche positif et "tâches négatif", d'après [Vincent et al., 2008].

En bleu le réseau occipito-pariéto-frontal et en jaune le réseau fronto-pariétal, tous deux impliqués de la cognition orientée vers l'extérieur. En orange, le réseau par défaut, sous-tendant la cognition orienté vers l'intérieur.

En revanche, ces mêmes processus cognitifs d'exploration mentale laissent penser que le DMN pourrait être responsable de la cognition orientée vers l'intérieur, ce que suggère également sa désactivation dans des tâches attentionnelles orientées vers l'extérieur. Ainsi, Buckner [Buckner et al., 2008] interprète la compétition entre ces deux systèmes en terme d'orientation : le DMN serait responsable de l'exploration mentale orientée vers l'intérieur tandis que le réseau "tâche-positif" (FPN et OPFN) serait impliqué dans la focalisation sur l'extérieur (figure 10.1) [Vanhaudenhuyse et al., 2011]. A cela, Spreng et coll. [Spreng and Grady, 2010] argumentent en faveur d'une dichotomie plus restreinte, où seulement le réseau OPFN serait opposé au DMN tandis que le FPN pourrait interagir avec le DMN (même dans des tâches orientées vers l'intérieur).

Boyatzis [Boyatzis et al., 2014] postule pour sa part que la dichotomie ne réside non pas dans l'orientation de la cognition mais plutôt dans le contenu social des informations à traiter : le DMN serait responsable de la cognition sociale (estimer l'état mental de soi et d'autres personnes) alors que l'ensemble FPN-OPFN sous-tendrait des processus non-sociaux de type raisonnement et analyse. Pour tester cette hypothèse, Jack et coll. [Jack et al., 2012] ont utilisé une tâche sociale et une tâche

de raisonnement mécanique, toutes les deux orientées vers l'extérieur. Une double dissociation a été observée entre les activations et désactivations du DMN et de l'ensemble OPFN/FPN, confortant ainsi la dichotomie cognition sociale/non-sociale en défaveur de l'hypothèse d'une cognition intérieure/extérieure. Pour expliquer la désactivation mutuelle du binôme FPN-OPFN et du DMN alors qu'ils ne partagent que peu de cortex, Samson et coll. [Samson et al., 2010] mentionnent une tendance naturelle à établir l'état mental interne d'autrui et que cela interfère sur la performance à une tâche non-sociale. La co-occurrence des deux domaines conduirait alors à des stratégies cognitives inappropriées. Jack et coll., en se basant sur la co-activation du FPN-OPFN et du DMN dans certaines tâches particulières [Spreng and Grady, 2010, Meyer et al., 2012], ouvre la voie à un troisième état. Selon lui, le point de vue physique servirait à se représenter les propriétés physiques/mécaniques d'une personne, d'un objet ou d'une situation, et requerrait l'activation du réseau OPFN-FPN et la désactivation du DMN. Le point de vue phénoménal servirait, sur la base d'expériences vécues, à se représenter son propre état mental ou celui d'une tierce personne. Il activerait le DMN et désactiverait l'OPFN-FPN. Enfin, le point de vue intentionnel co-activerait le OPFN-FPN et le DMN, et servirait à utiliser les représentations de l'état mental interne d'autrui pour effectuer des prédictions et des manipulations de personnes. Les auteurs postulent que l'inter-inhibition des réseaux servirait à différencier ce qui rentre dans le cercle moral de ce qu'on l'ont peut manipuler à notre gré.

En quoi nos données peuvent soutenir l'une ou l'autre des hypothèses ? Il est difficile de conclure aisément. Tout d'abord, la présence conjointe au repos du DMN et du OPFN-FPN confirme l'idée de ne pas les restreindre à de simples réseaux "tâche-négatif" et "tâche-positif". Qu'il soit "tâche-positif", orienté vers l'extérieur ou sous-tendant la cognition non-sociale, certains auteurs assimilent à ce réseau le OPFN [Spreng and Sepulcre, 2013, Fox et al., 2005], le FPN [Buckner et al., 2008] ou les deux réunis [Vincent et al., 2008]. Nos mesures de sensibilité chez les sujets sains (voir chapitre 8) montrent que le DMN est co-occurent du FPN, mais pas toujours de OPFN. Le réseau nommé à tort "tâche-positif" semble donc pouvoir être assimilé au FPN au moins dans certaines sessions. Malheureusement, nos analyses n'ayant pas été conduites dans le but de subdiviser le réseau "tâche-positif", il n'a pas été possible d'explorer davantage le rôle de OPFN dans la compétition entre DMN et le FPN au repos.

D'après l'hypothèse d'une dichotomie selon le contenu social de l'information, les

patients en état végétatif présentant le FPN pourraient analyser des informations physiques ou mécaniques. Selon la théorie de Jack et coll., cette analyse pourrait s'orienter vers l'intérieur ou vers l'extérieur. Si la préservation de réseaux de bas niveaux ne réfute pas une orientation extérieure (bien que OPFN soit absent), il est difficile à partir de nos données de définir l'origine et l'orientation des informations traitées par le FPN chez les patients en état végétatif. En revanche, la présence du FPN suggérerait que les processus de type raisonnement et analyse ne soient pas conscients. Si l'on suit par contre l'hypothèse orientationniste (où le DMN et le FPN seraient responsables respectivement d'une cognition orientée vers l'intérieur et l'extérieur), les patients en état végétatif présentant le FPN auraient une conscience de leur environnement préservée.

10.2 Le rôle du réseau par défaut dans l'intégration fonctionnelle

Les réseaux de repos peuvent être modifiés dans de nombreuses conditions, de la pathologie à la méditation en passant par certains régimes alimentaires. Jusqu'à quel point ces réseaux peuvent être altérés sans que l'on change leur dénomination? A titre d'exemple, le DMN sans activation du précunéus est-il encore le DMN? L'est-il *plus* que lors d'une déconnexion des lobules pariétaux? Des notions issues de la théorie des graphes pourraient apporter un élément de réponse. Dans la figure 10.2, plusieurs nœuds sont schématiquement connectés, et les grappes représentent des communautés/modules, c'est-à-dire des réseaux. Ces nœuds n'ont pourtant pas tous la même importance, puisque certains présentent plus de connexions que d'autres. Les nœuds fortement connectés au sein de leur communauté sont dénommés *hubs provinciaux*, tandis que les nœuds très connectés aux autres communautés sont appelés *hubs connecteurs*. La lésion d'un nœud simple provoquerait une altération du réseau : une des fonctions élémentaires ne serait plus intégrée, tandis que la lésion d'un *hub* provincial pourrait conduire à la désintégration du réseau. L'altération d'un *hub* connecteur pourrait potentiellement induire la désintégration d'un ou plusieurs réseaux ou la perte de l'interaction entre les réseaux et donc de leur dynamique. A titre d'exemple, la perte pendant de la sédation de l'anticorrélation observée entre le DMN et le FPN [Boveroux et al., 2010] pourrait potentiellement provenir d'une altération pharmacologique d'un *hub* connecteur (probablement situé dans le précunéus [Utevsky et al., 2014]). Connaître l'organisation des réseaux en nœuds et *hubs*, ainsi que la fonction élémentaire sous-tendue par chaque nœud permettrait de comprendre les causes et conséquences de l'altération d'un réseau dans la pathologie.

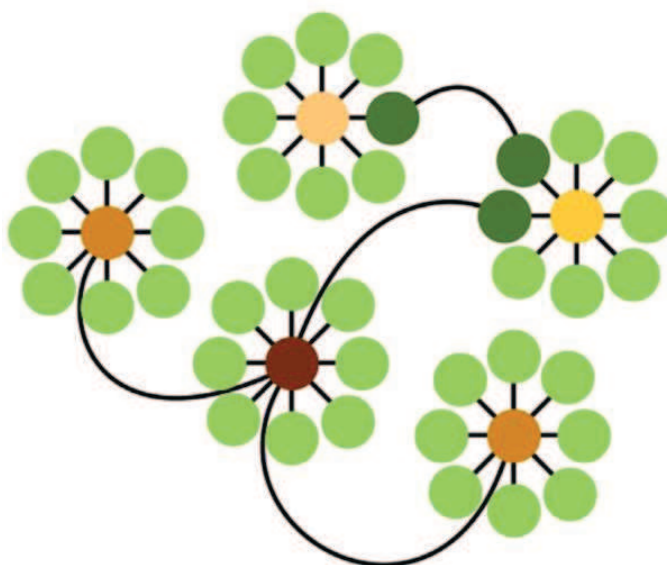


FIGURE 10.2 – Un modèle de réseaux, d'après [Power et al., 2013]

Les ronds représentent des nœuds, les traits des connexions, et les grappes des communautés/modules. Les ronds périphériques vert-clair sont des nœuds simples et les nœuds centraux sont des *hubs* provinciaux. Les nœuds vert-foncé, orange-foncé et brun sont des *hubs* connecteurs.

L'étude des *hubs* à l'échelle du cerveau entier suggère qu'en dehors du cortex occipital, le DMN/PPCN et le FPN soient hyperconnectés et qu'ils peuvent ainsi être considérés comme des *hubs* (voir figure 10.3). Parmi ces régions, les plus postérieures (précunéus et cortex cingulaire postérieur) présentent également un débit sanguin et un métabolisme élevés au repos (voir figure 10.4).

Les *hubs* les plus importants sont-ils responsables de l'intégration d'informations de haut niveau en un tout conduisant à la conscience ? Le DMN/PPCN est-il le promoteur de la conscience ? Plusieurs arguments font tout du moins du DMN un très bon candidat. Celui-ci est en effet au moins un des *hubs* les plus importants [Cole et al., 2010], si ce n'est le plus important de tous [Tomasi and Volkow, 2011, Buckner et al., 2009], et les données de la connectivité structurelle du DMN tendent à montrer qu'il intégrerait des informations provenant d'aires hétéromodales, c'est-à-dire des informations de haut niveau. En tant que *hubs*, son altération devrait donc avoir des conséquences importantes sur le fonctionnement cérébral, ce qui est en effet le cas chez nos patients en état végétatif où l'absence de DMN semble liée à l'absence de conscience. Une des interprétations possibles de ces résultats serait que l'hyper-

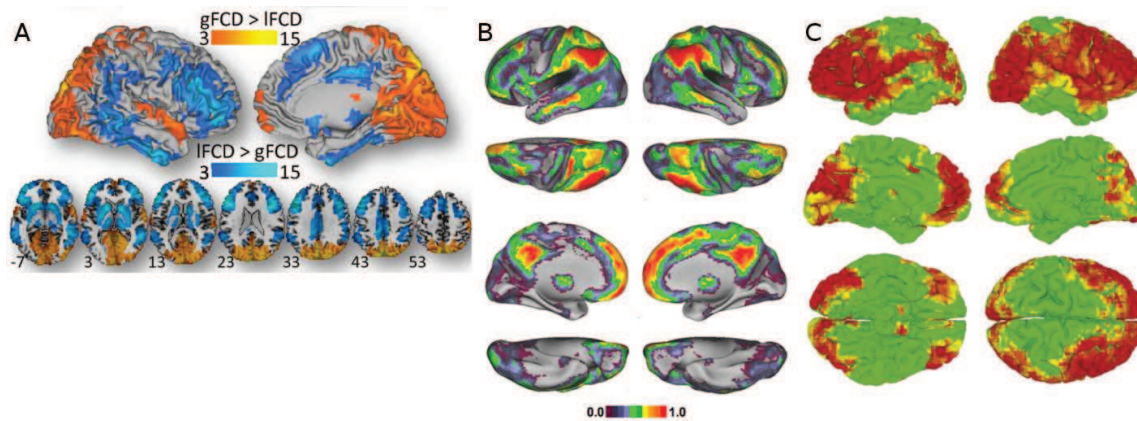


FIGURE 10.3 – Les principaux *hubs*

A. *Hubs* globaux et locaux, d'après Tomasi & Volkow [Tomasi and Volkow, 2011]

B. *Hubs* d'après Buckner et coll. [Buckner et al., 2009]

C. *Hubs* d'après Cole et coll. [Cole et al., 2010].

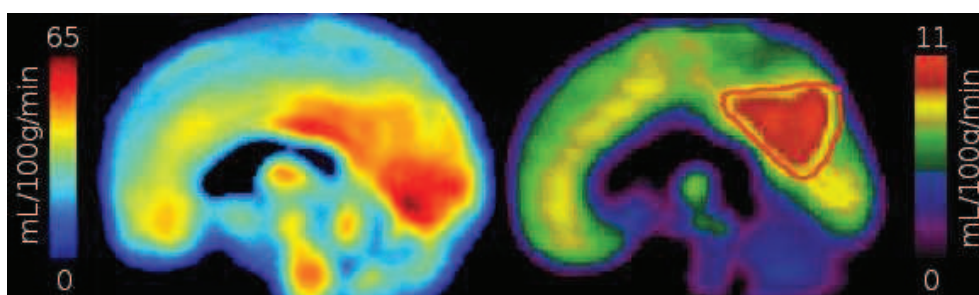


FIGURE 10.4 – Débit sanguin et métabolisme au repos

A. Débit sanguin par *Arterial Spin Labelling* en IRMf (données internes au laboratoire).

B. Métabolisme du glucose en TEP [Laureys et al., 2004].

connectivité du DMN ne soit pas la conséquence d'une connectivité avec beaucoup d'aires cérébrales différentes mais de son positionnement hiérarchique dans le traitement des informations : le DMN, en bout de chaîne, ne serait connecté de manière monosynaptique qu'à un ensemble restreint d'aires de haut de niveau, et de manière polysynaptique (en "cascade") à beaucoup d'autres aires. Il refléterait alors l'intégration finale [de Pasquale et al., 2012], responsable du phénomène conscient. Une étude plus approfondie de la connectivité fonctionnelle, effective et anatomique du DMN permettrait d'éclairer cette hypothèse. En ACI, il est d'ailleurs possible que les divisions de réseaux observées dans l'étude 6 reflètent pour une part l'organisation hiérarchique du cerveau. C'est ce que suggèrent également Abou-Elseoud et coll. [Abou Elseoud et al., 2011], mais l'utilisation de l'ACI-groupe dans leur étude implique que l'effet de division des réseaux ne reflète pas seulement l'organisation hiérarchique mais aussi la différence interindividuelle. Concernant le FPN, même sous la lumière de l'imagerie des *hubs*, sa fonction reste obscure. En tant que *hubs*, ses multiples comparaisons avec le DMN ne sont pas sans fondements. Toutefois, étant présent chez certains patients en état végétatif, son rôle reste difficile à interpréter. Est-il responsable d'un autre type de conscience, telle que la conscience de l'environnement comme le propose Vanhaudenhuyse et coll. [Vanhaudenhuyse et al., 2011] ?

Une meilleure connaissance de l'organisation et du fonctionnement cérébral est encore nécessaire pour élucider les fonctions de ces deux réseaux antagoniques. Dans ce but, la neuroimagerie est une méthode de premier choix, bien qu'une approche lésionnelle ou en stimulation magnétique transcrânienne pourrait également être un mode d'investigation pertinent.

Interpréter le DMN/PPCN et le FPN en tant que *hubs* sous l'angle du *global workspace* souffre tout de même de plusieurs limites. La forte occurrence dans la population du DMN et du FPN (voir partie 8) pondère potentiellement à leur avantage leur nombre de connexions, alors que des réseaux peu présents auront à l'échelle du groupe moins de connexions avec le reste de l'encéphale. Cela revient à poser la question suivante : la forte occurrence à l'échelle de la population d'un réseau est-elle la cause ou l'effet d'une forte connexion au reste du cerveau ? Si tel est le cas, il est fort probable que la condition de repos avantage le DMN au détriment du FPN. Par ailleurs, Power et coll. [Power et al., 2013] démontrent que la taille du réseau influe sur son nombre de connexions. Pour rappel, les réseaux les plus fréquents dans notre quatrième étude sont dans l'ordre le DMN, le FPN, le réseau occipital, le réseau

central, l'OPFN, PPCN, le réseau cingulaire antérieur et frontopolaire, et le réseau bi-temporal externe (voir les résultats de sensibilité au chapitre 8). Les plus gros sont en effet le réseau occipital (55,6 cm³), le DMN (36,9 cm³), l'OPFN (34,4 cm³), le PPCN (29,6 cm³), le FPN (14,5 cm³), le réseau bi-temporal externe (13,0 cm³) et le réseau central (11,2 cm³). En prenant en considération l'occurrence et la taille des réseaux, il est possible que l'attribution des *hubs* aux aires postérieures du cerveau soit un simple biais. D'autres investigations sont donc nécessaires.

Assimiler le DMN à un *hub* majeur expliquerait certes son implication dans la conscience mais doit encore être confirmé par d'autres investigations. Si tel est bien le cas, son altération dans de très nombreuses conditions (pathologie, pharmacologie, etc.) pose la question de sa résistance à la pathologie. En tant qu'hyper-intégrateur, est-il plus sensible ou plus résistant aux troubles anatomiques et fonctionnels ? La question du délai entre les premiers troubles cognitivo-comportementaux et l'observation d'une altération du DMN est primordiale pour le clinicien. Dans le cas d'une hyper-sensibilité, il est nécessaire d'évaluer rapidement l'état de préservation du DMN afin de proposer de manière précoce le traitement et le suivi adéquats. Dans le cas d'une robustesse des *hubs* à la pathologie, et si le DMN est bien l'intégrateur final, l'analyse de la connectivité doit être orientée vers d'autres réseaux plus bas dans la chaîne de traitement. A l'heure actuelle, le DMN reste le réseau cible de la plupart des études, ce qui est une bonne chose si ce réseau est particulièrement sensible. Si tel n'est pas le cas, une approche multi-réseau permettrait potentiellement de trouver des biomarqueurs à un stade précoce dans la maladie. Il semble donc important aujourd'hui de définir la fonction et la place du DMN dans l'organisation cérébrale.

Chapitre 11

Apport, limites et perspectives de la connectivité fonctionnelle en ACI individuelle

11.1 L'apport de l'ACI individuelle

La neuroimagerie ségrégationniste (de type SPM, par exemple) met en regard une activation cérébrale avec une fonction cognitive testée. Malheureusement, en plus de sa mauvaise reproductibilité (voir chapitre 7) [Diederen et al., 2013], l'univariance de l'approche ségrégationniste fait qu'une aire cérébrale n'est impliquée que dans un seul processus. Pourtant, il semble que certaines aires puissent appartenir à la fois au DMN et au FPN [Utevsky et al., 2014], alors que ces réseaux sous-tendraient des processus opposés. Il est donc possible par ces méthodes que le binôme structure-fonction soit attribué à tort au DMN, alors que la fonction est en réalité sous-tendue par un autre réseau. La généralisation de la fonction d'une aire cérébrale à l'ensemble du réseau auquel elle est supposée appartenir ne devrait donc être discutée qu'en considérant l'ensemble des aires activées, afin de s'assurer de la nature du réseau. A l'inverse, les méthodes de connectivité permettent justement de raisonner en terme d'ensemble d'aires co-actives, passant du binôme structure-fonction au binôme réseau-fonction. La parcellisation nécessaire dans la théorie des graphes ou l'approche voxel-grain ne résout cependant pas la question des aires impliquées dans plusieurs réseaux. Ces limites ne se posent pas pour les méthodes de connectivité multivariées telles que l'ACI, où une aire peut appartenir à plusieurs réseaux ce qui facilite l'association réseau-fonction et évite les généralisations hasardeuses.

L'approche en ACI-individuelle n'est pas la méthode privilégiée au sein de la com-

munauté scientifique et médicale, et c'est l'ACI-groupe qui en a plutôt les faveurs. Cela s'explique par un objectif différent pour chacune des méthodes. L'ACI-groupe est en effet souvent préférée quand il s'agit de comprendre le fonctionnement du cerveau : afin de pouvoir mettre en évidence l'effet d'un contexte ou d'une pathologie sur la connectivité, il est nécessaire de s'affranchir des effets idiosyncrasiques et de ne s'intéresser qu'aux effets généralisables à la population. Dans le cas contraire, l'effet pertinent est masqué par une trop grande variabilité inter-sujet. L'objectif de cette thèse est tout autre : il s'agit de construire un profil de connectivité à l'échelle individuelle pour aider au diagnostic et proposer ainsi les thérapies adéquates. Si notre approche pour une médecine personnalisée est originale, il n'en reste pas moins qu'une grande partie du travail restait à faire étant donné le peu de littérature sur l'ACI-individuelle et la difficulté à en extrapoler les informations issues de l'ACI-groupe.

Nos premiers travaux ont permis de définir l'objet de notre étude : les cartes de co-variations BOLD appelées "SAM". Nous avons pu mettre au point des critères de sélection sans *a priori* spatiaux, permettant de sélectionner aussi bien les réseaux de repos communément partagés par la population que les réseaux spécifiques à un individu. La classification manuelle faite lors de l'étude du LIS nous a en effet confirmé la présence de SAM idiosyncrasiques. En cela, l'ACI-individuelle est plus riche que son homologue de groupe. Dans un second temps, nous avons pu montrer que l'ACI-individuelle peut être paramétrée pour être particulièrement sensible et stable. Ce n'est malheureusement pas le cas pour l'ACI-groupe, où les réseaux se divisent de plus en plus en fonction du nombre de composantes recherchées, puisque les caractéristiques individuelles se séparent de ce qui est commun au groupe. Lorsque l'ACI-individuelle met en évidence un effet d'une condition sur la connectivité, celui-ci est d'autant plus aisé et fiable à interpréter que le biais méthodologique est minimisé.

11.2 L'hypothèse de stationnarité

En ACI, tous les volumes sont pris en considération pour séparer les sources. Chaque SAM ne représente donc que les co-variations BOLD les plus récurrentes au cours de l'acquisition, résultant en une image statique de la connectivité sur l'ensemble de la session : on dit que l'ACI suppose la stationnarité des co-variations. Kiviniemi et coll. [Kiviniemi et al., 2011] ont utilisé une ACI en fenêtre glissante pour étudier les variations temporelles de connectivité du DMN. Au maximum, 82% des voxels du DMN étaient actifs dans toutes les fenêtres. Le profil des réseaux semble

donc dynamique, où certaines structures du DMN seraient manquantes à un moment t alors que d'autres aires cérébrales pourraient être connectés au DMN [Utevsky et al., 2014]. L'étude de la dynamique des réseaux est aussi une perspective pour mieux définir le profil des réseaux, et surtout pour visualiser dans le temps les processus d'intégration et les interactions réseau-réseau.

Cette dynamique impacte également la reproductibilité des SAM. Ainsi, bien que la SAM hallucinatoire soit plutôt reproductible d'une session à une autre, ses variations inter-sessions pourraient être dues à des changements de prédominance dans le contenu des hallucinations ou dans leur traitement (traitement émotionnel, mnésique, etc.). Dans une autre étude non présentée ici, nous avons eu l'opportunité d'évaluer la reproductibilité des SAM à travers trois sessions (sur la base du même coefficient kappa), dont les valeurs peuvent atteindre 0.9. Ces résultats suggèrent qu'une partie des variations inter-sessions de la SAM hallucinatoire soit due au phénomène hallucinatoire en lui-même et non pas à la méthode, et que l'ACI peut fournir des résultats encore plus reproductibles que ceux de la SAM hallucinatoire à condition que le phénomène soit stable. L'hypothèse de stationnarité laisse également penser que la durée d'acquisition influe sur le profil des SAM. Ainsi, les aires actives variant d'une fenêtre temporelle à une autre, la SAM sera d'autant plus stable d'une session à l'autre que l'acquisition est longue. En conséquence, il est très probable que la reproductibilité des SAM hallucinatoires décroît si le temps d'acquisition est réduit. Dans la même optique, la variabilité inter-sujet devrait diminuer avec un temps d'acquisition long, avec pour conséquence directe d'observer plus facilement l'effet d'une pathologie sur la connectivité lorsqu'une SAM est comparée entre plusieurs groupes. La bonne reproductibilité dans nos résultats est donc en partie due à temps d'acquisition long (20 minutes).

11.3 Les limites et perspectives de la connectivité fonctionnelle : vers une imagerie multimodale

Nous nous sommes intéressés au cours de cette thèse aux co-variations cérébrales. Les valeurs obtenues en ACI ont ainsi reflété la force de la relation entre plusieurs aires cérébrales. Toutefois, l'amplitude des co-variations n'influant pas les mesures de connectivité, notre approche ne renseigne pas sur le niveau d'activité des aires cérébrales, et cela limite l'interprétation que nous pouvons avoir de nos résultats. En effet, la connectivité fonctionnelle ne nous renseigne pas sur l'origine d'une hypoconnectivité (ou d'une hyperconnectivité) : est-ce dû à une hypoactivité d'une des aires

du réseau ou à une lésion axonale ? Le potentiel même de la connectivité fonctionnelle est limité tant d'un point de vue scientifique que clinique : il n'est pas possible de savoir si l'activité d'un réseau varie d'une session ou d'une condition à une autre ou si un réseau est plus actif qu'un autre, ni même si un déficit d'activité se reflète forcément sur la connectivité. Des résultats préliminaires au sein de notre équipe suggèrent pourtant que le réseau occipital chez des patients atteints de la maladie à corps de Lewy diffère en terme de niveau d'activité mais pas en terme de connectivité. Cela pourrait s'expliquer par la configuration *petit monde* comportant majoritairement des connexions courte distance et quelques connexions longue distance, ces dernières pouvant être moins sensibles à une hypoactivité locale. Il serait donc tout à fait pertinent de tirer avantage de l'approche ségrégationniste et de l'approche intégrationniste en couplant les deux modalités complémentaires que sont l'activation et la connectivité cérébrale.

Nous nous restreindrons dans la partie à venir aux mesures de l'activité cérébrale qui peuvent être faites en IRM. La technique la plus simple consiste à mesurer l'amplitude du signal d'origine dans une bande de fréquence correspondant au signal BOLD (0,01 à 0,08Hz) [Zou et al., 2008]. Elle souffre malheureusement de la relativité du signal BOLD, puisque l'amplitude se mesure par rapport à un niveau de base qui peut être plus élevé ou plus bas dans certaines pathologies. Ce niveau de base n'étant pas connu, une faible amplitude peut être interprétée comme une faible activation ou comme un niveau de base trop élevé. Les niveaux d'activations issus du signal BOLD restent donc difficiles à interpréter, comme le sont par conséquent les effets d'une tâche ou d'un traitement. Pour obtenir une mesure absolue, une partie de la communauté scientifique s'est tournée vers le débit sanguin. En IRM, la séquence *Arterial Spin Labelling* (ASL) permet d'estimer le débit sanguin local. Brièvement, elle alterne d'un volume à un autre entre le marquage des spins contenus dans les carotides et l'enregistrement de ces spins marqués qui sont remontés jusqu'aux capillaires de l'encéphale. Il est alors possible d'effectuer des mesures statiques en calculant le débit sanguin moyen au cours d'une plage de temps définie (voir image A de la figure 10.4) ou des mesures dynamiques via le décours temporel du débit sanguin ; bien que ces dernières souffrent par rapport à la modalité BOLD d'une fréquence d'échantillonnage deux fois plus faible et d'un ratio signal sur bruit 5 à 10 fois inférieur. Puisque certaines séquences permettent d'enregistrer simultanément le signal BOLD et le signal ASL, nous recommandons d'utiliser le premier pour les mesures dynamiques telle que les co-activations cérébrales et le second pour interpréter pour les mesures statiques. Ces valeurs absolues du débit sanguin ren-

seignent alors sur le niveau d'activité de base et permettent ainsi d'interpréter plus rigoureusement l'effet d'une condition. Dans le cadre de nos travaux de thèse, elles permettent aussi de compléter et d'interpréter les résultats de connectivité fonctionnelle : il est possible de comparer longitudinalement ou transversalement les niveaux d'activités des réseaux, d'étudier l'organisation hiérarchique du cerveau, mais aussi d'interpréter l'origine d'une hypoconnectivité d'une aire au sein d'un réseau particulier. L'ASL peut aussi fournir des informations pertinentes sur la fonction des réseaux tels que le DMN et le FPN : si nous considérons qu'un réseau est constitué d'un ensemble d'aires sous-tendant chacune une fonction élémentaire et qu'une hyper- ou hypo-activation d'une aire pondère sa participation au sein du réseau, l'ASL-BOLD nous permettrait de mieux comprendre quel est le rôle d'un réseau en étudiant l'impact sur sa fonction d'une hyper- ou hypo-activation d'une de ses aires. Avant cela, des travaux doivent être effectués pour estimer la cohérence entre les mesures de débit sanguin et de connectivité.

11.4 Les limites de la condition de repos

La condition de repos est un contexte favorable à l'étude de la connectivité fonctionnelle dans les troubles de la conscience. En effet, l'accomplissement d'une tâche n'est pas toujours aisée chez des patients en état végétatif et des patients en LIS, surtout dans les premiers temps après la sortie du coma. C'est un contexte favorable pour étudier de manière exhaustive le soubassement neurophysiologique du phénomène hallucinatoire, celui-ci n'étant ni contraint ni bruité par l'accomplissement d'une tâche.

Le peu de contrainte au repos est aussi gage d'une grande variabilité entre les sessions et les sujets, et seules les co-activités les plus récurrentes et les plus communes sont généralement étudiées. N'ayant pas de tâche pour faire varier l'état d'un réseau, ce dernier est en général comparé entre un groupe contrôle et un groupe de patient. La pathologie présentant habituellement plusieurs symptômes, l'attribution d'un des déficits fonctionnels est difficilement attribuable à un réseau particulier. A l'inverse, l'altération d'un réseau très intégrateur comme le DMN sera corrélée avec plusieurs symptômes. La condition de repos est donc tout à fait adaptée à l'étude du profil et de la dynamique des réseaux et de l'interaction réseau-réseau, mais rend difficile l'étude de leur fonction. Dans la même optique, n'ayant pas de condition qui permette d'expliquer l'apparition d'une SAM idiosyncrasique, il est difficile d'interpréter ce type de SAM si ce n'est par l'approche ségrégationniste, en définissant

la fonction d'une SAM selon les aires cérébrales et les fonctions élémentaires qu'elle implique. Enfin, les *hubs* ont été définis dans la littérature comme les aires cérébrales les plus connectées au repos, mais il serait également possible de les définir comme les aires activées dans un grand nombre d'activités mentales différentes. Une telle approche permettrait de distinguer des aires clés dans les processus cognitifs et perceptifs, et d'explorer si le cortex cingulaire et le précunéus sont bel et bien les grands intégrateurs du cerveau humain.

11.5 Perspectives

Nous avons abordé au cours de cette discussion de nombreuses perspectives. Nous aimerions les synthétiser selon qu'elles décrivent le fonctionnement cérébral à partir d'observations statiques ou dynamiques.

L'étude de la dynamique des réseaux est un domaine récent mais en pleine expansion, y compris au sein de notre laboratoire. Il s'agit de décrire les co-activités non pas sur une période longue, mais pendant une succession d'intervalles courts. Elle permettra de comprendre quels sont les différents états par lesquels passe un réseau, et les fonctions qu'ils sous-tendent. Il sera également possible de visualiser les interactions réseau-réseau, et cela dans l'optique d'une vision encore plus intégrée de la connectivité et pour décortiquer le rôle des *hubs*.

Dans le cas d'une observation statique, la connectivité fonctionnelle ne nous renseigne que sur la force et/ou la récurrence de connexion entre plusieurs aires cérébrales. À l'inverse, les mesures d'activation indiquent le niveau d'activation d'une aire, mais sans l'intégrer dans le contexte du réseau auquel elle appartient. L'enregistrement simultané du signal BOLD et du signal ASL (débit sanguin) couplerait les mesures de co-variations et de niveaux d'activation. Nous aurions alors à disposition une mesure absolue pour estimer le niveau d'activité d'un réseau entre deux conditions, et d'une aire au sein de son réseau. En étudiant l'impact d'une pathologie ou d'un traitement à la fois sur le niveau d'activation et sur le profil de connectivité d'un réseau, nous pourrions potentiellement mieux comprendre sa place dans l'organisation cérébrale, la fonction qu'il sous-tend, et quelle en est la participation de chaque aire/fonction élémentaire. À l'inverse, une bonne connaissance de ces paramètres serait l'occasion d'évaluer le mode d'action d'un médicament et d'en dégager de nouvelles pistes de recherches. De manière générale, certaines pathologies psychiatriques et neurologiques manquent à l'heure actuelles de biomarqueurs fiables. C'est

un problème tant pour le clinicien qui ne sait quelle thérapie proposer que pour le chercheur dont les groupes de sujets ne sont pas homogènes. La recherche pharmaceutique, elle aussi, est en quête de biomarqueurs de l'effet d'un médicament. Il est aujourd'hui nécessaire de coupler les modalités d'imagerie pour réunir en un tout cohérent les différents facteurs de l'intégration fonctionnelle cérébrale, en espérant y trouver les biomarqueurs dont nous avons besoin.

Chapitre 12

Conclusions

L'objectif de cette thèse est d'étudier par l'IRMf le potentiel des processus d'intégration observés en connectivité fonctionnelle comme aide au diagnostic et au ciblage neuroanatomique pour la stimulation magnétique transcrânienne. Dans la perspective d'une médecine personnalisée, l'analyse des co-activités doit pouvoir être réalisée à l'échelle du patient, être sensible et reproductible. Parce qu'elle est multivariée et qu'elle ne nécessite pas d'*a priori* spatiaux qui sont au détriment de la sensibilité, nous avons préféré l'analyse en composantes indépendantes (ACI) individuelle aux autres méthodes de connectivité telles que le voxel-grain ou la théorie des graphes.

Le profil de connectivité fonctionnelle ainsi construit a permis un diagnostic différentiel entre deux populations cliniquement proches mais différentes dans leur niveau de conscience, à savoir le *locked-in syndrome* et l'état végétatif. L'absence du réseau par défaut dans l'état végétatif alors qu'il est préservé dans le locked-in syndrome conforte son implication dans la conscience. Toutefois, un second réseau dont les structures sont proches du réseau par défaut semblait également distinguer les deux populations. Ces deux réseaux pourraient appartenir à un ensemble d'aires cérébrales intégrant de nombreuses informations, voire être responsable de l'ultime intégration en un tout conscient. D'autres hypothèses existent sur la fonction du réseau par défaut, et sur son opposition fonctionnelle au réseau fronto-pariétal, potentiellement impliqué dans la conscience de notre environnement. Nos résultats n'ont pu valider ou réfuter ces hypothèses, mais ont enrichi nos connaissances par une comparaison entre un trouble et la préservation des réseaux de connectivité fonctionnelle. Pour mieux comprendre les fonctions de ces réseaux clés, nous aurons besoin d'enrichir nos résultats par d'autres études, y compris en neuropsychologie, en pharmacologie et par l'imagerie multimodale et dynamique.

L'ACI individuelle peut mettre en évidence un phénomène transitoire tel que les hallucinations acoustico-verbales. Si ces cartes de co-activations étaient reproductibles, le résultat semblait également dépendre de variations du phénomène au cours de l'acquisition, ce qui suggère une future approche en connectivité dynamique.

Ces deux études en connectivité fonctionnelle n'auraient pas fourni de tels résultats si la méthode n'avait pas été paramétrée pour être sensible et reproductible. Tout d'abord, l'ACI et plus particulièrement la variante ACI-individuelle semble la méthode de connectivité la plus sensible. L'ensemble des cartes de co-activations (SAM) observables chez un individu a en effet pu être sélectionné d'après une liste de critères. Enfin, la grande quantité de composantes extraites par l'ACI a permis de capturer l'ensemble des SAM et d'améliorer la reproductibilité des données. Cela suggère d'ailleurs qu'il existe une différence fondamentale entre l'ACI-groupe et l'ACI individuelle, tant du point de vue du paramétrage que de l'interprétation des résultats.

L'originalité des travaux de cette thèse a été d'appréhender le fonctionnement cérébral sous l'angle de l'intégration d'information, et par une approche individuelle. Cela a nécessité dans un premier temps le développement d'une méthode particulièrement sensible et fiable. Son application à des fins cliniques a présenté des résultats prometteurs et fait naître de nouvelles perspectives.

Bibliographie

- [Abou Elseoud et al., 2011] Abou Elseoud, A., Littow, H., Remes, J., Starck, T., Nikkinen, J., Nissilä, J., Timonen, M., Tervonen, O., and Kiviniemi, V. (2011). Group-ICA Model Order Highlights Patterns of Functional Brain Connectivity. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5(June) :37.
- [Abou-Elseoud et al., 2010] Abou-Elseoud, A., Starck, T., Remes, J., Nikkinen, J., Tervonen, O., and Kiviniemi, V. (2010). The effect of model order selection in group PICA. *Human brain mapping*, 31(8) :1207–1216.
- [Achard and Bullmore, 2007] Achard, S. and Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS computational biology*, 3(2) :e17.
- [Achard et al., 2012] Achard, S., Delon-Martin, C., Schenck, M., Schneider, F., Heinrich, C., and Bullmore, E. T. (2012). Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(50) :20608–13.
- [Achard et al., 2006] Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., and Bullmore, E. (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *The Journal of neuroscience*, 26(1) :63–72.
- [Aleman, 2013] Aleman, A. (2013). Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment in Psychiatry. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 11(2) :53–59.
- [Aleman et al., 2007] Aleman, A., Sommer, I. E., and Kahn, R. S. (2007). Efficacy of slow rTMS in the treatment of refractory auditory hallucinations : A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(3) :416–21.
- [Allen et al., 2012] Allen, E. A., Erhardt, E. B., Wei, Y., Eichele, T., and Calhoun, V. D. (2012). Capturing inter-subject variability with group independent component analysis of fMRI data : a simulation study. *NeuroImage*, 59(4) :4141–59.

- [Anticevic et al., 2012] Anticevic, A., Cole, M. W., Murray, J. D., Corlett, P. R., Wang, X.-J., and Krystal, J. H. (2012). The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends in cognitive sciences*, 16(12) :584–92.
- [Bardin et al., 2012] Bardin, J., Schiff, N., and Voss, H. (2012). Pattern classification of volitional functional magnetic resonance imaging responses in patients with severe brain injury. *Archives of Neurology*, 69(2) :176–181.
- [Bardin et al., 2011] Bardin, J. C., Fins, J. J., Katz, D. I., Hersh, J., Heier, L. A., Tabelow, K., Dyke, J. P., Ballon, D. J., Schiff, N. D., and Voss, H. U. (2011). Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain*, 134(Pt 3) :769–82.
- [Bassett and Bullmore, 2006] Bassett, D. S. and Bullmore, E. (2006). Small-world brain networks. *Neuroscientist*, 12(6) :512–23.
- [Beckmann et al., 2005] Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., and Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 360(1457) :1001–13.
- [Bell and Sejnowski, 1995] Bell, A. J. and Sejnowski, T. J. (1995). An Information-Maximization Approach to Blind Separation and Blind Deconvolution. *Neural Computation*, 7(6) :1129–1159.
- [Bhaganagarapu et al., 2013] Bhaganagarapu, K., Jackson, G. D., and Abbott, D. F. (2013). An automated method for identifying artifact in independent component analysis of resting-state fMRI. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7 :343.
- [Biswal et al., 1995] Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., and Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance Medicine*, 34(4) :537–41.
- [Bohr et al., 2012] Bohr, I. J., Kenny, E., Blamire, A., O’Brien, J. T., Thomas, A. J., Richardson, J., and Kaiser, M. (2012). Resting-state functional connectivity in late-life depression : higher global connectivity and more long distance connections. *Frontiers in Psychiatry*, 3(January) :116.
- [Boly et al., 2009] Boly, M., Tshibanda, L., Vanhauzenhuysse, A., Noirhomme, Q., Schnakers, C., Ledoux, D., Boveroux, P., Garweg, C., Lambermont, B., Phillips, C., Luxen, A., Moonen, G., Bassetti, C., Maquet, P., and Laureys, S. (2009). Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Human Brain Mapping*, 30(8) :2393–400.

- [Boveroux et al., 2010] Boveroux, P., Vanhauzenhuysse, A., Bruno, M.-A., Noirhomme, Q., Lauwick, S., Luxen, A., Degueldre, C., Plenevaux, A., Schnakers, C., Phillips, C., Brichant, J.-F., Bonhomme, V., Maquet, P., Greicius, M. D., Laureys, S., and Boly, M. (2010). Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology*, 113(5) :1038–53.
- [Boyatzis et al., 2014] Boyatzis, R. E., Rochford, K., and Jack, A. I. (2014). Antagonistic neural networks underlying differentiated leadership roles. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(March) :114.
- [Bressler and Tognoli, 2006] Bressler, S. L. and Tognoli, E. (2006). Operational principles of neurocognitive networks. *International Journal of Psychophysiology*, 60(2) :139–48.
- [Brier et al., 2014] Brier, M. R., Thomas, J. B., Fagan, A. M., Hassenstab, J., Holtzman, D. M., Benzinger, T. L., Morris, J. C., and Ances, B. M. (2014). Functional connectivity and graph theory in preclinical Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, 35(4) :757–68.
- [Buckner et al., 2008] Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., and Schacter, D. L. (2008). The brain’s default network : anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124 :1–38.
- [Buckner and Carroll, 2007] Buckner, R. L. and Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(2) :49–57.
- [Buckner et al., 2009] Buckner, R. L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F., Liu, H., Hedden, T., Andrews-Hanna, J. R., Sperling, R. A., and Johnson, K. A. (2009). Cortical Hubs Revealed by Intrinsic Functional Connectivity : Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer’s Disease. *Journal of Neuroscience*, 29(6) :1860–1873.
- [Bullmore et al., 2000] Bullmore, E., Horwitz, B., Honey, G., Brammer, M., Williams, S., and Sharma, T. (2000). How good is good enough in path analysis of fMRI data? *NeuroImage*, 11(4) :289–301.
- [Calhoun et al., 2008] Calhoun, V. D., Maciejewski, P. K., Pearlson, G. D., and Kiehl, K. A. (2008). Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Human Brain Mapping*, 29(11) :1265–75.
- [Cao et al., 2014] Cao, M., Wang, J.-H., Dai, Z.-J., Cao, X.-Y., Jiang, L.-L., Fan, F.-M., Song, X.-W., Xia, M.-R., Shu, N., Dong, Q., Milham, M. P., Castellanos, F. X., Zuo, X.-N., and He, Y. (2014). Topological organization of the human brain

- functional connectome across the lifespan. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 7(16) :76–93.
- [Cavanna and Trimble, 2006] Cavanna, A. E. and Trimble, M. R. (2006). The precuneus : a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(Pt 3) :564–83.
- [Chang et al., 2014] Chang, Y.-T., Pantazis, D., and Leahy, R. M. (2014). To cut or not to cut? Assessing the modular structure of brain networks. *NeuroImage*.
- [Chklovskii, 2000] Chklovskii, D. B. (2000). Optimal sizes of dendritic and axonal arbors in a topographic projection. *Journal of Neurophysiology*, 83(4) :2113–9.
- [Chklovskii et al., 2002] Chklovskii, D. B., Schikorski, T., and Stevens, C. F. (2002). Wiring optimization in cortical circuits. *Neuron*, 34(3) :341–7.
- [Cohen et al., 2014] Cohen, C. I., Izediuno, I., Yadack, A. M., Ghosh, B., and Garrett, M. (2014). Characteristics of Auditory Hallucinations and Associated Factors in Older Adults with Schizophrenia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(5) :442–449.
- [Cohen, 1960] Cohen, J. (1960). A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement*, 20(1) :37–46.
- [Cole et al., 2010] Cole, M. W., Pathak, S., and Schneider, W. (2010). Identifying the brain’s most globally connected regions. *NeuroImage*, 49(4) :3132–48.
- [Cordes et al., 2002] Cordes, D., Haughton, V., Carew, J., Arfanakis, K., and Maravilla, K. (2002). Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magnetic Resonance Imaging*, 20(4) :305–17.
- [Correa et al., 2007] Correa, N., Adali, T., and Calhoun, V. (2007). Performance of blind source separation algorithms for fMRI analysis using a group ICA method. *Magnetic Resonance Imaging*, 25(5) :684–694.
- [Craig, 2009] Craig, A. D. (2009). Disembodied hallucinatory voices : comment on Sommer et al., 2008 *Brain* 131, 3169-77. *Brain*, 132(Pt 10) :e123 ; author reply e124.
- [Crone et al., 2013] Crone, J. S., Soddu, A., Höller, Y., Vanhaudenhuyse, A., Schurz, M., Bergmann, J., Schmid, E., Trinka, E., Laureys, S., and Kronbichler, M. (2013). Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness. *NeuroImage : Clinical*, 4 :240–248.
- [Damoiseaux et al., 2006] Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., and Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37) :13848–53.

- [D'Argembeau et al., 2007] D'Argembeau, A., Ruby, P., Collette, F., Degueldre, C., Baeteau, E., Luxen, A., Maquet, P., and Salmon, E. (2007). Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective taking. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(6) :935–44.
- [de Leede-Smith and Barkus, 2013] de Leede-Smith, S. and Barkus, E. (2013). A comprehensive review of auditory verbal hallucinations : lifetime prevalence, correlates and mechanisms in healthy and clinical individuals. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(July) :367.
- [De Martino et al., 2007] De Martino, F., Gentile, F., Esposito, F., Balsi, M., Di Salle, F., Goebel, R., and Formisano, E. (2007). Classification of fMRI independent components using IC-fingerprints and support vector machine classifiers. *NeuroImage*, 34(1) :177–94.
- [de Pasquale et al., 2012] de Pasquale, F., Della Penna, S., Snyder, A. Z., Marzetti, L., Pizzella, V., Romani, G. L., and Corbetta, M. (2012). A cortical core for dynamic integration of functional networks in the resting human brain. *Neuron*, 74(4) :753–64.
- [Demeulemeester et al., 2012] Demeulemeester, M., Amad, A., Bubrovsky, M., Pins, D., Thomas, P., and Jardri, R. (2012). What is the real effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biological psychiatry*, 71(6) :e15–6.
- [Destexhe et al., 1999] Destexhe, A., Contreras, D., and Steriade, M. (1999). Spatiotemporal analysis of local field potentials and unit discharges in cat cerebral cortex during natural wake and sleep states. *Journal of Neuroscience*, 19(11) :4595–4608.
- [Dieren et al., 2013] Dieren, K. M. J., Charbonnier, L., Neggers, S. F. W., van Lutterveld, R., Daalman, K., Slotema, C., Kahn, R., and Sommer, I. E. C. (2013). Reproducibility of brain activation during auditory verbal hallucinations. *Schizophrenia Research*, 146(1-3) :320–5.
- [Dierks et al., 1999] Dierks, T., Linden, D. E. J., Jandl, M., and Formisano, E. (1999). Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 22 :615–621.
- [Diestel, 2010] Diestel, R. (2010). *Graph Theory*. Springer, 4th editio edition.
- [Ding and Lee, 2013] Ding, X. and Lee, S.-W. (2013). Cocaine addiction related reproducible brain regions of abnormal default-mode network functional connectivity : a group ICA study with different model orders. *Neuroscience letters*, 548 :110–4.

- [Dunn et al., 2014] Dunn, C. J., Duffy, S. L., Hickie, I. B., Lagopoulos, J., Lewis, S. J. G., Naismith, S. L., and Shine, J. M. (2014). Deficits in episodic memory retrieval reveal impaired default mode network connectivity in amnesic mild cognitive impairment. *NeuroImage. Clinical*, 4 :473–80.
- [Fornito et al., 2010] Fornito, A., Zalesky, A., and Bullmore, E. T. (2010). Network scaling effects in graph analytic studies of human resting-state fMRI data. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4(June) :22.
- [Foucher et al., 2005] Foucher, J. R., Vidailhet, P., Chanraud, S., Gounot, D., Grucker, D., Pins, D., Damsa, C., and Danion, J.-M. (2005). Functional integration in schizophrenia : too little or too much ? Preliminary results on fMRI data. *NeuroImage*, 26(2) :374–88.
- [Fox et al., 2005] Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., and Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27) :9673–8.
- [Franco et al., 2009] Franco, A. R., Pritchard, A., Calhoun, V. D., and Mayer, A. R. (2009). Interrater and intermethod reliability of default mode network selection. *Human Brain Mapping*, 30(7) :2293–2303.
- [Friston, 1994] Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging : a synthesis. *Human Brain Mapping*, (2) :56–78.
- [Friston, 2011] Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity : a review. *Brain connectivity*, 1(1) :13–36.
- [Friston et al., 1997] Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E., and Dolan, R. J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage*, 6(3) :218–29.
- [Frith and Friston, 1996] Frith, C. D. and Friston, K. J. (1996). The role of the thalamus in "top down" modulation of attention to sound. *NeuroImage*, 4(3 Pt 1) :210–5.
- [Gamboa et al., 2013] Gamboa, O. L., Tagliazucchi, E., von Wegner, F., Jurcoane, A., Wahl, M., Laufs, H., and Ziemann, U. (2013). Working memory performance of early MS patients correlates inversely with modularity increases in resting state functional connectivity networks. *NeuroImage*, pages 1–11.
- [Granger, 1969] Granger, C. W. J. (1969). Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica*, 37(3) :424–438.
- [Gray, 1999] Gray, C. M. (1999). The temporal correlation hypothesis of visual feature integration : still alive and well. *Neuron*, 24(1) :111–25.

- [Green and Cordes, 2002] Green, C. G. and Cordes, D. (2002). PCA-Preprocessing of fMRI Data Adversely Affects the Results of ICA. *Neuroimage*, 16(suppl)(2) :357.
- [Greene et al., 2004] Greene, J. D., Nystrom, L. E., Engell, A. D., Darley, J. M., and Cohen, J. D. (2004). The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment. *Neuron*, 44(2) :389–400.
- [Greicius et al., 2008] Greicius, M. D., Kiviniemi, V., Tervonen, O., Vainionpää, V., Alahuhta, S., Reiss, A. L., and Menon, V. (2008). Persistent DMN connectivity during light sedation. *Human Brain Mapping*, 29(7) :839–847.
- [Greicius et al., 2004] Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., and Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging : Evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(13) :4637–4642.
- [Guldenmund et al., 2013] Guldenmund, P., Demertzi, A., Boveroux, P., Boly, M., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A., Gosseries, O., Noirhomme, Q., Brichant, J.-F., Bonhomme, V., Laureys, S., and Soddu, A. (2013). Thalamus, brainstem and salience network connectivity changes during propofol-induced sedation and unconsciousness. *Brain connectivity*, 3(3) :273–85.
- [Gur et al., 1999] Gur, R. C., Turetsky, B. I., Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P., and Gur, R. E. (1999). Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults : correlations with cognitive performance. *Journal of Neuroscience*, 19(10) :4065–72.
- [Gusnard et al., 2001] Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., and Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity : relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7) :4259–64.
- [Heine et al., 2012] Heine, L., Soddu, A., Gómez, F., Vanhaudenhuyse, A., Tshibanda, L., Thonnard, M., Charland-Verville, V., Kirsch, M., Laureys, S., and Demertzi, A. (2012). Resting state networks and consciousness : alterations of multiple resting state network connectivity in physiological, pharmacological, and pathological consciousness States. *Frontiers in Psychology*, 3(August) :295.
- [Herwig et al., 2003] Herwig, U., Satrapi, P., and Schönfeldt-Lecuona, C. (2003). Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography*.

- [Himberg et al., 2004] Himberg, J., Hyvärinen, A., and Esposito, F. (2004). Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *NeuroImage*, 22(3) :1214–22.
- [Hoffman et al., 2003] Hoffman, R. E., Hawkins, K. A., Gueorguieva, R., Boutros, N. N., Rachid, F., Carroll, K., and Krystal, J. H. (2003). Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Archives of general psychiatry*, 60(1) :49–56.
- [Homan et al., 2012] Homan, P., Kindler, J., Hauf, M., Hubl, D., and Dierks, T. (2012). Cerebral blood flow identifies responders to transcranial magnetic stimulation in auditory verbal hallucinations. *Translational psychiatry*, 2(11) :e189.
- [Honey et al., 2009] Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., Meuli, R., and Hagmann, P. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(6) :2035–40.
- [Horovitz et al., 2009] Horovitz, S. G., Braun, A. R., Carr, W. S., Picchioni, D., Balkin, T. J., Fukunaga, M., and Duyn, J. H. (2009). Decoupling of the brain’s default mode network during deep sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(27) :11376–81.
- [Horovitz et al., 2008] Horovitz, S. G., Fukunaga, M., de Zwart, J. A., van Gelderen, P., Fulton, S. C., Balkin, T. J., and Duyn, J. H. (2008). Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep : a simultaneous EEG-fMRI study. *Human Brain Mapping*, 29(6) :671–82.
- [Hyvärinen and Oja, 2000] Hyvärinen, A. and Oja, E. (2000). Independent component analysis : algorithms and applications. *Neural Networks*, 13(4-5) :411–30.
- [Jack et al., 2012] Jack, A. I., Dawson, A. J., Begany, K. L., Leckie, R. L., Barry, K. P., Ciccio, A. H., and Snyder, A. Z. (2012). fMRI reveals reciprocal inhibition between social and physical cognitive domains. *NeuroImage*, 66C :385–401.
- [Jardri et al., 2012] Jardri, R., Bubrovszky, M., Demeulemeester, M., Poulet, E., Januel, D., Cohen, D., Lorek, C., Goeb, J. L., Hagnere, L., and Delion, P. (2012). Repetitive transcranial magnetic stimulation to treat early-onset auditory hallucinations. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(9) :947–9.
- [Jardri et al., 2009] Jardri, R., Pins, D., Bubrovszky, M., Lucas, B., Lethuc, V., Delmaire, C., Vantuyghem, V., Desprez, P., and Thomas, P. (2009). Neural functional organization of hallucinations in schizophrenia : multisensory dissolution of pathological emergence in consciousness. *Consciousness and Cognition*, 18(2) :449–57.

- [Jardri et al., 2008] Jardri, R., Pins, D., and Thomas, P. (2008). A case of fMRI-guided rTMS treatment of coenesthetic hallucinations. *American Journal of Psychiatry*, 165(11) :1489–91.
- [Jardri et al., 2011] Jardri, R., Pouchet, A., Pins, D., and Thomas, P. (2011). Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia : a coordinate-based meta-analysis. *American journal of Psychiatry*, 168(1) :73–81.
- [Jardri et al., 2013] Jardri, R., Thomas, P., Delmaire, C., Delion, P., and Pins, D. (2013). The neurodynamic organization of modality-dependent hallucinations. *Cerebral Cortex*, 23(5) :1108–17.
- [Johns et al., 2002] Johns, L. C., Nazroo, J. Y., Bebbington, P., and Kuipers, E. (2002). Occurrence of hallucinatory experiences in a community sample and ethnic variations. *British Journal of Psychiatry*, 180(2) :174–178.
- [Kalcher et al., 2012] Kalcher, K., Huf, W., Boubela, R. N., Filzmoser, P., Pezawas, L., Biswal, B., Kasper, S., Moser, E., and Windischberger, C. (2012). Fully exploratory network independent component analysis of the 1000 functional connectomes database. *Frontiers in human neuroscience*, 6(November) :301.
- [Karbowski, 2001] Karbowski, J. (2001). Optimal Wiring Principle and Plateaus in the Degree of Separation for Cortical Neurons. *Physical Review Letters*, 86(16) :3674–3677.
- [Kelly Jr. et al., 2010] Kelly Jr., R. E., Alexopoulos, G. S., Wang, Z., Gunning, F. M., Murphy, C. F., Morimoto, S. S., Kanellopoulos, D., Jia, Z., Lim, K. O., and Hoptman, M. J. (2010). Visual inspection of independent components : Defining a procedure for artifact removal from fMRI data. *Journal of Neuroscience Methods*, 189(2) :233–245.
- [Khalsa et al., 2013] Khalsa, S., Mayhew, S. D., Chechlacz, M., Bagary, M., and Bagshaw, A. P. (2013). The structural and functional connectivity of the posterior cingulate cortex : Comparison between deterministic and probabilistic tractography for the investigation of structure-function relationships. *NeuroImage*.
- [Kim and Lee, 2011] Kim, D.-Y. and Lee, J.-H. (2011). Are posterior default-mode networks more robust than anterior default-mode networks ? Evidence from resting-state fMRI data analysis. *Neuroscience letters*, 498(1) :57–62.
- [Kiviniemi et al., 2011] Kiviniemi, V., Vire, T., Remes, J., Elseoud, A. A., Starck, T., Tervonen, O., and Nikkinen, J. (2011). A sliding time-window ICA reveals spatial variability of the default mode network in time.

- [Koike et al., 2011] Koike, T., Kan, S., Misaki, M., and Miyauchi, S. (2011). Connectivity pattern changes in default-mode network with deep non-REM and REM sleep. *Neuroscience research*, 69(4) :322–30.
- [Laird et al., 2013] Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Rotzschy, C., Bzdok, D., Ray, K. L., and Fox, P. T. (2013). Networks of task co-activations. *NeuroImage*, 80 :505–14.
- [Landis and Koch, 1977] Landis, J. R. and Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1) :159–174.
- [Laroi et al., 2012] Laroi, F., Sommer, I. E., Blom, J. D., Fernyhough, C., Ffytche, D. H., Hugdahl, K., Johns, L. C., McCarthy-Jones, S., Preti, A., Raballo, A., Slotema, C. W., Stephane, M., and Waters, F. (2012). The characteristic features of auditory verbal hallucinations in clinical and nonclinical groups : state-of-the-art overview and future directions. *Schizophrenia bulletin*, 38(4) :724–33.
- [Larson-Prior et al., 2009] Larson-Prior, L. J., Zempel, J. M., Nolan, T. S., Prior, F. W., Snyder, A. Z., and Raichle, M. E. (2009). Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(11) :4489–94.
- [Latora and Marchiori, 2001] Latora, V. and Marchiori, M. (2001). Efficient Behavior of Small-World Networks. *Physical Review Letters*, 87(19) :198701.
- [Latora and Marchiori, 2003] Latora, V. and Marchiori, M. (2003). Economic small-world behavior in weighted networks. *The European Physical Journal B - Condensed Matter*, 32(2) :249–263.
- [Laureys et al., 2004] Laureys, S., Owen, A. M., and Schiff, N. D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet neurology*, 3(9) :537–46.
- [Le Bihan et al., 2001] Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., and Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging : concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4) :534–46.
- [Maillet and Rajah, 2014] Maillet, D. and Rajah, M. N. (2014). Dissociable roles of default-mode regions during episodic encoding. *NeuroImage*, 89 :244–55.
- [Mangin et al., 2013] Mangin, J.-F., Fillard, P., Cointepas, Y., Le Bihan, D., Frouin, V., and Poupon, C. (2013). Toward global tractography. *NeuroImage*, 80 :290–6.
- [Martino et al., 2007] Martino, F. D., Gentile, F., Esposito, F., and Balsi, M. (2007). Classification of fMRI independent components using IC- fingerprints and support vector machine classifiers. *Neuroimage*, 34(1) :177–194.

- [Martuzzi et al., 2011] Martuzzi, R., Ramani, R., Qiu, M., Rajeevan, N., and Constable, R. T. (2011). Functional connectivity and laterations in baseline brain state in humans. *NeuroImage*, 49(1) :823–834.
- [McGonigle et al., 2000] McGonigle, D. J., Howseman, A. M., Athwal, B. S., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., and Holmes, A. P. (2000). Variability in fMRI : an examination of intersession differences. *NeuroImage*, 11(6 Pt 1) :708–34.
- [McGuire et al., 1993] McGuire, P. K., GMS, S., and RM, M. (1993). Increased blood flow in Broca’s area during auditory hallucination in schizophrenia. *Lancet*, 342 :703–706.
- [McIntosh and Gonzalez-Lima, 1994] McIntosh, A. R. and Gonzalez-Lima, F. (1994). Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Human Brain Mapping*, 2(1-2) :2–22.
- [McKeown, 2000] McKeown, M. J. (2000). Detection of consistently task-related activations in fMRI data with hybrid independent component analysis. *NeuroImage*, 11(1) :24–35.
- [McKeown et al., 2006] McKeown, M. J., Hu, Y., and Wang, Z. J. (2006). ICA denoising for event-related fMRI studies. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1 :157–61.
- [McKeown et al., 1998] McKeown, M. J., Makeig, S., Brown, G. G., Jung, T.-P., Kindermann, S. S., Bell, A. J., and Sejnowski, T. J. (1998). Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping*, 6(3) :160–188.
- [Mesulam, 1990] Mesulam, M. M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed-processing for attention, language, and memory. *Annals of neurology*, 28(5) :597–613.
- [Metzinger and Walde, 2000] Metzinger, T. and Walde, B. (2000). Commentary on Jakab’s “Ineffability of Qualia”. *Consciousness and Cognition*, 9(3) :352–362.
- [Meunier et al., 2009] Meunier, D., Achard, S., Morcom, A., and Bullmore, E. (2009). Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage*, 44(3) :715–23.
- [Meyer et al., 2012] Meyer, M. L., Spunt, R. P., Berkman, E. T., Taylor, S. E., and Lieberman, M. D. (2012). Evidence for social working memory from a parametric functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6) :1883–8.

- [Mitchell et al., 2006] Mitchell, J. P., Macrae, C. N., and Banaji, M. R. (2006). Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron*, 50(4) :655–63.
- [Montagne-Larmurier et al., 2009] Montagne-Larmurier, A., Etard, O., Razafimandimby, A., Morello, R., and Dollfus, S. (2009). Two-day treatment of auditory hallucinations by high frequency rTMS guided by cerebral imaging : a 6 month follow-up pilot study. *Schizophrenia Research*, 113(1) :77–83.
- [Moreno et al., 2011] Moreno, D. R., Schiff, N. D., Giacino, J., Kalmar, K., and Hirsch, J. (2011). A network approach to assessing cognition in disorders of consciousness. *Neurology*, 77(5) :511 ; author reply 511–2.
- [Norton et al., 2012] Norton, L., Hutchison, R. M., Young, G. B., Lee, D. H., Sharpe, M. D., and Mirsattari, S. M. (2012). Disruptions of functional connectivity in the default mode network of comatose patients. *Neurology*, 78(3) :175–181.
- [Onoda and Yamaguchi, 2013] Onoda, K. and Yamaguchi, S. (2013). Small-worldness and modularity of the resting-state functional brain network decrease with aging. *Neuroscience Letters*, 556 :104–8.
- [Ottet et al., 2013] Ottet, M.-C., Schaer, M., Debbané, M., Cammoun, L., Thiran, J.-P., and Eliez, S. (2013). Graph theory reveals disconnected hubs in 22q11DS and altered nodal efficiency in patients with hallucinations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(September) :402.
- [Patel et al., 2014] Patel, A. X., Kundu, P., Rubinov, M., Simon Jones, P., Vértes, P. E., Ersche, K. D., Suckling, J., and Bullmore, E. T. (2014). A wavelet method for modeling and despiking motion artifacts from resting-state fMRI time series. *NeuroImage*.
- [Penny et al., 2004] Penny, W. D., Stephan, K. E., Mechelli, a., and Friston, K. J. (2004). Comparing dynamic causal models. *NeuroImage*, 22(3) :1157–72.
- [Perlberg et al., 2007] Perlberg, V., Bellec, P., Anton, J.-L., Pélégrini-Issac, M., Doyon, J., and Benali, H. (2007). CORSICA : correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components. *Magnetic Resonance Imaging*, 25(1) :35–46.
- [Perrin et al., 2006] Perrin, F., Schnakers, C., Schabus, M., Degueldre, C., Goldman, S., Brédart, S., Faymonville, M.-E., Lamy, M., Moonen, G., Luxen, A., Maquet, P., and Laureys, S. (2006). Brain response to one’s own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Archives of Neurology*, 63(4) :562–9.

- [Philippi et al., 2012] Philippi, C. L., Duff, M. C., Denburg, N. L., Tranel, D., and Rudrauf, D. (2012). Medial PFC damage abolishes the Self-reference effect. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(2) :475–481.
- [Phillips et al., 2011] Phillips, C. L., Bruno, M.-A., Maquet, P., Boly, M., Noirhomme, Q., Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Bonjean, M., Hustinx, R., Moonen, G., Luxen, A., and Laureys, S. (2011). "Relevance vector machine" consciousness classifier applied to cerebral metabolism of vegetative and locked-in patients. *NeuroImage*, 56(2) :797–808.
- [Phillips and Singer, 1997] Phillips, W. A. and Singer, W. (1997). In search of common foundations for cortical computation. *Behavioral and brain sciences*, 20(4) :657+.
- [Plum and Posner, 1983] Plum, F. and Posner, J. B. (1983). The diagnosis of stupor and coma.
- [Power et al., 2013] Power, J. D., Schlaggar, B. L., Lessov-Schlaggar, C. N., and Petersen, S. E. (2013). Evidence for hubs in human functional brain networks. *Neuron*, 79(4) :798–813.
- [Raichle et al., 2001] Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., and Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2) :676–82.
- [Ray et al., 2013] Ray, K. L., McKay, D. R., Fox, P. M., Riedel, M. C., Uecker, A. M., Beckmann, C. F., Smith, S. M., Fox, P. T., and Laird, A. R. (2013). ICA model order selection of task co-activation networks. *Frontiers in Neuroscience*, 7(December) :237.
- [Remes et al., 2010] Remes, J. J., Starck, T., Nikkinen, J., Ollila, E., Beckmann, C. F., Tervonen, O., Kiviniemi, V., and Silven, O. (2010). Effects of repeatability measures on results of fMRI sICA : a study on simulated and real resting-state effects. *NeuroImage*, 56(2) :554–69.
- [Roebroeck et al., 2005] Roebroeck, A., Formisano, E., and Goebel, R. (2005). Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. *NeuroImage*, 25(1) :230–42.
- [Roquet et al., 2014] Roquet, D. R., Pham, B.-T., and Foucher, J. R. (2014). Manual selection of spontaneous activity maps derived from independent component analysis : Criteria and inter-rater reliability study. *Journal of Neuroscience Methods*, 223 :30–34.

- [Salvador et al., 2005] Salvador, R., Suckling, J., Coleman, M. R., Pickard, J. D., Menon, D., and Bullmore, E. (2005). Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cerebral Cortex*, 15(9) :1332–42.
- [Samann et al., 2011] Samann, P., Wehrle, R., Hoehn, D., Spoormaker, V. I., Peters, H., Tully, C., Holsboer, F., and Czisch, M. (2011). Development of the brain’s default mode network from wakefulness to slow wave sleep. *Cerebral Cortex*, 21(9) :2082–93.
- [Samson et al., 2010] Samson, D., Apperly, I. A., Braithwaite, J. J., Andrews, B. J., and Scott, S. E. B. (2010). Seeing It Their Way : Evidence for Rapid and Involuntary Computation of What Other People See. *Journal of Experimental Psychology - Human perception and performance*, 36(5) :1255–1266.
- [Schnakers et al., 2009] Schnakers, C., Perrin, F., Schabus, M., Hustinx, R., Majerus, S., Moonen, G., Boly, M., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A., and Laureys, S. (2009). Detecting consciousness in a total locked-in syndrome : an active event-related paradigm. *Neurocase*, 15(4) :271–7.
- [Schrouff et al., 2011] Schrouff, J., Perlberg, V., Boly, M., Marrelec, G., Boveroux, P., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A., Laureys, S., Phillips, C., Pélégrini-Issac, M., Maquet, P., and Benali, H. (2011). Brain functional integration decreases during propofol-induced loss of consciousness. *NeuroImage*, 57(1) :198–205.
- [Sestieri et al., 2013] Sestieri, C., Capotosto, P., Tosoni, A., Luca Romani, G., and Corbetta, M. (2013). Interference with episodic memory retrieval following transcranial stimulation of the inferior but not the superior parietal lobule. *Neuropsychologia*, 51(5) :900–6.
- [Sestieri et al., 2011] Sestieri, C., Corbetta, M., Romani, G. L., and Shulman, G. (2011). Episodic memory retrieval, parietal cortex, the Default Mode Network : functional and topographic analyses. *Journal of Neuroscience*, 31(12) :4407–4420.
- [Shergill et al., 1998] Shergill, S. S., Murray, R. M., and McGuire, P. K. (1998). Auditory hallucinations : a review of psychological treatments. *Schizophrenia Research*, 32(3) :137–50.
- [Shin et al., 2013] Shin, D.-J., Jung, W. H., He, Y., Wang, J., Shim, G., Byun, M. S., Jang, J. H., Kim, S. N., Lee, T. Y., Park, H. Y., and Kwon, J. S. (2013). The Effects of Pharmacological Treatment on Functional Brain Connectome in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, pages 1–9.
- [Silbersweig et al., 1995] Silbersweig, D. A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grootenck, S., Seaward, J., McKenna, P., Chua, S., Schnorr, L., Jones, T., and

- Frackowiak, R. (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 379(9) :176–79.
- [Slotema et al., 2012] Slotema, C. W., Aleman, A., Daskalakis, Z. J., and Sommer, I. E. (2012). Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations : update and effects after one month. *Schizophrenia Research*, 142(1-3) :40–5.
- [Smith et al., 2005] Smith, S. M., Beckmann, C. F., Ramnani, N., Woolrich, M. W., Bannister, P. R., Jenkinson, M., Matthews, P. M., and McGonigle, D. J. (2005). Variability in fMRI : a re-examination of inter-session differences. *Human Brain Mapping*, 24(3) :248–57.
- [Smith et al., 2009] Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., and Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31) :13040–5.
- [Soddu et al., 2012] Soddu, A., Vanhaudenhuyse, A., Bahri, M. A., Bruno, M.-A., Boly, M., Demertzi, A., Tshibanda, J.-F., Phillips, C., Stanziano, M., Ovadia-Caro, S., Nir, Y., Maquet, P., Papa, M., Malach, R., Laureys, S., and Noirhomme, Q. (2012). Identifying the default-mode component in spatial IC analyses of patients with disorders of consciousness. *Human Brain Mapping*, 33(4) :778–796.
- [Sommer et al., 2007] Sommer, I. E. C., de Weijer, A. D., Daalman, K., Neggers, S. F., Somers, M., Kahn, R. S., Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., and Aleman, A. (2007). Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations ? *Schizophrenia research*, 93(1-3) :406–8.
- [Sommer et al., 2008] Sommer, I. E. C., Diederer, K. M. J., Blom, J.-D., Willems, A., Kushan, L., Slotema, K., Boks, M. P. M., Daalman, K., Hoek, H. W., Neggers, S. F. W., and Kahn, R. S. (2008). Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain*, 131(Pt 12) :3169–77.
- [Spoormaker et al., 2012] Spoormaker, V. I., Gleiser, P. M., and Czisch, M. (2012). Frontoparietal Connectivity and Hierarchical Structure of the Brain’s Functional Network during Sleep. *Frontiers in neurology*, 3(May) :80.
- [Spreng and Sepulcre, 2013] Spreng, R. and Sepulcre, J. (2013). Intrinsic architecture underlying the relations among the default, dorsal attention, and frontoparietal control networks of the human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(1) :1–19.

- [Spreng and Grady, 2010] Spreng, R. N. and Grady, C. L. (2010). Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6) :1112–23.
- [Spreng et al., 2009] Spreng, R. N., Mar, R. A., and Kim, A. S. N. (2009). The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode : a quantitative meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(3) :489–510.
- [Stamatakis et al., 2010] Stamatakis, E. A., Adapa, R. M., Absalom, A. R., and Menon, D. K. (2010). Changes in resting neural connectivity during propofol sedation. *PloS one*, 5(12) :e14224.
- [Stone et al., 2002] Stone, J. V., Porrill, J., Porter, N. R., and Wilkinson, I. D. (2002). Spatiotemporal independent component analysis of event-related fMRI data using skewed probability density functions. *NeuroImage*, 15(2) :407–21.
- [Storti et al., 2013] Storti, S. F., Formaggio, E., Nordio, R., Manganotti, P., Fiaschi, A., Bertoldo, A., and Toffolo, G. M. (2013). Automatic selection of resting-state networks with functional magnetic resonance imaging. *Frontiers in Neuroscience*, 7(May) :72.
- [Sui et al., 2009] Sui, J., Adali, T., Pearlson, G. D., and Calhoun, V. D. (2009). An ICA-based method for the identification of optimal fMRI features and components using combined group-discriminative techniques. *NeuroImage*, 46(1) :73–86.
- [Thomas et al., 2002] Thomas, C. G., Harshman, R. A., and Menon, R. S. (2002). Noise Reduction in BOLD-Based fMRI Using Component Analysis. *NeuroImage*, 17(3) :1521–1537.
- [Tijms et al., 2013] Tijms, B. M., Wink, A. M., de Haan, W., van der Flier, W. M., Stam, C. J., Scheltens, P., and Barkhof, F. (2013). Alzheimer’s disease : connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiology of Aging*, 34(8) :2023–36.
- [Tohka et al., 2008] Tohka, J., Foerde, K., Aron, A. R., Tom, S. M., Toga, A. W., and Poldrack, R. A. (2008). Automatic independent component labeling for artifact removal in fMRI. *NeuroImage*, 39(3) :1227–1245.
- [Tomasi and Volkow, 2011] Tomasi, D. and Volkow, N. D. (2011). Functional connectivity hubs in the human brain. *Neuroimage*, 57(3) :908–917.
- [Uehara et al., 2013] Uehara, T., Yamasaki, T., Okamoto, T., Koike, T., Kan, S., Miyauchi, S., Kira, J.-i., and Tobimatsu, S. (2013). Efficiency of a “Small-World”

Brain Network Depends on Consciousness Level : A Resting-State fMRI Study. *Cerebral Cortex*.

- [Utevsky et al., 2014] Utevsky, A. V., Smith, D. V., and Huettel, S. A. (2014). Precuneus is a functional core of the default-mode network. *Journal of Neuroscience*, 34(3) :932–40.
- [van de Ven et al., 2004] van de Ven, V. G., Formisano, E., Prvulovic, D., Roeder, C. H., and Linden, D. E. J. (2004). Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Human Brain Mapping*, 22(3) :165–178.
- [Vanhaudenhuyse et al., 2011] Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., Schabus, M., Noirhomme, Q., Bredart, S., Boly, M., Phillips, C., Soddu, A., Luxen, A., Moonen, G., and Laureys, S. (2011). Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(3) :570–8.
- [Vanhaudenhuyse et al., 2010] Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, L. J.-F., Bruno, M.-A., Boveroux, P., Schnakers, C., Soddu, A., Perlberg, V., Ledoux, D., Brichant, J.-F., Moonen, G., Maquet, P., Greicius, M. D., Laureys, S., and Boly, M. (2010). Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*, 133(Pt 1) :161–71.
- [Vincent et al., 2008] Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., and Buckner, R. L. (2008). Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 100(6) :3328–42.
- [Vincent et al., 2006] Vincent, J. L., Snyder, A. Z., Fox, M. D., Shannon, B. J., Andrews, J. R., Raichle, M. E., and Buckner, R. L. (2006). Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *Journal of Neurophysiology*, 96(6) :3517–31.
- [Watts and Strogatz, 1998] Watts, D. J. and Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684) :440–2.
- [Wu et al., 2012] Wu, C. W., Liu, P.-Y., Tsai, P.-J., Wu, Y.-C., Hung, C.-S., Tsai, Y.-C., Cho, K.-H., Biswal, B. B., Chen, C.-J., and Lin, C.-P. (2012). Variations in connectivity in the sensorimotor and default-mode networks during the first nocturnal sleep cycle. *Brain connectivity*, 2(4) :177–90.
- [Yang et al., 2008] Yang, Z., LaConte, S., Weng, X., and Hu, X. (2008). Ranking and averaging independent component analysis by reproducibility (RAICAR). *Human Brain Mapping*, 29(6) :711–25.
- [Ylipaavalniemi and Soppela, 2009] Ylipaavalniemi, J. and Soppela, J. (2009). Arabica : Robust ICA in a Pipeline. In Adali, T., Jutten, C., AK, B., and JMT, R.,

editors, *Independent component analysis and signal separation*, pages 379–386. Springer edition.

[Zhou et al., 2010] Zhou, Y., Wang, K., Liu, Y., Song, M., Song, S. W., and Jiang, T. (2010). Spontaneous brain activity observed with functional magnetic resonance imaging as a potential biomarker in neuropsychiatric disorders. *Cognitive Neurodynamics*, 4(4) :275–94.

[Zou et al., 2008] Zou, Q.-H., Zhu, C.-Z., Yang, Y., Zuo, X.-N., Long, X.-Y., Cao, Q.-J., Wang, Y.-F., and Zang, Y.-F. (2008). An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI : fractional ALFF. *Journal of Neuroscience methods*, 172(1) :137–41.

Étude et application de la connectivité fonctionnelle cérébrale chez le sujet sain et dans la pathologie

Résumé

Les aires cérébrales entretiennent des relations fonctionnelles, formant ainsi des réseaux qui peuvent être altérés dans diverses pathologies. L'étude de ces réseaux de connectivité fonctionnelle pourrait potentiellement aider au diagnostic d'un individu et au traitement de sa pathologie.

À travers quatre études, nous avons montré que l'analyse en composantes indépendantes spatiale est une méthode suffisamment sensible, reproductible et spécifique pour mettre en évidence, à l'échelle individuelle et au repos, des réseaux sains et pathologiques fiables. Ainsi, le réseau pathologique sous-tendant les hallucinations acoustico-verbales permet de définir les aires cérébrales à traiter par stimulation magnétique transcrânienne. Parmi les réseaux sains, ceux qui impliquent le cortex cingulaire postérieur et le précunéus semblent profondément altérés dans les troubles de la conscience, et peuvent servir d'outil diagnostique pour distinguer le *locked-in syndrome* de l'état végétatif.

Il est désormais possible de cartographier, à l'échelle individuelle, les relations fonctionnelles entre les aires cérébrales. L'étude à venir de la dynamique et du niveau d'activité des réseaux de connectivité fonctionnelle nous renseignera davantage sur leurs fonctions et leur implication dans la pathologie.

IRM fonctionnelle – connectivité fonctionnelle – réseaux de repos – analyse en composantes indépendantes

Abstract

Brain areas are functionally connected in networks, even at rest. Since such connectivity networks could be impaired in several pathologies, they could potentially serve for diagnosis and treatment.

Based on four studies, spatial independent component analysis has shown sufficient sensitivity, reproducibility and specificity to produce reliable healthy as well as pathological networks at the individual level. Therefore, the network underlying auditory hallucination could define the brain areas to treat by transcranial magnetic stimulation. Among the common resting-state networks, the ones involving the posterior cingulate cortex and the precuneus seem deeply altered in disorders of consciousness, and so could be used as a diagnostic tool to distinguish the locked-in syndrome from the vegetative state.

We can now map, at the individual level, the functional relationships between brain areas. Further studies on the dynamic and on the level of activity of the functional connectivity networks might provide relevant information about their functions and their involvement in the pathology.

functional MRI – functional connectivity – resting-state networks – independent component analysis