

Localisation de l'activité synchrone pendant les fuseaux de sommeil enregistrés en MEG-EEG

Younes ZEROUALI¹, Jonathan DUBÉ², Pierre JOLICŒUR², Julie CARRIER^{2,3}, Jean-Marc LINA^{3,4,5}

¹Hôpital Notre-Dame et Dép. de Génie Électrique, École Polytechnique, Montréal, Canada

²Dép. de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

³Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil, Centre de Rech. de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Canada

⁴Centre de Recherches Mathématiques, Univ. de Montréal, Canada

⁵Dep. de Génie Électrique, Ecole de Technologie Supérieure, Montréal, Canada

jean-marc.lina@etsmtl.ca

Résumé – Mesurables en électroencéphalographie (EEG), les fuseaux de sommeil sont de courtes oscillations dans la bande sigma caractéristiques du stade 2 du sommeil lent et associées à des processus de consolidation de la mémoire et de protection du sommeil. À partir d'une cohorte de jeunes adultes enregistrés simultanément en magnétoencéphalographie (MEG) et en EEG pendant le sommeil, on présente une méthodologie de localisation des générateurs des épisodes synchrones détectés pendant les fuseaux en mettant l'accent sur les épisodes précoces et les plus tardifs par rapport au marqueur de l'EEG. Cette description des fuseaux de sommeil révèle la dynamique de ces composantes localisées sur le cortex, tant pour ce qui concerne l'énergie associée à ces processus synchrones que sur le volet de la connectivité cortico-corticale impliquée au cours de ces oscillations.

Abstract – Sleep spindles are a hallmark in EEG polysomnography of NREM sleep. They reflect a widespread thalamo-cortical loop that drives a synchronous cortical networks that are still poorly understood. In this work, we investigated whether brain activity during spindles can be characterized by specific patterns of functional connectivity among cortical generators. For that purpose, we developed a wavelet-based approach able to handle the synchronous oscillatory cortical networks, from simultaneous MEG-EEG sleep recordings. Using time-frequency ridges and analytical wavelet, the main result is the characterization of the synchronous events during sleep spindles, with a particular role of the 'early and fast' synchronous activity followed by a 'late and slow' oscillatory activity during which the connectivity network significantly increases in terms of presence of 'local efficiency'.

1 Introduction

Le signal bioélectrique spontané mesuré en EEG¹ pendant les stades de sommeil lent léger, présente des oscillations caractéristiques connues sous le nom de *fuseaux de sommeil*. D'une durée entre 500 et 1500 msec, ces oscillations sont dans la bande *sigma* (10 – 16Hz) et reflètent l'activation récurrente de la boucle thalamo-corticale suivie d'une activité synchrone et étendue au niveau cortical. Sur les enregistrements EEG, la fréquence des fuseaux varie en fonction de la position sur le scalp : les fréquences les plus rapides (> 13Hz) sont surtout observées dans les régions centrales et pariétales alors que les fréquences plus basses (< 13Hz) sont plus mesurables dans les régions frontales. De plus, un délai d'environ 500 msec sépare le début d'un fuseau rapide observé sur la dérivation centrale Cz du début, plus tardif, observé pour le même fuseau sur une dérivation frontale. Ainsi, ces oscillations, qui ont des caractéristiques tant spectrales, temporelles que spatiales, sont les biomarqueurs de processus typiques de la plasticité

cérébrale en relation avec la consolidation de la mémoire et des apprentissages. Dans ce travail, nous présentons une méthode d'analyse de la synchronie dans la bande *sigma* sur les signaux MEG² mesurés simultanément à de l'EEG, pendant le sommeil. Cette synchronie inter-capturs est obtenue dans le plan temps-fréquence multivarié dont on extrait les lignes de crête (*ridges*) dans la fenêtre du fuseau détecté sur l'électrode Cz de l'EEG. L'objectif de ce travail est de donner une nouvelle description de ces oscillations en terme d'événements synchrones dont on présente les générateurs ainsi que les réseaux fonctionnels qui soutiennent la connectivité inhérente à ces épisodes oscillatoires.

2 Les données MEG-EEG

Les données consistent dans l'enregistrement simultané MEG-EEG pendant les 90 premières minutes de sommeil, chez 5 su-

1. Électroencéphalographie : mesure du potentiel électrique sur le scalp.

2. Magnétoencéphalographie : mesure du champ magnétique au niveau du scalp.

jets jeunes, suite à une privation de sommeil de 26 heures. En tout, 357 fuseaux de sommeil ont été détectés visuellement³ en EEG, sur Cz. Du fait de la meilleure couverture spatiale et de la modélisation plus robuste du problème directe en MEG, l'analyse de chaque fuseau (détection de la synchronie et localisation des générateurs corticaux) a été faite sur les enregistrements MEG.

3 Analyse temps-fréquence de la synchronie en MEG

3.1 La représentation temps-fréquence analytique

La représentation temps-fréquence des données MEG doit avoir deux objectifs. D'une part, elle doit permettre d'identifier, pour un nombre significatif de capteurs, une fréquence instantanée dans la bande *sigma*. D'autre part, la localisation des sources de ces oscillations caractéristiques doit permettre une description analytique (i.e. avec une phase complexe) de la dynamique des générateurs synchrones afin d'en déduire le réseau de connectivité à partir d'une métrique telle que la PLV (*Phase Locking Value*). Ainsi, la représentation par ondelettes continues d'un signal MEG $s(t)$,

$$\begin{aligned} W_s(t, a) &= \int_{-\infty}^{+\infty} \overline{\psi\left(\frac{u-t}{a}\right)} s(u) \frac{du}{a} \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \overline{\hat{\psi}(a\omega)} \hat{s}(\omega) e^{i\omega t} \frac{d\omega}{2\pi} \end{aligned} \quad (1)$$

fera appel à une ondelette analytique dans la famille des ondelettes de Morse [1] définie par

$$\hat{\psi}(\omega) = 2H(\omega) e^{\omega^* \gamma} \left(\frac{\omega}{\omega^*}\right)^\beta e^{-\omega\gamma} \quad (2)$$

qui présente un maximum pour $\omega = \omega^* = \left(\frac{\beta}{\gamma}\right)^{\frac{1}{\beta}}$ et où $H(\omega) = 1$ pour $\omega > 0$ et nulle partout ailleurs. Les paramètres β et γ contrôlent respectivement le nombre de moments nuls (i.e. la décroissance rapide de l'ondelette $\psi(t)$) et la décroissance de $\hat{\psi}(\omega)$, pour $\omega \rightarrow \infty$. Dans le présent travail, ces paramètres ont été choisis $\beta = \gamma = 4$. De plus, la normalisation est telle que $\hat{\psi}(\omega^*) = 2$. L'analyticité de l'ondelette se répercute naturellement sur la transformée en ondelette. En effet, si nous définissons le signal analytique $s_+(t) = A(t)e^{i\phi(t)}$ associé au signal initial $s(t)$ écrit sous la forme $A(t) \cos \phi(t)$ où $A'(t) \ll \phi'(t)$, on a $\hat{s}_+(\omega) = 2H(\omega)\hat{s}(\omega)$ et

$$\begin{aligned} W_s(t, a) &= \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{+\infty} \overline{\hat{\psi}(a\omega)} \hat{s}_+(\omega) e^{i\omega t} \frac{d\omega}{2\pi} \\ &= \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{+\infty} \overline{\psi\left(\frac{u}{a}\right)} s_+(t+u) \frac{du}{a} \end{aligned} \quad (3)$$

Dans cette expression, la translation du signal analytique peut s'exprimer en terme de la dérivée de la phase qui, par définition,

3. Détection faite par une technicienne expérimentée dans l'analyse des données de sommeil, dans l'environnement logiciel Stellate.

domine celle de l'amplitude, $s_+(t+u) \approx e^{i\phi'(t)u} s_+(t)$. Ainsi, nous obtenons

$$\begin{aligned} W_s(t, a) &\approx \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{+\infty} \overline{\psi\left(\frac{u}{a}\right)} s_+(t) e^{i\omega_s(t)u} \frac{du}{a} \\ &\approx \frac{1}{2} s_+(t) \int_{-\infty}^{+\infty} \overline{\psi(u)} e^{ia\omega_s(t)u} du \\ &\approx \frac{1}{2} s_+(t) \overline{\hat{\psi}(a\omega_s(t))} \end{aligned} \quad (4)$$

où nous avons noté $\omega_s(t) = \phi'(t)$ la fréquence instantanée du signal $s(t)$.

3.2 Les signaux de *ridges*

Les *ridges* sont les points du plan temps-fréquence où le module du coefficient en ondelette présente, pour t fixé, un maxima local :

$$a^*(t) : \frac{\partial}{\partial a} |W_s(t, a)| = 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial^2}{\partial a^2} |W_s(t, a)| < 0 \quad (5)$$

Si ces points forment une trajectoire dans le plan temps-fréquence, on définit le signal de *ridges* par la séquence des coefficients en ondelettes le long de cette trajectoire lorsque $t \in T^*$ (durée du *ridge*) :

$$W_s^*(t) = W_s(t, a^*(t)), \quad t \in T^* \quad (6)$$

où $a^*(t)$ est définie par $a^*(t)\omega_s(t) = \omega^*$ pour que (4) satisfasse (5). La normalisation de $\hat{\psi}(\omega)$ permet ainsi d'obtenir le signal de *ridge* de la forme $W_s^*(t) = s_+(t)$, qui n'est autre que le prolongement analytique du signal initial $s(t)$.

3.3 Cartes de puissance et cartes de *ridges*

Le plan temps-fréquence analytique précédent est calculé pour chaque signal MEG "s" dans une fenêtre centrée sur le marqueur de chaque fuseau ($[-0.5 + 1]$ sec). La Fig.1A illustre la puissance globale dans le plan temps-fréquence, $\sum_s |W_s(t, a)|^2$ en montrant typiquement une puissance globale concentrée autour de $t = 150$ msec, $f = 12$ Hz. La Fig.1B montre, pour le même fuseau, la carte des *ridges* superposés pour l'ensemble des canaux. Le code de couleur indique le nombre de canaux qui partagent la même fréquence instantanée. Un test statistique sur ce nombre, pour la même fréquence, par rapport à une période de 50 msec prise 400 msec avant le marqueur (EEG) du début du fuseau, permet de définir des segments de *ridges* binaires au cours desquels un nombre significatif de capteurs MEG sont synchrones. La Fig.1C illustre cette carte de synchronie pour un fuseau. On y distingue deux événements synchrones particuliers : le premier et le dernier que nous identifions respectivement par '*EARLY*' et '*LATE*'. En moyenne, 92% des fuseaux obtenus sur toute la cohorte exhibe au moins un événement synchrone (une moyenne de 1.7 événement/fuseau). Notons que la durée médiane des événements synchrones obtenus pendant les fuseaux est de l'ordre de 500 msec pour la plupart des sujets.

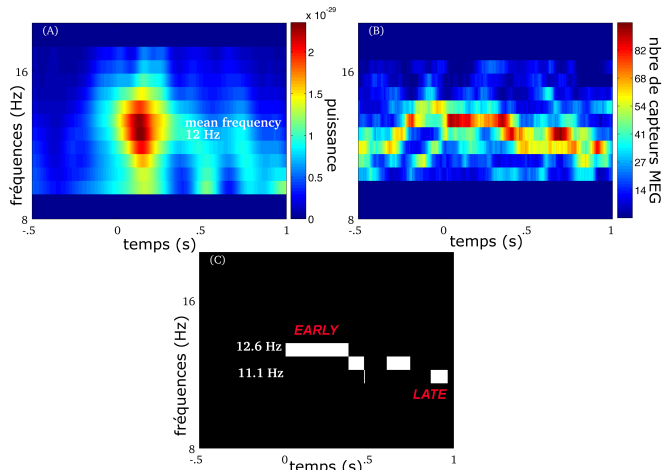


FIGURE 1 – Un fuseau de sommeil dans le plan temps-fréquence. A : puissance globale dans le plan temps-fréquence analytique. B : superposition des *ridges* des capteurs MEG. C : masques des événements synchrones *EARLY* et *LATE* pendant le fuseau.

3.4 Localisation des générateurs de la synchronie

Le modèle habituel de génération des signaux MEG fait appel à une matrice de gain (leadfields) G qui relie les mesures ($m_s(t)$) aux sources distribuées ($q_i(t)$) sur la surface corticale et ce, pour chaque sujet. Cette relation linéaire se transpose sur les coefficients en ondelettes des signaux et des sources, et tout particulièrement sur les signaux de *ridges* qui manifestent des synchronies : $\mathbf{W}_m^*(t) \approx G \mathbf{W}_q^*(t)$. Le bon rapport signal-sur-bruit de cette relation, inhérent au filtrage passe-bande de la transformée par ondelettes, permet d'inférer la dynamique des générateurs ($W_i^*(t)$) en utilisant l'estimateur par Maximum d'Entropie sur la Moyenne (MEM) tel qu'introduit dans le contexte de la MEG par [2, 3] et utilisé en neuroimagerie électromagnétique dans [4, 5]. Deux quantités calculées sur les sources seront d'intérêt. Le signal des sources étant analytique, l'amplitude définit l'énergie moyenne d'une source " i ", E_i^* , alors que la phase permet de définir la métrique PLV $\xi_{i,j}^*$ entre deux sources i et j :

$$E_i^* = \frac{1}{|T^*|} \sum_{t \in T^*} |W_i^*(t)|^2 \quad (7)$$

$$\xi_{i,j}^* = \frac{1}{|T^*|} \sum_{t \in T^*} \frac{W_i^*(t)}{|W_i^*(t)|} \frac{\overline{W_j^*(t)}}{|W_j^*(t)|} \quad (8)$$

où $|T^*|$ dénote la durée de a synchronie définie par le *ridge*.

4 Résultats

4.1 La dispersion spectrale des événements synchrones

Chaque événement synchrone est caractérisé par une fréquence de synchronie moyenne et la Fig.2 montre la répartition de

cette fréquence pour les événements '*EARLY*' d'une part et '*LATE*' d'autre part. On observe que les synchronies précoces sont des oscillations plus 'lentes' que celles qui se produisent à la fin des fuseaux. Il est remarquable que la séparation, quoique arbitraire, entre les deux distributions, se manifeste à $13Hz$ qui est habituellement la fréquence qui distingue les 'fuseaux lents' de ceux dits 'rapides'. Ici, la distinction entre les fuseaux n'a pas lieu d'être : ces composantes rapides et lentes sont présentes dans les fuseaux. On note également une distribution plus étalée de la fréquence des événements *LATE*, ce qui pourrait indiquer que cette composante 'lente' soit plus difficile à se manifester⁴.

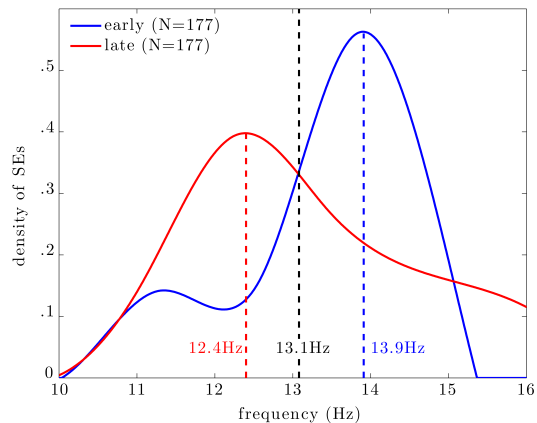


FIGURE 2 – Distribution de la fréquence des événements synchrones *EARLY* et *LATE*. Seuls les fuseaux montrant au moins deux événements synchrones ont été retenus ici.

4.2 Les générateurs corticaux des événements synchrones

Les cartes corticales présentées dans la Fig.3 montrent la puissance des sources impliquées dans l'activité synchrone rapide des événements précoces (*EARLY FAST*) et celle des sources plus lentes de l'activité synchrone tardive (*LATE SLOW*). Ces cartes moyennes ont été obtenues en projetant la carte corrigée (comparaisons multiples) de chaque sujet sur le cortex du MNI. Relativement bilatérale, cette puissance recrute les régions paracentrales et supra-pariétales. On note toutefois l'engagement initial du precuneus dans l'activité rapide qui fait place ensuite à une activité plus lente dans les gyus mesio-orbito-frontaux. Cette transition du gyus interne pariétal vers les régions frontales est en accord avec la propagation postéro-antérieure des fuseaux mesurés en fMRI[6].

4.3 Les réseaux corticaux des événements synchrones

La PLV a été calculée sur des paires de parcelles (2×44 parcelles en tout sur les deux hémisphères), regroupées en 5

4. Il se pourrait aussi que cela soit un biais de la détection visuelle des fuseaux qui favoriserait les fuseaux 'rapides'.

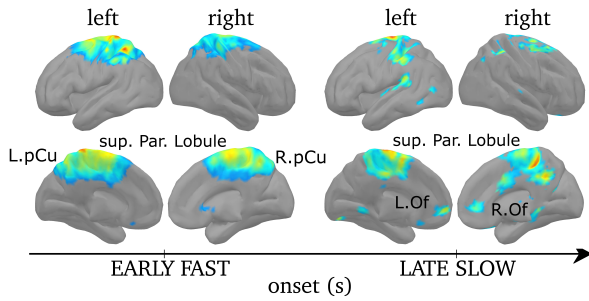


FIGURE 3 – Générateurs des synchronies des fuseaux de sommeil. Cartes E_i^* corrigées à $p < 0.05$ (Bonferroni).

régions définies arbitrairement sur le cortex du MNI : F (frontales), P (pariétales), M (mésiales et sous-corticales), T (temporales) et O (occipitales). La Fig.4 montre les deux graphes de connectivité significatifs entre ces régions.

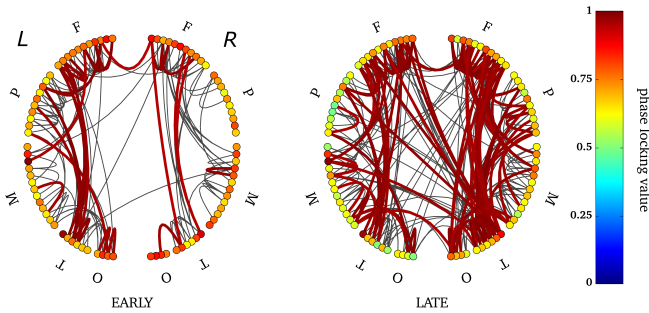


FIGURE 4 – Réseaux de connectivité associés aux événements *EARLY* et *LATE*. Tous les liens ont une PLV $\xi_{i,j}^* > 0.8$; ceux en trait gras sont significatifs (test FDR non-paramétrique, $p < 0.0001$).

Outre une synchronie interhémisphérique accrue dans la phase "tardive lente" des fuseaux, on note aussi une plus grande efficacité locale telle que mesurée par le degré de connectivité (nombre de liens significatifs entre une région et toutes les autres) illustrée dans la Fig.5. La variation relative d'efficacité

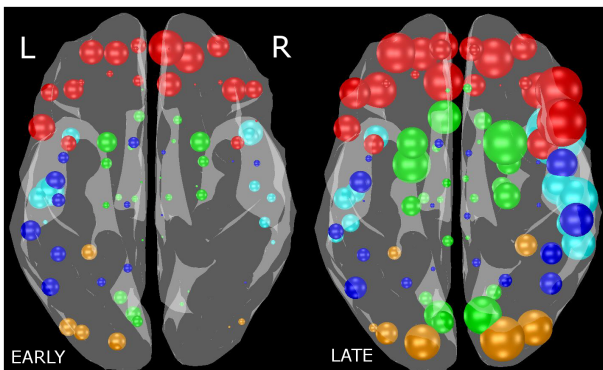


FIGURE 5 – L'efficacité locale des réseaux. La taille des sphères est proportionnelle au degré de connectivité dans chaque parcelle.

entre les deux périodes de synchronie est toujours dans une augmentation en fin de fuseau, en particulier dans les régions

pariétales et occipitales, latéralisées dans l'hémisphère droit (voir Fig.6).

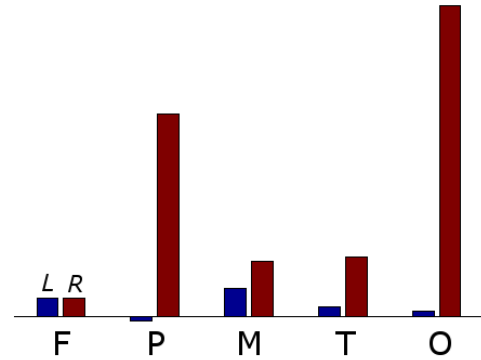


FIGURE 6 – Variations relatives d'efficacité locale dans les régions corticales à droite (R) et à gauche (L).

5 Conclusion

À partir d'épisodes synchrones identifiables pendant les fuseaux de sommeil dans une représentation temps-fréquence analytique de signaux MEG, nous avons obtenu pour la première fois une description cohérente de ces oscillations caractéristiques de la plasticité cérébrale pendant le sommeil. Cette analyse a permis de revisiter la dichotomie "fuseaux lents - fuseaux rapides" en intégrant ces deux régimes dynamiques en une seule séquence de graphes de connectivité propres à l'évolution de la fréquence au cours du fuseau de sommeil.

Références

- [1] J.M. Lilly, S.C. Olhede, *On the analytic wavelet transform*, IEEE Transactions on Information Theory, 2009.
- [2] C. Amblard, E. Lapalme, J.M. Lina, *Biomagnetic source detection by maximum Entropy on the Mean and Graphical Models*. IEEE Trans. Biomed. Eng. 51 :427-442, 2004.
- [3] J.M. Lina et al., *Wavelet-based localization of oscillatory sources from MEG data*. IEEE Trans. Biomed. Eng. 61 :2350-2364, 2012.
- [4] Y. Zerouali et al., *Localization of synchronous cortical neural sources*. IEEE Trans. Biomed. Eng. 60 :770-780, 2011.
- [5] Y. Zerouali et al., *A time-frequency analysis of cortical generators of sleep spindles from MEG-EEG recordings*. Frontiers in Brain Imaging Methods. 8 :310, 2014.
- [6] M. Schabus et al., *Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep*. PNAS 107 :3164-3169, 2007.