

Apport de l'entropie dans la détection du flux d'informations porté par des signaux modélisant des activités épileptiques

CHUNFENG YANG^{1,2}, RÉGINE LE BOUQUIN JEANNÈS^{1,2}, JEAN-JACQUES BELLANGER^{1,2}, FABRICE WENDLING^{1,2}

¹ INSERM, U 642, Rennes, F-35000, France

² Université de Rennes 1, LTSI, F-35000, France

Campus de Beaulieu, Bât 22, Université de Rennes 1, 35042, Rennes Cedex, France

^{1,2}{chunfeng.yang, regine.le-bouquin-jeannes, jean-jacques.bellanger, fabrice.wendling}@univ-rennes1.fr

Résumé - Notre problématique concerne l'analyse de signaux électroencéphalographiques de profondeur enregistrés lors de crises d'épilepsie. Celles-ci sont caractérisées par différentes phases dont l'une présente une activité rapide à l'installation de la crise. Il s'agit de comprendre comment les structures cérébrales impliquées lors de cette activité s'organisent, et en particulier, si certaines d'entre elles en « entraînent » d'autres. Notre analyse porte sur une mesure d'entropie de transfert et sur la proposition d'un indicateur permettant de souligner la direction de propagation dans le cas de flux unidirectionnels entre signaux. Cet indicateur est comparé à un second indicateur dérivé de l'indice de causalité de Granger. Cette comparaison est effectuée sur des signaux générés d'une part classiquement par un modèle linéaire autorégressif, mais également, pour plus de réalisme, par un modèle physiologique introduisant des populations neuronales diversement connectées. Les résultats des simulations montrent la pertinence de l'indice proposé pour caractériser les flux d'information dans le cas de relations directes et indirectes.

Abstract - Our concern is the analysis of electroencephalographic signals recorded during epileptic seizures with depth electrodes in patients with drug-resistant epilepsy. Usually, different phases are observed during the seizure process, including a fast onset activity. We aim to determine how cerebral structures get involved during this fast onset activity, in particular whether some structures can “drive” some other ones. We developed a transfer entropy based measure and we compared it with a measure related to linear Granger causality index to detect causal interdependences in multivariate signals generated either by a linear autoregressive model or by a more realistic physiology-based model of coupled neuronal populations. Experimental simulation results support the relevance of the new indicator for characterizing information flows in unidirectional situations either for direct or indirect relations.

1 Introduction

L'épilepsie est une pathologie du système nerveux central caractérisée par des crises répétitives, pharmaco-résistantes dans 30% des cas, et pour lesquelles une intervention chirurgicale doit être envisagée [1]. La difficulté réside dans la détermination précise de la zone épileptogène à l'origine de ces crises afin d'exciser la partie cérébrale concernée tout en limitant les effets secondaires. Pour certains patients, l'évaluation pré-chirurgicale intègre l'enregistrement de signaux intracérébraux électroencéphalographiques (iEEG) par des électrodes de profondeur, l'analyse de ces signaux devant permettre une meilleure appréhension des réseaux neuronaux impliqués lors de ces crises. Dans ce contexte, notre apport vise à caractériser les couplages fonctionnels entre différents sites cérébraux plus ou moins distants, et à suivre leur évolution lors de l'initiation des crises, puis de leur propagation. Complémentaire de la connectivité fonctionnelle, la connectivité effective [2] prend en compte la directionnalité des couplages et peut ainsi fournir des informations sur une éventuelle influence causale d'une population neuronale sur une autre. Elle peut être introduite sur la base de modèles locaux de populations neuronales interconnectées paramétriquement (Direct Causal Modeling, DCM [2]) où sans a priori par des méthodes plus externes dont la plus connue est sans doute l'approche proposée par Granger. Un exposé synthétique de ces différentes approches dans l'étude de la connectivité fonctionnelle est donné dans [2]. Le concept de causalité entre séries temporelles a été initialement proposé par Wiener [3] et formalisé dans un cadre paramétrique par Granger [4] par l'introduction d'un indice de causalité (indice de causalité de Granger). Une approche non paramétrique du même problème consiste en celle de la théorie de l'information dans laquelle on peut

introduire différents indicateurs, comme l'Information Dirigée présentée dans [8]. Une autre caractérisation de nature entropique, considérée plus particulièrement dans ce papier, est l'entropie de transfert, proposée par Schreiber [5]. Celle-ci n'introduit donc pas de modèle de génération des signaux pour quantifier la part de l'information produite dans un système imputable à celle produite par un second système dans le passé. Cette technique utilise des probabilités de transition temporelle entre valeurs d'état. Une valeur d'état est introduite en chaque instant pour chaque signal. L'espace des états, pour un signal, est défini en chaque instant par un vecteur constitué d'un certain nombre d'échantillons récents. Cette méthode a déjà été utilisée et testée dans certains modèles non linéaires de référence (Rössler, Lorenz) et sur des signaux EEG réels, sans référence terrain [6-8]. Dans cette étude, nous reconsidérons cette mesure et introduisons un indice que nous comparons au moyen de simulations à un autre indice issu de celui de Granger, à la fois sur un modèle linéaire autorégressif et sur un modèle de signaux physiologiquement réaliste utilisé comme vérité-terrain. Notons que ce qui est entrepris ici est de tester l'utilité de l'entropie de transfert pour analyser des connectivités effectives, ceci au moyen de modèles de signaux physiologiquement réalistes. Une estimation de connectivité par inférence statistique portant sur des coefficients de ce modèle (approche DCM décrite en [2]) n'est pas considérée.

2 Méthodes et modèles

2.1 Indice de causalité de Granger

La causalité au sens de Granger s'applique à l'origine sur des modèles de régression linéaire bivariés et peut s'étendre à des modèles autorégressifs (AR) multivariés. Soit X et Y deux signaux de moyenne nulle dont les observations

temporelles sont notées $x(t)$ et $y(t)$, $t = 1, 2, \dots, T$, où T est la longueur du signal. En les modélisant séparément au moyen d'un modèle AR univarié d'ordre p [9], ces observations s'écrivent

$$x(t) = \sum_{k=1}^p \alpha_x(k) x(t-k) + u_x(t) \quad (1)$$

$$y(t) = \sum_{k=1}^p \alpha_y(k) y(t-k) + u_y(t) \quad (2)$$

où $u_x(t)$ et $u_y(t)$ sont des bruits blancs gaussiens supposés indépendants pour assurer l'indépendance de x vis-à-vis de y . Si nous modélisons conjointement la paire $(x(t), y(t))$ par un modèle AR bivarié d'ordre p , il vient

$$x(t) = \sum_{k=1}^p \alpha_{xx}(k) x(t-k) + \sum_{k=1}^p \alpha_{xy}(k) y(t-k) + w_x(t) \quad (3)$$

$$y(t) = \sum_{k=1}^p \alpha_{yx}(k) x(t-k) + \sum_{k=1}^p \alpha_{yy}(k) y(t-k) + w_y(t) \quad (4)$$

où $w_x(t)$ et $w_y(t)$ sont des bruits blancs gaussiens indépendants. L'indice de causalité de Granger (LGCI) de y à x s'écrit alors

$$LGCI_{y \rightarrow x} = \ln \frac{\text{var}(u_x(t))}{\text{var}(w_x(t))}. \quad (5)$$

Afin de juger la prépondérance d'une direction de propagation au sein d'une même paire de signaux et pouvoir comparer différentes paires, nous définissons un indicateur sélectif de la direction du flux d'information par l'expression suivante

$$DLGCI_{y \rightarrow x} = \frac{LGCI_{y \rightarrow x} - LGCI_{x \rightarrow y}}{|LGCI_{y \rightarrow x}| + |LGCI_{x \rightarrow y}|} \in [-1; 1] \quad (6)$$

si le dénominateur du membre de droite de l'équation (6) est non nul. Sinon, cet indicateur est mis à zéro.

2.2 Entropie de transfert

Soit un processus de Markov X d'ordre k . Par définition, la densité de probabilité de X_{n+1} conditionnelle à $\{X_n = x_n, X_{n-1} = x_{n-1}, \dots, X_{n-k} = x_{n-k+1}, X_{n-k} = x_{n-k}, \dots\}$ est alors indépendante des valeurs x_{n-p} , $p \geq k$

$$p_X(x_{n+1} | x_n, \dots, x_{n-k+1}) = p_X(x_{n+1} | x_n, \dots, x_{n-k+1}, x_{n-k}, \dots) \quad (7)$$

où les notations entre parenthèses précisent les coordonnées X_i du processus X concernées et les distributions conditionnelles introduites à partir de la loi P_X sous-jacente.

Notons $x_n^{(k)}$ le vecteur défini par $x_n^{(k)} \triangleq [x_n, x_{n-1}, \dots, x_{n-k+1}]$. Similairement, si l'on considère un second processus Y , l'absence de flux d'information de Y vers X se formalise par [2]

$$p_X(x_{n+1} | x_n^{(k)}) = p_{XY}(x_{n+1} | x_n^{(k)}, y_n^{(l)}). \quad (8)$$

En cette absence, la connaissance des valeurs de Y aux instants $\{n, n-1, \dots, n-l+1\}$ n'a pas d'influence sur la distribution conditionnelle de X_{n+1} sachant $\{X_n^{(k)} = x_n^{(k)}\}$.

L'écart vis-à-vis de cette hypothèse peut se quantifier en utilisant une distance de Kullback, pour définir l'entropie de transfert de Y vers X :

$$TE_{Y \rightarrow X} = \int p_{XY}(x_{n+1}, x_n^{(k)}, y_n^{(l)}) \log_2 \frac{p_{XY}(x_{n+1} | x_n^{(k)}, y_n^{(l)})}{p_X(x_{n+1} | x_n^{(k)})} d(x_{n+1}, x_n^{(k)}, y_n^{(l)}) \quad (9)$$

la somme s'étendant aux valeurs $(x_{n+1}, x_n^{(k)}, y_n^{(l)}) \in \mathbb{R}^{1+k+l}$.

Cette mesure est non symétrique. La valeur du paramètre k peut être déterminée heuristiquement [7] à partir de la fonction d'autocorrélation de X . Pour le paramètre l , un choix « économique » consiste à prendre $l = 1$, si l'on considère que Y_{n-1} résume suffisamment l'influence causale du passé de Y sur X_n , ce qui implique en particulier qu'il n'y a pas d'effet retard supérieur à 1 pour la causalité $Y \rightarrow X$ supposée.

L'estimation de TE est obtenue à partir des valeurs observées $(x_{n+1}, x_n^{(k)}, y_n^{(l)})_n$ et de voisinages définis par une boule de

rayon r dans \mathbb{R}^{1+n+p} . Pour une évaluation numérique de l'intégrale au moyen d'une version discrétisée des distributions intervenant dans (9) les probabilités d'appartenance à des boules de même rayon r centrées sur les

triplets $(x_{n+1}, x_n^{(k)}, y_n^{(l)})_n$ observés sont estimées par :

$$\begin{aligned} \hat{P}_{XY,r}(x_{n+1}, x_n^{(k)}, y_n^{(l)}) &= q_{n,r} \\ &= \frac{1}{N} \sum_m \Theta \left(\left\| \begin{pmatrix} x_{n+1} - x_{m+1} \\ x_n^{(k)} - x_m^{(k)} \\ y_n^{(l)} - y_m^{(l)} \end{pmatrix} \right\| - r \right), \quad n = k+1, \dots, N-1 \end{aligned} \quad (10)$$

La fonction $\Theta(\cdot)$ est définie par : $\Theta(x > 0) = 1$,

$\Theta(x \leq 0) = 0$; $\|\cdot\|$ est la norme du sup et la sommation

s'opère pour $m \in [k+1, \dots, N-1]$. La valeur du rayon r est

choisie dans la région linéaire du graphe de $\ln(r) \rightarrow \ln C(r)$

où $C(r)$ est la moyenne par rapport à n des différents $q_{n,r}$:

$$C(r) = \frac{1}{N-k-1} \sum_{n=k+1}^{N-1} q_{n,r} \quad (11)$$

L'intégrande de (9) ainsi discrétisé est sommé, sommation

étendue aux $(x_{n+1}, x_n^{(k)}, y_n^{(l)})_n$, pour obtenir une estimation de l'intégrale.

Enfin, et comme précédemment, nous définissons un indicateur de la direction d'information par

$$DTE_{y \rightarrow x} = \frac{TE_{y \rightarrow x} - TE_{x \rightarrow y}}{|TE_{y \rightarrow x}| + |TE_{x \rightarrow y}|} \in [-1; 1] \quad (12)$$

si le dénominateur du membre de droite de l'équation (12) est non nul. Sinon, cet indice est fixé à zéro.

2.3 Modèle de génération des signaux

Un premier modèle de génération de signaux basé sur une modélisation linéaire autorégressive a été considéré. Dans un second temps, nous avons utilisé un modèle du type EDS (équations différentielles stochastiques) à temps continu simulé en temps discret. Il est basé sur la physiologie et a été introduit dans [10] pour représenter les signaux de potentiel, chacun enregistré à proximité d'une population neuronale (les différentes populations étant espacées mais potentiellement

couplées). Chaque modèle de population simule un potentiel membranaire moyen local qui est converti en un signal iEEG par une fonction de transfert quasi-statique [10]. Dans le modèle ainsi retenu, chaque population est constituée de trois sous-populations de neurones qui interagissent mutuellement : une sous-population de neurones principaux excitateurs et deux sous-populations de neurones inhibiteurs. La sous-population principale excitatrice exerce une action en retour sur elle-même. Les cellules de la première sous-population inhibitrice correspondent à des interneurons qui se projettent sur la région dendritique de la population principale. Concernant la seconde, il s'agit d'interneurones inhibiteurs pour lesquels les contacts synaptiques s'effectuent dans la région somatique des neurones principaux. Puisque les cellules pyramidales sont des neurones excitateurs qui projettent leurs axones vers d'autres aires du cerveau, le modèle tient compte de cette organisation en utilisant le taux de décharge moyen des potentiels d'action issus des cellules principales d'une population i comme entrée des cellules principales d'une seconde population j . Cette connexion entre les populations i et j est ajustable par un paramètre

K^{ij} proportionnel au nombre de liens synaptiques efficaces pour un type d'activité donné. Une modification appropriée des coefficients K^{ij} permet de construire des systèmes dans lesquels les populations peuvent être couplées de manière uni- ou bidirectionnelle. Les autres paramètres de ce modèle sont des paramètres internes aux populations elles-mêmes. Ils comprennent les gains excitateurs et inhibiteurs dans les boucles de rétroaction ainsi que les coefficients liés au nombre de contacts synaptiques entre les sous-populations. Ils sont ajustés pour contrôler le comportement intrinsèque de chaque population (activité de fond vs activité épileptique).

3 Résultats

Les deux modèles présentés dans la section précédente ont été testés et les simulations conduites sur des signaux de 4096 points (ce qui correspond à 8 s de signaux EEG réel dans les systèmes d'acquisition en cours). Dans les deux cas, le nombre de réalisations a été fixé à 100. Dans les tableaux présentés par la suite, la première valeur représente la moyenne de l'indicateur et la valeur entre parenthèses son écart-type.

3.1 Modèle linéaire

Pour le système linéaire stochastique, les trois signaux suivants ont été générés :

$$\begin{cases} x_1(t) = 0,95\sqrt{2}x_1(t-1) - 0,9025x_1(t-2) + w_1(t) \\ x_2(t) = -0,5x_1(t-1) + w_2(t) \\ x_3(t) = 0,8x_2(t-2) + w_3(t) \end{cases} \quad (13)$$

où $w_j(t)$, $j=1,2,3$, sont des bruits blancs gaussiens de moyenne nulle et de variance unité. Pour chaque paire de signaux, les paramètres k et l ont été estimés par le critère d'Akaike. Les moyennes et écarts-types des indices $LGCI$ et TE sont présentés dans le Tableau 1 et les indices $DLGCI$ et DTE dans le Tableau 2.

Lorsqu'il existe une relation de causalité (*i.e.* $x_1 \rightarrow x_2$, $x_1 \rightarrow x_3$, $x_2 \rightarrow x_3$), l'indice $LGCI$ se révèle élevé, alors que, sans relation causale ($x_2 \rightarrow x_1$, $x_3 \rightarrow x_1$, $x_3 \rightarrow x_2$), cet indicateur reste proche de zéro. De la même manière, l'indice sélectif $DLGCI$ permet de souligner l'ensemble des flux d'information avec le même ordre de grandeur.

Tab. 1 : résultats sur $LGCI$ et TE

	$x_i \rightarrow x_j$	i		
		$i=1$	$i=2$	$i=3$
$LGCI$	$j=1$	-	0,0010 (0,0019)	0,0016 (0,0023)
	$j=2$	0,8802 (0,0619)	-	0,0115 (0,0071)
	$j=3$	0,4644 (0,0376)	0,8782 (0,0469)	-
TE	$j=1$	-	-1,8172 (1,2036)	15,5103 (2,2014)
	$j=2$	235,1368 (9,0220)	-	4,0365 (1,0664)
	$j=3$	91,4938 (4,5943)	40,4462 (2,3031)	-

Tab. 2 : résultats sur $DLGCI$ et DTE

	$x_1 \rightarrow x_2$	$x_1 \rightarrow x_3$	$x_2 \rightarrow x_3$
$DLGCI$	0,9977	0,9931	0,9741
DTE	1,0000	0,7101	0,8185

Pour ce qui est du second indicateur, l'estimation de TE dépend de la taille du voisinage (rayon r). Pour illustrer ce point, nous avons représenté sur la Figure 1 $\ln C(r)$ en fonction de $\ln(r)$ entre les signaux x_1 et x_2 . Les valeurs correspondantes de TE en fonction de $\ln(r)$ sont également représentées sur cette figure. Nous constatons que l'indicateur TE détecte correctement la direction du flux d'information dans la région linéaire (délimitée par les deux lignes pointillées verticales). Pour toutes les paires de signaux, les paramètres k et l optimaux prennent leurs valeurs dans l'intervalle $[2;7]$ et $r \in [1;2,2]$. Dans le Tableau 1, les valeurs de TE correspondent aux valeurs optimales de r pour les différentes paires. On peut noter l'importance de l'indice TE estimé entre le signal 1 et le signal 2. La relation de causalité établie entre ces deux signaux est confirmée par l'indicateur DTE présenté dans le Tableau 2. Cet indicateur s'avère du reste performant sur l'ensemble des paires testées et permet d'élaborer un graphe de propagation conforme.

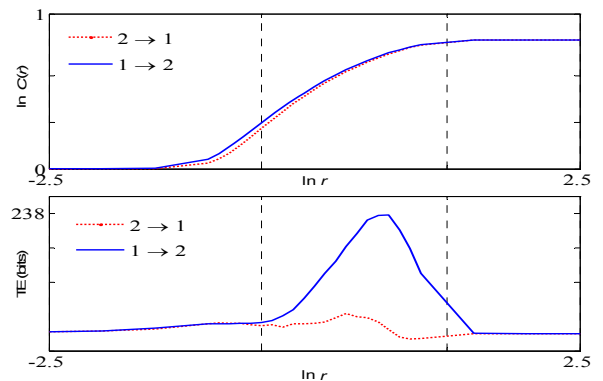


Figure 1 : Résultats de l'entropie de transfert entre les signaux x_1 et x_2 générés avec le modèle linéaire
haut : tracé de $\ln C(r)$ vs $\ln r$; bas : tracé de TE (bits) vs $\ln r$ pour $1 \rightarrow 2$ (traits pleins bleus) et $2 \rightarrow 1$ (pointillés rouges).

3.2 Modèle basé sur la physiologie

Le modèle décrit dans la section 2.3 a été utilisé pour simuler des signaux de longue durée (400 s, échantillonnage à 512 Hz) pour un modèle comportant 3 populations neuronales liées par des connectivités K^{ij} invariantes au cours du temps.

Ces coefficients sont nuls sauf éventuellement pour les couples $(i, j) = (1, 2)$ et $(i, j) = (2, 3)$. Ils ont été choisis conjointement avec des paramètres intra-population (A , B et G dans [10]) de manière à simuler une activité quasi-sinusoidale autour de 25 Hz dans la population 1 (activité similaire à celle observée au début des crises) et à la propager dans les deux autres populations. De par les couplages ainsi définis, la population 1 « entraîne » de manière causale les deux autres populations (qui ne sont pas, quant à elles, spontanément actives à 25 Hz) dans la génération d'une activité épileptique. Les résultats de $LGCI$, $DLGCI$, TE et DTE sont présentés dans les Tableaux 3 et 4 pour le paramétrage suivant : $K^{12} = K^{23} = 1500$. En absence de lien de causalité (*i.e.* ici $2 \rightarrow 1$, $3 \rightarrow 1$, et $3 \rightarrow 2$), les valeurs de $LGCI$ avoisinent zéro (de l'ordre de $6.1e-3$). En revanche, dans le cas d'une causalité provoquée (*i.e.* $1 \rightarrow 2$ et $2 \rightarrow 3$), si la grandeur $LGCI_{1 \rightarrow 2}$ s'avère élevée, les grandeurs $LGCI_{1 \rightarrow 3}$ et $LGCI_{2 \rightarrow 3}$ restent à des niveaux moindres. Quant à l'indice $DLGCI$, il permet de détecter la relation causale entre les populations 2 et 3, mais échoue dans la détection de la relation indirecte entre les populations 1 et 3. Concernant l'approche proposée sur l'entropie de transfert, les simulations ont été conduites avec les paramètres suivants : $k = 16$ (obtenu par examen de la fonction d'autocorrélation expérimentale du signal « esclave »), $l = 1$ (qui s'est avéré satisfaisant expérimentalement) et $r \in [1; 9]$ après examen des courbes $\ln C(r)$ en fonction de $\ln(r)$ pour les différents couples de populations. A partir des Tableaux 3 et 4, il s'avère que les flux d'information, directs ou non, sont tous correctement détectés ($1 \rightarrow 2$, $1 \rightarrow 3$, $2 \rightarrow 3$). Les valeurs de $DTE_{1 \rightarrow 2}$ et $DTE_{2 \rightarrow 3}$ sont substantielles. La relation de causalité indirecte entre les populations 1 et 3 est bien mise en exergue ce qui n'était pas le cas en utilisant la mesure issue de l'indice de causalité de Granger.

Tab. 3 : résultats sur $LGCI$ et TE

	$i \rightarrow j$	$i = 1$	$i = 2$	$i = 3$
	$LGCI$	$j = 1$	-	0,0064 (0,0046)
$j = 2$		0,0209 (0,0099)	-	0,0062 (0,0047)
$j = 3$		0,0059 (0,0057)	0,0107 (0,0073)	-
	$i \rightarrow j$	$i = 1$	$i = 2$	$i = 3$
	TE	$j = 1$	-	-0,1384 (0,3601)
$j = 2$		2,9467 (1,0288)	-	0,1405 (0,1672)
$j = 3$		0,3689 (0,1487)	0,3474 (0,1579)	-

Tab. 4 : résultats sur $DLGCI$ et DTE

	$1 \rightarrow 2$	$1 \rightarrow 3$	$2 \rightarrow 3$
$DLGCI$	0,5311	0,0085	0,2663
DTE	1,0000	0,4978	0,4241

3.3 Populations déconnectées

Pour des paires (i, j) de populations déconnectées (*i.e.* telles que i n'a aucune influence directe ou indirecte sur j et inversement, impliquant ainsi $K^{ij} = K^{ji} = 0$), les grandeurs $DLGCI$ et DTE sont théoriquement égales à zéro. Cependant, une erreur d'estimation des grandeurs $LGCI$ et TE peut induire

des erreurs importantes dans les estimations des indicateurs $DLGCI$ et DTE . Ce problème peut être contourné en commençant par tester l'existence d'un lien statistiquement significatif entre les deux populations (sans rechercher explicitement un lien causal) avant de mesurer les indices $DLGCI$ et DTE . Pour ce faire, une méthode éprouvée consiste à estimer en premier lieu l'indice de régression H2 comme dans [11].

4 Conclusion

Le but de cette étude était de proposer une méthode pour détecter une connectivité effective entre différentes paires de signaux simulant des activités épileptiques. Elle a permis de mettre en évidence la difficulté liée aux caractéristiques intrinsèques des signaux testés. Ainsi, si l'extraction d'informations sur le sens de propagation de l'activité s'opère assez facilement dans le cas de systèmes linéaires multivariés, elle s'avère plus délicate dans le cas de signaux générés par un modèle physiologiquement réaliste. L'approche proposée présente des performances intéressantes pour mettre en exergue des relations de causalité indirecte. Ces premiers résultats justifient la suite de notre démarche destinée à détecter cette connectivité dans le cas (i) de flux présentant des bi-directionnalités, (ii) de signaux modélisant d'autres types d'activités épileptiques pouvant intervenir aussi bien à l'initiation que lors de la propagation des crises. L'analyse des problèmes concernant l'estimation statistique de l'entropie de transfert et l'analyse statistique des indices $DLGCI$ et DTE (dans le but de mieux caractériser les distributions des estimateurs) devra cependant être poursuivie.

Références

- [1] J. J. Engel, P. C. Van Ness, T. B. Rasmussen, and L. M. Ojemann, *Outcome with respect to epileptic seizures*. New York: Raven Press, 1993.
- [2] P. A. Valdes-Sosa, A. Roebroeck, J. Daunizeau, and K. Friston, "Effective connectivity: Influence, causality and biophysical modeling," *NeuroImage*, vol. In Press, Corrected Proof, pp. 1-23, 2011.
- [3] N. Wiener, *The theory of prediction*, vol. 1. New York: McGraw-Hill, 1956.
- [4] C. W. J. Granger, "Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods," *Econometrica*, vol. 37, pp. 424-438, 1969.
- [5] T. Schreiber, "Measuring information transfer," *Physical review letters*, vol. 85, pp. 461-464, 2000.
- [6] S. Sabesan, K. Narayanan, A. Prasad, L. D. Iasemidis, A. Spanias, and K. Tsakalis, "Information Flow in Coupled Nonlinear Systems: Application to the Epileptic Human Brain," New York: Springer, 2007.
- [7] S. Sabesan, L. Good, K. Tsakalis, A. Spanias, D. Treiman, and L. Iasemidis, "Information Flow and Application to Epileptogenic Focus Localization From Intracranial EEG," *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 17, pp. 244-253, 2009.
- [8] P. O. Amblard, "Sur différentes mesures de dépendances causales entre signaux aléatoires," in *Gretsi*, 2009.
- [9] C. M. Hurvich and C. L. Tsai, "A corrected Akaike information criterion for vector autoregressive model selection," *Journal of time series analysis*, vol. 14, pp. 271-279, 1993.
- [10] F. Wendling, A. Hernandez, J. J. Bellanger, P. Chauvel, and F. Bartolomei, "Interictal to ictal transition in human temporal lobe epilepsy: insights from a computational model of intracerebral EEG," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 22, pp. 343-356, 2005.
- [11] F. Wendling, F. Bartolomei, J. J. Bellanger, and P. Chauvel, "Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the EEG," *Clinical neurophysiology*, vol. 112, pp. 1201-1218, 2001.