

Thèse de doctorat de l'Université Paris 6 – Pierre et Marie Curie

U.F.R. de Sciences de la Vie et de la Santé

Spécialité :

Neurosciences

Présentée par :

François-Benoît VIALATTE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITE PARIS 6

Sujet de la thèse :

Modélisation en bosses pour l'analyse des motifs oscillatoires reproductibles dans l'activité de populations neuronales : applications à l'apprentissage olfactif chez l'animal et à la détection précoce de la maladie d'Alzheimer

Thèse dirigée par : **Gérard Dreyfus** et **Rémi Gervais**

Soutenue le : 16 décembre 2005

JURY :

Patrick Gallinari,

Professeur, Université Pierre et Marie Curie, examinateur.

Olivier Bertrand,

Directeur de recherches, Institut national de la santé et de la recherche médicale, rapporteur.

Manuel Samuelides,

Professeur, Ecole nationale supérieure de l'aéronautique et de l'espace, rapporteur.

Rémi Gervais,

Professeur, Université Claude Bernard, directeur de thèse.

Gérard Dreyfus,

Professeur, Ecole supérieure de physique et de chimie industrielles, directeur de thèse.

Résumé :

La méthode que nous présentons ici, la «modélisation en bosses», fournit une représentation simple, parcimonieuse en nombre de paramètres, des cartes temps-fréquence obtenues par décomposition de signaux en ondelettes. Cette modélisation permet l'extraction de caractéristiques temps-fréquence, à l'aide desquelles l'analyse statistique d'enregistrements nombreux, et la détection de motifs temps-fréquence reproductibles, peuvent être effectuées. Nous appliquons cette méthode pour analyser des signaux électrophysiologiques : dans un premier temps à des signaux LFP enregistrés chez le rat libre de se mouvoir en réponse à différents odorants; puis dans un second temps à des enregistrements EEG de courte durée obtenus chez des patients dont on soupçonne qu'ils développeront la maladie d'Alzheimer. Notre approche montre qu'il est possible d'extraire, à partir de l'analyse des motifs complexes d'activités oscillatoires créées par de larges populations neuronales, des corrélats du traitement de l'information sensorielle, et la signature encore discrète d'états pathologiques.

Title:

Bump modeling for the analysis of reproducible patterns in the activity of neuronal populations: applications to olfactory learning in animals and to the early detection of Alzheimer's disease.

Abstract:

The method presented here, namely «bump modeling», provides a simple representation of time-frequency maps obtained by wavelet transformation of signals; the representation is parsimonious in terms of number of parameters. Time-frequency features can be extracted from the resulting models, which allows (i) a statistical analysis of large sets of signal recordings, and (ii) the detection of reproducible time-frequency patterns. We apply that method to the analysis of electrophysiological signals: LFP signals recorded from freely behaving rats responding to odorants, and EEG recordings of short duration, obtained from patients who are conjectured to be developing Alzheimer's disease. Our approach shows that the extraction of correlates of sensory information processing, and the early detection of pathological states, is possible from the analysis of complex oscillatory activity patterns generated by large neuronal populations.

Mots-clés :

Modélisation en bosses, reproductibilité, ondelettes, assemblées neuronales, synchronisation, oscillations.

Key words:

Bump modeling, invariance, wavelets, neuronal assembly, synchronization, oscillations.

Laboratoire où la thèse a été préparée :

Laboratoire d'Électronique, ESPCI, 10 Rue Vauquelin, 75005 Paris.

Table des matières

INTRODUCTION.....	- 6 -
CHAPITRE I.....	- 10 -
1 MECANISMES DE MEMORISATION.....	- 10 -
2 SYNCHRONISATIONS NEURONALES	- 13 -
3 SYSTEME OLFACTIF, MEMOIRE ET PERCEPTION DES ODEURS CHEZ LE RAT	- 15 -
3.1 LE SYSTEME SENSORIEL DE L'OLFACTION DU RAT	- 15 -
3.2 TRAITEMENT ET MEMORISATION DE L'INFORMATION OLFACTIVE	- 17 -
CHAPITRE II	- 20 -
1 ENREGISTREMENTS LFP ET EEG – PRINCIPES ET DIFFERENCES	- 20 -
1.1 EEG.....	- 21 -
1.2 LFP	- 23 -
1.3 BANDES DE FREQUENCES.....	- 26 -
2 POURQUOI LES ENREGISTREMENTS ONT-ILS UN CARACTERE OSCILLANT ?.....	- 26 -
3 QUEL PEUT ETRE LE ROLE FONCTIONNEL DES OSCILLATIONS ?.....	- 28 -
CHAPITRE III.....	- 32 -
1 TRAITEMENT DU SIGNAL ET REPRESENTATION DE FOURIER	- 32 -
2 REPRESENTATION TEMPS-FREQUENCE : DE FOURIER AUX ONDELETTES	- 34 -
3 LES ONDELETTES	- 34 -
4 DIFFERENT TYPES D'ONDELETTES.....	- 38 -
4.1 ONDELETTES ET DECOMPOSITIONS DISCRETES	- 38 -
4.2 LES PAQUETS D'ONDELETTES	- 43 -
4.3 PROPRIETES DES CARTES TEMPS-FREQUENCE CONTINUES	- 45 -
5 RECHERCHE DE LA MEILLEURE DECOMPOSITION.....	- 48 -
5.1 NON PERTINENCE DES TRANSFORMEES DISCRETES	- 49 -

CHAPITRE IV	- 52 -
1 CHOIX DES FONCTIONS BOSSES ET FENETRAGE DE LA CARTE	- 54 -
1.1 CHOIX DES FONCTIONS BOSSES.....	- 54 -
1.2 BORDURES.....	- 56 -
1.3 RESOLUTION ET FENETRAGE.....	- 57 -
2 PRETRAITEMENTS DE LA CARTE TEMPS-FREQUENCE	- 58 -
2.1 SEUILLAGE	- 58 -
2.2 NORMALISATION ET RECALAGE.....	- 58 -
2.3 SOUS-ECHANTILLONNAGE.....	- 60 -
3 ALGORITHME DE DECOMPOSITION EN BOSSES	- 60 -
3.1 RECHERCHE DE LA ZONE D'ENERGIE MAXIMALE.....	- 60 -
3.2 ADAPTATION D'UNE BOSSE.....	- 61 -
3.3 CRITERE D'ARRET.....	- 62 -
4 ANALYSE DES BOSSES	- 63 -
4.1 NOTION DE REPRODUCTIBILITE.....	- 63 -
4.2 ÉLAGAGE DES BOSSES	- 68 -
5 RESULTATS SUR DES SIGNAUX ARTIFICIELS	- 72 -
CHAPITRE V	- 75 -
1 TACHE DE MEMORISATION D'ODEURS DANS LE CADRE D'UNE EXPERIENCE COMPORTEMENTALE DE TYPE « GO-NO GO »	- 75 -
2 MATERIEL ET METHODES	- 77 -
2.1 IMPLANTATION DES ELECTRODES	- 77 -
2.2 ENREGISTREMENTS ET TRAITEMENT DU SIGNAL.....	- 78 -
3 RESULTATS CONNUS	- 79 -
3.1 ANALYSE DES SIGNAUX.....	- 79 -
3.2 OBSERVATIONS	- 79 -
4 RESULTATS OBTENUS PAR LA MODELISATION EN BOSSES	- 80 -
4.1 OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	- 80 -
4.2 RESULTATS : CARTES DE REPRODUCTIBILITE.....	- 81 -
4.3 RESULTATS : CLASSIFICATION DE SIGNAUX.....	- 88 -
5 DISCUSSION	- 88 -

CHAPITRE VI.....	- 91 -
1 ALZHEIMER : UNE PATHOLOGIE DE LA MEMOIRE CHEZ L'HOMME.....	- 91 -
2 ENREGISTREMENTS EEG ETUDIES	- 93 -
3 EEG ET BRUITS : LA SEPARATION DE SOURCES AVEUGLE.....	- 96 -
4 AMUSE (ALGORITHM FOR MULTIPLE UNKNOWN SIGNALS EXTRACTION).....	- 100 -
5 ORTHOGONAL FORWARD REGRESSION.....	- 102 -
6 RESULTATS.....	- 105 -
CONCLUSION.....	- 108 -
BIBLIOGRAPHIE.....	- 110 -
ANNEXES	- 119 -

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude aux professeurs Gérard Dreyfus et Rémi Gervais. Sans leur aide, je n'aurais jamais mené à bien ce travail de recherche – la portée de l'aide qu'ils m'ont tous deux apporté ne peut pas être cernée en quelques phrases. En deux mots, je dirais merci à Gérard pour votre rigueur structurante, et à Rémi pour votre enthousiasme communicatif.

Je veux aussi exprimer ma reconnaissance à ceux qui ont consacré du temps à étudier ce document : aux rapporteurs Olivier Bertrand et Manuel Samuelides – merci d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire – ainsi qu'à Patrick Gallinari pour avoir accepté d'être membre du jury. Merci encore à Olivier Bertrand pour ses conseils avisés et les réponses apportées à mes diverses questions sur les ondelettes et Elan. Merci aussi à Brigitte Quenet pour m'avoir permis de débiter ce travail de thèse.

Je remercie chaleureusement Laurence Ettwiller pour l'aide qu'elle m'a apporté dans mes recherches sur l'analyse de séquences.

Merci aussi Andrzej Cichocki pour m'avoir permis d'effectuer ce passionnant séjour au Japon, et à tous ceux qui étaient présents lors de ce stage : Wakako Honjo, Sergei Shishkin, et Luc Foubert.

Merci à toute l'équipe du Laboratoire d'Électronique – votre présence quotidienne me manquera assurément : Yacine Oussar pour nos discussions sur tout et rien, Arthur Duprat pour la « blouse-protège-bébé », Pierre Roussel pour ses plaisanteries (il en faut !), Marc Lucéa qui est resté mon « voisin » toutes ces années, Aurélie Goulon pour ses super gâteaux, et Rémi Dubois pour nos fructueux échanges de connaissances.

Merci à l'équipe NMO pour m'avoir accueilli si souvent à Lyon, chaque fois avec le même sourire encourageant : Nadine Ravel à qui j'ai pourtant régulièrement « kidnappé » son ordinateur, Anne-Marie Mouly pour avoir volé à mon secours pour trouver un gynéco en urgence, Claire Martin pour m'avoir présenté à ses rats (et surtout à leurs signaux), et Yannick

Sevelinges pour m'avoir fait découvrir un petit bar sympa dans le vieux Lyon. Merci aux autres personnes que j'ai pu côtoyer lors de mes séjours : je pense particulièrement à Nathalie Buonviso, et à Stéphane Roux.

Merci à Joëlle Haddad, ta manière d'aborder ton stage et tes questions m'ont permis d'en apprendre beaucoup plus que tu ne le soupçonnes. Courage pour ton avenir, qui sera j'en suis sûr brillant. Merci à mes amis de m'avoir fait relativiser ma situation, on a de toute façon toujours besoin des autres pour se définir soi-même.

Merci à mes parents d'avoir assumé la charge de l'organisation de mon mariage pendant que j'étais plongé dans ma thèse. Merci tout particulièrement à ma femme Monique pour son soutien inconditionnel, j'espère te rendre la pareille bientôt (il serait temps que tu commences à rédiger...). Et un gros merci chaleureux à ma fille Agathe, qui m'a donné tant d'énergie, et qui le jour de la soutenance sera probablement la plus jeune membre de l'assemblée.

Introduction

Le travail décrit dans ce mémoire a été effectué dans le cadre d'une collaboration entre le Laboratoire d'Électronique de l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris (ESPCI), et l'équipe « Neurobiologie de la mémoire olfactive » de l'Institut des Sciences Cognitives de Lyon.

L'étude des dynamiques neuronales associées aux processus cognitifs peut être abordée par l'analyse de l'activité électrique de populations neuronales enregistrée par des électrodes placées sur le scalp (électroencéphalogramme ou EEG), ou en profondeur (local field potential ou LFP) ; ces dernières fournissent une meilleure résolution spatiale sur l'origine du signal. On détecte ainsi des motifs d'activité rythmiques divisés en bandes de fréquences (rythmes alpha, bêta, gamma...), qui traduisent différents « états cérébraux » comme le niveau de vigilance et d'attention, ou certains états pathologiques comme l'épilepsie. On ignore toutefois si ce type d'activité révèle également des aspects plus fins du traitement de l'information, tels que la réponse neuronale sélective (« code neuronal ») à une stimulation sensorielle donnée.

S'il en est ainsi, on devrait pouvoir mettre en évidence que la présentation d'un stimulus sensoriel donné engendre un motif reproductible d'activité oscillatoire. C'est pourquoi nous présentons, dans ce mémoire, les analyses d'activités électriques enregistrées dans deux contextes expérimentaux différents :

enregistrements de signaux LFP chez le rat libre de se mouvoir, en réponse à différents odorants ;

enregistrements de signaux EEG de courte durée obtenus chez des patients dont on soupçonne qu'ils développeront la maladie d'Alzheimer, avec pour objectif la détection précoce de cette maladie.

Ces deux approches sont rendues possibles par une nouvelle méthode d'analyse des cartes temps-fréquence, la « modélisation en bosses », qui est au cœur de cette thèse.

La méthode que nous présentons ici, la « modélisation en bosses », fournit une représentation simple, parcimonieuse en nombre de paramètres, des cartes temps-fréquence obtenues par décomposition du signal en ondelettes. Cette modélisation permet l'extraction de caractéristiques temps-fréquence, à l'aide desquelles l'analyse statistique d'enregistrements nombreux, et la détection de motifs temps-fréquence reproductibles, peuvent être effectuées.

Cette méthode constitue une adaptation, et une généralisation, d'une approche qui avait été développée au laboratoire pour l'analyse de signaux électro-cardiographiques.

Les deux premiers chapitres de ce mémoire décrivent le contexte, la problématique et les motivations des deux situations expérimentales abordées : les signaux de LFP chez le rat engagé dans une expérience Go/NoGo d'apprentissage olfactif ; et les signaux EEG chez les patients présentant des problèmes cognitifs légers pouvant constituer des signes précurseurs de la maladie d'Alzheimer.

Les deux chapitres suivants présentent les outils d'analyse mis en œuvre dans ce travail. Le chapitre III décrit la transformée en ondelettes qui permet la création de cartes temps-fréquence. Le chapitre IV est consacré à la modélisation en bosses, qui constitue l'apport méthodologique essentiel de notre travail : nous montrons qu'elle permet d'obtenir une représentation parcimonieuse des cartes temps-fréquence, ce qui rend possible l'analyse statistique de centaines de signaux. Nous validons cette méthode sur des signaux synthétiques.

Le chapitre V décrit l'application de notre méthode à l'analyse statistique de plusieurs centaines de réponses aux odeurs obtenues dans le bulbe olfactif du rat (signaux LFP). Nous montrons, d'une part, que chacun des quatre odorants utilisés engendrent des motifs d'activité oscillatoire reproductibles, et, d'autre part, que la reproductibilité de ces motifs dépend fortement des stimuli utilisés. Nous montrons la pertinence des motifs extraits de cette analyse en concevant un classifieur qui, à partir de ces motifs, discrimine automatiquement les signaux enregistrés chez des rats « débutants » (qui n'ont pas été soumis à un apprentissage de la tâche de reconnaissance olfactive) des signaux enregistrés chez des rats « experts ». Ces motifs d'activité, principalement observés dans la bande beta (15-35 Hz), pourraient refléter le recrutement successif d'assemblées neuronales associées à la représentation du stimulus.

Enfin, le chapitre VI présente les premiers résultats d'une étude effectuée en collaboration avec le laboratoire LABSP du Riken Brain Science Institute (Wako, Japon). Nous montrons que notre méthode permet une détection précoce de la maladie (18 à 24 mois avant le diagnostic de la pathologie) avec une précision largement améliorée par rapport aux prédictions effectuées par d'autres méthodes sur la même base de données.

Chapitre I

Mémoire et signaux électrophysiologiques

J.-L. Ermine (1996) distingue connaissance et information: selon lui, on peut définir la connaissance comme étant une information placée dans un contexte et munie d'une sémantique. De ce point de vue, étudier l'information seule ne permet pas de comprendre comment le cerveau gère ses connaissances.

En conséquence, plutôt que de chercher à étudier le comportement de cellules isolées, on devrait chercher comment des systèmes, fondés sur des assemblées de cellules, coopèrent à l'émergence d'une information ayant une portée cognitive, c'est-à-dire qui a un sens pour le sujet étudié (homme ou animal¹).

Pour ce faire, on s'intéresse, dans ce chapitre, aux mécanismes de mémorisation, particulièrement du point de vue de la mémorisation en assemblées de neurones ; on abordera ensuite la perception sensorielle des odeurs chez le rat, préalable nécessaire pour comprendre l'expérience Go-NoGo qui sera décrite au chapitre V.

1 Mécanismes de mémorisation

Il conviendrait tout d'abord de parler *des* mémoires plutôt que de *la* mémoire. En effet, la notion de systèmes mémoriels multiples est globalement acceptée à l'heure actuelle (Squire 2004). Dès le milieu du 20^{ème} siècle, la distinction entre deux types de mémoire s'est opérée :

- La mémoire déclarative : représentationnelle, elle correspond à la capacité à détecter et coder ce qui est unique dans chaque événement ; chez l'homme, elle peut s'exprimer au travers du langage ;
- La mémoire non déclarative : la capacité à extraire les informations communes à une série d'événements. Elle correspond globalement au savoir-faire.

¹ Certains auteurs considèrent que l'animal n'a pas de capacités cognitives ; nous n'entrerons pas dans ce débat.

Cependant, depuis le début des années 1980, la dichotomie en mémoires déclaratives et non déclaratives a commencé à apparaître insuffisante. En plaçant la taxonomie de la mémoire sous le point de vue des structures biologiques sous-jacentes, on a pu, dans les années 1990, élaborer une classification de la mémoire plus réaliste. Cette taxonomie (Figure 1) révèle la diversité de ce que le terme « mémoire » représente. On doit ajouter à cette représentation que d'autres structures jouent un rôle fondamental dans la formation des souvenirs : on reconnaît par exemple l'importance de l'hippocampe pour la consolidation (Wittenberg & Tsien 2002) et de l'amygdale pour la modulation de l'efficacité de la mémorisation (McGaugh 2002).

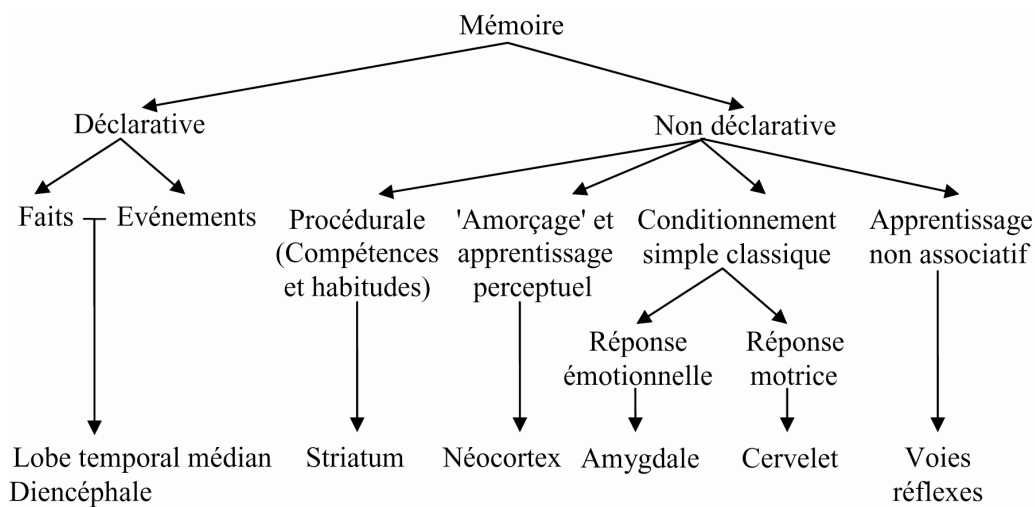


Figure 1 : organisation des différentes mémoires chez l'homme, en fonction des structures cérébrales (adapté de Squire 2004).

Pour pouvoir étudier la mémoire, il convient de se pencher sur les mécanismes fondamentaux qui sont communs à toutes ces structures. En 1949 (dans son opus *The organization of behaviour*), Donald O. Hebb développe ses célèbres postulats sur les fondements neurophysiologiques de la mémoire. Nous retenons ici deux hypothèses fondamentales de Hebb :

La « règle de Hebb » : l'activation concurrente de la cellule pré-synaptique A et de la cellule post synaptique B conduit à un renforcement de tous les liens synaptiques entre les deux cellules.

Cette règle est devenue classique en neurosciences ; elle a permis la formulation des modèles modernes de mémorisation (voir Cooper 2005 pour revue). En 1900, Müller et Pizecker proposaient l'hypothèse de persévération-consolidation de la mémoire. L'apprentissage, selon cette hypothèse, n'induirait pas instantanément la formation de mémoire permanente : la mémoire a besoin de temps pour être fixée (on retiendra plutôt le terme de consolidation). Les observations expérimentales corroborant ces deux hypothèses (McGaugh 2000), les concepts de « mémoire à long terme » et « mémoire à court terme » (Figure 2) ont ainsi pu être formulés.

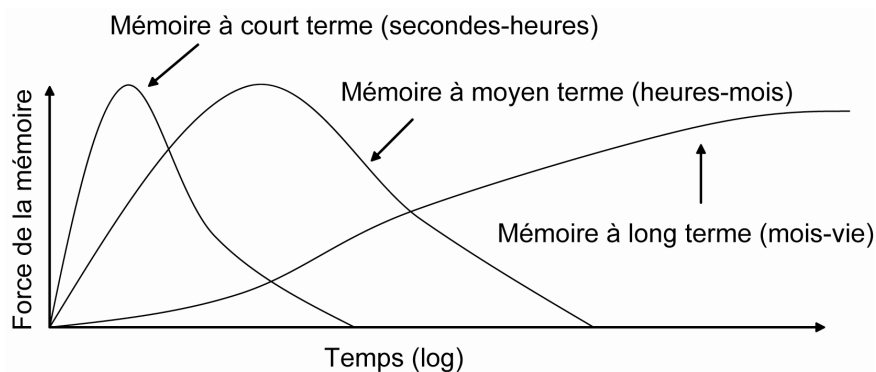


Figure 2 : Prééminence des différentes mémoires (court, moyen et long terme), selon la durée pendant laquelle le souvenir sera conservé (adapté de McGaugh 2000).

Les « assemblées neuronales » : Hebb appelait les arrangements irréguliers de cellules, regroupées par les conséquences de la plasticité synaptique, des assemblées de neurones : des «sortes de réseaux irréguliers tridimensionnels [...] infiniment plus complexes que quoi qui puisse être représenté dans un diagramme». Les assemblées de neurones sont distribuées, et ces assemblées peuvent interagir de manière associative pour former ce que Hebb nomme «séquence de phase». Ces interactions constituaient, selon lui, la base neuronale des processus des représentations mentales.

Selon cette théorie, les tâches cognitives – notamment les tâches de mémorisation d’odeurs chez le rat qui nous intéressent (ainsi que le fonctionnement général de la mémoire)– feraient donc intervenir des réseaux distribués d’assemblées neuronales : pour J.M. Fuster par exemple, il est futile d’essayer de localiser un souvenir puisque «presque toutes les régions du cerveau stockent de la mémoire d’un type ou d’un autre» (Fuster 1997).

2 Synchronisations neuronales

Ce que Hebb nomme séquence de phase pose un problème: comment, dans le cadre de processus cognitifs rapides, conduisant à des représentations mentales unifiées, les assemblées de neurones de nature distribuées peuvent-elles être «rassemblées»²? Puisque ce processus est rapide et distribué, le cerveau doit pouvoir utiliser une méthode de codage appropriée, à la fois suffisamment souple pour s'adapter à la complexité des représentations dont il aura besoin, et adapté aux limites de rapidité du système nerveux (la transmission des influx nerveux n'est pas instantanée).

En 1988-1989, on a observé, dans le cortex visuel du chat (aires A17 et A18), que des populations locales de neurones réagissent à des stimuli par des oscillations synchronisées spécifiques (Eckhorn 1988, Gray et Singer 1989). Les neurones du cortex visuel primaire qui ont la même sélectivité à l'orientation déchargent de façon synchrone et périodique lorsque le stimulus active chacun des champs récepteurs des cellules enregistrées. Ces observations permettent de soutenir la théorie d'une organisation spatio-temporelle du codage neuronal: des assemblées distribuées spatialement véhiculent l'information, et la représentation mentale émergerait de leur synchronisation temporelle.

En admettant cette théorie, on possède alors un outil pour expliquer l'organisation de l'information dans les assemblées neuronales: la synchronisation permet de «rassembler» les neurones, donc d'apporter une solution au problème du binding; elle permet également d'étudier les processus cognitifs complexes, voire peut-être un jour la conscience (Lutz et al 2002).

Ces observations de synchronisations ont été confirmées, depuis les très petites échelles spatiales (moins de 2 mm), et ce jusqu'à de plus grandes distances (plus de 1cm). Les enregistrements auxquels nous nous intéresserons concernent les signaux LFP principalement, ainsi que les signaux EEG: ces enregistrements rendent compte d'activités de populations de neurones (pour plus de détails, voir le chapitre II). Dans ces deux cas, on peut observer des activités de synchronisations locales ou à longue distance (Figure 3), selon que l'on étudie une ou plusieurs électrodes (Varela 2002).

² Il s'agit du problème dit du «binding».

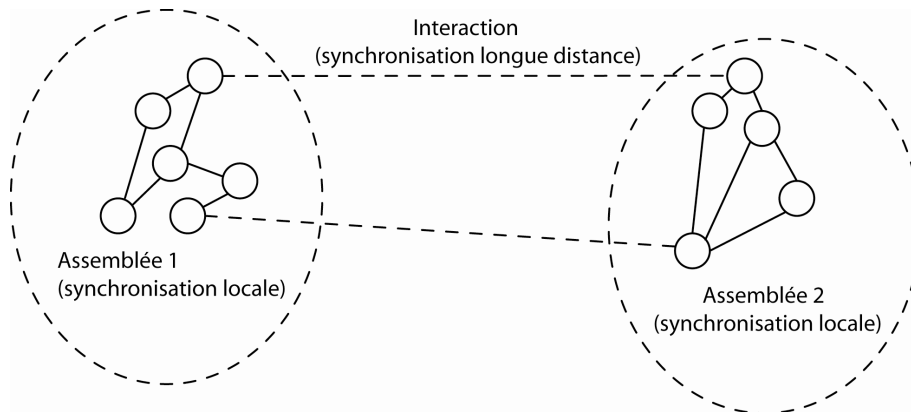


Figure 3 : Représentation des synchronisations à longue et courte distance. Deux assemblées, localisées dans deux aires distinctes du cerveau, entretiennent une relation transitoire en synchronisant leurs activités (Varela 2002).

La synchronisation répétée d'une assemblée de neurones favorise alors le renforcement des liens synaptiques, donc la formation de mémoires organisées en assemblées (Figure 4).

Pour résumer, on admettra par la suite comme hypothèses de travail que les systèmes complexes de mémorisation utilisés par le cerveau reposent sur la notion d'assemblées neuronales (conséquences d'un mécanisme de consolidation de type Hebbien), dont les informations sont intégrées par des activités neuronales synchronisées.

Les enregistrements LFP ou EEG (avec une préférence, comme on le verra au chapitre II, pour le LFP), devraient permettre d'observer ces synchronisations. Cependant, il reste à établir comment, depuis les enregistrements de populations, on peut observer des synchronisations locales : la notion d'*oscillations*, qui sera développée dans le chapitre II, permettra de répondre à cette question.

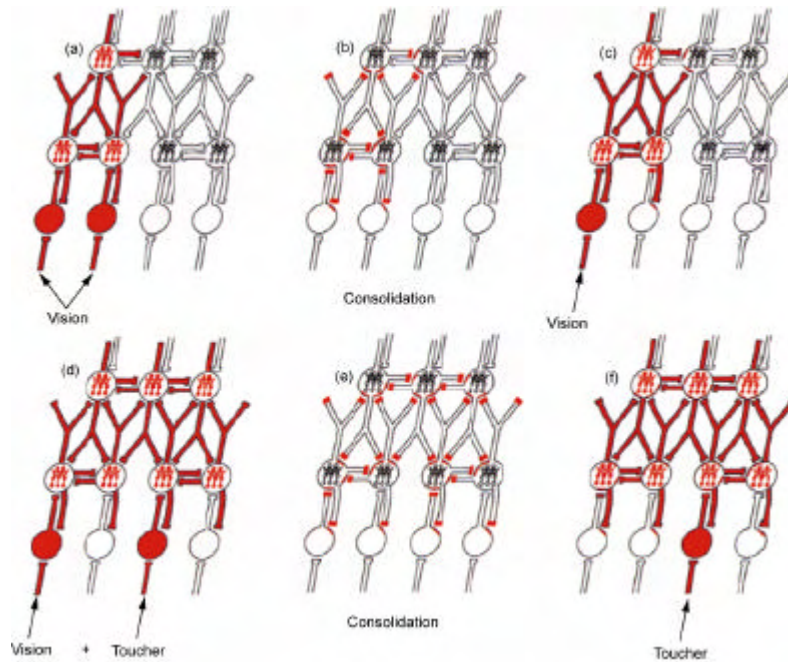


Figure 4 : Organisation de la mémoire en assemblées de neurones (d'après Fuster 1997) à partir des stimuli sensoriels. Les cercles représentent des groupes de neurones codant les stimuli sensoriels. (a) Deux stimuli visuels activent simultanément un réseau. (b) renforcement synaptique de l'assemblée stimulée, les zones en rouge représentent les synapses renforcées. (c) Un stimulus visuel active les réseaux correspondant aux deux stimuli, qui sont désormais associés. (d) Stimuli combinés visuel et tactile, activant simultanément un réseau de neurones. (e) Renforcement synaptique de l'assemblée. (f) Un stimulus tactile active toute l'assemblée, les neurones étant désormais associés.

3 Système olfactif, mémoire et perception des odeurs chez le rat

Puisque l'on s'intéresse à la mémoire des odeurs, on va devoir étudier la perception des odeurs : « les souvenirs semblent être stockés dans le même réseau distribué de structures cérébrales que celui qui est mis en œuvre dans la perception initiale et dans le traitement de ce qui va être mémorisé » (Squire & Kandel 2002, p 90). Nous résumerons dans un premier temps les principales caractéristiques de l'organisation anatomique du système olfactif des mammifères, puis les principes connus à ce jour de la représentation neuronale des odeurs.

3.1 Le système sensoriel de l'olfaction du rat

Le système olfactif analyse les odeurs en traitant des molécules appelées odorants (voir pour revue Lledo et al. 2005, Purves et al. 2004). Ces odorants peuvent être orientés :

- vers le système olfactif accessoire via l'organe voméronasal; ce système est impliqué préférentiellement dans le traitement des odeurs liées à des comportements stéréotypés, plus particulièrement le comportement sexuel;
- vers le système olfactif principal; ce système est impliqué dans des tâches plus complexes, liées à l'apprentissage et à l'intégration d'informations d'autres modalités sensorielles.

La séparation stricte de ces deux voies fait actuellement l'objet d'un débat, car certaines observations suggèrent l'existence d'interactions mutuelles entre ces deux systèmes (par exemple Kondo et al. 2005).

Nous nous intéresserons par la suite uniquement au système olfactif principal, comprenant l'épithélium olfactif, le bulbe olfactif principal (nous l'appellerons bulbe olfactif par commodité), et les cortex piriforme et entorhinal latéral. Les odorants entrent en contact avec les neurorécepteurs situés dans la cavité nasale, dans la muqueuse olfactive (épithélium olfactif). Les axones de ces neurorécepteurs traversent l'os qui sépare la cavité nasale et le cerveau pour rejoindre le bulbe olfactif.

Les neurorécepteurs possèdent des cils qui réagissent aux contacts entre les odorants et des protéines réceptrices en déclenchant un signal électrique. Il y a plusieurs types de protéines réceptrices, donc plusieurs types de récepteurs ; les axones des neurorécepteurs d'un même type sont regroupés dans un même noyau appelé glomérule au sein du bulbe olfactif (Figure 5). Les cellules mitrales, connectées à ces glomérules, acheminent l'information jusqu'aux cortex piriforme et entorhinal via le tractus olfactif latéral. Le nombre relatif de neurones à chacun de ces niveaux détermine un système de convergence-divergence. En effet, il y a d'abord forte convergence de l'étage des neurorécepteurs vers les cellules relais du bulbe olfactif, car ces dernières sont environ 1000 fois moins nombreuses que les neurorécepteurs. En revanche, les cellules relais du bulbe olfactif se projettent sur un nombre beaucoup plus élevé de cellules pyramidales du cortex piriforme et entorhinal, tous les deux très étendus. On peut donc penser que la représentation neuronale de l'odeur sera particulièrement « contrastée » au niveau du bulbe avant d'être acheminée vers les autres territoires corticaux.

Au sein du bulbe olfactif, les neurones relais établissent des connexions dendro-dendritiques réciproques avec deux catégories d'interneurones : les périglomérulaires et les granulaires. Ces interactions nombreuses avec ces interneurones inhibiteurs devraient donc logiquement

jouer un rôle important dans la construction de la représentation neuronale du stimulus, tant dans sa dimension spatiale que temporelle.

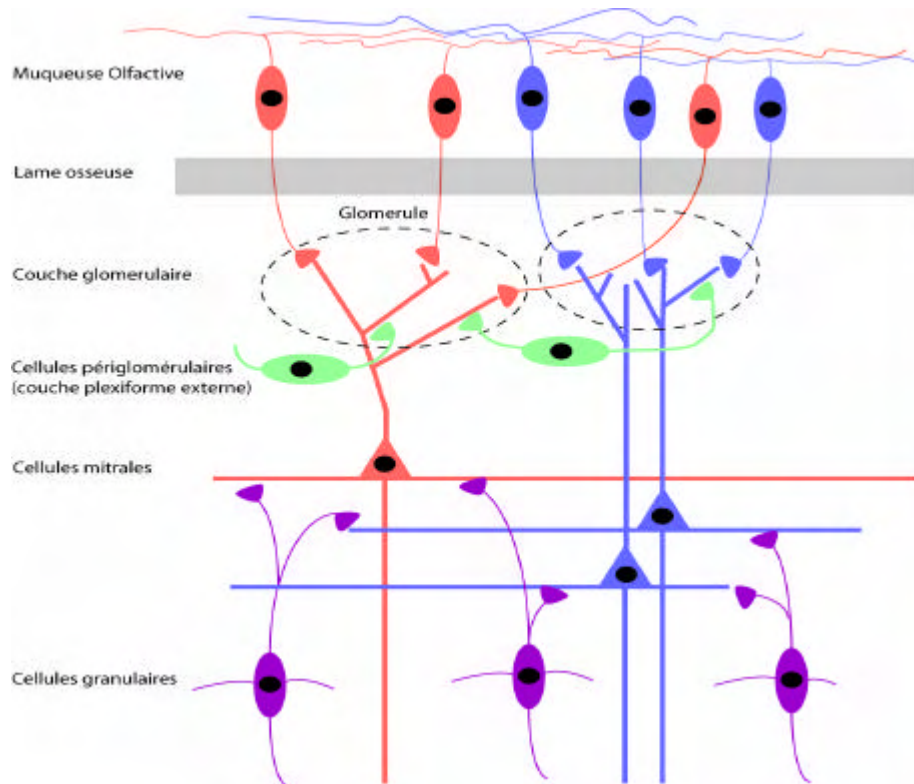


Figure 5 : Epithélium et bulbe olfactif (adapté de Mori et al 1999). Dans la muqueuse olfactive, les neurones récepteurs effectuent la transduction de molécules odorantes. Les axones des neurorécepteurs de même type sont regroupés en *glomérules* dans le bulbe olfactif, eux-mêmes connectés aux cellules mitrales qui projettent vers le cortex olfactif via le tractus olfactif latéral. Au sein du bulbe olfactif, les longues dendrites latérales des cellules mitrales permettent des interactions denses et réciproques avec les cellules granulaires inhibitrices.

3.2 Traitement et mémorisation de l'information olfactive

Au-delà du bulbe olfactif, l'information olfactive est traitée dans plusieurs aires corticales (Figure 6). Elle atteint tout d'abord le cortex piriforme, d'où elle chemine vers le cortex orbitofrontal, soit par une voie directe, soit par une voie indirecte via le thalamus. Le cortex entorhinal, qui reçoit aussi des projections en provenance du bulbe, est en continuité avec le cortex piriforme, et permet une voie d'entrée dans l'hippocampe. Les cellules mitrales atteignent également plusieurs parties de l'amygdale ainsi que l'hypothalamus.

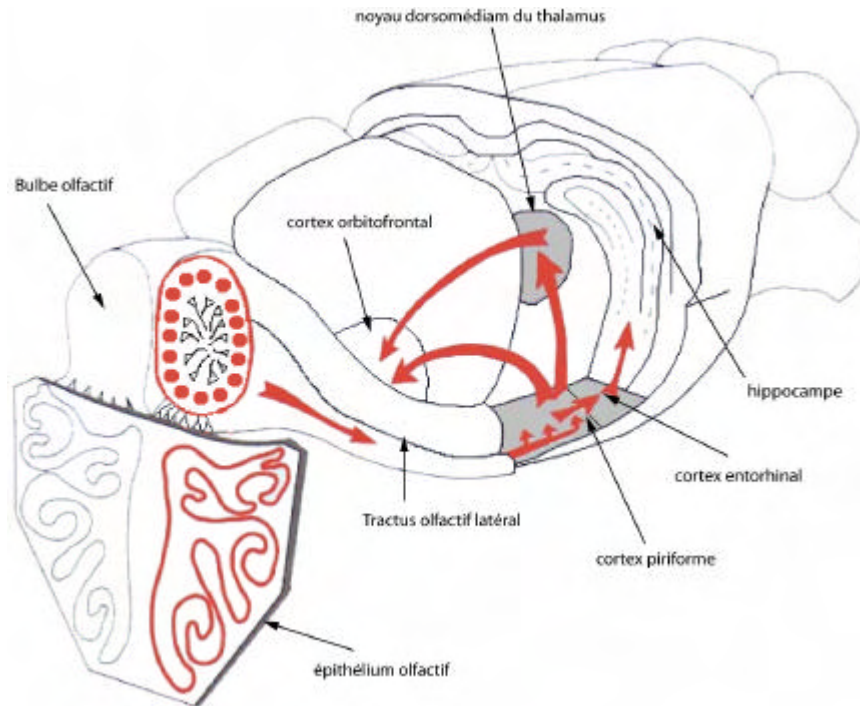


Figure 6 : structures principales du système olfactif du rat (d'après Holley 1999), avec les voies de circulation de l'information olfactive les plus importantes (les voies vers l'amygdale et l'hypothalamus ne sont pas représentées).

Si l'anatomie fonctionnelle du cortex piriforme a été bien définie, peu de données sont disponibles quant au rôle de cette structure dans le traitement des informations sensorielles. Le cortex piriforme peut être divisé en deux parties : le cortex piriforme antérieur et le cortex piriforme postérieur, séparées par l'artère piriforme, qui ont des rôles fonctionnels différents (Litaudon et al 1997).

Dans tous les systèmes sensoriels, les messages nerveux engendrés à la périphérie atteignent des aires spécialisées du néocortex cérébral appelées aires de projection corticale, après un relais dans un noyau du thalamus. Dans le cas du système olfactif, la projection sur le cortex orbitofrontal est cependant originale, puisque les afférences du bulbe olfactif :

- peuvent atteindre le néocortex sans passer par le thalamus,
- n'atteignent pas le thalamus directement, mais passent d'abord par le cortex olfactif.

Le bulbe olfactif, le cortex piriforme et le cortex entorhinal établissent un réseau de connexions réciproques. Par exemple, le cortex piriforme se projette également sur le bulbe olfactif. On peut donc supposer qu'une interaction a lieu entre ces trois structures, qui pourrait favoriser la synchronisation (dont l'importance a déjà été soulignée en 2) de leurs activités respectives (Chabaud 2000).

Chapitre II

Oscillations et représentations mentales

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, nous nous intéressons aux activités neuronales synchronisées, que nous voulons étudier en employant des enregistrements de populations de neurones. Dans ce chapitre, nous expliquons tout d'abord les principes des enregistrements LFP et EEG, avant d'exposer une théorie établissant un lien entre les synchronisations d'assemblées de neurones et les oscillations observées dans ces enregistrements. Nous formulerons pour finir une hypothèse permettant de comprendre le rôle fonctionnel de ces oscillations.

1 Enregistrements LFP et EEG – principes et différences

Au repos, les ions potassium (K^+) sont plus concentrés à l'intérieur de la membrane du neurone, alors que les ions sodium (Na^+) sont plus concentrés à l'extérieur. Les neurones échangent des influx nerveux véhiculés par la «dépolarisation» de leur membrane (Figure 7) : lors d'une stimulation de la membrane, les ions sodium traversent celle-ci à l'emplacement de la stimulation, puis cette réaction se propage le long de la membrane ce qui crée le potentiel d'action³ du neurone.

Ces échanges d'ions chargés électriquement produisent un courant électrique qui peut être capté si une électrode est placée à l'extérieur du neurone. Si plusieurs neurones sont dans le voisinage de l'électrode, l'électrode enregistre l'ensemble des activités de ces neurones. Nous allons maintenant présenter deux types d'enregistrements extracellulaires : l'électroencéphalogramme (EEG) et le potentiel de champ local (Local Field Potential, ou LFP).

³ Le potentiel d'action (en anglais *spike*) est la décharge électrique enregistrée lors de la dépolarisation du neurone.

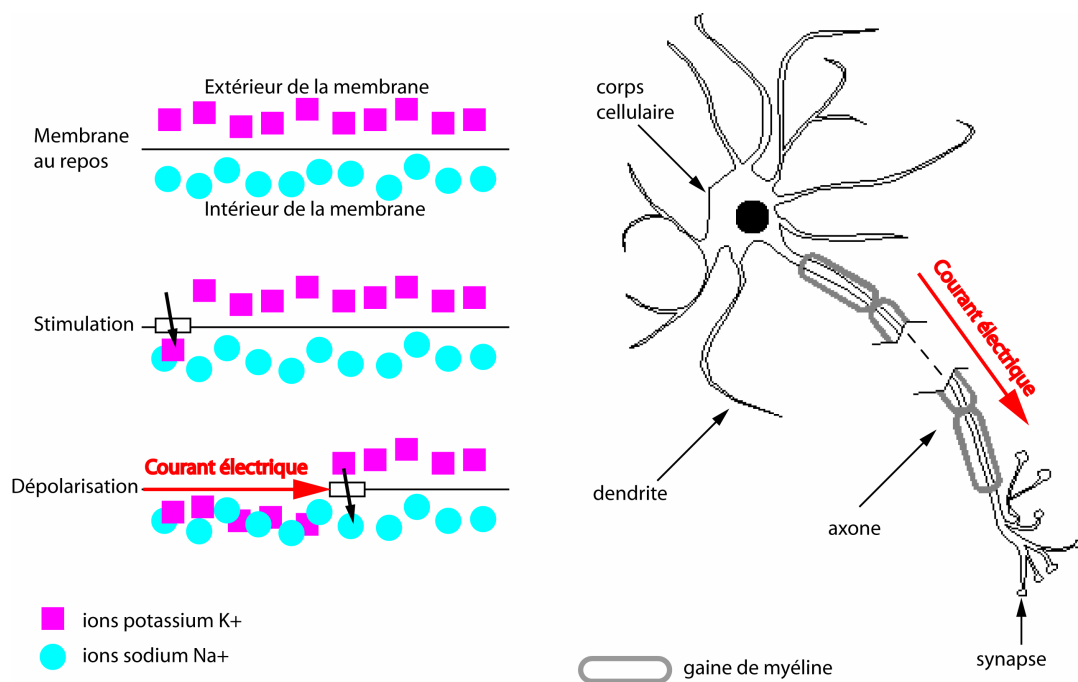


Figure 7 : Activité électrique du neurone. À gauche, mécanisme de la dépolarisation ; à droite propagation du courant électrique (ou potentiel d'action) dans le neurone. Lorsqu'un stimulus (par exemple par l'arrivée d'un neurotransmetteur) provoque l'apport d'ions sodium dans la membrane, une activité électrique se propage le long de l'axone. Les gaines isolantes de myéline permettent d'accélérer la circulation de la dépolarisation – seuls les nœuds entre ces parties isolées (les nœuds de Ranvier) se dépolarisent. Après la phase de dépolarisation, suit une phase de repolarisation de la membrane (les ions potassium sortent de la membrane). Enfin, les ions retournent à leurs positions de départ : l'action des « pompes à sodium/potassium » replace les ions potassium à l'extérieur et les ions sodium à l'intérieur de la membrane.

1.1 EEG

L'EEG (voir Figure 8 pour un exemple de signal) a été mis au point dans les années 1910 à 1930 par un chercheur russe (V.V. Pravdich-Neminsky 1913), puis par un psychiatre allemand (H. Berger 1929, qui décrit pour la première fois les rythmes des signaux EEG chez l'homme). Le principe de l'EEG est de recueillir des signaux électriques en surface, au niveau du scalp, par des électrodes de taille importante (diamètre de l'ordre du centimètre). Ces signaux doivent donc traverser une grande épaisseur d'os et de tissus divers. La tension engendrée par les cellules cérébrales et enregistrée par l'EEG est extrêmement faible: le

crâne est un très mauvais conducteur d'électricité, ce qui rend difficile la transmission des signaux électriques vers le cuir chevelu.

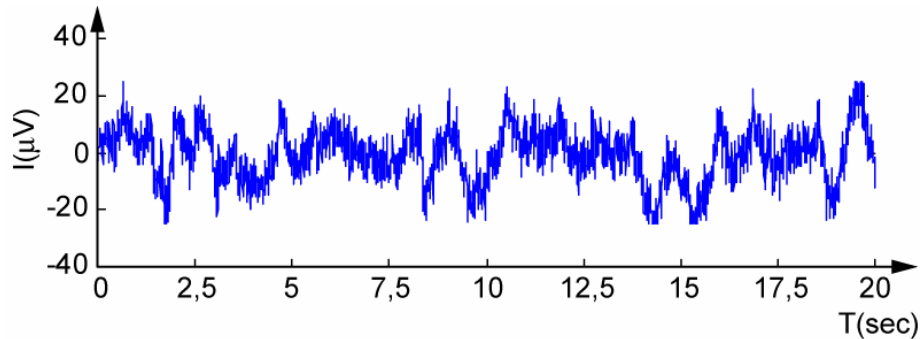


Figure 8 : exemple d'enregistrement EEG (ici chez l'homme, échantillonné à 200 Hz).

L'alignement des cellules est la condition pour que leur activité puisse être enregistrée : les cellules qui ne sont pas alignées annulent mutuellement leurs signaux. Par exemple, les cellules pyramidales du cortex sont organisées de façon verticale (en colonnes parallèles) : leurs potentiels peuvent donc se sommer (Figure 9). Les cellules de l'amygdale, par contre, sont mal alignées les unes par rapport aux autres. De plus, les électrodes de surface captent principalement les courants perpendiculaires au scalp. Les replis du néocortex dans de nombreuses directions ne produisent donc pas tous des courants détectables en surface. L'activité EEG correspond donc essentiellement à l'activité post synaptique des cellules pyramidales corticales alignées perpendiculairement au scalp, avec une résolution spatiale de l'ordre du centimètre.

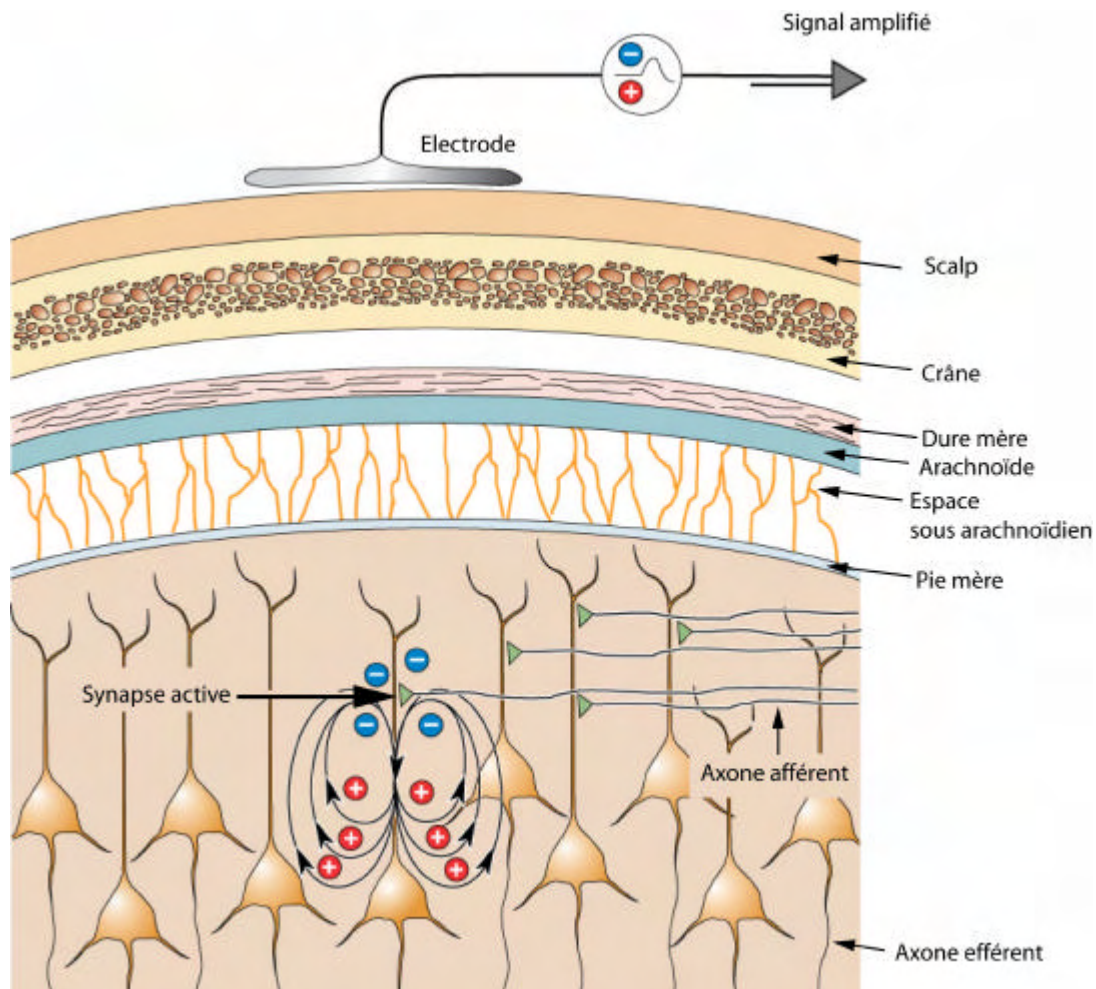


Figure 9 : Enregistrement EEG. L'activité électrique des neurones est enregistrée par une électrode placée sur le scalp. Si les neurones sont orientés parallèlement, comme c'est le cas pour les cellules pyramidales du cortex représentées ici (en colonnes verticales parallèles), les courants de la population de neurones peuvent se sommer ; sinon les cellules annulent mutuellement leurs signaux. (d'après Bear et al. 2005).

1.2 LFP

On peut effectuer des enregistrements invasifs pour s'affranchir des limites de l'EEG : une microélectrode d'impédance suffisamment faible⁴, extracellulaire, implantée suffisamment loin des sources de potentiels d'action, enregistre un signal dit « multi unitaire » : ces enregistrements rendent compte de l'activité de plusieurs centaines de neurones. En

⁴ De l'ordre de 1 M .

appliquant au signal un filtre passe-bas laissant passer les fréquences inférieures à 300-400 Hz, on obtient le signal LFP ; en appliquant un filtre passe haut laissant passer les fréquences supérieures à 300-400 Hz, le signal obtenu reflète les potentiels d'action issus de plusieurs cellules (multiple unit spiking activity, MUA). Le signal LFP, qui nous intéresse particulièrement, présente un caractère périodique (voir l'exemple Figure 10).

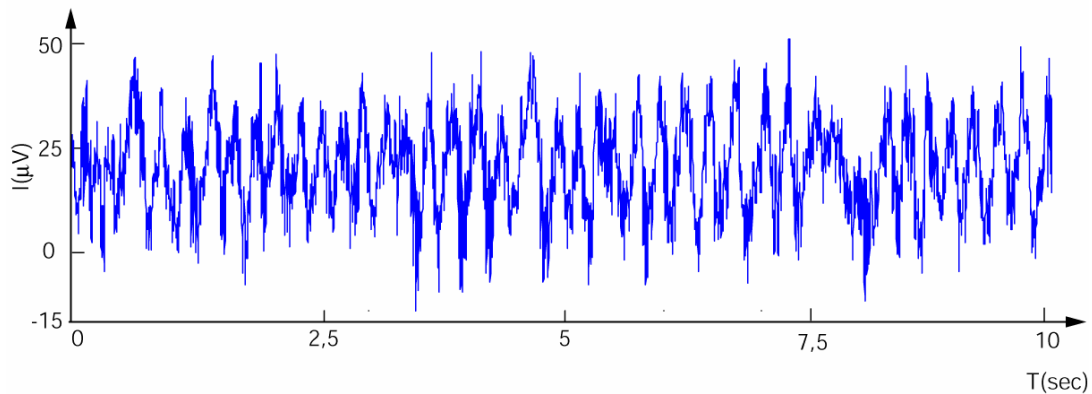


Figure 10 : exemple de signal LFP (ici dans le bulbe olfactif du rat, échantillonné à 2Khz, avec un filtrage passe-bas à 300 Hz).

La question s'est longtemps posée de savoir si le LFP était représentatif des activités d'entrée (afférences) ou de sortie (efférences) des populations de neurones. Si l'axone d'un neurone placé près de l'électrode possède une extension lointaine (dans une autre aire), l'électrode ne peut pas enregistrer un potentiel d'action en sortie de ce neurone. Par contre, l'activité d'un neurone stimulé par un axone afférent provenant d'une aire lointaine peut, elle, être enregistrée. Pour cette raison, on suppose généralement que les activités LFPs refléteraient pour beaucoup l'activité synaptique des afférences excitatrices et inhibitrices des neurones enregistrés. L'origine biologique de ce signal est complexe: il résulterait de la combinaison des potentiels synaptiques, des repolarisations⁵ du soma⁶ et de dendrites, et des activités oscillatoires de membranes des neurones. En résumé, les courants enregistrés reflètent au sein de la zone d'enregistrement :

- les activités électriques engendrées par les cellules excitatrices (neurones relais) et inhibitrices (interneurones Gabaergiques) locales,

⁵ Aussi appelée Spike afterpotential.

⁶ Soma : corps cellulaire du neurone (Figure 7).

- l'activité synaptique afférente appartenant au champ dendritique du neurone,
- les potentiels d'action produits par le neurone, appartenant au corps cellulaire.

Le champ mesuré⁷ (voir Figure 11) est une combinaison non linéaire de ces énergies électriques, dépendant de la topologie de la zone enregistrée.

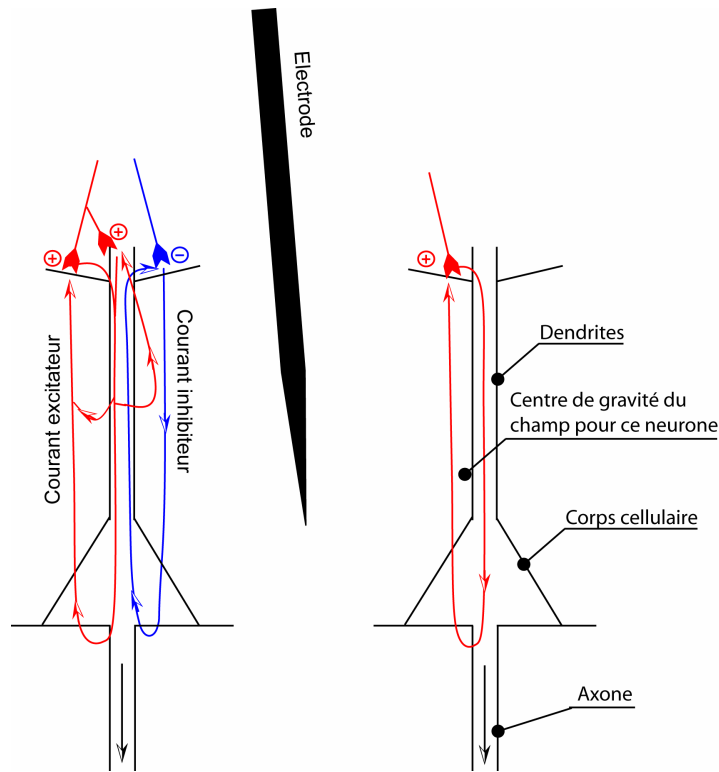


Figure 11 : Circulation du potentiel de champ local. Les activités électriques (excitatrices ou inhibitrices, circulant en sens inverse) engendrent des courants électriques qui circulent en boucles fermées dans et autour du neurone. Le signal mesuré est la combinaison des activités de milliers de neurones, en fonction de la position et de l'orientation des cellules. (d'après Freeman 1991).

Les neurones placés plus loin de l'électrode sont généralement moins bien représentés dans le signal que les neurones plus proches – à l'exception de neurones pour lesquels l'électrode serait placée au centre de gravité du champ électrique (Freeman 63), pour lesquels le courant

⁷ Signalons que Logothetis a récemment établi (Logothetis 2003) que l'activité IRM fonctionnelle (effet BOLD) pouvait être prédite à partir des enregistrements de LFP, mais pas à partir des enregistrements EEG ou MUA

mesuré est nul. Enfin, les activités enregistrées dépendent aussi de l'orientation des neurones. Le signal LFP a une résolution spatiale de l'ordre du millimètre.

1.3 Bandes de fréquences

L'activité rythmique EEG et LFP est usuellement subdivisée en bandes de fréquences : delta (la plus basse), thêta, alpha, beta et gamma (la plus haute). Cette classification était originellement fondée sur la corrélation d'enregistrements EEG de chacune de ces bandes avec un état comportemental distinct. Il n'existe cependant pas actuellement de consensus au sujet des limites précises données à ces bandes ; nous avons utilisé, pour le présent travail, les intervalles indiqués dans le Tableau 1.

Bandes de fréquence	Pour les signaux LFP (chez le rat)	Pour les signaux EEG (chez l'homme)
delta	inutilisée	Inutilisée
thêta	inutilisée	3.5 à 7.5 Hz
alpha	inutilisée	7.5 à 12.5 Hz
beta	15 à 35 Hz	12.5 à 25 Hz
gamma	35 à 90 Hz	Inutilisée

Tableau 1 : bandes de fréquences utilisées. Nous avons utilisé deux systèmes de bandes différents pour que ces choix de bandes de fréquences soient en conformité avec les travaux effectués par d'autres auteurs (LFP voir chapitres IV et V ; EEG voir chapitre VI).

2 Pourquoi les enregistrements ont-ils un caractère oscillant ?

Une oscillation est un rythme (ou fluctuation assez régulière) dans une mesure d'activité (Bullock et al. 1994). On peut distinguer les activités rythmiques de fond et celles induites – qui elles-mêmes peuvent être évoquées ou non. Les activités dites de fond sont les activités que l'expérimentateur n'a pas provoquées (résultant de l'activité normale du cerveau). Les activités induites correspondent à des activités provoquées par un événement ; elles sont dites « évoquées » si elles se rattachent à un événement repérable dans le temps, de façon plus ou moins stricte selon les auteurs (elles ont un lien temporel, ou time-locking).

Dans les années 1970, W.J. Freeman effectue les premières études des dynamiques de populations neuronales. Les mécanismes de synchronisation de populations restent encore, dans une large mesure, inexpliqués ; deux explications principales ont été proposées :

- Des connexions réciproques de cellules excitatrices et de cellules inhibitrices⁸. Pour Freeman par exemple, quand des assemblées de neurones excitateurs et inhibiteurs mutuellement couplés ont été sensibilisées à une entrée donnée, un stimulus, même léger, peut déclencher une activité périodique qui se traduit par une oscillation du signal électro-physiologique enregistré (Figure 12).

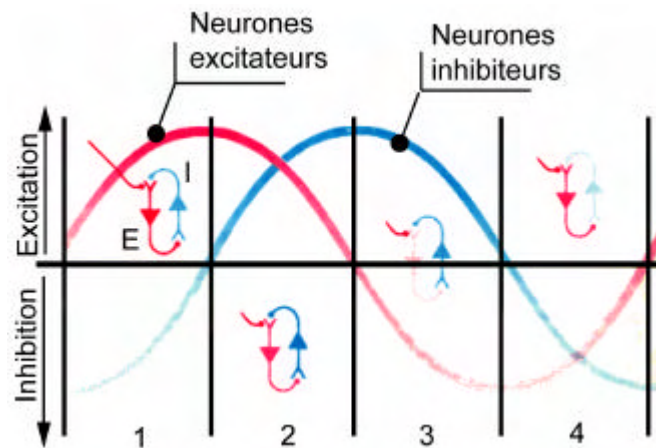


Figure 12 : Origine neuronale des oscillations (d'après Freeman 1991), par interaction de cellules excitatrices et de cellules inhibitrices : (1) les neurones excitateurs sont excités ou cessent d'être inhibés, (2) les neurones excitateurs excitent les neurones inhibiteurs, (3) les neurones inhibiteurs inhibent les neurones excitateurs, et sont donc de moins en moins activés, (4) les neurones inhibiteurs cessent leur activité, donc le cycle recommence.

- L'existence de «cellules *pacemaker*»⁹. Lorsqu'elles sont soumises à un stimulus approprié, ces cellules présentent spontanément des oscillations rythmiques de membrane (par exemple Figure 13). En outre, on a pu observer que la stimulation électrique du noyau réticulaire du thalamus induit une augmentation des oscillations

⁸ Particulièrement celles impliquant les cellules Gabaergiques dans l'hippocampe et le bulbe olfactif.

⁹ Particulièrement dans les noyaux intralaminaires du thalamus et dans la couche supragranulaire du cortex (Chattering cell).

gamma dans les cortex auditif et somatosensoriel¹⁰ (MacDonald et al. 1998).

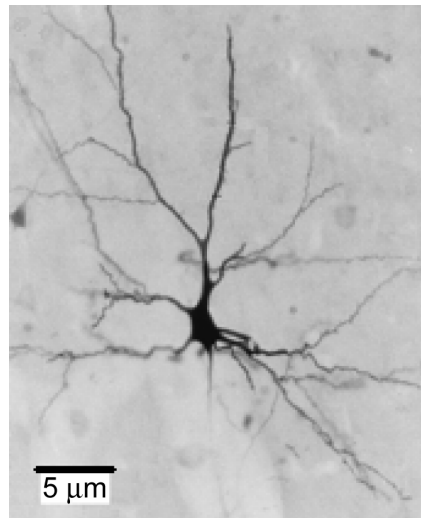


Figure 13 : chattering cell (cellule « vibrante »), d'après Gray et McCormick 1996. Ces cellules pyramidales développent une activité rythmique pacemaker en réponse à un stimulus visuel (cortex visuel chez le chat), et pourraient être impliquées dans la génération des oscillations gamma.

Enfin, du point de vue de la synchronisation neuronale (voir chapitre précédent), deux hypothèses peuvent être avancées : les oscillations sont soit la cause, soit la conséquence de la synchronisation des activités neuronales. Il ne nous est cependant pas nécessaire de résoudre cette question, puisque, quoi qu'il en soit, les oscillations restent indissociables des synchronisations neuronales (Engel et Singer 2001)

3 Quel peut être le rôle fonctionnel des oscillations ?

Selon une première hypothèse, les activités oscillatoires neuronales sont inéluctables du fait de la connectivité du réseau. Toutes activités s'accompagnent de production de rythmes qui ne seraient qu'un produit « dérivé » sans importance fonctionnelle particulière. Selon cette interprétation, les activités oscillatoires sont des épiphénomènes. Toutefois, dans les années 1980, Gray et Singer observent un phénomène oscillatoire dans le cortex visuel du chat (aire 17) en réponse à une stimulation sensorielle: «quand une barre lumineuse, d'orientation, de

¹⁰ Cortex somatosensoriel : aires corticales impliquées dans la gestion du toucher.

vitesse et de direction optimale, traverse le champ récepteur du neurone enregistré, on observe uniformément un motif d'activation rythmique dans le train de potentiels d'action¹¹ du neurone associé à une oscillation du LFP de grande amplitude. Un examen approfondi des enregistrement révèle que les potentiels d'action ont lieu pendant les phases négatives des oscillations du LFP » (Gray & Singer 1989, voir Figure 14). Cette expérience a conduit à émettre l'hypothèse d'un rôle fonctionnel des oscillations¹² : « les réponses oscillatoires pourraient fournir un mécanisme général par lequel les motifs d'activité dans des régions séparées spatialement seraient temporellement coordonnées ». Plus tard, de telles activités oscillatoires ont pu être mesurées chez l'homme dans les signaux d'activité EEG (Tallon-Baudry et al. 1996), ainsi que dans les signaux d'activité MEG¹³ (oscillations theta chez Jensen et Tesche 2002).

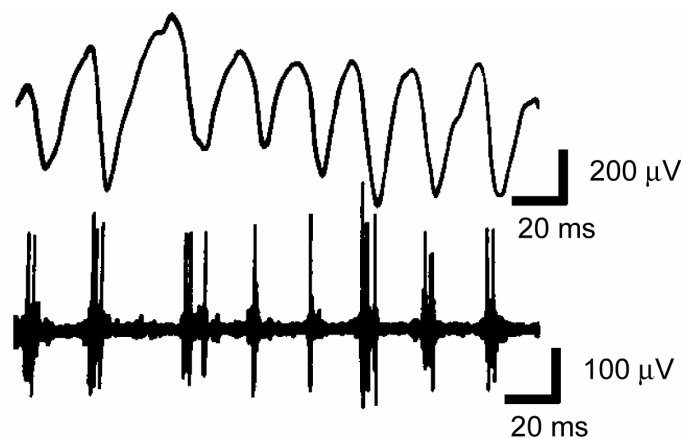


Figure 14 : Comparaison des activités multi unitaires et LFP (d'après Gray et Singer 1989). Réponses enregistrées dans l'aire 17 chez le chat adulte. Les deux signaux du haut représentent les activités de LFP et de MUA pendant la réponse neuronale à un mouvement d'une barre d'orientation préférentielle dans le champ visuel. On observe des oscillations rythmiques des deux signaux (35-45 Hz) corrélées avec les pics négatifs du LFP. On peut noter que dans ce cas, l'activité LFP semble traduire principalement l'activité de type potentiels d'action des neurones enregistrés.

Pour Gilles Laurent (Laurent 2002), on peut faire deux observations dans le système olfactif de l'insecte (Figure 15) :

¹¹ Train de potentiels d'actions (spike train) : succession régulière de potentiels d'actions.

¹² Gray et Singer portent un intérêt particulier à la bande gamma, dont on va rapidement soupçonner qu'elle pourrait être nécessaire à l'émergence des représentations mentales d'objets (Bressler 90).

¹³ MEG = Magnétoencéphalographie, enregistrement des activités magnétiques du cerveau.

- les oscillations peuvent servir à compresser des signaux distribués dans l'espace. La séquence temporelle de décharge d'un ensemble de cellules permet de limiter le nombre de cellules nécessaires pour représenter le signal (Figure 16).
- les rythmes non périodiques peuvent servir à décorrélérer des représentations de signaux sensoriels, en faisant diminuer, avec le temps, le chevauchement entre les représentations d'odeurs proches, permettant ainsi de mieux discriminer les odeurs.

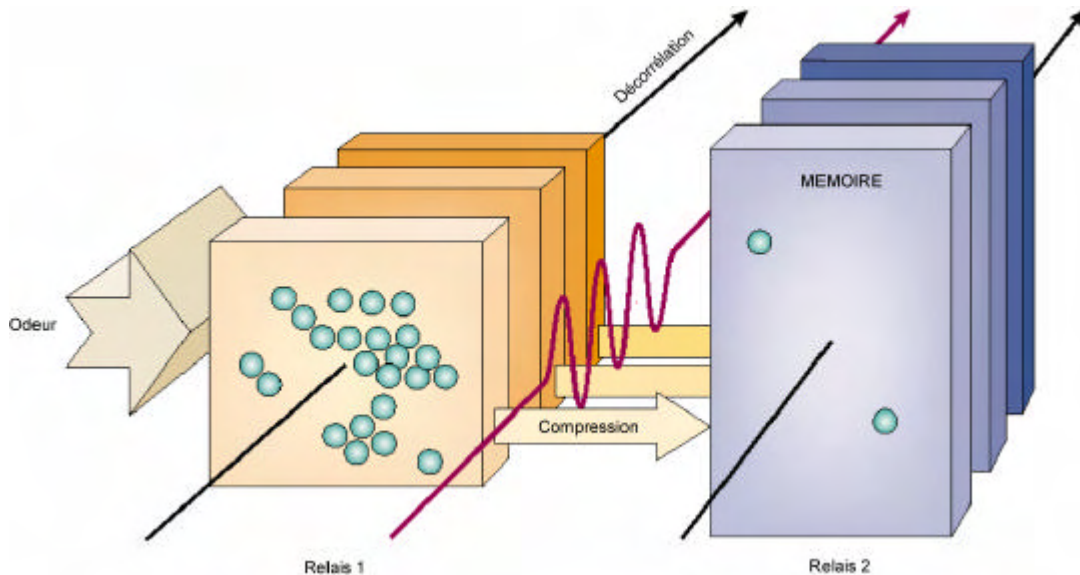


Figure 15 : Compression et décorrélation de signaux par les oscillations dans le système olfactif (d'après Laurent 2002). Le signal est traité en passant par deux relais : le lobe antennaire (analogue au bulbe olfactif chez l'insecte), puis le corps pédonculé (analogue au cortex piriforme chez l'insecte). Au premier relais, l'odeur est transformée en un codage spatiotemporel. Ce codage permet une meilleure décorrélation des représentations dans le temps ; arrivé au deuxième relais, chaque cycle oscillatoire est compressé en motifs impliquant peu de neurones au sein d'une grande population.

De plus, la spécificité fonctionnelle de ces oscillations a pu être mise en évidence en empêchant pharmacologiquement les neurones de se synchroniser, ce qui bloquait les capacités de discrimination olfactive de l'insecte¹⁴ (Stopfer et al 1997).

¹⁴ De telles expériences n'ont cependant pas à ce jour été menées à bien chez le mammifère.

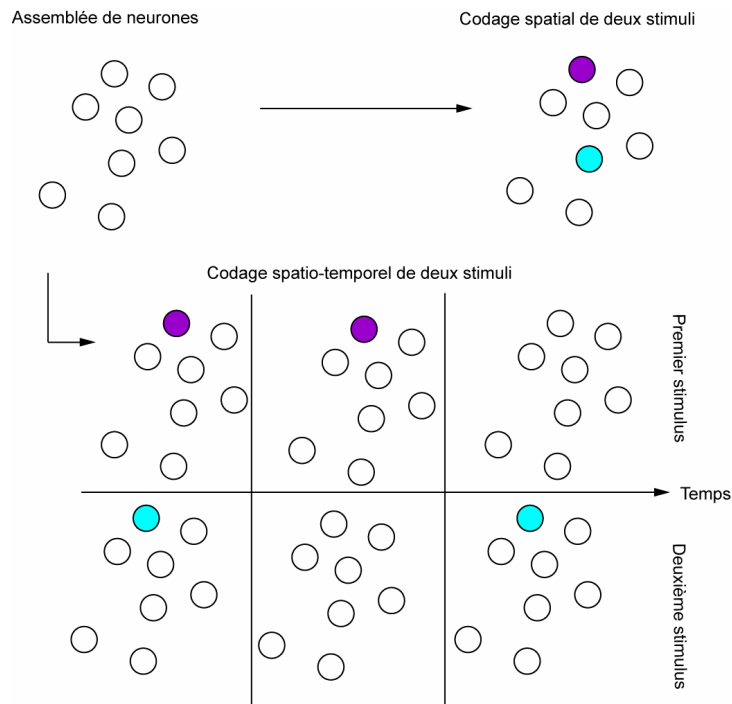


Figure 16 : Compression par codage spatio-temporel. Ce principe semble être appliqué par le système olfactif de l'insecte : les séquences d'activité oscillatoire de populations de neurones codent les odeurs dans le temps avec moins de neurones que si le codage était effectué seulement dans l'espace.

On peut généralement supposer que les oscillations observées dans les signaux rendent compte de synchronisations sous-jacentes de populations de neurones, et servent à intégrer les informations de populations neuronales (Bressler 1990). Les dynamiques oscillatoires et non oscillatoires des assemblées de neurones seraient donc à l'origine de représentations sensorielles : elles permettraient la mise en place de « réseaux de communications résonnants » (voir pour revue Basar et al. 2000). Cette interprétation du rôle fonctionnel des oscillations n'est cependant pas universellement acceptée et fait encore l'objet de débats (voir Pareti et al 2004). Nous prenons néanmoins cette interprétation comme hypothèse de travail, en nous fixant pour objectif d'étudier la reproductibilité des activités oscillatoires : on observe effectivement des activités oscillatoires dans le bulbe olfactif du rat (Chaubaud et al. 2000), et, pour évaluer leur rôle fonctionnel, il serait nécessaire d'évaluer leur reproductibilité ; dans le chapitre V, nous présenterons une solution pour évaluer celle-ci.

Chapitre III

Représentations temps-fréquence

Nous nous intéressons aux motifs oscillatoires qui apparaissent dans des signaux électrophysiologiques, et qui varient au cours du temps. Pour identifier ces rythmes, on a besoin d'une représentation adéquate des composantes fréquentielles du signal. Dans ce chapitre, nous présentons des méthodes de représentations de ces composantes fréquentielles : tout d'abord la représentation fréquentielle de Fourier, puis les transformées conjointes temps-fréquence en ondelettes. Nous verrons enfin pourquoi nous avons choisi d'utiliser une transformée continue en ondelettes de Morlet complexes pour représenter les cartes temps-fréquence qui seront modélisées au chapitre IV.

1 Traitement du signal et représentation de Fourier

Si $f(t)$ est une fonction du temps t , absolument intégrable sur $(-\infty, +\infty)$ ¹⁵, la transformée de Fourier¹⁶ de $f(t)$, notée $F(\omega)$, fonction de la pulsation ω (en rad.s⁻¹), est donnée par :

$$F(\omega) = \mathbb{F} \{ f(t) \} = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) e^{-j\omega t} dt \quad (1)$$

Cette transformée est inversible par :

$$f(t) = \mathbb{F}^{-1} \{ F(\omega) \} = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} F(\omega) e^{j\omega t} d\omega \quad (2)$$

En appliquant cette transformée à une fonction, on passe du domaine temporel au domaine des fréquences (voir Figure 17), puisque la pulsation ω est liée à la fréquence n par la relation $\omega = 2\pi n$. D'après l'égalité de Bessel

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |f(t)|^2 dt = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} |F(\omega)|^2 d\omega \quad (3)$$

¹⁵ C'est-à-dire $\int_{-\infty}^{+\infty} |f(t)| dt < \infty$

¹⁶ De Joseph Fourier (1768-1830)

l'énergie \mathcal{E} est conservée ; l'énergie de la représentation fréquentielle est égale à l'énergie de la représentation temporelle.

Les signaux que nous traitons sont des signaux échantillonnés, dont nous voudrions connaître les composantes fréquentielles. Désignons par Δt la fréquence d'échantillonnage, et supposons que l'on cherche à obtenir des informations fréquentielles jusqu'à la fréquence f_0 . Si la fréquence d'échantillonnage respecte la condition :

$$\Delta t > 2L_0 \quad (4)$$

alors on peut calculer la transformée de Fourier de la fonction à partir des valeurs échantillonnées de f .

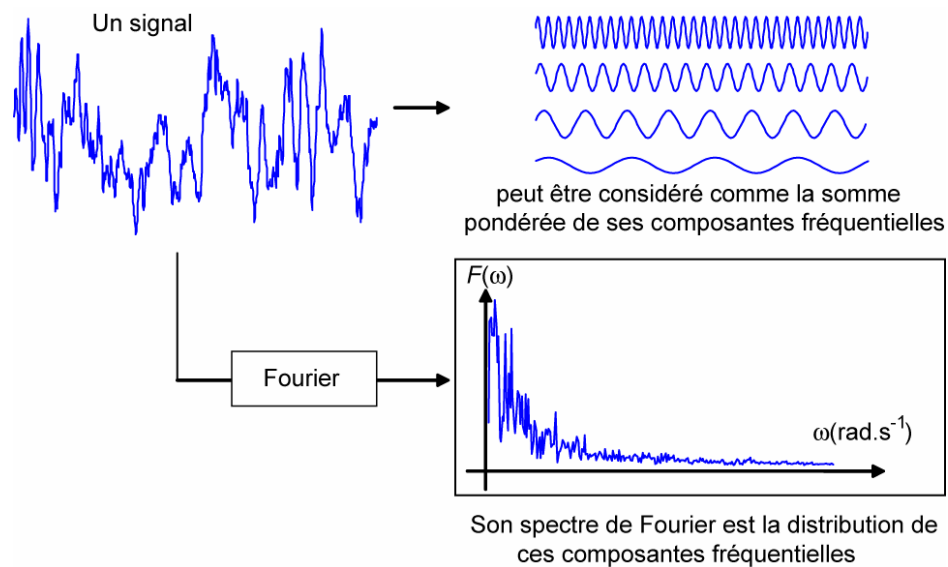


Figure 17: Un signal et son spectre de Fourier. La transformée de Fourier fait passer le signal de l'espace temporel à l'espace des pulsations : $f(t) \mapsto F(\omega)$. Elle indique la répartition de l'énergie \mathcal{E} selon les fréquences ($\nu = \omega / 2\pi$) qui constituent le signal – voir l'équation (3).

Comme le montre l'équation (1), la transformée de Fourier résulte d'une intégration en temps de $-\infty$ à $+\infty$, donc fournit une analyse fréquentielle d'un signal de durée infinie. Lorsque l'on s'intéresse aux variations, au cours du temps, des caractéristiques fréquentielles d'un signal, la transformée de Fourier ne peut pas fournir, de manière simple, les informations recherchées. Les représentations temps-fréquence constituent un outil mieux adapté.

2 Représentation temps-fréquence : de Fourier aux ondelettes

Afin d'analyser un signal dont les caractéristiques fréquentielles varient au cours du temps, on pourrait essayer d'appliquer la transformée de Fourier à des portions du signal, afin de localiser les fréquences contenues dans des fenêtres temporelles. Cette méthode s'appelle transformée de Fourier par fenêtres glissantes. Toutefois, elle présente un inconvénient important : le fait de restreindre la durée de l'observation à $t < \infty$ crée, dans le spectre de Fourier, des composantes qui ne sont pas représentatives du contenu fréquentiel du signal que l'on cherche à analyser. Ainsi, une sinusoïde de fréquence f_0 , observée pendant un temps infini, a un spectre de fréquence centré autour de f_0 et de largeur $\Delta f = 0$. Si l'on observe la même sinusoïde pendant un temps fini t , le spectre de Fourier de ce signal a une largeur $\Delta f \neq 0$; cela signifie notamment qu'il est illusoire de chercher à mesurer sa fréquence avec une résolution meilleure que Δf .

La relation (5), dite d'« Heisenberg-Gabor », relie la durée de l'observation à la largeur de bande d'un signal :

$$t \Delta f \geq \frac{1}{4\pi} \quad \text{ou} \quad t \Delta \omega \geq \frac{1}{2} \quad (5)$$

où ω est la pulsation exprimée en radians/sec¹⁷. Si l'on cherche à établir une représentation temps-fréquence d'un signal, il est donc très souhaitable que les résolutions de cette représentation en temps et en fréquences soient liées par la relation (5) : une résolution en temps élevée (t petit) pour les hautes fréquences, et une résolution en temps faible (t grand) pour les basses fréquences. Cette exigence n'est pas facile à satisfaire pour la transformée de Fourier par fenêtres glissantes. C'est une des raisons pour lesquelles la transformée en ondelettes s'est rapidement imposée comme outil pour les représentations temps-fréquence.

3 Les ondelettes

Depuis le milieu des années 1980, un nouvel outil mathématique, appelé « transformée en ondelettes », a vu le jour. Comme nous allons le voir, cette transformée ne présente pas les

¹⁷ Par exemple, si l'on observe un signal sinusoïdal pendant 1 msec, il est illusoire d'espérer connaître sa pulsation avec une précision meilleure que 500 rad/sec. Si la pulsation du signal est de l'ordre de 50 000 rad/sec (fréquence 8 000 Hz environ), la précision de cette mesure est de l'ordre de 1% (500 / 50 000). Si l'on cherche à obtenir la même précision relative, mais pour un signal de pulsation 10 rad/sec (environ 1,6 Hz), il faut avoir $\Delta \omega = 10/100 = 0,1$ rad/sec, donc, d'après la relation (5), il faut observer ce signal pendant au moins 5 secondes.

inconvénients de la transformée de Fourier, que nous avons mentionnés dans le paragraphe précédent. La transformée en ondelettes fournit une représentation d'un signal dans le plan temps-fréquence. Définissons tout d'abord une ondelette (voir Figure 18, et Poularikas 1996, Cohen 1996) : pour que la fonction $\psi(t)$ soit une ondelette, elle doit satisfaire la «condition d'admissibilité», qui garantit la conservation de l'énergie lors de la transformation (c'est-à-dire qu'aucune information n'est perdue lors de la transformation, donc qu'il est possible de reconstruire la fonction f à partir de sa transformée).



Figure 18 : Exemple d'ondelette – l'ondelette de Morlet réelle (Kronland-Martinet et al 1987).

Cette condition s'exprime en fonction de la transformée de Fourier $\Psi(\omega)$ de $\psi(t)$:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|\Psi(\omega)|^2}{|\omega|} d\omega < +\infty \quad (6)$$

De plus, la fonction ondelette doit être de carré sommable : elle a donc une durée finie, contrairement à l'exponentielle complexe qui intervient dans la transformation de Fourier. À une ondelette $\psi(t)$, réelle ou complexe, appelée *ondelette mère*, on applique un ensemble de dilatations et de translations pour former un ensemble de fonctions $\psi_{s,t}(t)$ définies par :

$$\psi_{s,t}(t) = n \psi \left(\frac{t - \tau}{s} \right) \quad (7)$$

où n est un facteur de normalisation (généralement $n = 1/\sqrt{s}$), τ est le facteur de translation et s est le facteur de dilatation. La dilatation change l'étendue temporelle de l'ondelette ($s > 1$ augmente son étendue temporelle, $s < 1$ la réduit), tandis que la translation localise l'ondelette dans le temps ; la transformée en ondelette $W_f(s, \tau)$ de $f(t)$ est alors une fonction des deux variables s et τ définie par le produit scalaire :

$$W_f(s, \tau) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \psi_{s,t}^*(t) dt \quad (8)$$

où $\psi_{s,t}^*$ est la fonction complexe conjuguée de $\psi_{s,t}$. L'équation (8) permet de comparer la transformée en ondelettes à la transformée de Fourier (Figure 19) : pour effectuer une transformée de Fourier d'un signal, on multiplie le signal par l'exponentielle complexe, une fonction d'étendue temporelle infinie et fréquentielle nulle ; en revanche, dans le cas d'une

transformée en ondelettes, on multiplie le signal par une fonction d'étendue temporelle et fréquentielle finies. Tout comme pour la transformée de Fourier – égalité de Bessel (3) – la transformée en ondelette conserve l'énergie :

$$\int \int |W_f(s, t)|^2 dt \frac{ds}{s^2} = \int |f(t)|^2 dt \quad (9)$$

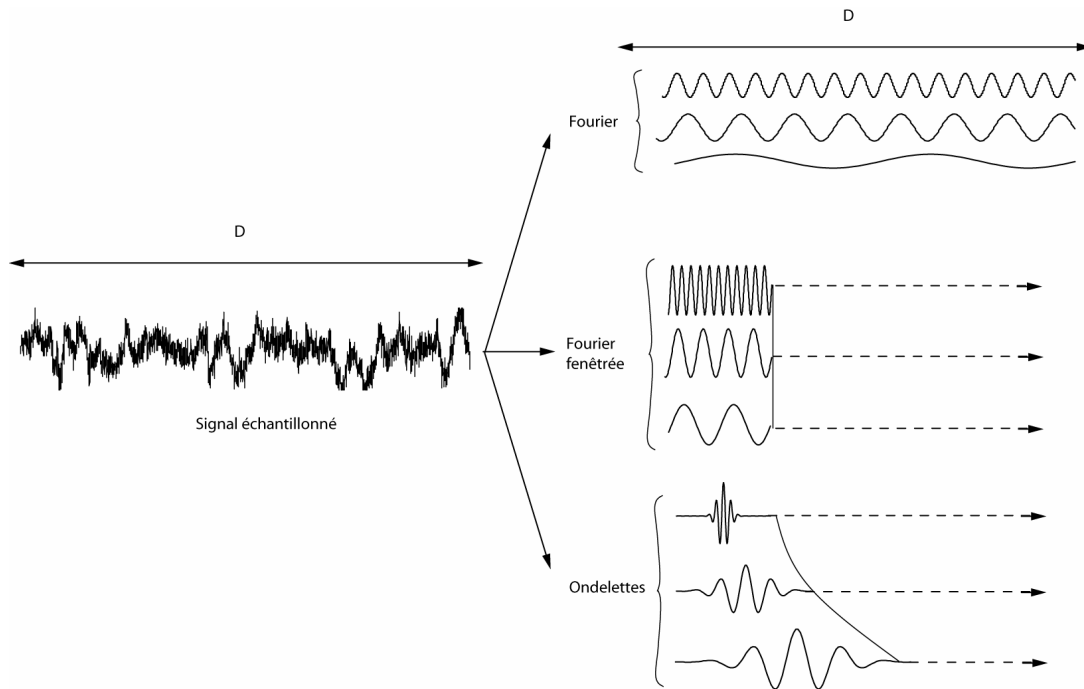


Figure 19 : Comparaison entre la transformée de Fourier et la transformée en ondelettes. La transformée de Fourier considère le signal dans son intégralité (toute sa durée, D sur la figure), alors que la transformée de Fourier fenêtrée s'intéresse à des fenêtres limitées dans le temps. La transformée en ondelettes utilise des fenêtres adaptées en dimension en dilatant les fonctions d'ondelettes. Les transformées fenêtrées et celles en ondelettes traduisent leurs fonctions de base pour analyser toute la durée du signal (translation représentée par les flèches en pointillés).

On peut exprimer la transformée de Fourier $Y_{s,t}(w)$ d'une ondelette en fonction de la transformée de Fourier $Y(w)$ de l'ondelette mère :

$$Y_{s,t}(w) = \sqrt{s} Y(sw) \exp(jwt) \quad (10)$$

Cette relation montre l'effet de la dilatation s et de la translation t sur le contenu fréquentiel et sur l'extension temporelle de l'ondelette :

si l'ondelette mère est translatée ($t \neq 0$) et non dilatée ($s = 1$), le spectre de Fourier de l'ondelette résultante est simplement déphasé d'un facteur wt par rapport à celui de l'ondelette mère ;

si l'ondelette mère est dilatée ($s \neq 1$) et non translatée ($t = 0$), l'étendue fréquentielle du spectre de Fourier de l'ondelette est réduite si $s > 1$; dans le cas contraire, l'étendue fréquentielle est augmentée (le facteur \sqrt{s} correspond à une normalisation du spectre).

Finalement, pour une ondelette valide, l'énergie du signal est conservée.

Les ondelettes répondent au problème posé par la relation (5) : Δt et Δf varient conjointement (voir Figure 20). Par exemple, avec deux dilatations s_1 et s_2 telles que $s_2 > s_1$:

- on a pour s_2 une représentation de fréquences plus basse que pour s_1 ,
- la résolution temporelle est moins précise pour s_2 (Δt pour $s_1 < \Delta t$ pour s_2),
- la résolution fréquentielle est plus précise pour s_2 (Δf pour $s_1 > \Delta f$ pour s_2).

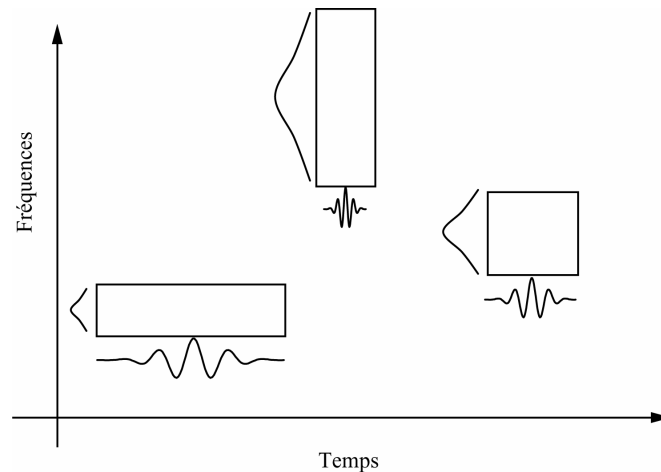


Figure 20 : résolution des ondelettes en temps et en fréquence (ici, illustrée avec des ondelettes de Morlet).

La résolution temporelle correspond à la durée de l'ondelette, alors que la résolution fréquentielle correspond à l'étendue du spectre fréquentiel (sa transformée de Fourier) de l'ondelette.

Cette répartition des résolutions est bien adaptée à l'analyse des fréquences d'un signal (mais impose aussi quelques limites, comme on le verra dans le chapitre IV). De plus, dans la transformée en ondelettes, les effets de bord sont ramenés aux extrémités du signal, et non dans chaque fenêtre comme c'est le cas pour la transformée de Fourier par fenêtres glissantes.

Ces deux avantages privilégient donc l'emploi des transformées par ondelettes pour l'étude de l'évolution, au cours du temps, des composantes fréquentielles d'un signal.

4 Différent types d'ondelettes

4.1 Ondelettes et décompositions discrètes

La transformée continue en ondelettes, définie par l'équation (7), est fondée sur une décomposition du signal par des ondelettes dont les paramètres de dilatation et de translation varient continûment. Bien entendu, dans la pratique numérique, ces pas sont discrétisés. En conséquence l'intégrale de l'équation (9) exprimant la conservation de l'énergie est elle aussi discrétisée, ce qui pose la question des conditions dans lesquelles l'approximation de cette intégrale sera applicable. On va devoir se donner une règle sur la discrétisation des pas de dilatation et translation des ondelettes. À condition de respecter cette règle, on pourra assurer que la transformée conserve bien toutes les informations du signal, ce qui nous conduira à une expression applicable numériquement de la transformée inverse en tant que *série d'ondelettes* discrète.

On peut choisir d'échantillonner le signal en utilisant l'ondelette «comme un microscope » : puisque la taille de l'ondelette varie selon la dilatation, la conservation d'un même pas d'échantillonnage temporel est redondante et inutile. En basses fréquences, on utiliserait beaucoup d'ondelettes pour représenter peu d'informations – la transformée théorique est donc redondante. De même, puisque la bande de fréquence couverte par l'ondelette est plus large en hautes fréquences, on aura besoin de moins d'ondelettes pour représenter cette bande. On définit ainsi (Figure 21) une grille d'échantillonnage discrète logarithmique.

Les pas de variation des paramètres de translation en temps t et en dilatation (fréquence) s dépendent l'un de l'autre, et sont définis par :

$$s = s_0^i, \quad t = k t_0 s_0^i, \quad s_0 > 1, \quad t_0 > 0 \quad i, k \in \mathbb{N} \quad (11)$$

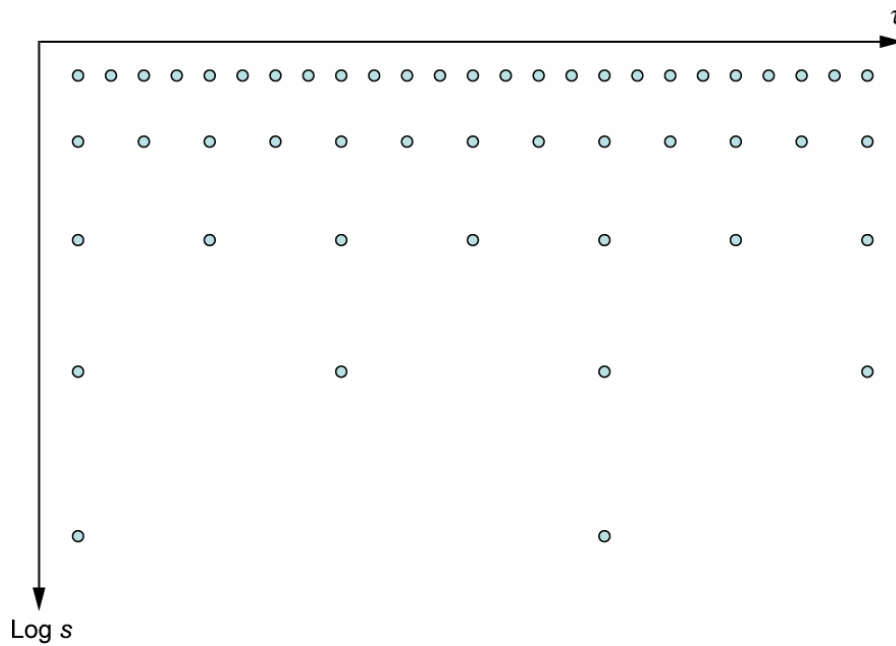


Figure 21 : grille d'échantillonnage des paramètres des séries d'ondelettes discrètes.

Les ondelettes sont donc construites de la même façon que dans la transformée par pas continu, par :

$$y_{i,k}(t) = \frac{1}{\sqrt{s_0^i}} y \left(\frac{t - kt_0 s_0^i}{s_0^i} \right) \quad (12)$$

On utilise alors ces ondelettes pour calculer les coefficients de la transformée par des produits scalaires discrets :

$$W_f(i,k) = \left\langle f, y_{i,k} \right\rangle = \int_t f(t) y_{i,k}(t) \quad (13)$$

où $t = qt$, $q \in \mathbb{N}$

On peut alors aborder le problème de la reconstruction de la fonction $f(t)$ à partir de ces coefficients :

$$f(t) = A \sum_{i,k} W_f(i,k) y_{i,k}(t) \quad (14)$$

où A est une constante. Peut-on reconstruire la fonction $f(t)$ sous cette forme quel que soit le type d'ondelette choisi ? On retiendra deux solutions usuelles¹⁸ :

¹⁸ D'autres discrétisations permettent une inversion : par exemple une transformée discrète en ondelettes non orthogonales, non pas dyadique mais basée sur le principe des « voies ». Cette transformée approximée est valide sous certaines conditions (voir pour détails Shensa 1993).

- décomposition dite «continue», ou CWT (continuous wavelet transform) : s_0 est très proche de 1 et t_0 est suffisamment petit ; on se rapproche alors du cas continu de l'équation (7), et l'équation (14) est applicable quelle que soit l'ondelette. Cependant, on sera contraint à étudier les fréquences en fonction de coefficients de dilatation imposés par une évolution en puissances de i . D'un point de vue pratique, il reste possible d'utiliser des dilatations discrétisées sans règle sur la variation de s : on calcule la transformée aux fréquences d'intérêt du signal. La représentation temps-fréquence obtenue sera non inversible – l'équation (14) n'est plus applicable ;
- décomposition discrète dyadique, ou DWT (discrete wavelet transform) : $s_0 = 2$ et $t_0 = 1$.

La DWT est la plus parcimonieuse (on obtient le nombre de coefficients d'ondelettes exactement nécessaire), mais n'est envisageable qu'à la condition que les ondelettes soient *orthogonales*¹⁹ :

$$\langle \mathbf{y}_{i,k}, \mathbf{y}_{m,n} \rangle = 0 \text{ si } i \neq m \text{ ou } k \neq n \quad (15)$$

où ψ est une fonction d'ondelette, i et m sont des dilatations, k et n sont des translations en temps, et le produit scalaire de deux fonctions f et g est défini par :

$$\langle f, g \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} g(x).f(x)dx \quad (16)$$

La théorie de la multirésolution (Mallat 1989) conçoit la transformée en ondelettes discrètes comme une séquence d'application de filtres. La transformée discrète est effectuée itérativement, en appliquant à chaque étape une convolution avec les ondelettes, puis une mise à l'échelle de la fonction à transformer (du signal) en la projetant dans un sous-espace formé par les « fonctions d'échelle » : les ondelettes forment une base orthonormée dans l'espace V qu'elles décrivent, les fonctions d'échelles forment la base orthonormée de l'espace complémentaire de V . La fonction d'échelle est unique, et dépend de l'ondelette (Figure 22).

¹⁹ La condition d'orthogonalité peut être assouplie à une condition moins stricte, appelée «biorthogonalité». Les ondelettes biorthogonales présentent deux avantages que n'ont pas les ondelettes orthogonales: un support compact (une étendue temporelle finie), et la possibilité d'être symétriques – ce qui rend les représentations temps-fréquence en ondelettes biorthogonales plus fiables que celles en ondelettes orthogonales.

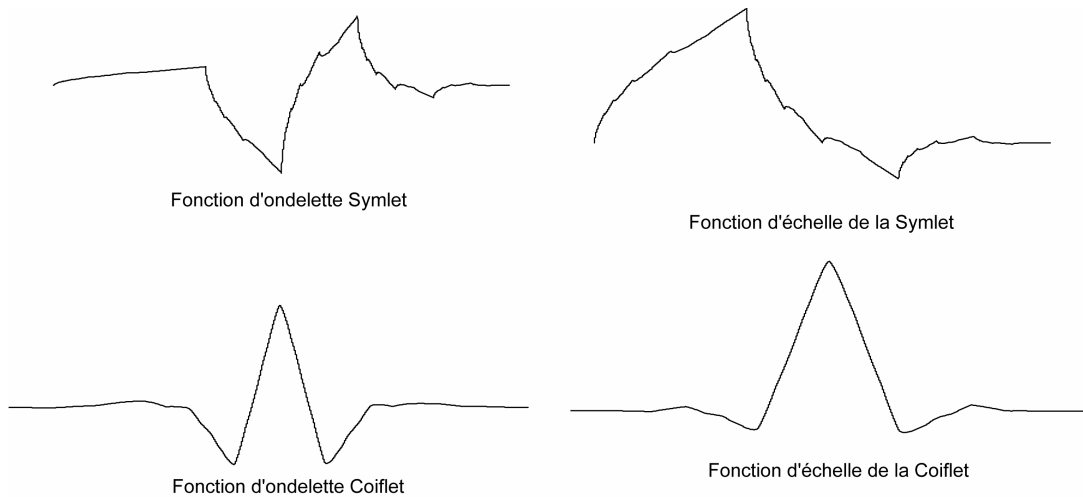


Figure 22 : exemple de fonctions d'ondelette et d'échelle (ondelettes orthogonales Symlet et Coiflet) représentées en fonction du temps. La DWT n'est pas calculée à partir de ces ondelettes, mais à partir des filtres qui sont leurs équivalents.

On peut exprimer (Mallat 2000) la relation entre la fonction d'ondelette $\psi(t)$ et sa fonction d'échelle $f(t)$:

$$y(t) = \sqrt{2} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \bar{h}[k] j(2t - k) \quad (17)$$

Les coefficients de \bar{h} forment un filtre passe-bas. Les valeurs de \bar{h} sont déduites de la relation (17) :

$$\bar{h}[k] = \frac{1}{\sqrt{2}} \left\langle y \left(\frac{t}{2} - j(t - k) \right) \right\rangle = \frac{1}{\sqrt{2}} \sum_{t=-\infty}^{+\infty} y \left(\frac{t}{2} - j(t - k) \right) \quad (18)$$

Le produit scalaire s'applique ici à un signal échantillonné ($t \in \mathbb{N}$) : on peut avoir des ondelettes définies dans un espace continu et orthogonales *au sens continu* de la relation (16), et calculer un filtre défini par un produit scalaire *discret*. De même, en utilisant la propriété de la fonction d'échelle:

$$j(t) = \sqrt{2} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \bar{g}[k] j(t - k) \quad (19)$$

on déduit les valeurs d'un filtre passe-haut \bar{g} :

$$\bar{g}[k] = \frac{1}{\sqrt{2}} \left\langle j \left(\frac{t}{2} - j(t - k) \right) \right\rangle = \frac{1}{\sqrt{2}} \sum_{t=-\infty}^{+\infty} j \left(\frac{t}{2} - j(t - k) \right) \quad (20)$$

La théorie de la multirésolution de Mallat établit une méthode de décomposition du signal à partir des filtres définis ci-dessus. Le signal (qu'on peut noter R_0) est décomposé en i étapes en coefficients d'ondelettes W_i et en restes R_i . Les W_i sont calculés par application du filtre passe-haut h (où $h[n]=\bar{h}[n]$) :

$$W_{i+1}[p]=\sum_{n=2p}^+ \bar{h}[n-2p].R_i[n]=R_i \quad h[2p] \quad (21)$$

où $*$ est le produit de convolution. Le signal est alors filtré par le filtre passe-bas g (où $g[n]=\bar{g}[n]$) pour calculer les restes successifs R_i :

$$R_{i+1}[p]=\sum_{n=2p}^+ \bar{g}[n-2p].R_i[n]=R_i \quad g[2p] \quad (22)$$

Les coefficients obtenus lors de ces filtrages forment donc la transformée, et les restes de ce filtrage constituent les données auxquelles les filtres suivants sont appliqués (Figure 23). Les coefficients et les restes sont sous-échantillonnés en enlevant un point sur deux. Appliquer successivement h aux restes sous échantillonnés correspond à combiner h et g pour « mettre l'ondelette à l'échelle » (ce qui équivaut à l'étape de dilatation de l'ondelette mère dans la transformée en ondelettes).

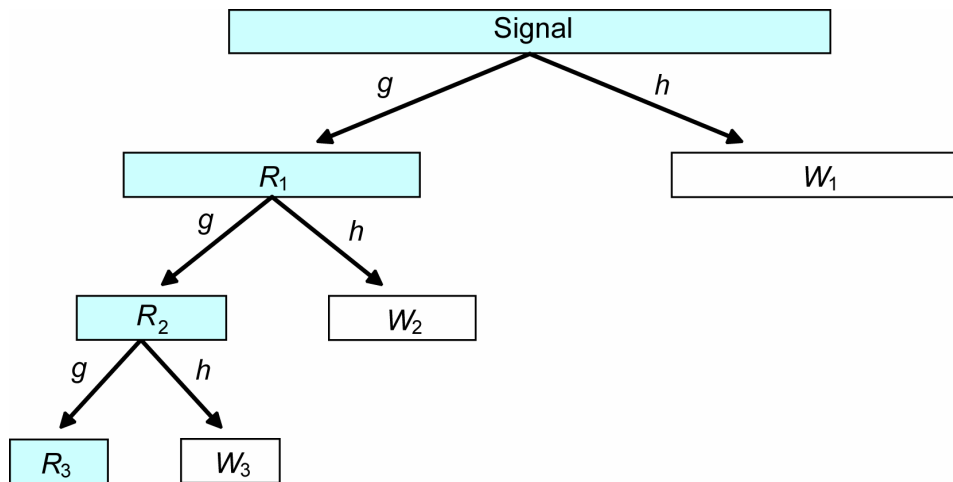


Figure 23 : DWT, décomposition discrète (dyadique) par ondelettes orthogonales. Le signal se décompose en coefficients W_i par application d'un filtre passe-haut h et un sous échantillonnage d'un point sur deux, en laissant des restes successifs R_i par l'application d'un filtre passe-bas g .

La décomposition obtenue est abrs optimale du point de vue de la parcimonie : puisque les fonctions ondelettes sont orthogonales, les coefficients d'ondelettes, contrairement au cas

continu, ne sont pas redondants. On représente ainsi le signal avec le minimum de coefficients nécessaires, soit autant de coefficients que de points d'échantillonnage, sans pertes d'informations (on a projeté le signal dans l'espace formé par les ondelettes orthogonales): pour les basses fréquences, on obtient moins de coefficients que pour les hautes fréquences, avec un rapport de puissance de 2 entre chaque étape i de décomposition. Par la suite, on peut conserver uniquement les coefficients qui véhiculent de l'information, en éliminant les autres afin d'obtenir une très bonne compression du signal²⁰.

4.2 Les paquets d'ondelettes

Les transformées en ondelettes imposent une «trame» de résolutions : depuis l'ondelette mère, en appliquant les dilatations successives pour construire la base d'ondelettes, on crée un ensemble de fonctions dont les résolutions en temps et en fréquences sont liées entre elles. Le principe des paquets d'ondelettes est d'adapter les résolutions temps-fréquence en fonction du signal étudié :

- pour les ondelettes, on emploie une résolution temporelle *a priori* optimale pour une fréquence donnée ;
- pour les paquets d'ondelettes, on adapte la résolution au contenu de la carte temps-fréquence : la résolution temps-fréquence peut être choisie *a posteriori* en fonction du type de signaux étudiés.

Comme pour les transformées discrètes en ondelettes orthogonales, les paquets d'ondelettes (Coifman et al. 1994) nécessitent l'emploi d'ondelettes orthogonales. Comme on l'a vu plus haut, les ondelettes peuvent être considérées comme des filtres. Les coefficients d'ondelettes peuvent donc être considérés comme la partie filtrée haute fréquence du signal. Pour avoir plusieurs choix de résolutions, on décompose à nouveau les coefficients d'ondelettes obtenus (Figure 24) en appliquant à ceux-ci les mêmes filtres – en appliquant le principe du sous-échantillonnage d'un point sur deux aux coefficients d'ondelettes.

²⁰ Par exemple, on conserve habituellement la bande de fréquences de 20 Hz à 20 KHz pour compresser de la musique (seule cette bande est audible pour l'oreille humaine). On peut aussi éliminer les bandes de fréquence ne contenant pas d'information (d'énergie faible).

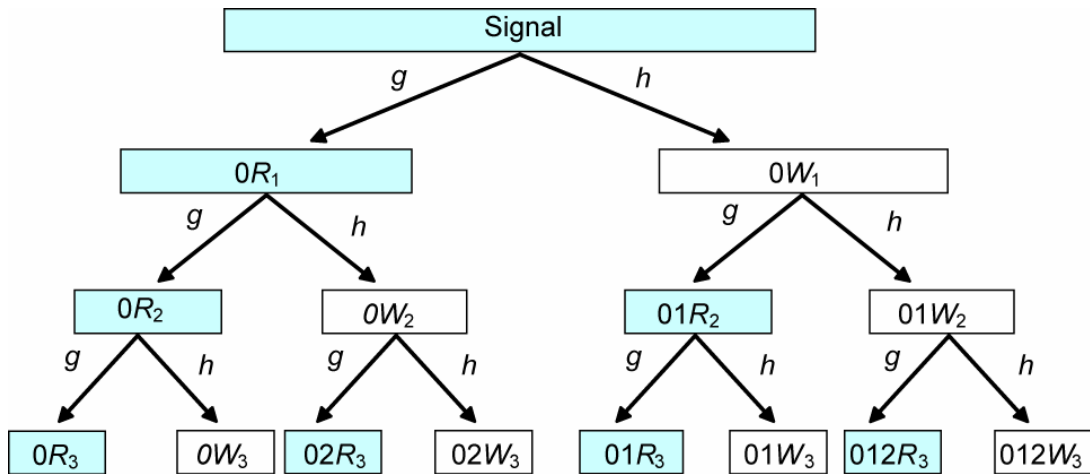


Figure 24 : décomposition par paquets d'ondelettes. Le signal se décompose en coefficients nW_1 par application d'un filtre passe-haut h et un sous-échantillonnage d'un point sur deux, en laissant des restes successifs nR_1 par l'application d'un filtre passe-bas g . Les coefficients d'ondelettes nW_i , vus comme la partie haute fréquence du signal, sont à nouveau décomposés par h et g en niW_{i+1} et niR_{i+1} respectivement puis à nouveau décimés un point sur deux.

En décomposant à nouveau cette partie, on décompose en réalité la partie haute fréquence du signal, avec des ondelettes de plus haute fréquence (la dilatation négative due au sous-échantillonnage équivaut à un changement d'échelle). Cela revient donc à appliquer une décomposition avec des ondelettes de fréquences plus élevées. Le problème, pour conserver les avantages de parcimonie des transformées discrètes²¹, est que les ondelettes obtenues soient orthogonales entre elles.

Cet arbre de décomposition peut être vu comme un tableau de coefficients où les cellules de chaque ligne se décomposent en deux sous-arbres correspondant à des sous-espaces orthogonaux. Pour respecter l'objectif d'orthogonalité, sont considérées valides les décompositions qui forment une base complète dans le sens horizontal de ce tableau sans superpositions dans le sens vertical (autrement dit, on peut remplacer un nœud de l'arbre par ses deux nœuds enfants). L'arbre de décomposition obtenu donne le choix de la décomposition :

- on peut par exemple choisir la dernière ligne de l'arbre.

²¹ Parce que les paquets visent à une meilleure qualité de compression. L'objectif des paquets est donc de conserver une décomposition orthogonale, qui donne une représentation très parcimonieuse du signal.

- ou bien choisir les coefficients d'ondelettes classiques – décomposition orthogonale dyadique par les coefficients $0R_3 - 0W_3 - 0W_2 - 0W_1$.
- ou encore toute autre décomposition orthogonale valide – par exemple dans la Figure 25, on voit que la décomposition $0R_1 - 01R_3 - 01W_3 - 01W_2$ est valide.

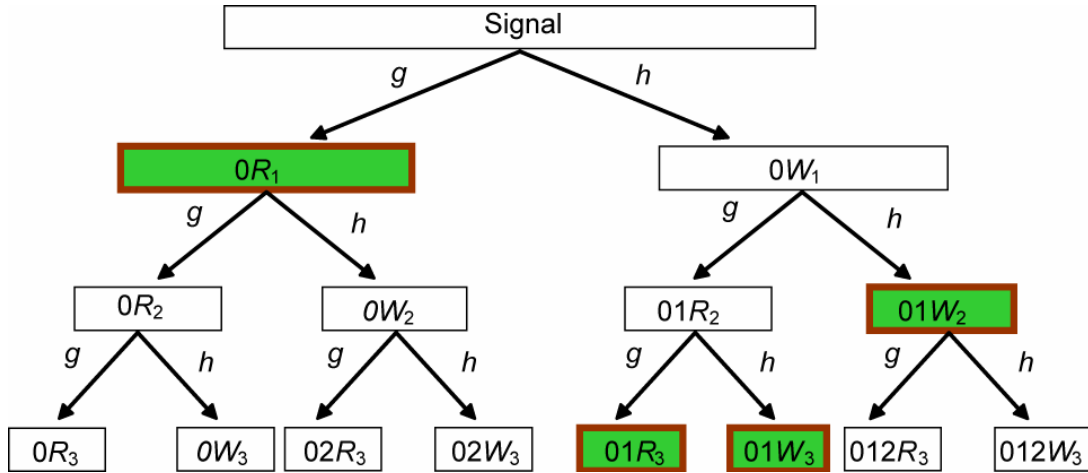


Figure 25 : exemple d'un choix valide de coefficients orthogonaux. Les coefficients $0R_1$, $1R_3$, $1W_3$ et $1W_2$ forment une représentation orthogonale et complète du signal d'origine.

On a donc une plus grande liberté dans le choix des représentations que pour une représentation en ondelettes orthogonale classique.

Il existe des algorithmes, fondés sur le calcul de l'information (au sens de Shannon par exemple), qui permettent de déterminer l'arbre représentant le mieux le contenu fréquentiel d'un signal ou d'un groupe de signaux, ce qui permet de choisir, en fonction du signal, sa représentation optimale.

4.3 Propriétés des cartes temps-fréquence continues

La transformée dite «continue» consiste à prendre des pas petits (pour se rapprocher du continu), et sans se donner de règle de discrétisation autre que la régularité des pas. La carte temps-fréquence obtenue donne une bonne représentation des composantes fréquentielles.

L'ondelette choisie pour notre étude est l'ondelette de Morlet complexe. La première raison de ce choix est que l'ondelette de Morlet s'adapte bien aux décompositions temps-fréquence de signaux électrophysiologiques ; elle est souvent choisie pour les étudier (Tallon-Baudry et al. 1996, Caplan et al. 2001, Düzel et al. 2003), parce qu'elle peut être paramétrée pour

représenter convenablement les fréquences de 0 à 100 Hz qui nous intéressent (voir chapitres V et VI), et que sa forme est symétrique, avec une enveloppe gaussienne. Comme une ondelette asymétrique représente le signal avec une localisation temporelle moins fiable qu'une ondelette symétrique, l'enveloppe gaussienne mieux adaptée en termes de représentation.

Ensuite, le choix de l'ondelette *complexe* permet une représentation correctement localisée en temps. Les ondelettes réelles représentent les signaux avec des interférences temporelles : les coefficients d'ondelettes calculés diminuent si l'ondelette n'est pas en phase (ou en opposition de phase) avec le signal. L'ondelette de Morlet complexe (Kronland-Martinet, Morlet & Grossmann 1987) corrige cet artefact et localise donc correctement en temps les composantes fréquentielles du signal (Figure 26 et Figure 27).

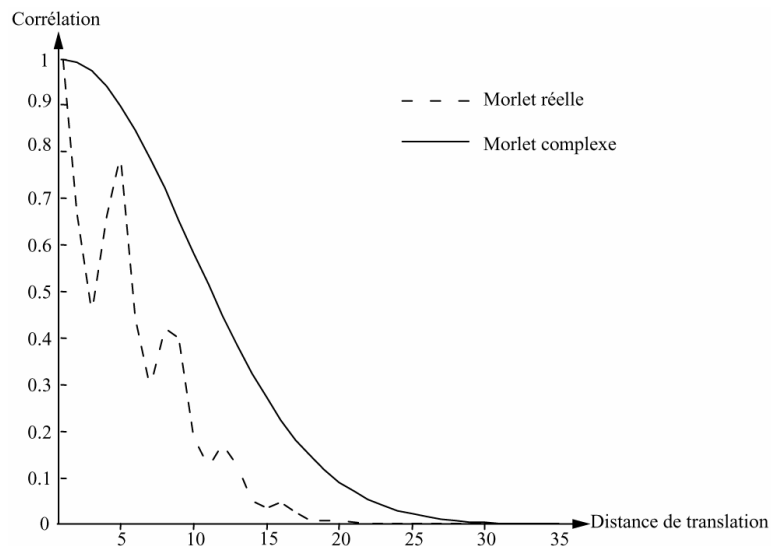


Figure 26 : corrélations entre une ondelette et ses plus proches voisines par translation pour les ondelettes de Morlet réelles et complexes (en fonction de la distance avec un pas égal à la période d'échantillonnage du signal). Les variations de corrélations entre ondelettes réelles (en pointillés) correspondent à des interférences et entraînent des défauts dans la représentation en ondelettes (figure suivante). Les interférences des ondelettes sont « lissées » lorsqu'on emploie des ondelettes complexes.

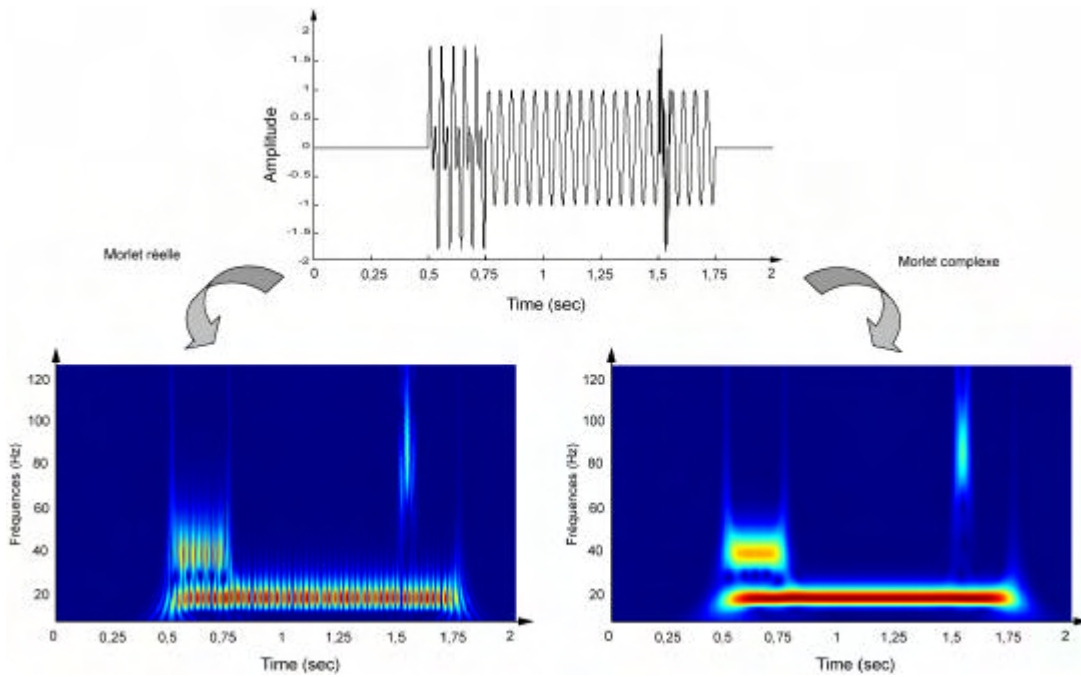


Figure 27 : Comparaison entre les cartes temps-fréquence obtenues par CWT avec des ondelettes de Morlet réelles ou complexes. Le signal (en haut) est transformé en ondelettes par CWT avec des ondelettes de Morlet réelles (bas gauche) ou complexes (bas droite). La carte en bas à droite, qui représente le module des coefficients complexes obtenus avec l'ondelette de Morlet complexe, ne contient pas les interférences de la carte de gauche – qui apparaissent sous formes de stries localisées aux pas $t = n/4n$ avec $n \in \mathbb{N}$ (à ces pas, le signal et l'ondelette sont en interférence destructrice pour le calcul du coefficient d'ondelette).

On définit les ondelettes de Morlet complexes, de forme gaussienne dans le plan temporel, (écart-type s_t) par :

$$y(t) = A \cdot \exp\left(-t^2 / 2s_t^2\right) \cdot \exp(2ipnt) \quad (23)$$

où s_t et p sont des paramètres choisis de façon appropriée : le produit $s_t \cdot p$ détermine le nombre de périodes présentes dans l'ondelette.

La famille d'ondelettes que nous avons choisie est définie par $f_0/s_f = 7$ (tel que décrit dans Tallon-Baudry et al. 1996, voir Figure 26), afin de représenter correctement le domaine de fréquences qui nous intéresse (moins de 100 Hz). Le spectre de Fourier d'une ondelette de Morlet est gaussien, d'écart-type s_f avec :

$$s_f = \frac{1}{2ps_t} \quad (24)$$

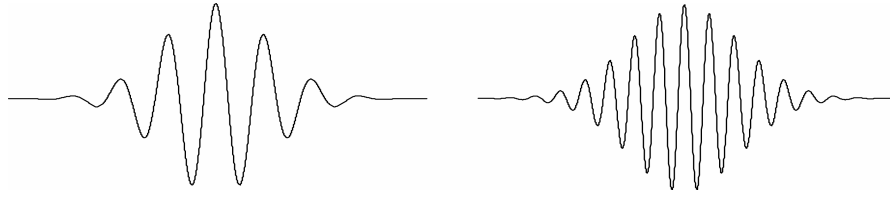


Figure 28 : Partie réelle de $h(t)$, avec $2ps_i = 7$ (gauche) et $2ps_i = 14$ (droite).

On a donc entre s_t et s_f les relations suivantes :

$$s_f = \frac{1}{2ps_i} = \frac{n}{7} \quad (25)$$

En prenant un pas de discrétisation suffisamment fin, la carte temps-fréquence obtenue avec cette ondelette a une bonne lisibilité. La difficulté réside dans le nombre considérable de coefficients calculés lors de la transformée : pour chaque pas de temps et chaque fréquence, un coefficient est calculé ; on obtient ainsi des centaines de milliers de coefficients, ce qui rend la comparaison automatique de cartes temps-fréquence d'une complexité prohibitive.

5 Recherche de la meilleure décomposition

Rappelons que l'objectif de notre recherche est la détection et l'étude de motifs temps-fréquence contenus dans des signaux électrophysiologiques (LFP et électroencéphalogrammes). Nous discutons ici le problème du choix de la représentation en ondelettes dans l'optique du problème que nous cherchons à résoudre. Cette discussion aura deux lignes directrices : la *parcimonie* et la *pertinence* (voir chapitre IV).

Pour atteindre les objectifs définis ci-dessus, il est nécessaire de trouver une décomposition satisfaisant deux critères :

- le nombre de coefficients produit par la transformation en ondelettes est le plus petit possible (parcimonie).
- le résultat contient le plus d'informations possible, et renseigne le mieux possible sur la localisation, dans le temps, des événements fréquents (pertinence).

5.1 Non pertinence des transformées discrètes

Pour bien comprendre ce qui se produit lors d'une DWT en ondelettes orthogonales, on va représenter la distribution d'un ensemble d'ondelettes espacées des pas de translation t : on pourrait s'attendre, en échantillonnant le signal avec ces pas discrets, à ce que les ondelettes sélectionnées décrivent le signal par un pavage sans recouvrements entre ondelettes. Cependant, la réalité est un peu plus complexe (Figure 29) : le produit scalaire défini par l'équation (16) peut en effet être nul malgré l'existence d'interférences entre ondelettes.

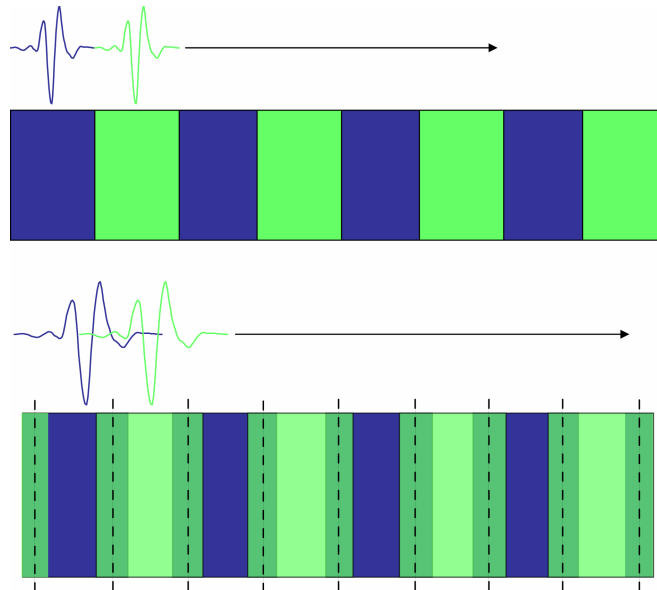


Figure 29 : recouvrement des ondelettes orthogonales dans la DWT. En haut : pavage des ondelettes, telle qu'il serait sans recouvrements entre ondelettes. En bas : organisation réelle du pavage temporel du signal par les ondelettes selon les pas discrets t : on constate que le pavage est recouvrant²² - les pointillés représentent les limites dans lesquelles les coefficients sont représentés sur une carte temps-fréquence orthogonale dyadique (Figure 30). On conserve, grâce aux interférences entre les ondelettes, des corrélations nulles, ce qui respecte l'orthogonalité. Le même type de recouvrement existe entre les bandes de fréquences

Une zone donnée du plan temps-fréquence représente donc l'énergie d'une portion du signal d'origine plus large que cette zone (celle qui correspond à la largeur de l'ondelette).

²² Le pavage fréquentiel construit pas les échelles s évoluant en puissance de 2 est, lui aussi, recouvrant

De même, entre les ondelettes placées à différentes dilatations, on observe de fortes interférences ; ce sont ces interférences qui assurent un produit scalaire nul entre des ondelettes recouvrantes : ces interférences sont destructives dans le produit scalaire de l'équation (16).

La constatation de ces superpositions entraîne la remarque suivante : puisque les ondelettes ont une durée supérieure au pavage, un coefficient d'ondelette donné représente une portion du signal qui est partiellement superposé avec les portions de signal représentées par les coefficients suivants. Puisque l'évolution du signal entre deux pas de temps (ou de dilatation) dyadiques n'est pas représentée (ces coefficients ne sont pas calculés), la transformée discrète localise mal les composantes fréquentielles : elle n'est donc pas pertinente pour notre problème, alors qu'elle le serait pour un problème de compression du signal, par exemple. Cette critique est également valable pour les paquets d'ondelettes, eux aussi fondés sur des décompositions discrètes en ondelettes orthogonales. En revanche, les transformées continues ne posent pas ce problème (Figure 30). En résumé, on a donc des transformées :

- discrètes par ondelettes orthogonales (par paquets de préférence) : optimales pour ce qui est de la parcimonie, mais non pertinentes pour notre problème ;
- continues et complexes : optimales pour ce qui est de la pertinence, mais non parcimonieuses.

En utilisant les ondelettes, il existe donc deux solutions à notre problème : corriger les représentations discrètes et orthogonales pour qu'elles deviennent plus pertinentes, ou corriger les représentations continues et complexes pour qu'elles deviennent plus parcimonieuses. La première solution reviendrait à créer un nouveau type de transformée en ondelettes «semi-orthogonales », permettant d'exploiter les performances des paquets d'ondelettes tout en représentant mieux les zones de transition (en créant des paquets intermédiaires). La seconde approche mène à ce que nous appelons « modélisation en bosses » (voir chapitre IV).

Après quelques essais préliminaires, la première solution semblait plus complexe à mettre en œuvre que la seconde. Nous avons donc fait le choix de tester tout d'abord les performances des modèles en bosses – choix qui s'est avéré justifié puisque les bosses répondent à notre problème. La première solution reste néanmoins une piste de recherche ouverte.

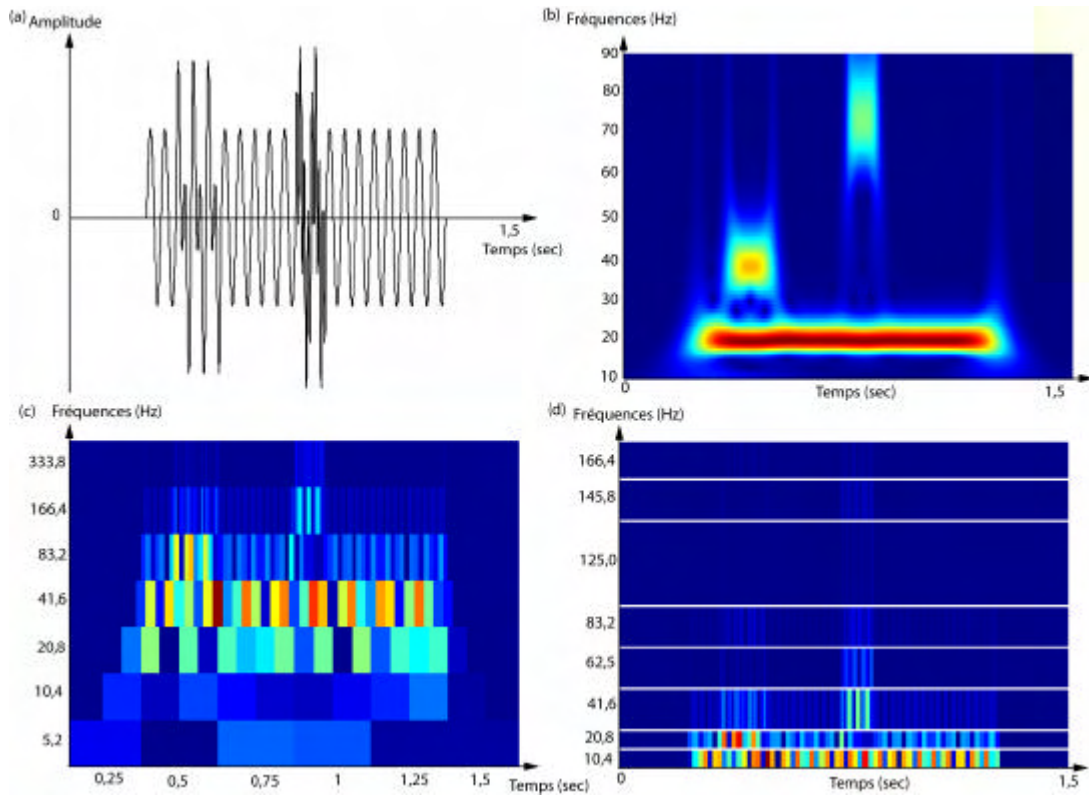


Figure 30 : comparaison entre la transformée continue CWT (axe des fréquences linéaire) et les transformée discrète en ondelettes orthogonales DWT (simple ou par paquet, axe des fréquences dyadique). (a) Signal contenant trois oscillations de fréquences 20, 40 et 70 Hz (l'oscillation de 20 Hz dure longtemps, les autres sont plus courtes, celle de 40 Hz est au début du signal et celle de 70 Hz à la fin du signal) ; (b) transformée continue du signal (par ondelettes de Morlet complexes), sur laquelle les activités oscillatoires sont bien localisées : les axes horizontaux représentent le temps, les axes verticaux les fréquences ; (c) transformée discrète dyadique en ondelettes orthogonales du signal (par Symlets) : on voit que la représentation n'est pas aussi fiable qu'avec la transformée continue (l'oscillation longue à 20 Hz est représentée par un ensemble de coefficients disparates entre 10 et 40 Hz) ; (d) transformée par paquets d'ondelettes (Symlet, sélection de l'arbre de décomposition par le critère de meilleur entropie de Shannon) : la représentation est plus lisible que la représentation discrète classique, mais reste toujours moins fiable que la transformée continue pour l'analyse du signal (l'oscillation à 20 Hz est toujours représentée par des coefficients variant entre 10 et 40 Hz). Les défauts d'affichage des ondelettes discrètes sont dus aux phénomènes de recouvrement temporels et fréquentiels décrits sur la Figure 29.

Chapitre IV

Modélisation en bosses de cartes temps-fréquence

Afin d'étudier les motifs temps-fréquence contenus dans des signaux, nous avons vu, dans le chapitre précédent, qu'il est commode d'utiliser une représentation temps-fréquence, notamment à l'aide de la transformée en ondelettes : la représentation ainsi obtenue est une carte des coefficients des ondelettes dans le plan temps-fréquence. Dans ce chapitre, nous abordons deux problèmes :

la compression des informations contenues dans les cartes par la technique de la modélisation en bosses²³ : nous montrons qu'une carte temps-fréquence, composée de quelques dizaines de milliers de coefficients, peut être représentée de manière *parcimonieuse* à l'aide d'un petit nombre de fonctions paramétrées (les fonctions « bosses »), ayant chacune un petit nombre de paramètres ;

l'extraction de *caractéristiques pertinentes* à partir de ce modèle en bosses ; ces caractéristiques dépendent évidemment du problème que l'on cherche à résoudre ; dans le présent travail, nous étudierons deux problèmes à l'aide de la représentation en bosses des cartes temps-fréquences : la recherche de motifs reproductibles dans les cartes, et la classification de signaux.

Nous montrerons que la modélisation en bosses fournit une représentation parcimonieuse en nombre de paramètres, mais qui permet néanmoins d'extraire les caractéristiques pertinentes qui sont pertinentes pour l'analyse des signaux LFP et des signaux EEG que nous avons étudiés. La méthode de la modélisation en bosses est similaire dans son principe aux algorithmes de type matching pursuit (Mallat et al. 1993) – mais s'applique aux cartes temps-fréquence et non directement aux signaux d'origine.

²³ Les fonction bi-dimensionnelles utilisées ici sont appelées « bosses », bien que ces fonctions ne correspondent pas à la définition mathématique de la fonction bosse, *i.e.* une fonction infiniment dérivable qui est constante en

dehors d'un domaine – par exemple : $f(x) = \exp \frac{1}{(1-x^2)^+}$ if $-1 < x < 1$, $f(x) = 0$ sinon

La modélisation en bosses d'une carte temps-fréquence est effectuée en appliquant itérativement les étapes suivantes :

1. recherche de la zone d'énergie maximale ;
2. adaptation d'une bosse à la zone sélectionnée ;
3. suppression de la bosse de la carte d'origine et retour à l'étape 1.

L'algorithme est arrêté lorsque les informations non modélisées sont considérées comme insuffisamment pertinentes.

Pour fixer les idées, nous présentons, sur la Figure 31, un exemple de décomposition en bosses de la carte temps-fréquence d'un signal: la carte initiale, constituée de 9 000 coefficients, est représentée par quatre bosses décrites chacune par 5 paramètres, soit en tout 20 paramètres.

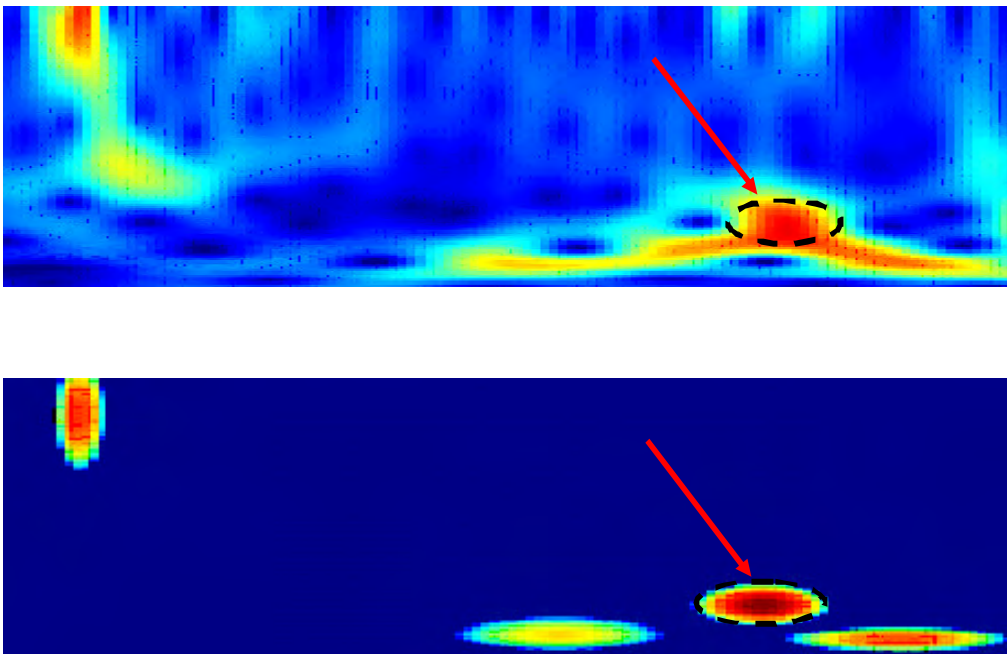


Figure 31 : décomposition en bosses. La carte temps-fréquence d'origine étant représentée par des fonctions paramétrées simples, la représentation obtenue est plus parcimonieuse, mais conserve les informations importantes de la carte : ici, on a réduit les 9000 pixels de la carte d'origine à 20 paramètres (5 par bosse). La flèche indique la bosse de plus forte amplitude (quia été modélisée en premier).

Dans ce qui suit, nous exposerons en premier lieu les choix qui doivent être effectués au préalable : choix du type de bosses et du système de fenêtrage de la carte. Nous décrirons

ensuite les prétraitements à effectuer sur les cartes temps-fréquence. La description de l'algorithme de modélisation en bosses fera l'objet de la section 3. Enfin, nous décrivons une méthode d'analyse des bosses, qui vise notamment à détecter les zones qui, dans un ensemble de cartes, peuvent être considérées comme reproductibles.

1 Choix des fonctions bosses et fenêtrage de la carte

1.1 Choix des fonctions bosses

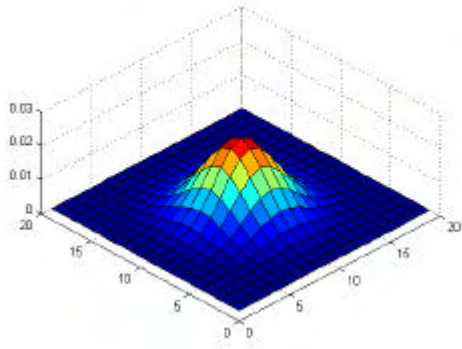
Différents types de fonctions ont été testés pour modéliser les signaux (LFP et EEG) dont nous disposons : gaussiennes, demi-ellipsoïdes, doubles ellipses avec pente linéaire ou sigmoïde – voir Figure 32. Les signaux ont été transformés en ondelettes, et les cartes temps-fréquence obtenues ont été modélisées par différents types de bosses. La qualité de la décomposition a été évaluée, en termes de précision et de parcimonie (nombre de bosses nécessaires pour effectuer la décomposition et nombre de paramètres par bosses).

On peut également imaginer des fonctions dont chaque pente est paramétrée indépendamment, permettant d'obtenir des fonctions décentrées, qui semblent seules capables de modéliser précisément les formes que l'on observe dans les hautes fréquences. Cependant, les décompositions obtenues avec des fonctions de cinq paramètres seulement (donc parcimonieuses) donnent des résultats équivalents à ceux obtenus avec des fonctions plus complexes. Notre choix s'est donc rapidement restreint aux fonctions Gaussienne et demi-ellipsoïde :

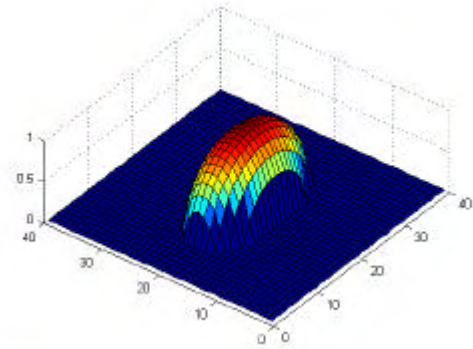
fonction Gaussienne :

$$j_b(f, t) = \frac{a}{2ps_f s_t} \exp \left(-\frac{(f - m_f)^2}{2s_f^2} \right) \exp \left(-\frac{(t - m_t)^2}{2s_t^2} \right)$$

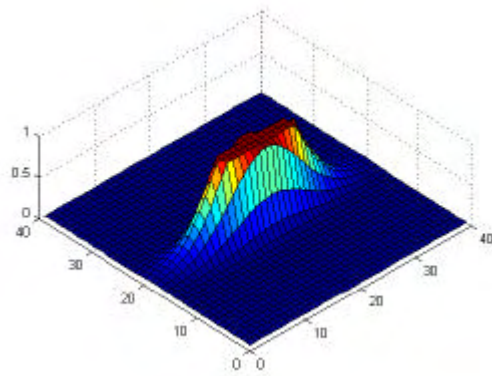
où m_f et m_t sont les coordonnées du centre de la bosse, s_f et s_t sont les écarts types sur les axes vertical et horizontal respectivement, et a est l'amplitude de la fonction.



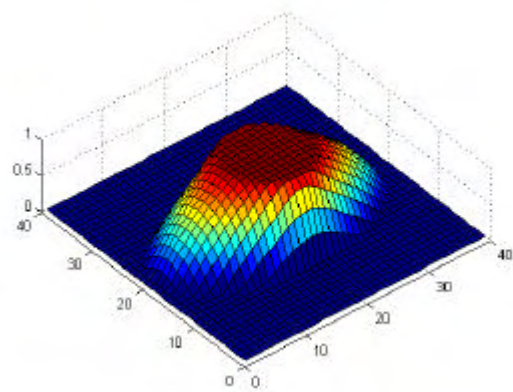
fonction gaussienne



fonction demi-ellipsoïde



doubles ellipses avec pente sigmoïde²⁴



doubles ellipses avec pente linéaire²⁵

Figure 32 : types de bosses testés. Les fonctions à cinq paramètres (en haut) donnent des résultats similaires aux fonctions qui utilisent un plus grand nombre de paramètres (en bas).

fonction demi-ellipsoïde :

$$j_b(f,t) = a\sqrt{1-v} \quad \text{si } 0 \leq v \leq 1$$

$$j_b(f,t) = 0 \quad \text{si } v > 1$$

où $v = \left(\frac{e_f^2}{l_f^2} + \frac{e_t^2}{l_t^2}\right)$ avec $e_f = (f - m_f)/l_f$ et $e_t = (t - m_t)/l_t$. m_f et m_t sont les coordonnées du centre de l'ellipsoïde, l_f et l_t sont les demi-longueurs des axes vertical et horizontal, et a est l'amplitude de la fonction.

²⁴ doubles ellipses avec pente sigmoïde : le sommet est une ellipse, la base est une ellipse, les deux ellipses sont reliées par une pente sigmoïde. Voir annexe 1.

²⁵ doubles ellipses avec pente linéaire : comme ci-dessus (note 24), mais cette fois la pente est une droite. Voir annexe 1.

On verra en section 1.1 que la fonction demi-ellipsoïde (Figure 33) est mieux adaptée au signal que la fonction Gaussienne. Nous avons donc arrêté notre choix sur les fonctions demi-ellipsoïdes pour la décomposition.

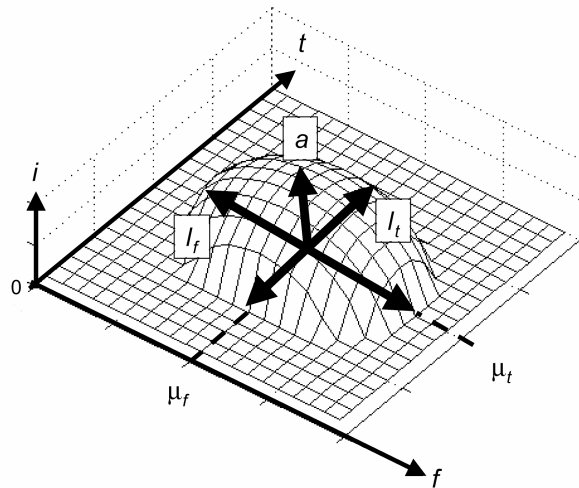


Figure 33 : fonction demi-ellipsoïde, avec ses cinq paramètres (a, l_f, l_t, m_f, m_t) ; $i(t, f)$ est l'amplitude normalisée (voir paragraphe 2.2). Les résultats présentés aux chapitres V et VI proviennent tous de modélisations effectuées avec des fonctions demi-ellipsoïdes.

1.2 Bordures

Comme nous l'avons indiqué dans le chapitre III, les résolutions des ondelettes dépendent de la fréquence : pour les hautes fréquences, les ondelettes sont précises en temps et imprécises en fréquence, et inversement pour les basses fréquences. Les motifs temps-fréquence que l'on veut modéliser sont donc caractérisés par :

- une résolution dépendant de leur fréquence,
- une durée en temps, correspondant à la durée d'une «oscillation» : est considéré comme une «oscillation» un événement de caractère oscillatoire de durée P supérieure ou égale à 3-4 cycles.

En fonction de ces deux paramètres, les bosses ont donc des hauteurs et largeurs variables, exprimées en pixels de la carte temps-fréquence. On calcule donc la transformée en ondelettes

en tenant compte de bordures qui permettront d'adapter les bosses à des motifs présents en bordure de la zone à modéliser : on autorise les bosses à déborder d'une demi-largeur ou une demi-hauteur (donc une bordure fine en bas de l'image, large à gauche, à droite, et en haut de l'image).

1.3 Résolution et fenêtrage

On veut repérer les zones contenant de l'information dans une carte temps-fréquence. L'information qui nous intéresse est organisée sous forme d'oscillations (définies au paragraphe précédent).

On découpe donc la carte temps fréquence en fenêtres dont les dimensions dépendent des fréquences. Pour une fréquence f donnée :

- La largeur (c'est-à-dire la durée en temps) L d'une fenêtre centrée à la fréquence f est égale à la durée d'une oscillation :

$$L = \frac{P}{f} \quad (26)$$

En conséquence, le rapport entre la largeur de la fenêtre et la résolution temporelle d'une ondelette à cette fréquence est $\frac{P/f}{s_t} = \frac{8p}{7}$;

- La hauteur (c'est-à-dire l'extension en fréquences) H de cette fenêtre est telle que son rapport à la résolution fréquentielle est aussi égal à 8 /7: $\frac{H}{s_f} = \frac{8p}{7}$, donc :

$$H = \frac{2p}{49} Pf \quad (27)$$

Pour chaque point de la carte à décomposer (à l'exclusion de la bordure, c'est-à-dire à l'intérieur de la zone représentée en gris sur la Figure 34), on calcule ces valeurs. On obtient donc une fenêtre temps-fréquence par point de la carte ; toute fenêtre centrée en bord de la zone à modéliser atteint les limites de la bordure, laquelle occupe alors une demi-largeur ou hauteur de cette fenêtre.

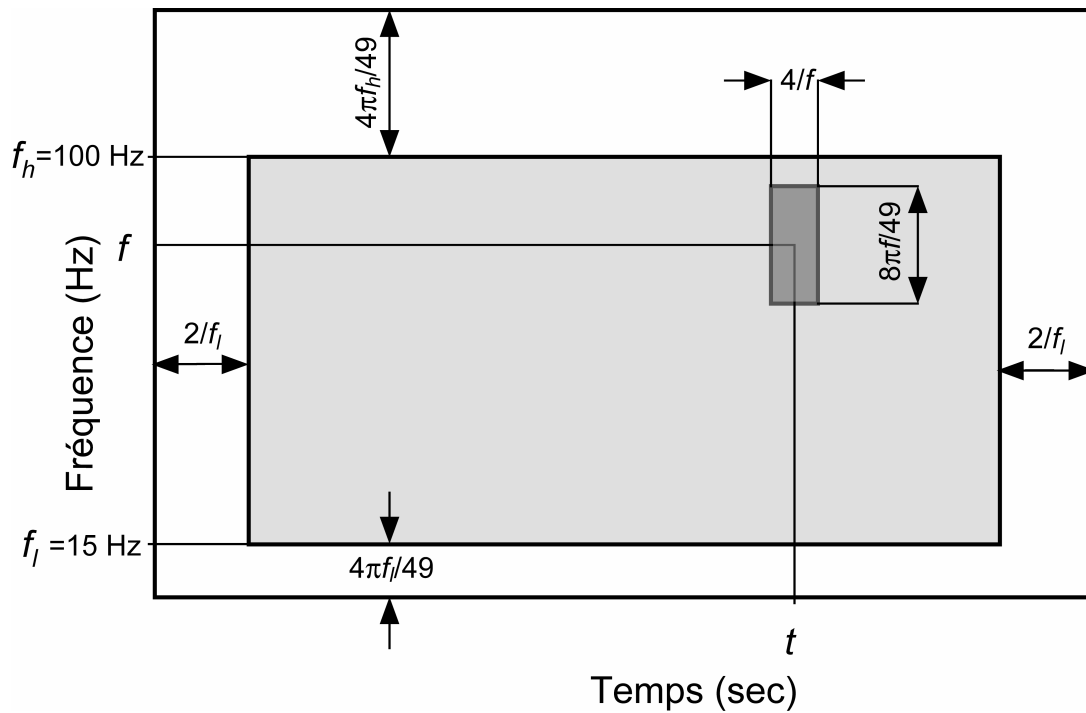


Figure 34 : définition des fenêtres, et des bordures temporelles et fréquentielles, pour $P = 4$. L'aire grisée représente la carte étudiée. f_l et f_h sont les plus basses et plus hautes fréquences d'intérêt. Le rectangle gris sombre représente une fenêtre.

2 Prétraitements de la carte temps-fréquence

2.1 Seuillage

Un des objectifs de notre étude étant de déterminer les zones reproductibles de la carte à l'aide de la modélisation en bosses, il n'a pas été jugé opportun de seuiller la carte *a priori* pour éliminer les composantes de faible amplitude. C'est en effet lors de l'analyse finale des résultats de la décomposition en bosses que seront déterminées les bosses qui représentent des informations non reproductibles, donc non pertinentes.

2.2 Normalisation et recalage

Le second prétraitement envisageable consiste à normaliser les intensités des points de la carte temps-fréquence : en effet, les cartes obtenues présentent des énergies plus fortes dans les

basses fréquences - qui sont effectivement de plus forte amplitude dans le signal – que dans les hautes fréquences. Or des composantes d’amplitude faible peuvent contenir des informations aussi pertinentes que des composantes de forte amplitude : il faut donc procéder à une normalisation.

Nous avons appliqué une procédure de normalisation et centrage qui est habituelle en traitement de signal : pour chaque fréquence, la moyenne m_f et l’écart-type d_f sont estimés, et la transformation suivante (appelée z-score en statistiques) est effectuée :

$$z_{ft} = \frac{c_{ft} - m_f}{d_f} \quad (28)$$

où c_{ft} est le coefficient de la transformée en ondelettes pour la fréquence f et la translation t . L’effet de cette transformation sur une carte temps-fréquence est illustré par la Figure 35.

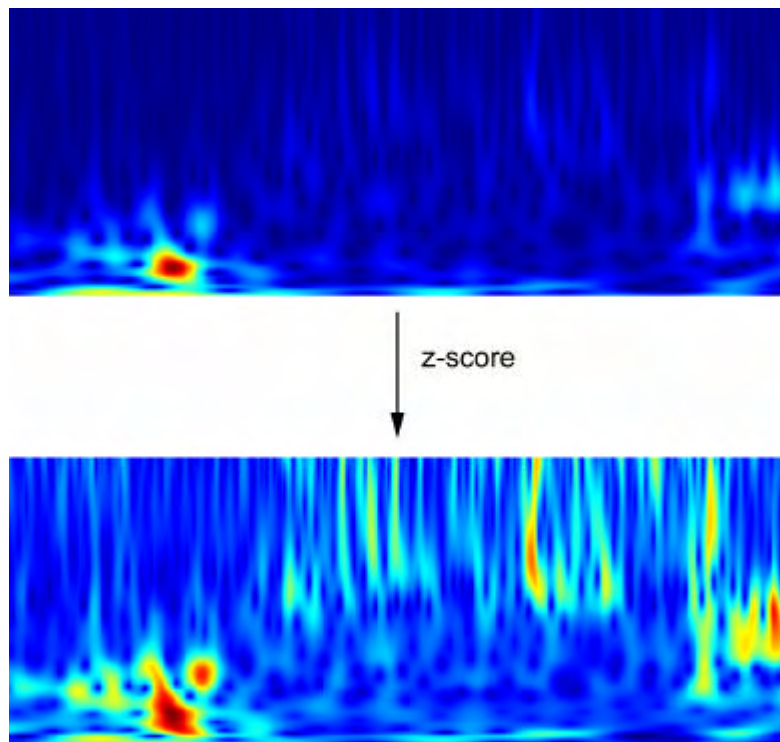


Figure 35 : effet de la normalisation sur une carte temps-fréquence. La figure du haut représente une carte temps-fréquence obtenue depuis un signal. La carte du bas est obtenue après normalisation et recalage.

Évidemment, les coefficients qui sont inférieurs à la moyenne donnent lieu à des z -scores négatifs, ce qui constitue un inconvénient. Pour y remédier, on décale toutes les intensités de la carte de 2 unités de z -score et l'on supprime les z -scores négatifs restants.

Les pertes I , évaluées par la relation :

$$I = \frac{\sum_{f=f_{\min}}^{f_{\max}} \sum_{t=t_{\min}}^{t_{\max}} (z_{ft} + 2) \text{ abs}(z_{ft} + 2)}{2} \quad (29)$$

sont de l'ordre de 10^{-5} , ce qui peut être considéré comme négligeable.

Cependant, ce seuil dépend du signal; si l'on souhaite transposer cette méthode à des signaux d'une autre nature, il faut évaluer un seuil adéquat. Une autre possibilité, si on souhaite modéliser les dépolarisations du signal, est d'effectuer la modélisation en deux étapes : une première étape de modélisation des activités de scores positifs, puis une seconde étape de modélisation des activités de scores négatifs. Dans les applications de classification, cette modélisation en deux étapes est inutile, puisque le modèle rendra compte des dépolarisations par un nombre de bosses moins important.

2.3 Sous-échantillonnage

Le signal est échantillonné à 2 kHz, ce qui est beaucoup trop précis pour notre analyse, qui porte sur des fréquences se situant entre 10 et 100 Hz. On réduit donc le signal à 1 point sur 10 après avoir effectué la transformée en ondelettes, ce qui permet de réduire le temps de calcul nécessaire à l'adaptation des bosses (qui s'effectuera sur des zones de surface 10 fois moindres). Le sous-échantillonnage est effectué après la transformation temps-fréquence pour garantir une meilleure qualité d'image, principalement dans les hautes fréquences.

3 Algorithme de décomposition en bosses

3.1 Recherche de la zone d'énergie maximale

Pour chaque fenêtre W , on calcule la somme S des coefficients normalisés et recalés (comme indiqué dans le paragraphe 2.2) qu'elle contient :

$$S = \sum_{t,f \in W} z_{ft} \quad (30)$$

On sélectionne alors la fenêtre W_{max} pour laquelle S est maximal, c'est-à-dire pour laquelle l'activité est la plus forte.

3.2 Adaptation d'une bosse

Dans la fenêtre W_{max} sélectionnée, on crée une bosse centrée occupant toute la surface temps-fréquence de la fenêtre. On adapte alors les paramètres de la bosse en optimisant, par rapport à ceux-ci, la fonction de coût des moindres carrés :

$$E = \frac{1}{2} \sum_{t, f} S_e \mathbf{j}_b^2, \quad (31)$$

la somme portant sur tous les coefficients temps-fréquence de la fenêtre W_{max} . Dans le cas d'un demi-ellipsoïde, on a donc :

$$E = \frac{1}{2} \sum_{t, f} S_e \mathbf{j}_b(a, l_f, l_t, \mathbf{m}_f, \mathbf{m}_t)^2 \quad (32)$$

où \mathbf{j}_b est la fonction demi-ellipsoïde, a est l'amplitude, l_f est sa hauteur (fréquentielle), l_t est sa largeur (temporelle), \mathbf{m}_f et \mathbf{m}_t sont les coordonnées du centre de l'ellipsoïde. Les paramètres doivent respecter les contraintes suivantes :

- $\mathbf{m}_f > 0$, $\mathbf{m}_t > 0$ et le centre doit rester dans la fenêtre,
- $0 < l_t < L$, $0 < l_f < H$, où L et H sont les hauteurs et largeurs de la fenêtre.
- $a > 0$.

L'optimisation est effectuée, sous les contraintes qui viennent d'être mentionnées, par une descente de gradient du second ordre (méthode BFGS²⁶, voir par exemple Press, Flannery, Teukolsky & Vetterling, 2002),

Si la bosse s'étend au-delà de la fenêtre, celle-ci est déplacée (dans la limite des bordures de la carte temps-fréquence). Une fois la bosse adaptée, elle est soustraite de la carte temps-fréquence.

En utilisant les résultats d'adaptation de bosses sur des signaux LFP issus du bulbe olfactif du rat, on a pu vérifier que les fonctions demi-ellipsoïdes étaient plus adaptées aux formes rencontrées ; des résultats similaires ont été obtenus sur des signaux EEG. Les fonctions demi-ellipsoïdes ont donc été choisies pour créer nos modèles en bosses.

²⁶ BFGS : Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno

3.3 Critère d'arrêt

L'algorithme décrit ci-dessus modélise en premier lieu les zones de la carte correspondant aux énergies les plus élevées, et procède à une modélisation de plus en plus détaillée, les bosses successives modélisant des zones d'énergie décroissante. On peut définir, pour une carte donnée, la fraction de la carte modélisée par une bosse donnée

$$F = \frac{\sum_{t, f} \mathbf{j}_B(f, t) / \sum_{t, f} z_{ft}} \quad (33)$$

où les sommes portent sur l'ensemble de la carte temps-fréquence considérée.

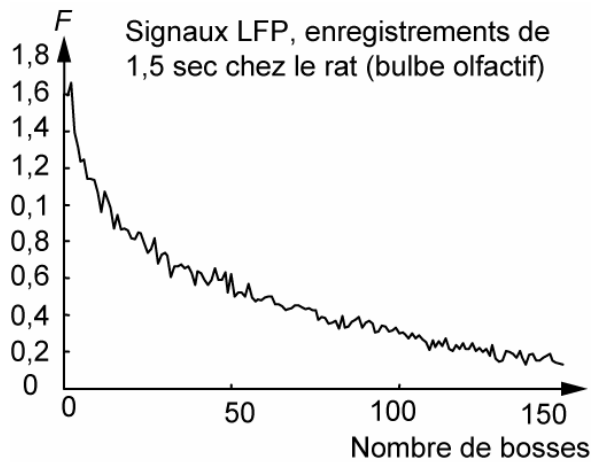


Figure 36: Graphe de la fraction modélisée par une bosse en fin d'apprentissage, en fonction du nombre de bosses (moyenne sur 100 cartes) ; enregistrements de LFP chez le rat (durée : 1,5 sec).

Après la fin de la modélisation, la fraction modélisée a une valeur F_c que l'on calcule par la relation (33). On peut également évaluer le pourcentage d'énergie non modélisé de la carte. Ce résidu de modélisation r est exprimé par :

$$r = \left| \frac{\sum_{t, f} z_{ft} \mathbf{j}_B^b(f, t)}{\sum_{t, f} z_{ft}} \right|, \quad (34)$$

où \mathbf{j}_B^b représente la bosse numéro b de la modélisation. Comme prévu, on observe sur la Figure 37 que r décroît régulièrement au cours de la modélisation.

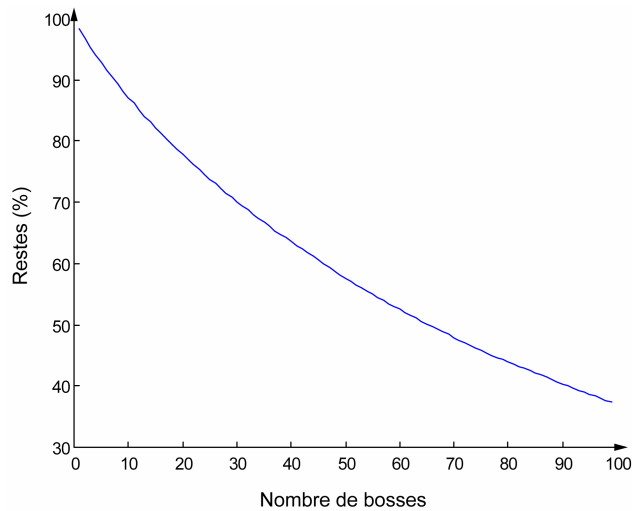


Figure 37 : évolution des résidus de modélisation en fonction du nombre de bosses – moyenne sur 100 signaux réels issus du bulbe olfactif du rat des restes ?. Au départ, la carte est intacte (100% de l'information qu'elle contient n'a pas été modélisée); au cours de la modélisation la quantité d'informations non modélisées diminue.

La stratégie de modélisation que nous avons décrite est une stratégie constructive ; elle doit donc s'accompagner

- soit d'un critère d'arrêt, qui met fin automatiquement à la modélisation lorsque les nouveaux éléments introduits dans le modèle n'apportent plus d'informations pertinentes pour la tâche à réaliser,
- soit d'une stratégie d'élagage, si l'on décide de poursuivre la modélisation le plus loin possible, et de supprimer ensuite les éléments du modèle obtenus qui sont inutiles ou non pertinents.

C'est cette dernière approche que nous avons adoptée. La stratégie d'élagage que nous avons mise en œuvre est décrite dans le paragraphe 4.2.

4 Analyse des bosses

4.1 Notion de reproductibilité

Pour calculer la reproductibilité d'une bosse, il est nécessaire de définir sa « distance » par rapport aux bosses des autres cartes, puis de recenser le nombre de bosses qui lui sont

« proches » sur toutes les autres cartes. Une estimation de la probabilité de présence de la bosse sur les enregistrements est alors obtenue. L'amplitude des bosses n'est pas prise en considération : on a observé un nombre non négligeable de bosses de faible amplitude, mais néanmoins reproductibles.

4.1.1 Distance

Les axes qui définissent le plan temps-fréquence correspondant à des grandeurs physiques différentes, il convient d'avoir recours à des quantités sans dimensions pour définir une distance dans ce plan. Une solution naturelle consiste à rapporter la distance temporelle à la résolution des ondelettes en temps, et la distance fréquentielle à leur résolution en fréquence. Ainsi, la distance non dimensionnelle dx entre deux points localisés à la même fréquence, et séparés par un intervalle de temps $dt = s_t$ (une fois la résolution temporelle), doit être égale à la distance non dimensionnelle dy entre deux points simultanés, distants en fréquence de $df = (f_1 - f_2) = s_f$ (une fois la résolution fréquentielle, s_f étant la résolution à la fréquence moyenne \bar{f}).

Donc si $dt = s_t$ et $df = s_f$, alors $dx = dy$

D'un point de vue pratique, il est plus commode de rapporter la distance en temps à la période T : pour deux points situés à la même fréquence $f = 1/T$, on a $dx = dt / T = f dt$. Ainsi la distance adimensionnelle entre deux bosses de même fréquence séparées d'un temps dt est proportionnelle à la fréquence commune de ces bosses : plus la fréquence est élevée, plus ces bosses sont facilement séparables puisque la résolution en temps est meilleure à haute fréquence qu'à basse fréquence.

En conséquence, pour deux bosses simultanées centrées aux fréquences f_1 et f_2 , on a :

$$dy = \frac{s_t}{s_f} \frac{f_1 + f_2}{2} df = \frac{49}{P} \frac{df}{f_1 + f_2}$$

avec $df = (f_1 - f_2)$. La distance en fréquence entre deux bosses simultanées est ainsi rapportée à leur fréquence moyenne.

Finalement, la distance (illustrée en Figure 38) entre deux bosses $b_1 (f_1, t_1)$ et $b_2 (f_2, t_2)$ est égale à :

$$d(b_1, b_2) = \sqrt{dx^2 + dy^2}.$$

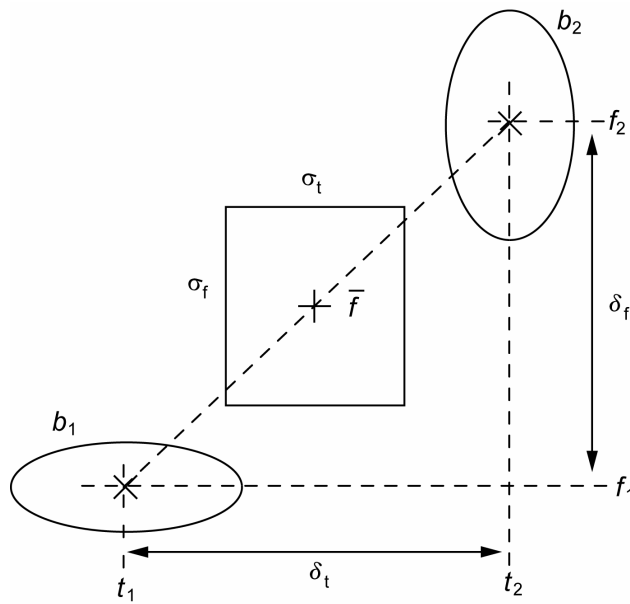


Figure 38 : distance entre deux bosses $b_1 (f_1, t_1)$ et $b_2 (f_2, t_2)$.

4.1.2 Détection de zones reproductibles

Les B bosses obtenues en modélisant N cartes sont regroupées itérativement au sein d'un voisinage de taille Q par l'algorithme suivant :

- Initialisation
 - o Calculer la matrice de distances entre les bosses de toutes les paires possibles de bosses appartenant aux différentes cartes

- Formation des groupes
 - o Pour chaque bosse $b_r (r = 1, \dots, B)$, trouver son plus proche voisin sur chaque carte (excepté la carte d'où b_r provient); on note $b_{r,c}$ le plus proche voisin de la bosse b_r dans la carte $c (c = 1 \text{ à } N - 1)$.
 - o Parmi ces bosses, on s'intéresse aux bosses $\{b_{r,k}\} (k = 1 \dots K_r, K_r \leq N - 1)$ telles que $d(b_r, b_{r,k}) < Q$, où Q est un rayon choisi *a priori* (par des considérations qui seront expliquées plus loin). Ces bosses forment un groupe

G_r , contenant K_r bosses $b_{r,k}$ situées à une distance de b_r inférieure à Q ; on

note D_r la quantité $D_r = \frac{1}{K_r} \sum_{k=1}^{K_r} d(b_r, b_{r,k})$. b_r est appelé le *centroïde* du groupe G_r .

- Sélection et élimination des bosses

- Parmi les groupes G_r ($r=1..B$), trouver le(s) groupe(s) $\{G_{r0}\}$ contenant le plus grand nombre de bosses $K_{r0} : K_{r0} = \max_r (K_r)$.
- Au sein de(s) $\{G_{r0}\}$, trouver le groupe le plus compacte G_z , *i.e.* le groupe pour lequel $D_z = \min_{r0} (D_{r0})$, avec le taux de reproductibilité $R = K_z/N$: donc, le *taux de reproductibilité* d'un groupe est la proportion de signaux modélisés qui ont au moins une bosse dans le groupe.
- Trouver les bosses $b_{r,n}$ au voisinage de b_r : toutes les bosses sur tous les signaux telles que $d(b_r, b_{r,n}) < Q$. Supprimer les bosses $b_{r,n}$ de l'ensemble des bosses.
- Itérer la formation de nouveaux groupes $\{G_r\}$ jusqu'à ce que le plus grand groupe contienne moins de deux bosses.

Les groupes $\{G_z\}$ obtenus sont les zones reproductibles qui nous intéressent, ils forment une *carte de reproductibilité* décrivant les zones reproductibles des signaux dans l'espace temps-fréquence.

La distance maximale Q a une influence sur le nombre de groupes $\{G_z\}$, ainsi que sur l'aire de ces groupes. Plus Q est petit, plus les bosses doivent être proches pour être considérées comme voisines. En conséquence, une petite valeur de Q sélectionne des petites zones englobant des bosses très reproductibles, alors que de grandes valeurs de Q créent des groupes moins bien localisés mais qui contiennent plus de bosses (Figure 39). Le choix de Q correspond donc à un compromis entre la précision de la localisation temps-fréquence et le regroupement de suffisamment de bosses. En l'absence d'informations *a priori*, la valeur de seuil produisant le maximum de groupes G_z devrait être choisie, et les groupes ayant un taux de reproductibilité trop faible éliminés.

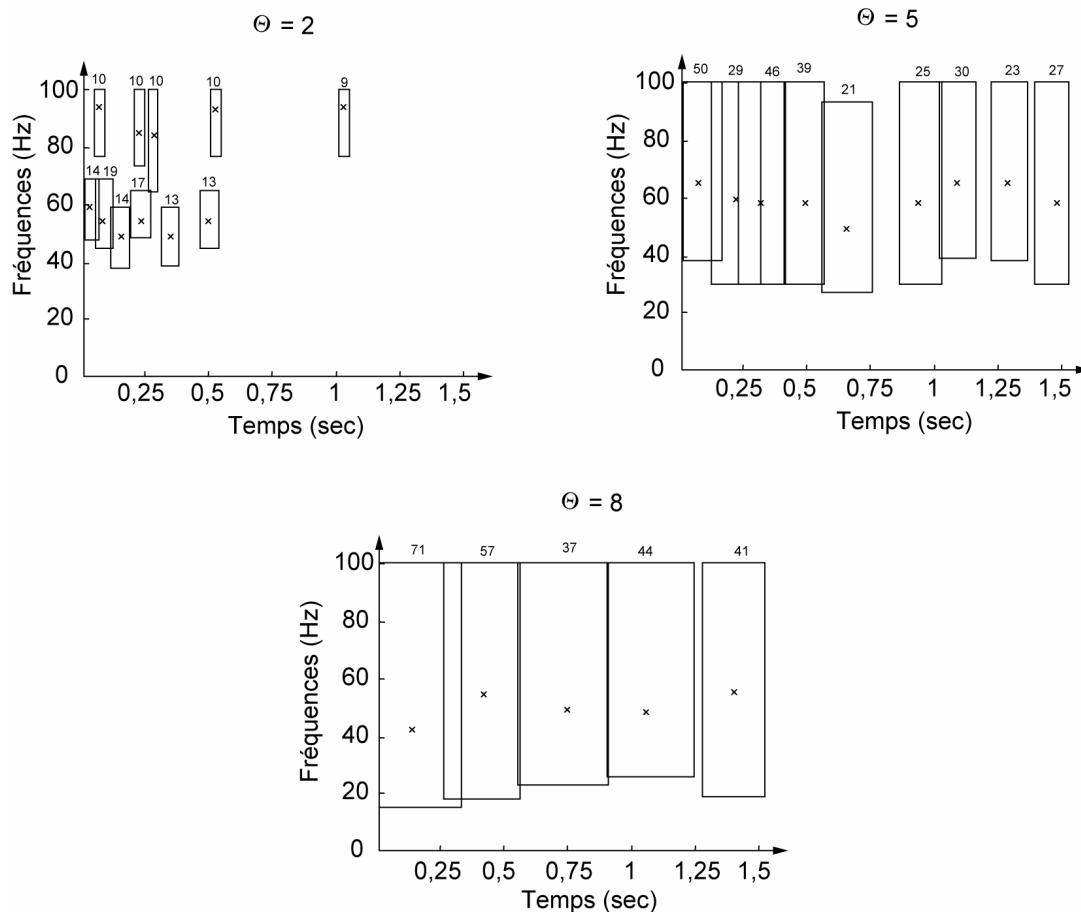


Figure 39 : exemples de cartes de reproductibilité avec $Q = 2, 5$ et 8 – pour des signaux ($N=195$) issus de rats en activité libre ; chaque rectangle représente un groupe, les croix représentent les centroïdes des groupes, les limites du rectangle sont définies par les bosses les plus éloignées du centroïde. Pour $Q = 5$ et 8 , on n’a affiché que les groupes ayant un taux de reproductibilité $>$ à 20% . Avec $Q = 2$, on a une représentation efficace des activités oscillatoires, qui peut être plus utile pour l’étude de signaux. Avec $Q = 5$ on a une représentation beaucoup plus synthétique, qui peut être plus utile pour la classification de signaux. Avec $Q = 8$, on a une représentation inadaptée, les groupes représentant des zones de l’espace temps-fréquence trop grandes : rappelons que ces signaux sont issus de rats en activité libre, donc ne possédant pas d’activités reproductibles, or les taux de reproductibilité mesurés sur cette représentation s’élèvent jusqu’à 71% ; de plus les zones s’étendent sur toute la gamme de fréquences étudiée (de 20 à 100 Hz).

Nous présenterons, dans le chapitre V, des résultats obtenus avec cet algorithme. Pour vérifier si une zone donnée est significative, ou si cette reproductibilité est le fruit du hasard, on pourrait avoir recours à une mesure d’un taux de reproductibilité, en fonction des fréquences, calculé à partir d’enregistrements effectués en dehors de la tâche étudiée : par exemple, en

enregistrant les activités LFP de rats se comportant librement pour les comparer à celles de rats effectuant un tâche de mémorisation d'odeurs, comme nous le décrirons dans le chapitre V.

4.2 *Élagage des bosses*

La méthode décrite dans cette section a été élaborée au cours d'un stage effectué au laboratoire d'électronique de l'ESPCI par Joëlle Haddad (stage de fin d'études, INSA de Rouen), que j'ai supervisé de juin à octobre 2005.

Comme nous l'avons déjà précisé en section 3.3, les motifs temps-fréquence modélisés dépendent de la fraction modélisée par chaque bosse (notée F_c) à la fin de la modélisation. Le choix de F_c est important : si la fraction modélisée par chaque bosse à la fin de la modélisation est trop grande, le modèle est trop imprécis car beaucoup de bosses significatives sont éliminées du modèle ; si elle est trop petite, le modèle est trop précis, car il contient un grand nombre de bosses non significatives. Nous cherchons donc à déterminer une valeur F^* de F_c qui soit « optimale », en un sens que nous allons préciser.

Le critère de sélection d'un groupe de bosses étant la valeur de son taux de reproductibilité, nous désignons par $T_R(F_c)$ le taux de reproductibilité en-dessous duquel les groupes sont éliminés, lorsque seules les bosses qui modélisent une fraction de la carte supérieure à F_c sont prises en considération. Appelons $I_F(F_c)$ le nombre de groupes dont le taux de reproductibilité est supérieur à $T_R(F_c)$, et $B_F(F_c)$ le nombre de groupes dont le taux de reproductibilité est inférieur à $T_R(F_c)$. Nous cherchons la valeur F^* pour laquelle le rapport

$$R(F_c) = \frac{I_F(F_c)}{B_F(F_c)} \quad (35)$$

est maximal. Pour cela, on fait varier F_c entre deux limites F_{min} et F_{max} ; pour chaque valeur de F_c , on détermine $T_R(F_c)$, d'où l'on déduit $R(F_c)$; on détermine enfin la valeur de F^* .

La valeur de $T_R(F_c)$ est déterminée par la procédure suivante : ayant effectué la modélisation en bosses et éliminé toutes les bosses qui modélisent une fraction de la carte inférieure à F_c , on engendre des cartes en mélangeant les bosses aléatoirement, et l'on forme les groupes comme expliqué dans le paragraphe 4.1.2. On définit $T_R(F_c)$ comme le taux de reproductibilité dont la probabilité cumulée, dans une carte aléatoire ne contenant que des bosses qui modélisent une fraction de la carte supérieure à F_c , est supérieure à 95%.

Pour illustrer cette méthode, nous avons construit une base de signaux artificiels :

- 100 signaux contenant 15 composantes oscillatoires reproductibles, et 15 composantes oscillatoires non reproductibles, ainsi qu'un bruit blanc Gaussien (moyenne 0 / écart-type 0,4).
- 100 signaux contenant 21 composantes oscillatoires reproductibles, et 21 composantes oscillatoires non reproductibles, ainsi qu'un bruit blanc Gaussien (moyenne 0 / écart-type 0,4).
- 100 signaux contenant 30 composantes oscillatoires reproductibles, et 30 composantes oscillatoires non reproductibles, ainsi qu'un bruit blanc Gaussien (moyenne 0 / écart-type 0,4).

Les composantes oscillatoires sont réparties équitablement sur trois bandes de fréquences : β (15-35 Hz), β_1 (35-55 Hz) et β_2 (55-90 Hz) ; les composantes reproductibles sont régulièrement espacées dans le temps ; les composantes aléatoires sont distribuées uniformément sur toute la durée des signaux. Chaque composante oscillatoire dure 4 périodes²⁷. Les bornes de variation de F_c sont définies de la façon suivante : sa valeur maximale F_{max} est la fraction moyenne modélisée par la première bosse utilisée ; sa valeur minimale F_{min} est la fraction modélisée en-dessous de laquelle plus de 10% de l'ensemble des bosses créées au cours de la modélisation ont une amplitude inférieure à la valeur maximale de la transformée en ondelettes du bruit blanc Gaussien (Tableau 2).

Type de signal	F_{min}	F_{max}
30 composantes (15 reproductibles)	0,41	0,72
42 composantes (21 reproductibles)	0,37	0,68
60 composantes (30 reproductibles)	0,32	0,66

Tableau 2 : limites des valeurs de F_c en fonction du nombre de composantes. F_{max} est la valeur moyenne de la fraction modélisée par la première bosse. F_{min} est la valeur pour laquelle plus de 10% de l'ensemble des bosses créées ont une amplitude inférieure à l'amplitude estimée du bruit de fond.

²⁷ dans l'idéal des durées de 3.5 périodes seraient probablement mieux modélisées, parce qu'elles laisseraient moins de restes, mais on veut se rapprocher du cas réel

Pour calculer $T_R(F_c)$, les bosses sont redistribuées aléatoirement dans le temps selon une distribution uniforme, après quoi les nouveaux groupes sont établis à partir de ces nouvelles cartes. Dans chacune des trois bandes de fréquence β (15-35 Hz), β_1 (35-55 Hz) et β_2 (56-90 Hz), on estime $T_R(F_c)$ comme indiqué plus haut. Appliquant ces seuils aux cartes des signaux étudiés, on en déduit $R(F_c)$ (Figure 40). On observe, sur chaque courbe, un pic correspondant au nombre attendu de zones reproductibles : entre 12 et 14 bosses en moyenne pour les signaux contenant 15 activités reproductibles et 15 activités aléatoires ; entre 19 et 22 bosses en moyenne pour les signaux contenant 21 activités et 21 activités aléatoires ; entre 36 et 45 bosses en moyenne pour les signaux contenant 30 activités et 30 activités aléatoires. Bien entendu, la précision de la méthode se dégrade lorsque le nombre de composantes non reproductibles dans les signaux augmente. Le fait que $R(F_c)$ croît pour des fractions modélisées très faibles correspond à une situation où pratiquement toute la surface de la carte est modélisée par des bosses.

Les propriétés des groupes obtenus dépendent de la valeur de T : il est donc important de prendre une valeur adaptée aux signaux et à la tâche envisagée. T est choisi selon deux critères :

- les cartes de reproductibilités doivent être suffisamment précises pour que les changements de $R(F_c)$ puissent être observés,
- T est choisi en fonction de l'usage attendu des cartes de reproductibilité: une tâche d'analyse nécessite un T petit (environ 2), une tâche de classification un T plus grand (environ 5) – voir section 4.1.2.

Pour appliquer cette méthode à des signaux réels, il convient d'employer des signaux de référence adaptés à ceux-ci : dans l'exemple que nous venons de présenter, on redistribuait uniformément les bosses dans le temps pour créer des cartes qui permettent de déterminer $T_R(F_c)$; néanmoins, rien n'indique que, dans le cas réel, les composantes non reproductibles soient distribuées uniformément. On utilisera plutôt des signaux issus de périodes en dehors des tâches étudiées, et non synchronisés à une référence : on obtient ainsi une distribution aléatoire des bosses représentative de la distribution aléatoire réellement présente dans les signaux.

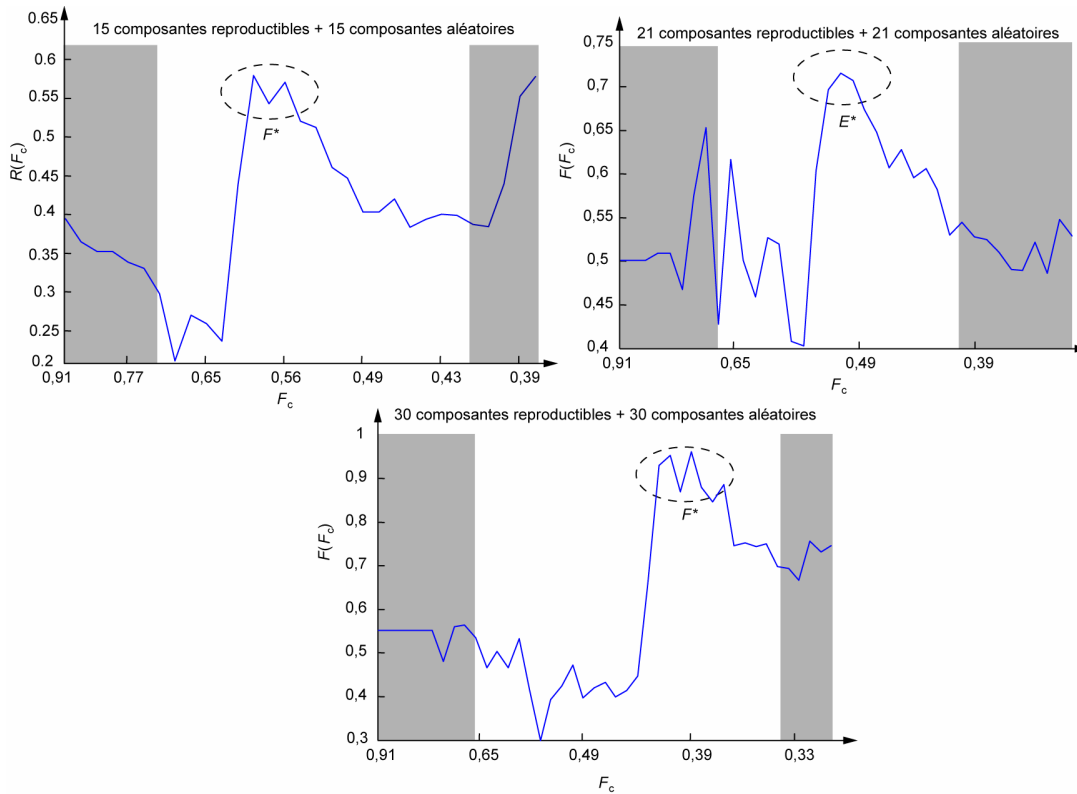


Figure 40 : Courbes de $R(F_c)$, pour les trois bases de signaux artificiels (avec 15, 21 et 30 composantes reproductibles et aléatoires), avec $T = 2$, pour des valeurs de F_c comprises entre les bornes F_{min} et F_{max} . L'échelle horizontale est non-linéaire car R varie très rapidement, et non linéairement, avec E_c . Les zones en grisé représentent les valeurs de F_c qui sont en-dehors de limites F_{min} et F_{max} fixées *a priori*. La zone entourée de pointillés indique l'intervalle dans lequel on trouve F^* .

La méthode est appliquée à des signaux LFP (Figure 41) issus du bulbe olfactif de rats engagés dans une tâche de mémorisation d'odeurs (voir chapitre V). Pour calculer la valeur F_{min} de ces signaux, on ne dispose pas nécessairement d'une connaissance du bruit de fond. On peut néanmoins l'estimer de deux façons :

- soit en estimant le bruit de fond : on prend la moyenne d'un ensemble de coefficients d'ondelettes obtenus depuis des signaux de référence ; on fixera alors F_{min} comme dans le cas des signaux artificiels, en fixant la borne à 10% des bosses modélisées ayant une amplitude inférieure à celle de ce bruit de fond estimé. Nous avons employé cette méthode, et fixé pour les signaux réels étudiés $F_{min} = 0,65$.
- soit visuellement en observant la valeur de F_c pour laquelle tous les événements pertinents de la carte temps-fréquence sont modélisés (qui correspond aussi pour les signaux réels étudiés à $F_{min} = 0,65$).

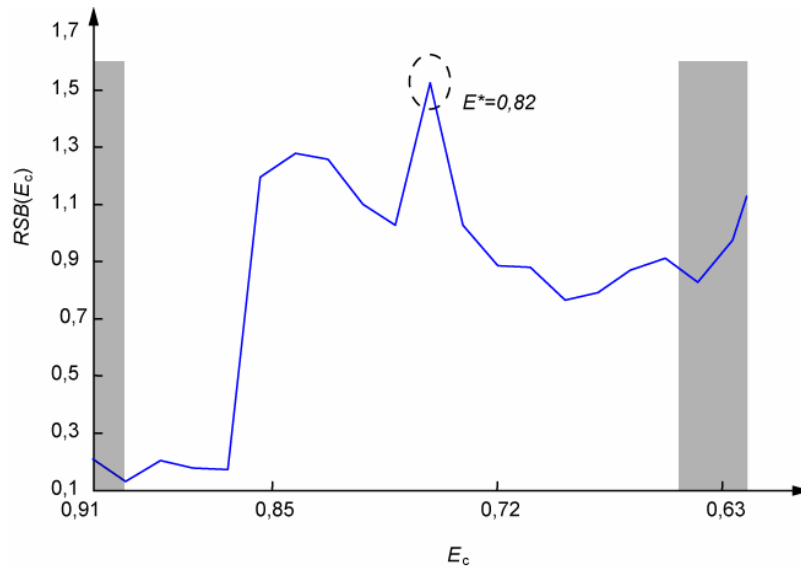


Figure 41 : Détermination de F^* dans un cas réel, avec $T = 2$. La courbe est obtenue en créant des groupes avec des signaux issus de rats experts reniflant de l'eugénol (voir chapitre V). Les seuils T_R sont fixés à partir d'une activité de référence (enregistrement de 1,5 sec provenant de la même électrode, en dehors de la tâche étudiée). On trouve $F^*=0,82$ – ce qui correspond à 11 bosses en moyenne par carte temps-fréquence ; ce nombre est bien confirmé par l'inspection visuelle des cartes.

Pour ces signaux réels, on a testé trois valeurs de T (2, 3 et 4) et retenu $T = 2$, valeur pour laquelle non seulement les courbes de R sont les plus lisibles, mais en plus les cartes de reproductibilités sont les plus adaptées pour l'analyse de signaux (effectuée au chapitre V).

5 Résultats sur des signaux artificiels

Pour vérifier la fiabilité de la méthode de formation de groupes reproductibles, deux types (type A et type B) de signaux artificiels sont créés, reproduisant des activités oscillatoires similaires, aux mêmes positions temps-fréquence, mais avec des probabilités d'occurrence différentes. Les résultats de cette approche sont décrits en détail dans l'article Vialatte et al. (en révision, soumis à Neural Networks en mars 2005) reproduit en Annexe 2. Nous ne rappelons ici que les résultats principaux.

Les signaux artificiels étudiés contiennent trois oscillations, notées a , b , et c , centrées aux points a (55 Hz; 1.5 sec), b (80 Hz; 1.15 sec) et c (30 Hz; 0.85 sec) respectivement. Ces

oscillations durent 3.5 périodes, et leurs amplitudes U peuvent prendre l'une des trois valeurs (0, 1, or 4) selon les probabilités suivantes :

- signaux de type A :

$$\Pr(U = 1|a) = 1$$

$$\Pr(U = 4|b) = 0.4 \text{ and } \Pr(U = 0|b) = 0.6$$

$$\Pr(U = 4|c) = 0.4 \text{ and } \Pr(U = 0|c) = 0.6$$

Un décalage temporel aléatoire est ajouté en déplaçant la composante a par rapport au point a , par un décalage aléatoire s , uniformément distribué sur [-50 msec ; +50 msec] ; les composantes b et c ne sont pas décalées ;

- signaux de type B :

$$\Pr(U = 1|b) = 1$$

$$\Pr(U = 4|a) = 0.4 \text{ and } \Pr(U = 0|a) = 0.6$$

$$\Pr(U = 4|c) = 0.4 \text{ and } \Pr(U = 0|c) = 0.6$$

Un décalage temporel aléatoire est ajouté en déplaçant la composante b par rapport au point b , par un décalage aléatoire s , uniformément distribué sur [-50 msec ; +50 msec] ; les composantes a et c ne sont pas décalées ;

Un bruit blanc Gaussien de faible amplitude (moyenne 0, écart-type 0.5) est ajouté aux signaux. 100 signaux de type A et 100 de type B sont créés, durant chacun 2.5 sec.

On veut que la modélisation en bosses indique automatiquement que la composante a est plus reproductible dans les signaux de type A, et que la composante b est moins reproductible dans les signaux de type B.

Le Tableau 3 montre, pour chaque composante de chaque type de signal, le taux de reproductibilité calculé pour le groupe le plus proche de la composante. Des taux de reproductibilité élevés sont trouvés pour les composantes reproductibles : 47% des bosses reproductibles des signaux de type A modélisent des composantes a , contre 23% et 30% respectivement de composantes b et c . Sans bruit et sans décalage, on s'attendrait à obtenir 56%, 22% et 22% respectivement – soit une erreur de l'ordre de 9%.

Taux de reproductibilité	Signaux de type A	Signaux de type B
Composante <i>a</i>	0.91 , centroïde 56 Hz / 1.43 sec	0.52, centroïde 39 Hz / 1.45 sec
Composante <i>b</i>	0.44, centroïde 106 Hz / 1.08 sec	0.82 , centroïde 86 Hz / 1.07 sec
Composante <i>c</i>	0.58, centroïde 26 Hz / 0.88sec	0.44, centroïde 31 Hz / 0.90 sec

Tableau 3 : Détection de zones reproductibles. Les taux de reproductibilité des groupes les plus proches des composantes sur la carte temps-fréquence sont représentés, avec $Q = 5$, pour les signaux de type A et B. Les valeurs en gras indiquent le groupe le plus reproductible, conformément à l'objectif.

Une classification automatique des signaux est ensuite mise au point, en utilisant les paramètres de position dans le plan temps-fréquence des bosses. On obtient un taux d'erreur en validation de l'ordre de 12% ; une classification par un être humain donnerait un taux d'erreur de 24% pour cette tâche de discrimination particulièrement difficile.

Chapitre V

Résultats : signaux LFP chez le rat

La méthode de modélisation en bosses, décrite au chapitre IV, permet de rechercher des composantes temps-fréquence reproductibles au sein d'un ensemble de signaux. Dans ce chapitre, nous appliquons cette méthode à des signaux LFP issus de rats engagés dans une tâche de discrimination d'odeurs. Nous décrivons tout d'abord l'expérience au cours de laquelle les signaux LFP ont été enregistrés, ainsi que les informations déjà connues à leur sujet ; nous précisons le type d'informations que nous attendons de la modélisation en bosses.

Les résultats que nous présentons démontrent la capacité des modèles en bosses à extraire des informations reproductibles depuis un ensemble de cartes temps-fréquence ; nous mettons également en évidence la capacité des modèles à extraire des informations pertinentes pour classer automatiquement ces signaux LFP.

1 Tâche de mémorisation d'odeurs dans le cadre d'une expérience comportementale de type « Go-No Go »

Les signaux électrophysiologiques analysés par notre méthode et présentés dans ce chapitre sont issus d'une étude expérimentale, réalisée à Lyon dans l'équipe Neurobiologie de la mémoire olfactive (Institut des Sciences Cognitives), décrite dans Martin et al. 2004. L'activité électrique neuronale est enregistrée dans le cadre d'un apprentissage olfactif : des rats Wistar (Figure 42) sont entraînés à discriminer deux odeurs, pendant qu'on enregistre les activités électriques de son bulbe olfactif avec des électrodes implantées en permanence. L'analyse des signaux de type LFP recueillis a pour but d'identifier des corrélats électrophysiologiques de la perception et de la mémoire.



Figure 42 : rat Wistar.

L'expérience est du type Go-NoGo, c'est-à-dire que deux stimuli différents sont associés à deux réponses attendues différentes. Ici, les deux stimuli sont des molécules odorantes :

- le stimulus S^+ , associé dans un premier temps à l'odeur géraniol²⁸, puis dans un second temps à l'odeur C08 (octanal, $C_8H_{16}O$),
- le stimulus S^- , associé à l'odeur eugéno²⁹, puis dans un second temps à l'odeur C10 (décanal, $C_{10}H_{18}O$).

On a donc deux paires d'odeurs : deux odorants possédant des fonctions hydroxyles (Eugéno/Géraniol) et deux aldéhydes (C10/C08) que le rat doit apprendre à discriminer. Le rat est placé dans un environnement fermé (Figure 43) de 63 cm par 40 cm, avec à une extrémité un orifice à odeurs, et à l'autre extrémité un réceptacle à boisson.



Figure 43 : Expérience Go-NoGo de mémorisation des odeurs. Lorsque le nez du rat coupe le faisceau laser, une odeur est envoyée. Si le rat reçoit l'odeur S^+ , le rat peut boire du sucrose (goût sucré, récompense : comportement Go) ; si le rat reçoit l'odeur S^- , la boisson proposée au rat est de la quinine (goût amer que le rat n'apprécie pas : comportement NoGo).

²⁸ Géraniol : odorant extrait du géranium

²⁹ Eugéno : odorant extrait du clou de girofle.

Lorsque l'odeur S^+ est émise, une pompe envoie du sucrose à l'autre extrémité, alors que l'odeur S^- est associée à l'arrivée de quinine. Le rat apprend à associer l'odeur S^+ à l'arrivée d'une récompense, et l'odeur S^- à l'arrivée d'un liquide désagréable. L'émission de l'odeur est déclenchée lorsque le nez du rat coupe le faisceau laser localisé à l'entrée de l'orifice à odeurs, ce qui permet de repérer, dans les enregistrements, l'instant de début de la stimulation.

Les rats privés d'eau sont tout d'abord entraînés à boire dans la cage. Après 1 à 2 jours, l'entraînement proprement dit à la tâche Go-NoGo commence. Chaque session d'entraînement des rats correspond à 20-30 essais. Un critère d'expertise est déduit de l'observation du comportement de chaque rat : on observe pendant 10 essais la durée d_e que met le rat à parcourir la distance séparant l'orifice à odeurs du réceptacle à boissons. On calcule alors la latence moyenne de réponse L_d .

On observe ensuite les réponses du rat pendant les essais suivants ; une réponse est classée « NoGo » si la durée d_e est supérieure de plus de 2 écarts-types E_{Ld} à la latence moyenne ; elle est classée « Go » dans le cas contraire :

$$\begin{array}{ll} \text{NoGo} & \text{si } d > L_d + 2.E_{Ld} \\ \text{Go} & \text{si } d \leq L_d + 2.E_{Ld} \end{array} \quad (36)$$

On définit un critère d'expertise : un rat est considéré compétent (on l'appellera par la suite rat « expert ») pour la tâche s'il la réussit pendant deux sessions dans au moins 80% des cas, avec au moins 70% de bonnes réponses pour les odeurs S^- . Le niveau « débutant » correspond aux 20 premiers essais du rat, ensuite vient une phase dite «intermédiaire», dont la durée dépend de l'animal, pendant laquelle celui-ci ne satisfait pas encore le critère d'expertise. Lorsque celui-ci est obtenu pour les deux sessions suivantes, le rat est considéré comme « expert ».

2 Matériel et méthodes

2.1 Implantation des électrodes

Les six rats mâles Wistar utilisés pour cette expérience sont tout d'abord anesthésiés, afin de recevoir l'implantation d'électrodes monopolaires (80 μm ; 100-500 k Ω) dans le corps

cellulaire extérieur du bulbe olfactif – la couche des cellules mitrales – dans quatre localisations. Les résultats présentés ici proviennent des enregistrements collectés par les électrodes postéro-ventrales. L'implantation des électrodes dans la couche mitrale est contrôlée en vérifiant que l'activité électrique enregistrée par l'électrode est bien caractéristique de cette couche. Une dernière électrode, servant de référence, est placée dans l'os du crâne au-dessus de l'hémisphère cortical contra latéral, à 5 mm environ avant le bregma³⁰. Enfin, les électrodes sont fixées à une douille miniature fixée sur la tête du rat par du ciment dentaire. Les rats se reposent deux semaines après cette opération, avant de commencer l'expérience. À la fin de l'expérience, les rats sont euthanasiés par injection d'une dose létale de pentobarbital, et les positions de chaque électrode (Figure 44) sont vérifiées par dissection et teinture au violet de crésyl.

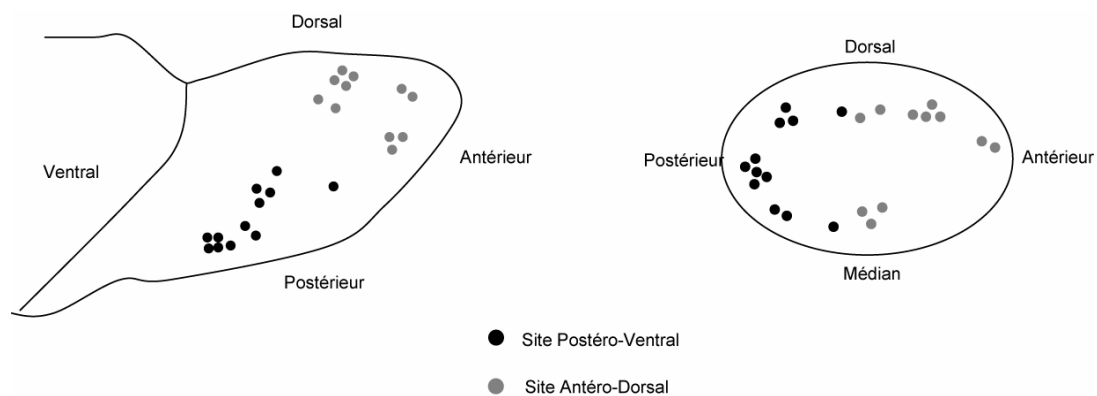


Figure 44 : Schéma d'implantation des électrodes, d'après Martin et al. 2004.

2.2 Enregistrements et traitement du signal

Le dispositif expérimental est isolé dans une cage de Faraday. Les électrodes sont reliées à un connecteur électrique pivotant, qui permet au rat de se déplacer librement. Les signaux LFP sont enregistrés avec les marqueurs d'activité du rat (moments où le rat coupe le faisceau laser, moments où le rat boit). Ces signaux sont amplifiés 600 fois, filtrés entre 0,1 et 300 Hz, et échantillonnés à 2 KHz. Les enregistrements sont effectués quotidiennement, tout au long de l'apprentissage, du stade débutant au stade expert.

³⁰ Région située au sommet du crâne, à l'intersection des sutures sagittale et coronale.

3 Résultats connus

Des études sur le contenu oscillatoire des signaux recueillis durant cette expérience ont déjà été menées (Ravel et al. 2003, Martin et al. 2004), et c'est en partant des résultats exposés ci-dessous que la modélisation en bosses a été appliquée.

3.1 Analyse des signaux

Les bandes de fréquences d'intérêt identifiées sont la bande β (15-40 Hz) et la bande γ (60-90 Hz). Pour étudier ces bandes, une transformée continue en ondelettes de Morlet complexes est utilisée (voir chapitre III). Le signal est étudié sur trois périodes de temps autour de l'instant de début de la stimulation ; désignant par $t = 0$ l'instant de début de la stimulation, on distingue :

- la période de référence : $t \in [-1,5 \text{ sec } -0,5 \text{ sec}]$,
- la période pré-stimulus : $t \in [-0,5 \text{ sec } 0]$,
- la période post-stimulus : $t \in [0 \text{ } 1 \text{ sec}]$.

3.2 Observations

La tâche de discrimination olfactive induit des changements dans les activités β et γ , et ces changements semblent renforcés par l'apprentissage (Tableau 4). Pour chaque signal, on calcule le coefficient d'ondelette maximum au sein de chaque bande de fréquence pendant les trois périodes de temps. On compare alors ces valeurs maximales pour étudier les différences entre les rats experts et les rats débutants. L'activité β ne semble pas différer entre les signaux S^+ et S^- . On observe enfin un lien entre les deux régimes fréquentiels : une baisse marquée de l'activité γ précède toujours l'apparition de l'activité β .

On peut émettre des hypothèses quant au rôle fonctionnel de ces activités oscillatoires. Les oscillations γ pourraient être rattachées aux processus attentionnels, à la discrimination olfactive ou à un couplage sensori-moteur – l'hypothèse du rôle attentionnel étant la plus plausible (Ravel et al. 2003).

Bandes de fréquences	Rats débutants	Rats experts
Bande β (15-40 Hz)	Augmentation légère mais significative d'amplitude en période post-stimulus Activité centrée autour de 27 Hz	Augmentation forte et significative d'amplitude en période post-stimulus Activité centrée autour de 24 Hz
Gamme (60-90 Hz)	Diminution significative d'amplitude en période post-stimulus	Diminution significative d'amplitude en période post-stimulus plus importante que chez les rats débutants

Tableau 4 : Résumé des observations déjà effectuée sur les signaux

Le rôle fonctionnel des oscillations β n'est très probablement pas lié à l'action de reniflement de l'odeur. En revanche, différentes activités déjà connues pourraient intervenir dans la création de cette activité :

- les activités modulateurs de l'épithélium olfactif, présentes dans de nombreuses espèces (Nikonov et al. 2002), improbables cependant chez des mammifères et ne correspondant pas aux observations effectuées ;
- une modulation par les structures centrales, probablement depuis les cortex piriforme et entorhinal (Chabaud et al. 2000) ;
- des générateurs d'activités oscillatoires prenant leur origine directement dans le bulbe olfactif lui-même (Freeman 1975) ;
- en raison des activités des cellules mitrales elles-mêmes, les oscillations sous-liminales du potentiel de membrane entre 20 et 40 Hz (Chen et Shepherd 1997).

4 Résultats obtenus par la modélisation en bosses

4.1 Objectifs de l'étude

Afin de tester la pertinence des informations contenues dans les signaux LFP, on va chercher s'il est possible d'associer à une stimulation sensorielle donnée un ou plusieurs motifs reproductibles d'activité oscillatoire. Selon la théorie des assemblées neuronales (D. Hebb, 1949), la mémorisation consiste à consolider une assemblée neuronale (voir chapitre I).

Comme cette consolidation peut être mise en relation avec la synchronisation de neurones en assemblées, donc avec les activités oscillatoires enregistrées (voir chapitres I et II), on peut supposer que la représentation neuronale d'une information correctement consolidée sera associée à une meilleure synchronisation des neurones.

Le jeu de données expérimentales dont nous disposons permet d'examiner la validité de cette hypothèse, en comparant les enregistrements des rats en fonction du niveau d'apprentissage (débutant ou experts) de ceux-ci, et en fonction de l'odeur à laquelle ils sont exposés (odeur S^+ ou odeur S^-). En pratique, ce sont les représentations en bosses des activités oscillatoires qui seront comparées. Les différences éventuellement détectées seront analysées notamment en termes de motifs d'activité temps-fréquence.

L'objectif essentiel est donc de savoir si l'étude du "code neuronal" ne peut être envisagée qu'à partir de l'enregistrement de potentiels d'actions, ou si elle peut aussi être abordée à partir des contenus temps-fréquence des enregistrements LFP. Le second intérêt de cette étude est de valider la méthode de modélisation en bosses elle-même : si des zones significativement reproductibles sont repérées par la modélisation en bosses depuis les motifs d'activité temps-fréquence des signaux LFP, on aura démontré que la méthode remplit son rôle.

4.2 Résultats : cartes de reproductibilité

On crée des cartes de reproductibilités (au sujet des cartes de reproductibilité, de T et de E_c se rapporter au chapitre IV) depuis les modèles en bosses des signaux de chaque odeur (166 signaux eugénol, 195 signaux géranioïl, 72 signaux C10 et 67 signaux C08) avec une distance tolérée $T = 2$ et un critère d'arrêt $E_c = 0,82$. Avant de commenter ces cartes de reproductibilité³¹, expliquons comment nous distinguons les groupes significativement reproductibles de ceux qui ne le sont pas. Deux critères ont été utilisés et appliqués séparément aux trois bandes de fréquences β (15-35 Hz), β_1 (35-55 Hz) et β_2 (55-90 Hz).

Le premier critère est un critère de « sens » : en partant de l'hypothèse que, pendant la tâche Go-NoGo, le cerveau traite des motifs qui se démarquent de l'activité de référence, les zones reproductibles présentent un intérêt si elles sont plus reproductibles que ce qui est observé dans les signaux de référence, c'est-à-dire les signaux observés pendant 1,5 secondes avant la

³¹ Cartes représentant les groupes de bosses reproductibles pour un ensemble de signaux

période étudiée ($t \in [-2 \text{ sec} ; -0,5 \text{ sec}]$). Nous considérons qu'un taux de reproductibilité (qui représente la probabilité d'occurrence d'une bosse dans une zone donnée de l'espace temps-fréquence) est significatif si la probabilité de l'observer dans une carte temps-fréquence issue des signaux de référence est supérieure à 99%. La distribution de probabilité des taux de reproductibilité pendant la période de référence constitue une caractéristique quantitative de l'activité spontanée du rat vigile. On estime cette distribution des taux de reproductibilité à partir de l'ensemble des signaux de référence de chaque odeur (500 signaux au total) : on utilise les signaux enregistrés pendant la période de référence pour calculer une carte de reproductibilité de référence pour chaque odeur (eugénol, géranol, C08 et C10). Avec un nombre suffisamment important de groupes (ce qui est le cas pour une distance tolérée³² $T = 2$), d'après le test de Shapiro-Wilk, les distributions des taux de reproductibilité des groupes obtenus suivent une loi normale. Comme ces distributions sont des estimations, pour ne pas prendre de valeur aberrantes, on évalue, à partir de la loi normale, le 99^{ème} percentile de ces distributions (moyenne + 3 écarts types de la distribution) pour les trois bandes de fréquence ; on a donc trois seuils R_b , R_{g1} et R_{g2} . Ces seuils sont calculés pour chaque odeur. On conserve la valeur maximale de chaque bande, et enfin on définit le **seuil de référence** S_r :

$$S_r = \max_{odeur}(R_b), \max_{odeur}(R_{g1}), \max_{odeur}(R_{g2}) \quad (37)$$

À partir des distributions obtenues, on calcule aussi une valeur de comparaison pour mesurer un **écart significatif** entre deux distributions : on prendra 2 variances et 3 variances comme indicateurs d'un écart significatif et très significatif respectivement.

Le second critère est un critère de validation statistique, par lequel on veut s'assurer que les groupes ne représentent pas des motifs temps-fréquence distribués aléatoirement, mais bien des motifs temps-fréquence reproductibles. En effet, un groupe peut être plus reproductible que l'activité de référence sans pour autant que cette reproductibilité soit représentative d'un phénomène localisé : par exemple, si l'énergie du signal augmente globalement dans une bande de fréquence donnée, et que les motifs temps-fréquence sont localisés aléatoirement, un nombre de bosses plus important est modélisé. Augmenter le nombre de bosses conduirait naturellement à observer l'existence de groupes avec un taux de reproductibilité plus élevé que pour un signal d'énergie plus faible. Ce critère est donc utilisé pour s'assurer qu'on mesure des activités qui sont reproductibles parce qu'elles se produisent dans la même zone

³² définie au chapitre IV

temps-fréquence d'un essai à l'autre, et non parce que l'énergie du signal a augmenté. Le *seuil de stabilité* S_u est fixé en redistribuant aléatoirement les positions temporelles des bosses suivant une distribution uniforme, et en formant à nouveau les groupes : ces groupes possèdent les taux de reproductibilité qu'auraient eu les bosses si elles avaient été distribuées uniformément. Le seuil de stabilité est fixé au 99^{ème} percentile de cette distribution. Comme ce seuil dépend du nombre de bosses employées au cours de la modélisation, on obtient un seuil par groupes de signaux étudiés (eugénol, géraniol, C10, C08, eugénol débutant et géraniol débutant).

En résumé, on vérifie pour chaque groupe formé :

- tout d'abord, si son taux de reproductibilité dépasse les taux S_r obtenus avec des signaux de rats vigiles n'exécutant pas la tâche de mémorisation d'odeurs ;
- ensuite, qu'un tel taux de reproductibilité dépasse les taux S_u qui auraient été obtenus si les bosses étaient positionnées aléatoirement dans le temps (selon une distribution uniforme).

Ces deux taux, dont les valeurs estimées sont données dans le Tableau 5, permettent de repérer des groupes vraisemblablement porteurs d'une information.

Critère		β (15-35 Hz)	1 (36-60 Hz)	2 (61-90 Hz)
Seuil de référence S_r		24,3	30,1	27,4
Ecart significatif		9,5	12,6	10,9
Ecart très significatif		14,3	18,8	16,4
Seuil de stabilité S_u	Eugénol	35	20	10
	Géraniol	36	24	16
	C10	31	19	18
	C08	37	16	15
	Géraniol débutant	24	14	13
	Eugénol débutant	20	20	16

Tableau 5 : Critères de référence S_r et de stabilité S_u . Le seuil de référence et les écarts de significativité sont évalués par rapport à la période de référence ; le seuil de stabilité est évalué par rapport à une distribution aléatoire.

Les cartes présentées en Figure 45 représentent, pour des rats experts, les zones reproductibles dont les taux de reproductibilité sont supérieurs au seuil de référence S_r – c'est-à-dire qui ressortent par rapport au signal de référence, et contiennent de l'information représentative de la tâche Go-NoGo. Parmi ces zones, on s'intéresse à celles pour lesquelles le taux de reproductibilité (Tableau 6) est supérieur au seuil de stabilité S_u (zones [a], [b], [c], [d], [e], [f], [g], [h] et [i]).

zone	Taux de reproductibilité
[a]	35,5
[b]	37,3
[c]	38,0
[d]	30.6
[e]	30.6
[f]	40
[g]	36,9
[h]	41,8
[i]	46,3
[j]	41,8
[k]	71,6

Tableau 6 : taux de reproductibilité des zones reproductibles d'intérêt. Ces taux de reproductibilité sont tous supérieurs aux taux S_r et S_u du Tableau 5.

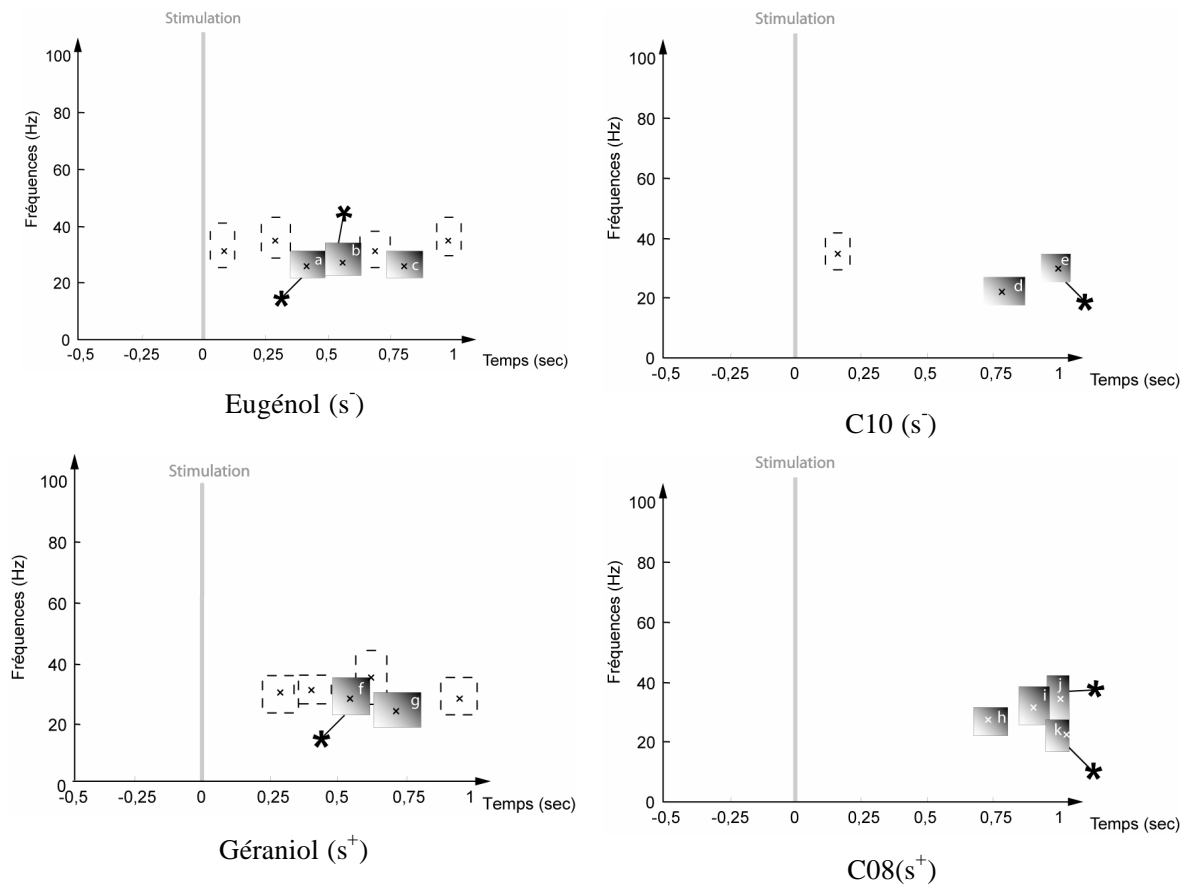


Figure 45 : Cartes de reproductibilité, pour 4 odeurs, pour des rats experts. En haut, stimulations de type S⁻ ; en bas, stimulations de type S⁺. En haut à gauche, avec l'odeur Eugénol (166 signaux, stimulation S⁻). En bas à gauche, avec l'odeur Géraniol (195 signaux, stimulation S⁺). En haut à droite, avec l'odeur C10 (72 signaux, stimulation S⁻). En bas à droite avec l'odeur C08 (67 signaux, stimulation S⁺). Les cartes de reproductibilité représentent les groupes de bosses reproductibles sur un ensemble de signaux. Ces groupes modélisent des activités oscillatoires reproductibles. Les groupes sont représentés par des carrés englobant les centres des bosses les constituant. Les groupes en pointillés sont plus reproductibles que ceux de la période de référence (leur taux de reproductibilité est supérieur à S_r). Les groupes grisés ont en plus un taux de reproductibilité supérieur au seuil de stabilité S_u. Les astérisques indiquent les groupes présentant des différences significatives entre les cartes (Tableau 7).

Les différences (écart significatif des taux de reproductibilité) selon les 4 odeurs entre ces zones reproductibles sont rapportées dans le Tableau 7 ; elles présentent principalement des différences spécifiques à la nature chimique de l'odeur sur ces zones reproductibles pour les fonctions hydroxyles [eugénol et géraniol] et les aldéhydes [c08 et c10]). Les zones [a], [b] et [f] présentent des écarts significatifs et parfois très significatifs dépendant de la structure chimique des odeurs (hydroxyles par rapport aux aldéhydes, avec une activité plus importante

en moyenne de 14, 8% pour les hydroxyles). Les zones [e] et [k] présentent des écarts spécifiquement pour l'odeur C08 par rapport à toutes les autres odeurs, avec les écarts les plus importants pour la zone [k] (en moyenne de 21,1 % – la zone [e] et la zone [k] sont presque similaires, et rendent vraisemblablement compte du même phénomène). La zone [j] présente la seule différence corrélée à la valence des odeurs : l'odeur C08 est toujours plus présente dans cette zone que pour les signaux de valence S⁻ (en moyenne de 10,1 %).

Zones reproductibles	Valences différente		mêmes valences odeur différente		odeur et valence différentes	
	Eugénol / Géraniol	C10/C08	Eugénol / C10	Géraniol / C08	Eugénol / C08	Géraniol / C10
[a]	-0,6 %	2,0 %	12,6 %	15,2 %	14,6 %	13,2 %
[b]	0,6 %	0 %	14,6 %	14,0 %	14,7 %	14,0 %
[c]	1,7 %	0,7 %	3,8 %	2,8 %	4,5 %	2,1 %
[d]	-2,4 %	1,6 %	-3,0 %	1,1 %	-1,3 %	-0,6 %
[e]	-4,4 %	-14,3 %	-4,2 %	-14,1 %	-18,5 %	0,2 %
[f]	-1,5 %	0,1 %	14,0 %	15,6 %	15,6 %	14,0 %
[g]	-6,0 %	0,6 %	-1,9 %	4,8 %	-1,3 %	4,2 %
[h]	0,7 %	-2,2 %	4,2 %	1,3 %	2,0 %	3,5 %
[i]	1,6 %	-8,8 %	3,2 %	-4,0 %	-5,6 %	4,8 %
[j]	2,5 %	-9,6 %	-1,0 %	-8,1 %	-10,6 %	1,5 %
[k]	0,6 %	-21,1 %	-0,1 %	-21,0 %	-21,3 %	0,5 %

Tableau 7 : Comparaison des zones reproductibles selon l'odeur ou la valence de l'odeur, pour les zones reproductibles au dessus du seuil de reproductibilité. Les chiffres représentent l'écart de reproductibilité pour une zone donnée entre deux odeurs : par exemple, une valeur positive dans la colonne C10/C08 représente une zone pour laquelle la reproductibilité pour C10 est supérieure à la reproductibilité pour C08, et inversement pour une valeur négative. Les écarts significatifs sont signalés en gras, les écarts très significatifs sont signalés en grisé.

Les cartes présentées en Figure 46 représentent, pour des rats débutants, les zones reproductibles dont les taux de reproductibilité sont supérieurs au seuil de référence – c'est-à-dire qui ressortent par rapport au signal de référence, et contiennent de l'information représentative de la tâche Go-NoGo.

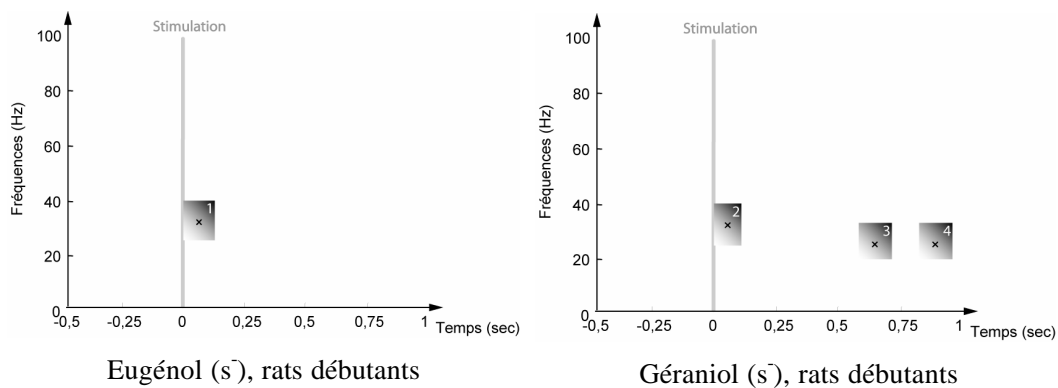


Figure 46 : cartes de reproductibilité, pour des signaux issus de rats débutants. A gauche, odeur Eugénol (S-) ; à droite, odeur Géraniol (S⁺). Des zones plus invariantes que la référence sont repérées, dépassant toutes le seuil de reproductibilité.

Le Tableau 8 rapporte les différences entre les rats experts et débutants pour les zones reproductibles exprimées par les rats experts (zones [a], [b], [c], [f], et [g]) et débutants (zones [1], [2], [3], [4]).

Zones reproductibles	Comparaison Experts / Débutants		Rats débutants, Eugénol / Géraniol	Rats experts, Eugénol / Géraniol
	S+ Géraniol	S- Eugénol		
[a]	9,8 %	12,2 %	-3,0 %	-0,6 %
[b]	11,4 %	11,9 %	0,1 %	0,6 %
[c]	7,2 %	10,5 %	-1,7 %	1,7 %
[f]	13,2 %	12,5 %	0,8 %	-1,5 %
[g]	8,4 %	7,7 %	5,3 %	-6,0 %
[1]	-3,7 %	2,1 %	1,9 %	4,0 %
[2]	-7,3 %	2,5 %	4,9 %	4,9 %
[3]	5,2 %	7,2 %	5,5 %	-3,5 %
[4]	-2,4 %	4,7 %	8,5 %	-1,3 %

Tableau 8 : Comparaison des zones reproductibles selon le degré d'expertise des rats et la valence de l'odeur, pour les zones reproductibles au dessus du seuil de reproductibilité. Les écarts significatifs sont signalés en gras.

On observe des différences significatives spécifiques à l'expertise du rat ([a], [b], et [f]), la zone [c] présentant une différence significative uniquement pour l'odeur S. Comme pour les signaux issus de rats experts, les signaux issus de rats débutants ne présentent pas de différences significatives spécifiques de la valence. Les zones reproductibles exprimées par les rats débutants (zones [1], [2], [3], [4]) ne présentent aucun écart significatif, pour les rats débutants comme pour les rats experts.

4.3 Résultats : classification de signaux

Dans l'article présenté en intégralité en Annexe 2, on a démontré que les bosses peuvent être employées pour construire un classifieur des signaux enregistrés chez des rats exposés au Géraniol, selon que le rat est expert ou naïf. La Figure 47 montre le résultat d'une telle classification, en utilisant les bosses construites à partir des signaux provenant de la période d'échantillonnage de l'odeur, par rapport aux bosses construites à partir des signaux provenant de la période de référence.

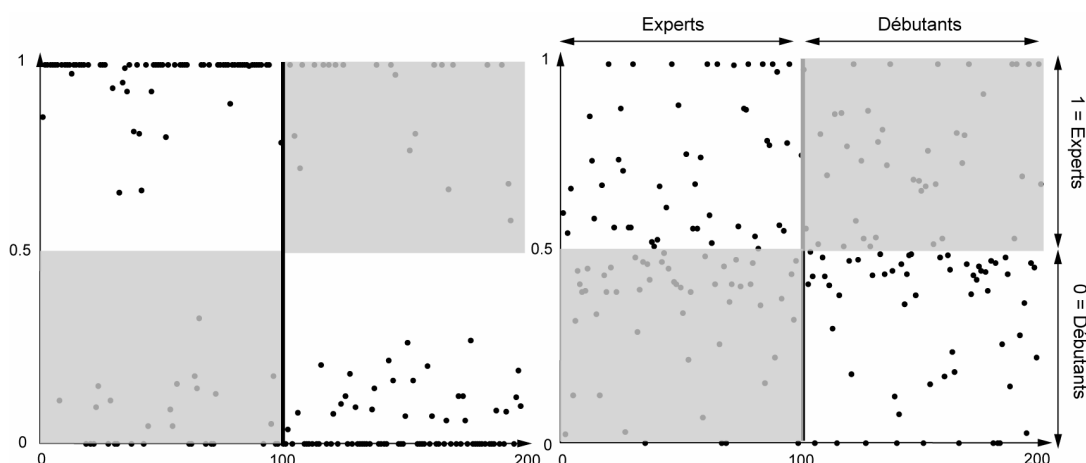


Figure 47 : Classification de signaux. A gauche, classification obtenue en employant des signaux issus de rats experts exposés à l'odeur (22% d'erreur en validation). A droite, la même classification, mais cette fois depuis des signaux prélevés pendant la période de référence (40% d'erreur en validation).

5 Discussion

L'analyse présentée ici peut être complétée en étudiant les dépolarisations : on peut en effet ne conserver que les valeurs négatives du z-score, et les modéliser en bosses pour vérifier si l'on observe des dépolarisations reproductibles. Des études précédentes (Chaubaud et al. 2000;

Ravel et al., 2003, Martin et al., 2004) rapportent par exemple que l'énergie dans la bande β_2 diminue après l'arrivée de l'odeur. Néanmoins cette diminution n'étant pas localisée dans le temps (elle s'étend sur toute la période post-stimulation), la recherche de zones invariantes n'est pas adaptée dans ce cas précis.

Le principal avantage de la méthode est qu'aucun a priori n'est fait sur la localisation des zones temps-fréquence reproductibles, puisque ces zones sont directement déduites des modèles en bosses eux-mêmes. Les taux de reproductibilité sont plus fiables qu'une valeur moyenne d'amplitude, parce qu'on tolère des décalages temps-fréquence légers ($T = 2$). Les seuils S_r et S_u permettent de trouver des activités significativement reproductibles, et non des informations de changement d'énergie. Les limites de la méthode résident dans sa sensibilité au bruit, et, pour cette raison, le critère d'arrêt F_c , la limite de distance T et les seuils S_r et S_u doivent être établis avec précision.

Les résultats que nous présentons démontrent des différences de motifs temps-fréquence en fonction des odorants employés pour une tâche de discrimination des odeurs. Les différences observées se situent toujours dans la bande β , avec une variabilité significative des taux d'invariance en fonction des odeurs, mais qui semble plus liée à la nature chimique des odeurs qu'à leur valence.

L'observation des zones reproductibles dans les signaux de rats débutants peut conduire à l'hypothèse suivante : l'expertise du rat est corrélée à l'apparition d'oscillations reproductibles dans la bande β , avec une localisation temps-fréquence spécifique – alors que les signaux issus de rats débutants présentent des oscillations plus fréquentes que dans les signaux de référence, mais avec une fréquence sensiblement moins élevée : on peut donc corréler la reproductibilité des motifs observés avec la réussite ou l'échec de la tâche de discrimination olfactive. L'apprentissage est donc bien corrélé à l'émergence d'activités oscillatoires dans des fenêtres localisées de l'espace temps-fréquence :

- pour les hydroxyles (eugénol, géraniol) dans les zones [a], [b] et [f] (20-38 Hz / 0,3-0,6 sec) ;
- pour les alcanes (c10, c08) dans les zones [e], [j], et [k] (20-38 Hz / 0,9-1 sec).

De plus, comme on a pu le montrer par la classification, les informations contenues dans les bosses permettent de discriminer les signaux.

Ces observations appuient l'hypothèse d'une réelle signification fonctionnelle des activités oscillatoires (particulièrement de type β) dans le bulbe olfactif, et valident la capacité des modèles en bosses à en rendre compte.

Les activités reproductibles dont les bosses rendent compte sont, comme on l'a vu dans les deux premiers chapitres, représentatives de synchronisations transitoires d'assemblées de neurones. Les modèles en bosses étudient par conséquent un codage en assemblée de neurones, du même ordre que les informations recueillies par un modèle en synfire chain (Abeles et al. 1993).

On peut s'interroger sur le lieu d'origine des activités reproductibles observées dans la bande β . Selon les hypothèses décrites au début du chapitre soit ces activités prennent leur origine dans le bulbe olfactif, soit elles sont liées à une modulation des cortex piriforme et entorhinal. Ces hypothèses ne peuvent pas être validées par les informations recueillies dans ces résultats, mais pourraient probablement l'être en étudiant les enchaînements de bosses entre les différentes structures impliquées (bulbe olfactif et cortex piriformes et entorhinal). La méthode d'étude des enchaînements de bosses, dont les résultats préliminaires sont décrits en annexe 5, permettrait d'effectuer de telles recherches.

Chapitre VI

Application de la méthode de modélisation en bosses au dépistage précoce de la maladie d'Alzheimer

Nous proposons dans ce chapitre une ébauche de solution au problème de la détection de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce, en utilisant des enregistrements électroencéphalographiques. Nous introduirons tout d'abord la pathologie, et définirons ce qu'on entend par « stade précoce ». Ensuite nous décrirons les signaux à partir desquels nous avons travaillé, ainsi que l'approche que nous avons mise en œuvre. Finalement, nous présentons les résultats obtenus.

1 Alzheimer : une pathologie de la mémoire chez l'homme

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative, qui touche essentiellement les personnes âgées. Du point de vue neurophysiologique, on peut observer que la pathologie semble liée à deux processus (Schenk et al. 2004, pp 141-189) que l'on peut rencontrer dans le vieillissement normal comme pathologique :

- La dégénérescence neurofibrillaire: des filaments pathologiques sont retrouvés à l'intérieur du corps cellulaire du neurone et de la dendrite apicale, dans le neuropile³³ et au sein des axones, et entraîneraient la mort neuronale. Les protéines Tau³⁴ hyperphosphorylées jouent un rôle central dans la formation de ces filaments.
- La formation de plaque sénile, une lésion extraneuronale entraînant la mort neuronale. La protéine β amyloïde joue un rôle central dans sa formation.

Ces mécanismes forment, dans la maladie d'Alzheimer, une cascade neuropathologique: selon l'hypothèse de « cascade amyloïde » c'est la formation de plaques séniles qui se

³³ Plages de substance grise situées entre les corps cellulaires neuronaux, les corps cellulaires gliaux et les capillaires sanguins.

³⁴ Protéine constitutive du cytosquelette.

développe en cascade, alors que selon l'hypothèse de «dégénérescence du cytosquelette neuronal» c'est une séquence de dégénérescence neurofibrillaire qui se met en place. Les mécanismes reliant la dégénérescence neurofibrillaire et la formation de plaque sénile commencent à être compris, mais on ne connaît pas bien encore l'enchaînement de ces mécanismes.

La pathologie entraîne une mort neuronale importante, distribuée dans tout le cerveau : perte de 40% du volume cortical, de 60% dans la région CA1³⁵, de 50% du volume de l'amygdale... Ces pertes provoquent l'apparition de troubles :

- cognitifs : mémoire, attention, langage ;
- affectifs : dépression, anxiété ;
- comportementaux : agitation, apathie, agressivité, déambulation, cris incessants, troubles du sommeil, troubles des conduites sexuelles, et troubles des comportements alimentaires.

La détection précoce permettrait de mieux comprendre les mécanismes de la maladie, et rendrait le diagnostic et la prise en charge des patients plus efficaces. Un objectif majeur de la recherche clinique est d'améliorer la détection précoce des pathologies neurodégénératives en développant des outils pour avancer le diagnostic dans le décours temporel de la maladie (DeKosky & Marek 2003). Ces outils permettraient :

1. d'identifier les groupes à risque, et de suivre leur progression durant le stade pré clinique.
2. d'accélérer et d'améliorer la fiabilité des diagnostics en stade clinique précoce pour effectuer un traitement approprié
3. d'accélérer le développement de traitements médicaux qui pourraient modifier la progression de la maladie
4. à long terme, de développer de nouveaux traitements qui seraient administrés au stade pré-clinique, afin de ralentir (voire arrêter) le développement de la maladie avant l'apparition des symptômes.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, retarder de 5 ans l'apparition des symptômes de la maladie réduirait de 50% sa prévalence³⁶. Les marqueurs précoces des pathologies nous

³⁵ Aire « corne d'Ammon » ou champ ammonique. Région de l'hippocampe (hippocampe = CA1, CA2, CA3, gyrus denté et subiculum).

permettent en outre de mieux comprendre le fonctionnement des maladies. Toujours selon Dekosky et Marek, la détection précoce de la maladie est la clé qui permettrait de passer des soins palliatifs aux soins curatifs. Des outils *simples* et *peu coûteux* sont cependant nécessaires pour pouvoir effectuer un dépistage des individus susceptibles de développer ces pathologies, ou manifestant des symptômes. Sans ces outils, les méthodes actuellement développées nécessiteront le suivi de milliers de sujets, pendant au moins 5 années par individu, afin d'estimer la probabilité qu'un individu développe de telles pathologies.

Il serait donc nécessaire de développer un outil pour discriminer, dans les populations à risque, les individus qui développeront une pathologie de ceux qui resteront stables. L'état à risque est communément appelé «troubles cognitifs légers» (mild cognitive impairment - MCI) ; il est néanmoins difficile de définir les critères cliniques décrivant cet état (Nestor et al 2004). La meilleure façon de comprendre ce concept est de considérer que l'état MCI est un stade transitoire dans le développement de la maladie d'Alzheimer, à partir duquel les patients évoluent rapidement vers la pathologie (80% des patients atteints développent la maladie en 6 ans – Petersen et al 1999).

L'instrument le plus utilisé pour le dépistage de la maladie est le «Mini Mental State Examination» (MMSE, Folstein et al 1975), qui permet une évaluation des capacités cognitives d'un patient. Il s'agit d'un test en 11 questions d'une dizaine de minutes, permettant de calculer le «score MMSE» qui varie de 0 à 30, le score idéal étant de 30 (un score de moins de 23 indique des troubles cognitifs). La précision de cet outil est cependant trop limitée pour permettre de repérer les patients en état MCI. Nous proposons dans ce chapitre une ébauche de solution au problème de la séparation des patients au stade MCI par rapport à des patients de même âge non atteints. Notre approche repose sur une nouvelle méthode d'analyse des activités électroencéphalographiques, qui met en œuvre la modélisation en bosses.

2 Enregistrements EEG étudiés

Au début des recherches sur les signaux EEG, aucun consensus n'était établi sur la position des électrodes sur le scalp (ni sur le nombre standard d'électrodes). Dans les années 1950, H.

³⁶ Nombre de maladies ou de malades présents à un moment donné dans une population, que le diagnostic ait été porté anciennement ou récemment.

Jasper a introduit le système 10-20 (Jasper 1958) : «10 » et « 20 » se rapportent à des distances, entre les électrodes, égales à 10% ou 20% des dimensions crâniennes du patient, définies et repérées comme indiqué sur la Figure 48 ; ce système permet de placer rigoureusement les électrodes. Les électrodes placées sur la partie gauche du crâne sont numérotées par des chiffres impairs (1, 3, 5 et 7) et les électrodes placées sur la partie droite par des chiffres pairs (2, 4, 6 et 8). Les électrodes centrales sont numérotées z, d'où part la numérotation (les plus petits nombres sont les plus proches des électrodes z). Les électrodes sont placées sur le crâne, les oreilles et les racines du nez.

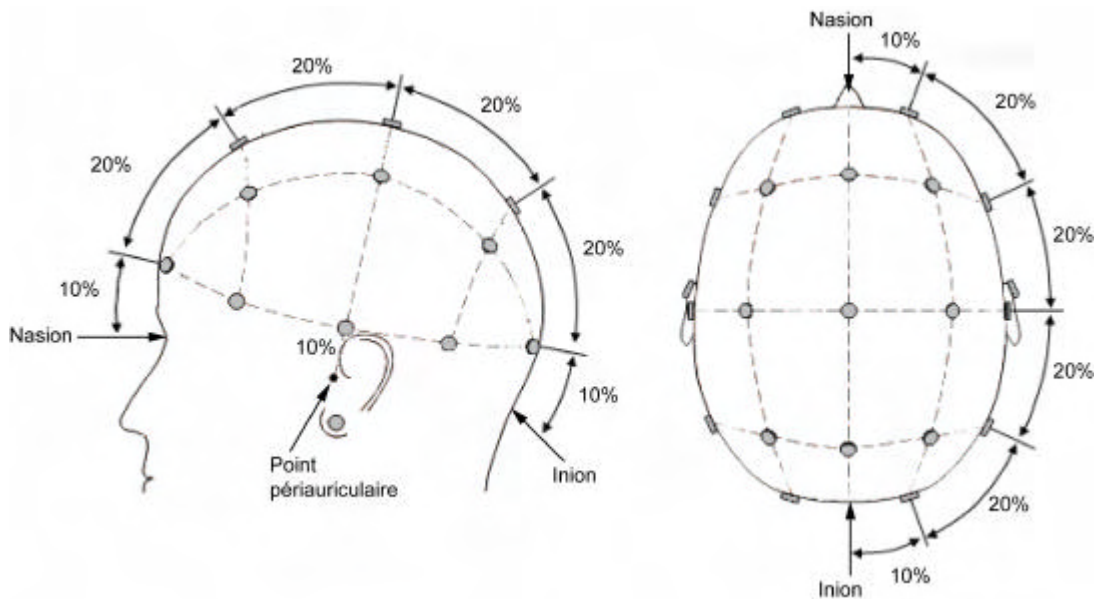


Figure 48 : Système 10-20 de placement d'électrodes (d'après Jasper 1958). Le nasion est le point à la racine du nez, l'inion est le point à la base du crâne. Les électrodes sont espacées de 10% par rapport au nasion, à l'inion, et aux points périauriculaires, et de 20% entre elles. Une ou des électrodes placées sur les lobes des oreilles servent de potentiel de référence.

Les tests cliniques actuels utilisent 16 à 32 électrodes³⁷. C'est ce système (qui est devenu une norme internationale³⁸) qui a été employé pour effectuer les enregistrements que nous présentons. Les enregistrements EEG sur lesquels nous avons travaillé ont été obtenus avec

³⁷ En situation expérimentale, le nombre peut être beaucoup plus élevé, (habituellement > 100) : par exemple les modèles « GSN » commercialisés par Electrical Geodesics sont proposés avec 64, 128 ou 256 électrodes.

³⁸ Il existe cependant d'autres systèmes de placement, comme par exemple le Queen square system, utilisé pour l'enregistrement de potentiels évoqués.

21 électrodes (dont les positions sont répertoriées en Figure 49) par T. Musha (Musha et al. 2002).

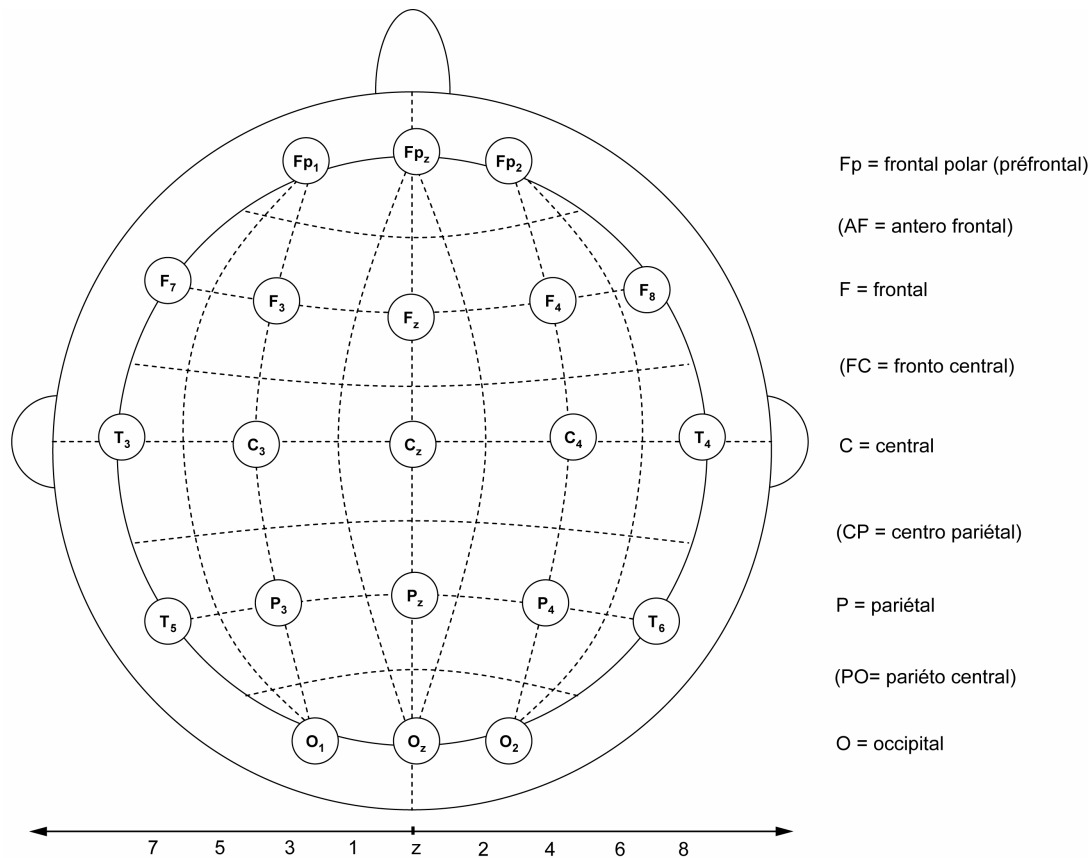


Figure 49 : électrodes du système 10-20, telles qu'utilisées par T. Musha (Musha et al. 2002) pour récupérer les signaux EEG concernant la maladie d'Alzheimer. Espacées de 10 ou 20%, et numérotées depuis le centre (z au centre, pair à droite, impair à gauche), elles sont nommées en fonction de leur position sur le scalp (les électrodes T₃, T₄, T₅ et T₆ peuvent aussi³⁹ parfois être désignées par T₇, T₈, P₇ et P₈ respectivement).

Des patients se plaignant de problèmes de mémoire, ainsi que des membres de leur famille du même âge (le groupe «Témoin», sans problèmes de mémoire ou de cognition) ont été enregistrés éveillés en situation de repos, avec les yeux fermés. Chaque patient ayant été évalué (entre autres par le test du MMSE que nous avons déjà mentionné au début de ce

³⁹ Les électrodes appelées T₃, T₄, T₅ et T₆ dans le système 10-20 d'origine sont appelées T₇, T₈, P₇ et P₈ dans le système de nomenclature 10-10 conseillé par l'« American Electroencephalographic Society » en 1991.

chapitre), et suivi cliniquement pendant les mois suivant par SPECT⁴⁰, trois groupes d'enregistrements ont été créés : le groupe de patients témoins (référéncé groupe «Témoin »), le groupe de patients atteints d'Alzheimer (référéncé groupe «Severe »), et le groupe de patients commençant juste à développer la pathologie (groupe «MCI », voir le début de ce chapitre).

3 EEG et bruits : la séparation de sources aveugle

Le signal électrique engendré par l'activité cérébrale et enregistré par l'EEG est de l'ordre du nanovolt. Les distorsions du signal, dues

- aux conductivités faibles et non homogènes du crâne et du scalp - le signal perd 90% de son intensité pendant son passage à travers la boîte crânienne, avec une diffusion irrégulière due aux irrégularités du crâne ;
- et aux artefacts (interférences électriques, activités musculaires comme par exemple les clignements d'yeux) ;

sont telles que le rapport signal sur bruit des enregistrements est faible. Il serait donc nécessaire de différencier le bruit de l'activité cérébrale proprement dite, préalablement à toute interprétation : on peut considérer que le bruit et le signal ont des propriétés distinctes (ils proviennent de sources différentes), et donc qu'on pourrait séparer les signaux EEG en « sources », c'est-à-dire en signaux de bruits et signaux non bruités. Ainsi, une électrode pourrait enregistrer la combinaison d'activités provenant de plusieurs aires distinctes (en étant positionnée entre ces aires) ainsi que du bruit, ce qui signifie qu'on doit distinguer ce qui est enregistré (le signal) des activités cérébrales et au niveau du scalp (plusieurs sources distinctes). Cette hypothèse est cohérente avec la nature des signaux enregistrés : la combinaison des champs électriques enregistrée par l'EEG au niveau du scalp s'approche d'une combinaison linéaire⁴¹ des potentiels provenant de différentes aires cérébrales et des artefacts enregistrés (activités musculaires à la surface par exemple) ; de plus, les signaux captés par les différentes électrodes sont fortement corrélés entre eux.

⁴⁰ SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography – méthode d'imagerie médicale nucléaire, mesurant l'émission de photons d'une énergie donnée par caméra gamma après l'injection de radiotraceurs. Cette méthode est utilisée ici pour mesurer l'activité cérébrale des patients.

⁴¹ Il est cependant possible d'envisager plusieurs modèles : on peut supposer que les sources sont stationnaires ou non, que la combinaison est linéaire ou non, voire s'intéresser aux combinaisons des signaux globalement ou par fréquences.

Cette différenciation peut être rapproché d'un problème plus général, appelé « cocktail party problem » : si l'on enregistre les sons lors d'une fête, on obtient un signal composé des différentes sources sonores (différentes discussions, musique, bruits de pas, etc...). Le problème est alors, à partir de plusieurs enregistrements (provenant de différents micros), de retrouver les sources sonores en les séparant : il s'agit d'un problème dit de *séparation de sources aveugle* (blind source separation ou BSS) introduit pour la première fois par Héroult et al. 1984-1985. Chaque micro enregistre une composition sonore appelée mélange, et le but est de retrouver les sons émis par chacune des sources. Ce problème se rencontre dans de nombreuses applications, par exemple en astrophysique⁴² ou en communication⁴³, et particulièrement en EEG.

La formulation du problème représente le rapport entre les sources et les signaux en posant l'équation :

$$\mathbf{X} = \mathbf{m}_x(\mathbf{S}) + \mathbf{E} \quad (38)$$

où \mathbf{m}_x est la fonction de mélange (mixing function), \mathbf{X} est une matrice dont chaque ligne est un signal échantillonné, \mathbf{S} une matrice dont chaque ligne est une source, et \mathbf{E} est une matrice contenant le bruit (on peut aussi négliger \mathbf{E} , ou l'intégrer en le considérant comme une des sources). Pour résoudre ce problème, il faut trouver une fonction \mathbf{m}_x adéquate. Une réponse simple consisterait à appliquer une analyse en composantes principales (ACP, Hotelling 1933), c'est-à-dire à extraire les vecteurs propres de $\mathbf{X}\mathbf{X}^T$; on pourrait ainsi résoudre l'équation en projetant les signaux \mathbf{X} dans l'espace formé par ces vecteurs propres pour calculer les sources \mathbf{S} . L'ACP n'est cependant pas efficace pour le débruitage de signaux EEG (voir par exemple les résultats du Tableau 9).

L'*analyse en composantes indépendantes* (independent component analysis ou ICA, conséquence directe des travaux d'Héroult et al. 1984-1985, voir Comon 1994⁴⁴) fournit une solution au problème de la séparation de sources. Elle est employée pour l'analyse de signaux EEG depuis une dizaine d'années (Makeig et al. 1996) : en effet, cette technique permet non seulement de séparer les sources constituant les signaux, mais, de plus, une fois ces sources

⁴² Pour la classification d'objets célestes.

⁴³ Pour séparer plusieurs utilisateurs partageant les mêmes ressources.

⁴⁴ Cet article donne la première définition générale et rigoureuse de l'ICA.

calculées, l'ICA permet de retrouver leur provenance. On peut ainsi identifier les électrodes qui sont les plus proches physiquement de la source, ce qui permet de proposer une solution au problème de localisation des sources⁴⁵ de l'EEG. Son utilité principale dans notre optique est de permettre de réduire le bruit des signaux EEG : considérant que le bruit peut être identifié comme une (ou plusieurs) des sources, le fait de pouvoir calculer les sources permet donc de l'éliminer pour reconstruire des signaux débruités.

Le principe de l'analyse en composantes indépendantes est de calculer les sources à partir des signaux en posant l'équation :

$$\mathbf{X} = \mathbf{MS} \quad (39)$$

où \mathbf{X} est une matrice dont chaque ligne est un signal échantillonné, \mathbf{S} une matrice inconnue dont chaque ligne est une source, et \mathbf{M} une matrice carrée⁴⁶, elle aussi inconnue, appelée matrice de mélange (mixing matrix). On peut donc, une fois la matrice \mathbf{M} calculée, retrouver les sources en calculant la matrice inverse de \mathbf{M} , notée \mathbf{W} :

$$\mathbf{S} = \mathbf{WX} \quad (40)$$

Tout le problème consiste donc à calculer la matrice \mathbf{W} (voir Hyvarinen et al. 2001 pour revue). Pour extraire le signal du bruit, on élimine les sources représentant du bruit, puis on construit une matrice \mathbf{X}' de signaux débruités (Figure 50).

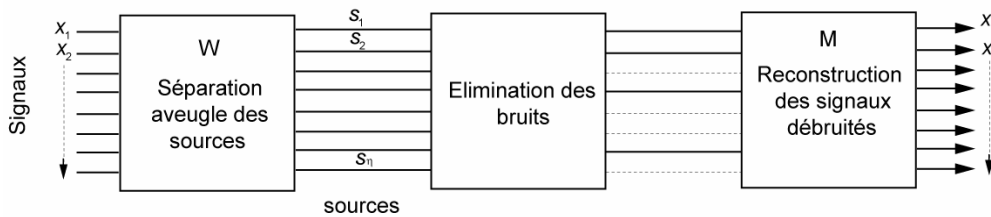


Figure 50 : Séparation de sources aveugle par analyse en composantes indépendantes. Après le calcul des sources par l'emploi d'une matrice de démixage \mathbf{W} , on repère les sources dont on suspecte qu'elles représentent du bruit. On élimine alors ces sources en leur affectant une valeur nulle (ou en affectant une valeur nulle à leur représentation dans la matrice \mathbf{M}), avant de calculer les signaux débruités avec la matrice de mélange \mathbf{M} .

⁴⁵ Pour étudier les signaux EEG, on veut savoir d'où proviennent les potentiels qui sont enregistrés, pour pouvoir identifier l'aire cérébrale qui en constitue l'origine.

⁴⁶ On suppose donc que le nombre de signaux est égal au nombre de sources ; il existe des extensions de la méthode employant des matrices non carrées.

On peut faire trois observations au sujet de l'équation (1) :

- cette méthode repose sur l'estimation de la matrice \mathbf{M} , estimation qui ne peut être effectuée si plus d'une source suit une distribution gaussienne (deux sources, ou plus, suivant des distributions gaussiennes, ne peuvent pas être séparées).
- Les variances des sources ne peuvent pas être estimées⁴⁷, donc leur amplitude n'a pas d'intérêt : elle est généralement normalisée en fixant leur variance à 1.
- L'ordre des sources n'est pas déterminable, puisqu'il peut être changé en permutant les colonnes de la matrice \mathbf{M} .

Pour calculer la matrice \mathbf{M} , on suppose que les sources sont statistiquement indépendantes, c'est-à-dire que les valeurs prises par une source ne permettent pas de prédire les valeurs d'une autre source. En considérant que les signaux émis par deux sources sont des réalisations de variables aléatoires s_1 et s_2 , on peut écrire :

$$p(s_1, s_2) = p(s_1)p(s_2) \quad (41)$$

où $p(s_1)$ et $p(s_2)$ sont les densités de probabilité marginale des sources, et $p(s_1, s_2)$ est la densité de probabilité conjointe des deux sources.

Cette hypothèse d'indépendance est beaucoup plus forte que l'hypothèse de décorrélation. En effet, si deux variables sont indépendantes, alors elles sont décorrélées, c'est-à-dire que leur covariance est nulle.

$$E(s_1 s_2) - E(s_1)E(s_2) = 0 \quad (42)$$

Mais la réciproque n'est pas vraie : des variables non corrélées ne sont pas forcément indépendantes. Pour simplifier la recherche de la matrice \mathbf{M} , on peut effectuer une étape dite de « blanchiment » (whitening) qui consiste à décorréler les signaux, et à rendre leur variance unitaire, *i.e.* $E\{x(t)x^T(t)\} = \mathbf{I}$. Bien que ne solutionnant pas le problème de l'ICA, l'étape de blanchiment est utilisée comme une première étape par de nombreux algorithmes, parce qu'elle permet de restreindre le problème à la recherche d'une matrice \mathbf{M} orthogonale.

⁴⁷ De plus, on peut multiplier une source par -1 sans affecter le modèle. Dans notre cas (on s'intéresse aux rythmes), cela n'a heureusement pas d'importance.

4 AMUSE (Algorithm for Multiple Unknown Signals Extraction)

D'après le théorème de la limite centrale, la distribution d'une somme de variables indépendantes tend vers une distribution gaussienne. Donc on peut supposer que la somme de deux variables aléatoire indépendantes possède une distribution se rapprochant plus d'une distribution gaussienne que les distributions des variables d'origines. On peut donc séparer des sources indépendantes en maximisant la non-gaussianité du produit \mathbf{WX} . Il existe plusieurs mesures de non-gaussianité d'une variable aléatoire, la plus utilisée en ICA étant le coefficient d'aplatissement ou Kurtosis⁴⁸ (Hyvärinen et Oja 2000), qui fait intervenir le moment centré d'ordre 4 de la variable.

Si l'on suppose que les sources ont une structure temporelle, alors on peut exploiter cette structure et se restreindre à des sources non corrélées spatialement, en mesurant l'erreur de prédiction linéaire des sources (Second Order Statistics, ou SOS, par opposition au Kurtosis qui est une statistique d'ordre supérieur ou HOS pour Higher Order Statistics). Pour séparer les sources, on minimise séquentiellement leurs erreurs de prédiction linéaire. Minimiser l'erreur de prédiction linéaire, c'est faire en sorte que les sources soient aussi proches que possible d'un modèle linéaire. Soit :

$$\mathbf{e}(t) = s(t) - \tilde{s}(t) \quad (43)$$

où e est l'erreur de prédiction linéaire, s la source que l'on veut estimer, et \tilde{s} un modèle linéaire de la source :

$$\mathbf{e}(t) = s(t) - \tilde{s}(t) = s(t) - \sum_{i=1}^R a_i s(t-i) \quad (44)$$

où a_i un ensemble de coefficients d'autorégression d'ordre R . On cherche à minimiser e : on va ainsi obtenir une série temporelle s qui soit la plus proche possible d'un modèle linéaire. Enfin, comme s est aussi, d'après l'équation (1), calculé à partir des signaux, on peut en déduire l'erreur de prédiction de la première source s_1 en fonction de x_1 :

$$\mathbf{e}_1(t) = w_1^T x_1(t) - a_1^T \tilde{s}_1(t) \quad (45)$$

⁴⁸ Kurtosis : le moment centré d'ordre n de la distribution de X peut s'exprimer $E\{[X-E(X)]^n\}$, le moment central d'ordre 1 est nul, celui d'ordre 2 est la variance. Le Kurtosis est une forme normalisée du moment centré d'ordre 4 d'une distribution. Pour un signal de moyenne nulle et de variance unitaire (après blanchiment), on a kurtosis = $E\{X^4\}-3$. Pour une variable normale centrée, $E\{X^4\} = 3$. Il existe d'autres mesures HOS (High-Order Statistics) : la négentropie et l'information mutuelle par exemple.

où $\bar{s}_1(t) = s_1(t-1), s_1(t-2), \dots, s_1(t-R)^T$. On cherche w_1 et a_1 minimisant $E\{e_1^2\}$; si $\mathbf{R}_x = E\{x(t)x^T(t)\} = \mathbf{I}$ (ce qui peut être obtenu par blanchiment), cela revient à extraire les valeurs propres de la matrice de covariance $E\{x(t)x^T(t-1)\}$ (Cichoki 2005). En fait, si les signaux sont blanchis, on peut calculer directement toutes les sources en extrayant ces valeurs propres (ce qui se rapproche d'une ACP).

L'algorithme AMUSE⁴⁹ est un algorithme de séparation de sources, pour lequel on suppose que les sources ont une structure temporelle. L'algorithme recherche des sources spatio-temporellement décorréliées, en s'appuyant sur le critère de prédictibilité linéaire expliqué ci-dessus (algorithme SOS-STD pour second-order statistics et spatio-temporal decorrelation). On peut considérer l'algorithme comme la succession de deux ACP : une première ACP est appliquée aux signaux, puis une seconde est appliquée à une «matrice de covariance à délai temporel» des sorties de la première ACP.

L'algorithme suit plusieurs étapes :

On effectue tout d'abord un blanchiment des signaux :

$$z(t) = Qx(t) \quad (46)$$

où $Q = \mathbf{R}_x^{-\frac{1}{2}}$, et $\mathbf{R}_x = E\{x(t)x^T(t)\}$ est la matrice de covariance des signaux x au temps t (les signaux sont centrés).

Ensuite, on décompose en valeurs singulières $\mathbf{R}_z = E\{z(t)z^T(t-1)\}$, la matrice de covariance des $z(t)$ avec un délai temporel :

$$\mathbf{R}_z = \mathbf{U} \mathbf{S} \mathbf{V}^T \quad (47)$$

où \mathbf{S} est la matrice diagonale des valeurs singulières décroissante, \mathbf{U} et \mathbf{V} les matrices de vecteurs propres.

Une matrice de séparation de sources est enfin estimée par :

$$\mathbf{W} = \mathbf{U}^T \mathbf{Q} \quad (48)$$

⁴⁹ Algorithm for Multiple Unknown Signals Extraction.

Contrairement à la plupart des méthodes d'ICA, le principal avantage d'AMUSE est que l'ordre des sources est unique (et les sources sont automatiquement ordonnées). De plus, le calcul est rapide, de l'ordre du temps de calcul des ACP. Il faut cependant garder à l'esprit qu'en utilisant le critère de prédictibilité linéaire, on recherche des sources moins complexes que leurs mélanges (les signaux), et pas des sources indépendantes – l'algorithme AMUSE est un algorithme de séparation de sources aveugle, et ne devient un algorithme d'ICA à part entière que si les signaux étudiés proviennent effectivement de sources linéaires (ce qui n'est pas le cas, par exemple, pour des enregistrements EEG suffisamment longs).

5 Orthogonal Forward Regression

La méthode mise en œuvre pour étudier les signaux EEG passe par plusieurs étapes : tout d'abord, les signaux sont éventuellement débruités par séparation de sources aveugles (algorithme AMUSE). Ensuite, les signaux sont transformés en ondelettes. Enfin, on modélise les cartes temps-fréquence obtenues en bosses. Notre objectif consiste à classer les signaux, de manière automatique, en fonction de leur provenance : patients témoins (groupe « Témoin »), patients en stade précoce de la pathologie (groupe « MCI »), et patients atteints par la pathologie (groupe « Severe »).

Une fois la carte temps-fréquence modélisée en bosses, les paramètres de ces dernières permettent de constituer un ensemble de C caractéristiques qui sont susceptibles d'être pertinentes pour la tâche de discrimination automatique. Parmi ces caractéristiques « candidates », il faut donc trouver celles qui sont réellement pertinentes pour le problème de discrimination automatique que nous cherchons à résoudre : nous devons donc effectuer une sélection parmi les caractéristiques (ou variables), candidates voir par exemple (Guyon & Elisseeff, 2003).

Pour procéder à cette sélection, on classe tout d'abord les caractéristiques par ordre de pertinence décroissante à l'aide de l'algorithme OFR (Orthogonal Forward Regression), qui met en œuvre l'orthogonalisation de Gram-Schmidt (Chen et al. 1989). L'OFR est une procédure appliquée dans l'espace des observations, c'est-à-dire l'espace dont la dimension est égale au nombre N d'observations disponibles : dans cet espace, les sorties observées (c'est-à-dire le groupe d'appartenance - Témoin, MCI ou Severe) sont représentées par un vecteur \mathbf{y} de dimension N , et chaque caractéristique candidate est représentée un vecteur \mathbf{u} ;

on désigne par \mathbf{u}_i le vecteur représentatif de la i -ième caractéristique candidate ($i = 1$ à C). On effectue une procédure itérative :

Pour chaque \mathbf{u}_i , on calcule son angle T_i avec le vecteur de sortie \mathbf{y} . On trouve alors \mathbf{u}_j le vecteur qui possède l'angle minimum avec la sortie, c'est-à-dire le plus corrélé à \mathbf{y} :

$$\mathbf{u}_j = \operatorname{argmax}\{\cos^2(\mathbf{Q}_i)\} \quad (49)$$

\mathbf{y} et les variables candidates \mathbf{u}_i restantes sont projetés dans le sous-espace orthogonal à la caractéristique sélectionnée \mathbf{u}_j (voir Figure 51) :

$$\mathbf{u}_i = \mathbf{u}_i - \frac{\langle \mathbf{u}_i, \mathbf{u}_j \rangle \mathbf{u}_j}{\langle \mathbf{u}_j, \mathbf{u}_j \rangle}, \mathbf{y} = \mathbf{y} - \frac{\langle \mathbf{y}, \mathbf{u}_j \rangle \mathbf{u}_j}{\langle \mathbf{u}_j, \mathbf{u}_j \rangle} \quad (50)$$

La procédure est itérée avec les candidats et le vecteur de sortie projetés dans ce sous-espace.

Cette procédure peut être poursuivie jusqu'à ce que chaque candidat ait été classé.

Pour sélectionner un ensemble optimal de candidats dans cette liste, on met en œuvre la méthode de la variable sonde (Stoppiglia et al. 2003). Pour évaluer le nombre de candidats à conserver, on ajoute des réalisations d'une variable aléatoire (la variable sonde) à la liste des variables candidates, et l'on classe ces réalisations au même titre que les caractéristiques candidates. Le concepteur du modèle définit le risque qu'il juge admissible de conserver une variable candidate alors qu'elle est moins bien classée qu'une variable sonde. Ce niveau étant choisi, deux possibilités se présentent :

si la variable sonde est gaussienne centrée, on peut calculer analytiquement la fonction de répartition du rang de la sonde ;

dans le cas contraire, on estime la fonction de répartition du rang des réalisations de la variable aléatoire dans le classement réalisé par la procédure OFR, à l'aide d'une méthode décrite ci-dessous.

Dans le premier cas, on effectue la procédure suivante : à l'itération r de la procédure OFR, où l'on examine la variable candidate susceptible d'occuper le rang r dans le classement, on calcule analytiquement la valeur de la fonction de distribution de la sonde ; si cette valeur est inférieure au risque choisi, on conserve la variable candidate et l'on passe à l'itération suivante. Dans le cas contraire, on rejette la dernière caractéristique candidate et la procédure est terminée.

Dans le cas où la fonction de distribution du rang de la sonde ne peut être calculée, mais doit être estimée, on engendre un nombre suffisamment grand de réalisations de la variable sonde,

et l'on effectue la procédure suivante : si, à l'itération r de la procédure OFR, la variable qui est examinée est une réalisation de la sonde, on note qu'une réalisation de la sonde a été classée au rang r et l'on continue la procédure OFR jusqu'à ce qu'une variable candidate soit examinée. Si, à l'itération r , c'est une variable candidate qui est examinée, on calcule le rapport du nombre de réalisations de la variable sonde précédemment classées au nombre total de réalisations de celle-ci. Si ce rapport est inférieur au risque choisi, on conserve la variable candidate et l'on continue la procédure. Dans le cas contraire, on rejette la variable candidate et l'on arrête la procédure.

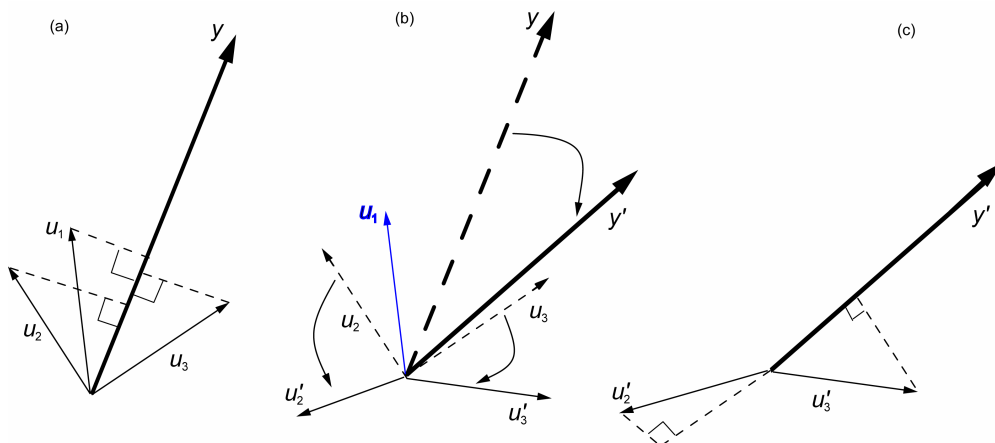


Figure 51 : Orthogonalisation de Gram-Schmidt. (a) On recherche les candidats u_i , les plus corrélés à la sortie attendue y : on voit bien sur le schéma que, pour des vecteurs normalisés, plus l'angle est petit, plus la projection sur le vecteur y est grande ; (b) dans notre exemple, u_1 forme le plus petit angle ; il est donc sélectionné par la procédure, puis u_2 , u_3 et y sont projetés dans l'espace orthogonal à u_1 ; (c) on cherche le vecteur d'angle minimal entre les vecteurs projetés et la sortie projetée : ici, c'est le vecteur u_2 .

Nous avons appliqué cette procédure au sein de la méthode d'« ensemble feature ranking » (classement de caractéristiques par une méthode d'ensemble, Jong et al. 2004) : on construit E sous-ensembles, en enlevant itérativement un exemple de la base de données. La procédure est alors appliquée sur chacun de ces sous-ensembles, produisant à chaque fois une liste de candidats conservés. À partir de ces listes de candidats conservés, on calcule le nombre moyen N_k de candidats conservés. On classe alors les candidats en fonction du nombre de listes où ils sont présents. Les N_k meilleurs candidats dans ce classement sont alors conservés.

6 Résultats

Les résultats de cette approche sont décrits en détail dans les articles Vialatte et al. 2005a, 2005b reproduits en annexes 3 et 4. Nous ne rappelons ici que les résultats principaux. Les résultats présentés sont des résultats de validation par leave-one-out (Stone 1974).

Les résultats du Tableau 9 sont obtenus en appliquant la modélisation en bosses aux sources extraites par AMUSE, l'objectif étant de classer les signaux du groupe «MCI » par rapport à ceux du groupe «Témoin ». On étudie les cinq premières sources, qui ont déjà été exploitées précédemment par Cichocki et al. 2005, et ont permis de classer les enregistrements avec un taux de 80% de bien classés au maximum ; ce résultat était bien supérieur à celui obtenu avec les cinq premières sources obtenues par ACP (taux de 61,7 %). On applique une modélisation en bosses de ces cinq sources, puis l'on extrait des descripteurs rendant compte de la dynamique des bosses dans les mêmes bandes de fréquences que celles utilisées par Cichocki et al. 2005 : f_1 (3.5-7.5 Hz), f_2 (7.5-9.5 Hz), f_3 (9.5-12.5 Hz), f_4 (12.5-17.5Hz) et f_5 (17.5-25Hz). Les descripteurs les plus performants sont extraits de cette base, et utilisés pour classer les signaux en «MCI » et «Témoin ». Les résultats obtenus sont nettement supérieurs à l'étude précédente : ils varient de 86,7 à 93.3 % de bien classés.

Données utilisées pour la classification	Mal classée		Correctement classés %		
	MCI <i>N</i> = 22	Témoin <i>N</i> = 38	MCI <i>N</i> = 22	Témoin <i>N</i> = 38	Tous <i>N</i> = 60
Meilleur résultat Sources ICA + Bosses	2	2	91.0	94.7	93.3
Etude précédente (Cichocki et al. 2005), sources ICA 1-5 (sans bosses)	6	6	72.7	84.2	80.0
Sources ACP 1-5 (sans bosses)	13	10	40.9	73.7	61.7

Tableau 9 : résultats obtenus en utilisant AMUSE, puis en appliquant une modélisation en bosses des sources extraites (Extrait de Vialatte et al. 2005a, voir annexe 3).

Les résultats du Tableau 10 sont obtenus par application de la modélisation en bosses aux signaux débruités, en utilisant les sources produites par AMUSE: on calcule tout d'abord les sources (matrice **W**), puis on sélectionne les cinq premières sources ; on inverse alors la projection (matrice **M**) mais en ne conservant que ces six sources.

Données utilisées pour la classification	Mal classés %	Correctement classés %
MCI/ Témoin, Meilleurs résultats (3.5-7.5 Hz), sans AMUSE	MCI = 3 / 22 Témoin = 1 / 38	SEN ⁵⁰ = 86.4 SPE ⁵¹ = 97.4 Tous = 93.3
MCI/ Severe, Meilleur résultat (3.5-7.5 Hz), avec AMUSE	Severe = 5 / 23 MCI = 4 / 22	SEN = 78.3 SPE = 81.8 Tous = 80.0

Tableau 10 : résultats obtenus en utilisant AMUSE, puis en appliquant une modélisation en bosses des signaux débruités en reprojétant les 6 premières sources l'espace des signaux (Extrait de Vialatte et al. 2005b, voir annexe 4).

On applique une modélisation en bosses aux signaux débruités, puis l'on extrait des descripteurs qui rendent compte de la dynamique des bosses dans les deux bandes de fréquences les plus susceptibles de contenir de l'information: (3.5-7.5 Hz), et (12.5-25Hz). On effectue la même tâche (modélisation en bosse, extraction de descripteurs) pour les signaux sans débruitage. On extrait, par bande de fréquence et selon que les signaux sont ou non débruités, les descripteurs les plus performants pour classer les signaux en «MCI » et « Témoin ». Les résultats obtenus sont encore une fois supérieurs à ceux qui sont rapportés dans Cichocki et al. 2005, et varient de 78,3 à 93,3 % de bien classés ; le meilleur résultat est obtenu sans débruitage (sans utiliser AMUSE). Ensuite, on applique la même méthode pour séparer les signaux du groupe «Severe » de ceux du groupe «MCI ». Les résultats obtenus pour cette tâche sont de 53,3 %, mais de 80 % si on utilise l'algorithme AMUSE pour débruiter les signaux.

Ces résultats sont prometteurs : avec des enregistrements EEG de 20 secondes recueillis par un appareil à 21 électrodes seulement (beaucoup moins cher que les techniques de fMRI, PET, SPECT), on parvient à discriminer des signaux de patients qui ont développé la maladie d'Alzheimer un an et demi plus tard.

La variation d'amplitude et les bouffées oscillatoires sont bien représentées et approchées par la modélisation en bosses, et permettent d'extraire les informations caractéristiques de la

⁵⁰ SEN : sensibilité = Vrai Positifs / Total Positifs

⁵¹ SPE : spécificité = Vrai Négatifs / Total Négatifs

pathologie ; ces résultats démontrent que la modélisation en bosses de cartes temps-fréquence EEG est prometteuse pour le diagnostic précoce recherché.

Bien que ces résultats soient très encourageants, une validation complète de la méthode nécessite d'étudier des bases de données plus importantes. De plus, les différences de résultats obtenues avec l'algorithme AMUSE (Tableau 10) nous incitent à remettre en question l'hypothèse de linéarité des sources de nos signaux EEG, et donc à utiliser d'autres algorithmes d'ICA. Enfin, il est possible que d'autres informations contenues dans les modèles en bosses puissent être exploitées – comme par exemple l'étude des séquences de bosses (voir annexe 5).

Conclusion

Le travail que nous avons décrit se place dans un cadre conceptuel selon lequel

les représentations sensorielles d'une part, et les mécanismes de mémorisation d'autre part, font intervenir des activités oscillatoires de populations de neurones, les motifs oscillatoires observés dans les signaux électrophysiologiques (champs de potentiel locaux (LFP) ou électro-encéphalogrammes (EEG)) sont le reflet de ces activités.

Pour contribuer à la validation de ces hypothèses, nous avons adapté et étendu la méthode de « modélisation en bosses », qui avait été proposée au laboratoire pour la modélisation des signaux électro-cardiographiques, et appliquée avec succès à la détection automatique d'anomalies cardiaques. Grâce à cette méthode, une carte temps-fréquence, composée de quelques dizaines de milliers de coefficients, peut être représentée, de manière *parcimonieuse*, à l'aide d'un petit nombre de fonctions paramétrées, ayant chacune un petit nombre de paramètres.

Après avoir validé la méthode sur des signaux artificiels, nous l'avons appliquée à l'analyse de signaux électrophysiologiques obtenus dans deux contextes expérimentaux différents : des signaux LFP issus du bulbe olfactif de rats engagés dans une tâche de mémorisation d'odorants, et des signaux EEG de patients à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer.

Pour ce qui concerne les signaux de LFP, les résultats que nous présentons démontrent l'existence de différences significatives de reproductibilité des motifs temps-fréquence dans la bande de fréquence β , en fonction des odorants employés pour une tâche de discrimination des odeurs ; ces différences semblent plus liées à la nature chimique des odeurs qu'à leur valence. La modélisation en bosses permet de montrer que l'expertise du rat pour la tâche de mémorisation d'odeurs est corrélée à l'apparition d'oscillations reproductibles dans la bande β , avec une localisation temps-fréquence spécifique selon la nature chimique de l'odorant. De plus, on démontre qu'il est possible de classer automatiquement les signaux enregistrés, ce qui

signifie que les informations contenues dans les bosses sont suffisamment pertinentes pour qu'il soit possible de discriminer les signaux à partir de leur modèle en bosses. En résumé :

- les modèles en bosses extraient des informations pertinentes pour l'étude des informations reproductibles dans les signaux LFP ;
- les informations contenues dans les représentations en bosses permettent de discriminer les signaux enregistrés chez les rats experts en reconnaissance d'odeurs des signaux enregistrés chez des rats « naïfs » ; cette observation renforce l'hypothèse selon laquelle les oscillations pourraient jouer un rôle fonctionnel pour la représentation et la mémorisation des odeurs.

Pour ce qui concerne la modélisation des signaux électro-encéphalographiques, les résultats obtenus ouvrent la porte à une technique peu coûteuse de diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer : avec des enregistrements EEG de courte durée, on parvient à discriminer les patients qui développeront la maladie d'Alzheimer dix-huit mois après l'enregistrement, des patients dont les troubles cognitifs légers ne sont pas précurseurs de la maladie. Cette méthode est particulièrement intéressante comparativement aux méthodes existant actuellement ; bien entendu, des études complémentaires devront être menées, pour confirmer ces résultats sur des bases de données contenant plus d'exemples.

En conclusion donc, la modélisation en bosses a été appliquée avec succès à des signaux artificiels, des signaux LFP et des signaux EEG. La méthode a démontré son efficacité, et la pertinence des informations représentées par les bosses. Certains aspects de la méthode n'ont été étudiés que très brièvement dans ce travail, et mériteraient d'être développés : c'est le cas de l'étude de séquences de rythmes (Annexe 5). Son champ d'application pourrait aussi être étendu à d'autres problèmes faisant intervenir des représentations temps-fréquence.

Bibliographie

Abeles M, Bergman H, Margalit E, Vaadia E., « Spatiotemporal firing patterns in the frontal cortex of behaving monkeys », J Neurophysiol, 70(4): 1629-1638. **1993**.

Ans B., Hérault J., Jutten C., « Adaptive neural architectures: detection of primitives », Proceedings of COGNITIVA'85, Paris, France, 593-597, **1985**.

Basar E., Basar-Eroglu C., Karakas S., Schürmann M., « Brain oscillations in perception and memory », International Journal of Psychophysiology, 35: 95-124, **2000**.

Bear M.F., Connors B.W., Pardiso M.A., «Neuroscience: Exploring the brain », 2nd Edition, Williams & Wilkins, Lippincott, **2005**.

Berger H., « Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten » (en allemand), 87: 527-570, **1929**.

Bressler S.L., «The gamma wave, a cortical information carrier? », TRENDS in Neurosciences, 13(5): 161-162, **1990**.

Bullock T.H., Achimowicz J.Z., « A Comparative Survey Of Oscillatory Brain Activity, especially gamma-band rhythms », in Pantev, C. and Th., Elbert and Lukenhoner, B., Eds. Oscillatory Event Related Brain Dynamics, pp.11-26. Plenum Publishing Corp, New York., **1994**.

Caplan J.B., Madsen J.R., Raghavachari S., Kahana M.J., «distinct patterns of brain oscillations underlie two basic parameters of human maze learning », J. neurophysiol, 86:368-380, **2001**.

Chabaud P., Ravel N., Wilson D.A., Mouly A.M., Vigouroux M., Farget V., Gervais R., « Exposure to Behaviourally Relevant Odour Reveals Differential Characteristics in Rat Central Olfactory Pathways as Studied through Oscillatory Activity », *Chemical Senses*, 25: 561-573, **2000**.

Chabaud P., « Etude des activités oscillatoires dans les bandes beta (15-40 Hz), et gamma (60-90 Hz) au sein des voies olfactives centrales chez le rat vigile. Modulation par les odeurs ou/et leur signification comportementale », these présentée devant l'Université Claude Bernard – Lyon I, le 23 février **2000**.

Chabaud P., Ravel N., Wilson D.A., Mouly A.M., Vigouroux M., Farget V., Gervais R., « Exposure to behaviourally relevant odour reveals differential characteristics in rat olfactory pathways as studied through oscillatory activities », *Chemical Senses*, 25:561-573, **2000**.

Chen, S., Billings, S. A. and Luo, W., « Orthogonal least squares methods and their application to non-linear system identification », *International Journal of Control*, 50:1873-1896, **1989**.

Cichocki A., Shishkin S.L., Musha T., Leonowicz Z., Asada T., Kurachi T., « EEG filtering based on blind source separation (BSS) for early detection of Alzheimer's disease », *Clinical Neurophysiology*, 116(3):729-737, **2005**.

Cichocki A., « Blind Source Separation: New Tools for Extraction of Source Signals and Denoising », *Proceedings of SPIE, Special Session: Independent Component Analyses, Wavelets, Unsupervised Smart Sensors, and Neural Networks III*, edited by Harold H. Szu, (SPIE, Bellingham, WA, 2005), 5818:11-25, **2005**.

Cohen A., Kovacevic J., « Wavelets: the mathematical background », *proceedings of the IEEE*, 84(4), avril, **1996**.

Coifman R.R., Meyer Y., Wickerhauser V., « Wavelet Analysis and Signal Processing » in « Wavelet and Their Applications », J.S Byrnes, J.L. Byrnes, K.A Hargreaves, K. Berry, Eds. Kluwer Academic, Boston, **1994**.

Comon P., « Independent component analysis, a new concept? », *Signal Processing*, 36: 387-314, **1994**.

Cooper S.J., « Donald O. Hebb's synapse and learning rule: a history and commentary », *Neuroscience and Behavioural reviews*, 28: 851-874, **2005**.

Dekosky S.T., **marek K.**, « Looking Backward to Look Forward: Early Detection of Neurodegenerative Disorders », *Science*, 302: 830-834, **2003**.

Dubois R., « Application de nouvelles méthodes d'apprentissage à la détection précoce d'anomalies en électrocardiographie » Thèse de doctorat de l'université Paris VI, soutenue le 27 janvier **2004**.

Düzel E., **Habib R.**, **Schott B.**, **Schoenfeld A.**, **Lobaugh N.**, **McIntosh A.R.**, **Scholz M.**, **Heinze H.J.**, « A multivariate, spatiotemporal analysis of electromagnetic time-frequency data of recognition memory », *Neuroimage*, 18:185-197, **2003**.

Eckhorn R., **Bauer R.**, **Jordan W.**, **Brosch M.**, **Kruse W.**, **Munk M.**, **Reitboeck H.J.**, « Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. », *Biol. Cybern.*, 60(2): 121-30, **1988**.

Engel A.K., **Singer W.S.**, « Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness », *TRENDS in Cognitive Sciences*, 5(1): 16-25, **2001**.

Ermine J.L., « Les systèmes de connaissances », *Hermès*, Paris, **1996**.

Folstein M., **Folstein S.E.**, **McHugh P.R.**, « "Mini-Mental State" a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician », *Journal of Psychiatric Research*, 12(3): 189-198, **1988**.

Freeman W.J., « Mass action in the nervous system », *Academic Press*, New York, **1975**.

Freeman W.J., « The physiology of perception », Scientific American, 264(2): 78-85, **1991**.

Fuster J.M., « Network Memory », TRENDS in Neurosciences, 20(10): 451-459, **1997**.

Gray C.M., Singer W., « Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex », Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Neurobiology, 86: 1698-1702, **1989**.

Gray C.M., McCormick D.A., « Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex », Science, 274(5284):109-113, **1996**.

Guyon, I., Elisseeff, A., « An Introduction to Variable and Feature Selection », Journal of Machine Learning Research, 3:1157-1182, **2003**.

Hebb D.O., « The organization of behavior: a neuropsychological theory », Wiley, New York, **1949**.

Hérault J., Ans B., « Circuits neuronaux à synapses modifiables: décodage de messages composites par apprentissage non supervisé », C.-R. de l'Académie des Sciences, 299(III-13):525-528, **1984**.

Hérault J., Jutten C., Ans B., « Détection des grandeurs primitives dans un message composite par une architecture de calcul neuromimétique en apprentissage non supervisé », Actes du Xème colloque GRETSI, Nice, France, 1017-1022, **1985**.

Holley A., « Eloge de l'odorat », Odile Jacob, Paris, **1999**.

Hotteling H., « Analysis of a complex of statistical variables into principal components », Journal of Educational Psychology », 24:417-441, **1933**.

Hyvärinen A., Oja E., « Independent component analysis: algorithms and applications », Neural Networks, 13: 411-430, **2000**.

Hyvärinen A., Karhunen J., Oja E., « Independent component analysis », Wiley & Sons, New York, **2001**.

Jasper H.H., « Report of the Committee on Methods of Clinical Examination in Electroencephalography », *Electroenceph. Clinical Neurophysiology*, 10: 370-375, 1958.

Jensen O., Tesche C.D., « Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task », *European Journal of Neuroscience*, 15: 1395-1399, **2002**.

Jong K., Marchiori E., Sebag M., « Ensemble Learning with Evolutionary Computation: Application to Feature Ranking », 8th International Conference on Parallel Problem Solving from Nature (PPSN). *Lecture Notes in Computer Science*, 1133-1142. Springer, **2004**.

Kondo Y., Sudo T., Tomihara K., Sakuma Y., « Activation of accessory olfactory bulb neurons during copulatory behavior after deprivation of vomeronasal inputs in male rats », *Brain Research*, 962: 232–236, **2003**.

Kronland-Martinet R., Morlet J., Grossmann A., « The wavelet Transform » in *Expert Systems and Pattern Analysis*, C.H Chen, World Scientific, pp 97-126, **1987**.

Laurent G., « Olfactory network dynamics and the coding of multidimensional signals », *Nature Reviews Neuroscience*, 3: 884-895, **2002**.

Litaudon P., Datiche F., Cattarelli M., « Optical recording of the rat piriform cortex activity » *Progress in Neurobiology*, 52: 485-510, **1997**.

Lledo P.M., Gheusi G., Vincent J.D., « Information Processing in the Mammalian Olfactory System » *Physiol Rev*, 85: 281–317, **2005**.

Logothetis N.K., « The Underpinnings of the BOLD Functional Magnetic Resonance Imaging Signal », *The Journal of Neuroscience*, 23(10): 3963-3971, **2003**.

Lutz A., Lachaux J.P., Martinerie J., Varela F.J., « Guiding the study of brain dynamics by using firstperson data: Synchrony patterns correlate with ongoing conscious states during a simple visual task », PNAS, 99(3): 1586-1591, **2002**.

MacDonald K.D., Fifkova E., Jones M.S., Barth D.S., « Focal stimulation of the thalamic reticular nucleus induces focal gamma waves in cortex », Journal of Neurophysiology, 79: 474-477, **1998**.

Makeig S., Bell A.J., Jung T.-P., Sejnowski T.J., « Independent component analysis of electroencephalographic data. », Advances in Neural Information Processing Systems, 8: 145-151, **1996**.

Mallat S., « A theory for the multiresolution signal decomposition: The wavelet representation », IEEE Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 11(7): 676-693, **1989**.

Mallat S., Zhang Z., « Matching pursuit with time-frequency dictionaries », IEEE Transactions on Signal Processing, 41: 3397–3414, **1993**.

Martin C., Gervais R., Hugues E., Messaoudi B., Ravel N., « Learning modulation of odor-induced oscillatory responses in the rat olfactory bulb: a correlate of odor recognition? », Journal of Neuroscience, 24(2):389-397, **2004**.

Mallat S., Zhang Z., « Matching pursuit with time-frequency dictionaries. », IEEE Transactions on Signal Processing, 41: 3397–3414, **1993**.

McGaugh J.L., « Memory—a Century of Consolidation », Science, 287: 248-251, **2000**.

McGaugh J.L., « Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective », TRENDS in Neurosciences, 25(9): 456-461, **2002**.

Minoux M., « Programmation mathématique, théorie et algorithms », Tome 1, Dunod, Paris, **1983**.

Mori K., Nagao H., Yoshihara Y., «The Olfactory Bulb: Coding and Processing of Odor Molecule Information », Science, 286: 711-715, **1999**.

Müller G.E., Pilzecker A., «Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis », Z. Psychol. Ergänzungsband, 1: 1-300, **1900**.

Musha T., Asada T., Yamashita F., Kinoshita T., Chen Z., Matsuda H., Uno M., Shankle W.R., « A new EEG method for estimating cortical neuronal impairment that is sensitive to early stage Alzheimer's disease », Clinical Neurophysiology, 113: 1052–1058, **2002**.

Nestor P.J., Scheltens P., Hodges J.R., « Advances in the early detection of Alzheimer's disease », Nature Medicine, 10(Suppl):S34-41, **2004**.

Nikonov A.A., Parker J.M., Caprio J., « Odorant-induced olfactory receptor neural oscillations and their modulation of olfactory bulbar responses in the channel catfish », Journal of Neuroscience, 22:2352-2362, **2002**.

Pareti G., De Palma A., « Does the brain oscillate? The dispute on neuronal synchronization », Neurological Sciences, 25(2): 41-47, **2004**.

Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E., «Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome », Archives of Neurology, 56(3):303-308, **1999**.

Poularikas A.D., « the transforms and applications handbook », CRC Press, Boca Raton, Floride, **1996**.

Pravdich-Neminsky V.V., « Ein Versuch der Registrierung der elektrischen Gehirnerscheinungen » (en allemand), Zbl Physiol, 27: 951–960, **1913**.

Press W.H., Flannery B.P., Teukolsky S.A., Vetterling W.T., « Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing », 425 - 430. Cambridge University Press, New York, **1992**.

Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Katz L.C., LaMantia A.-S., McNamara J.O., Williams S.M., « Neurosciences », 2^e Edition, De Boeck Université, Bruxelles, **2004**.

Ravel N., Chabaud P., Martin C., Gaveau V., Hugues E., Tallon-Baudry C., Bertrand O., Gervais R., « Olfactory learning modifies the expression of odor-induced oscillatory responses in the gamma (60-90 Hz) and beta (15-40 Hz) bands in the rat olfactory bulb », European Journal of neurosciences, European Journal of Neuroscience, 17(2):350-358, **2003**.

Schenk F., Leuba G., Büla CL, « Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer », DeBoeck, Paris, **2004**.

Shensa M.J., « An inverse DWT for nonorthogonal wavelets », NCCOSC Technical Report, TR1621, **1993**.

Stone M., « Cross-validatory choice and assessment of statistical predictions (with discussion) », Journal of the Royal Statistical Society: Series B, 36:111–147, **1974**.

Stopfer M., Bhagavan S., Smith B.H., Laurent G., « Impaired odour discrimination on desynchronization of odour-encoding neural assemblies », Nature, 390(6655):70-74, **1997**.

Stoppiglia H., Dreyfus G., Dubois R., Oussar Y., « Ranking a Random Feature for Variable and Feature Selection. Journal of Machine Learning Research », 3:1399-1414, **2003**.

Squire L.R., « Memory systems of the brain: A brief history and current perspective », Neurobiology of Learning and Memory, 82: 171-177, **2004**.

Squire L.R., Kandel E.R., « La mémoire », traduction de la première édition américaine de « Memory. From Mind to Molecules » (1999). De Boeck Université, Paris, **2002**.

Tallon-Baudry C., Bertrand O., Delpuech C., Pernier J., « Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human », Journal of Neuroscience, juillet, 16(13):4240-4249, **1996**.

Varela F., Lachaux J.P., Rodriguez E., Martinerie J., « The brainweb: phase synchronization and large-scale integration », *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4):229-39, **2001**.

Vialatte F.B., Martin C., Dubois R., Quenet B., Gervais R., Dreyfus G., « A machine learning approach to the analysis of time-frequency maps, and its application to neural dynamics », soumis à *Neural Networks* (mars 2005), révisions **en cours**.

Vialatte F., Cichocki A., Dreyfus G., Musha T., Rutkowski T., Gervais R., « Blind source separation and sparse bump modelling of time frequency representation of EEG signals: New tools for early detection of Alzheimer's disease », *IEEE International Workshop on Machine Learning for Signal Processing (MLSP 2005)*, **2005**.

Vialatte F., Cichocki A., Dreyfus G., Musha T., Shishkin S.L., Gervais R., « Early Detection of Alzheimer's Disease by Blind Source Separation, Time Frequency Representation, and Bump Modeling of EEG Signals » (invited presentation), *International Conference on Artificial Neural Networks (ICANN 2005)*, *Lecture Notes in Computer Science*, Vol. 3696, p.683-692, **2005**.

Vilo J. « Discovering Frequent Patterns from Strings », *Technical Report C-1998-9* (pp. 20) May 1998. Department of Computer Science, University of Helsinki, **1998**.

Wittenberg G.M., Tsien J.Z., « An emerging molecular and cellular framework for memory processing by the hippocampus », *TRENDS in Neurosciences*, 25(10): 501-505, **2002**.

Annexes

Annexe 1 : fonctions doubles ellipses

Fonction double ellipse à pente sigmoïde :

$$J_s = \begin{cases} a & \text{si } 0 \leq v \leq 1 \\ a \cdot \exp\left(1 - \frac{s_f \cdot s_t}{s_f + s_t} v\right) & \text{sinon} \end{cases}$$

où $v = \left(\frac{e_f^2}{l_f^2} + \frac{e_t^2}{l_t^2}\right)$ avec $e_f = (f - m_f)/l_f$ et $e_t = (t - m_t)/l_t$. m_f et m_t sont les coordonnées du centre de la fonction, l_f et l_t sont les demi-longueurs des axes vertical et horizontal, a est l'amplitude de la fonction, et s_f et s_t sont les pentes verticales et horizontales. On a donc sept paramètres en tout : $a, l_f, l_t, m_f, m_t, s_f$ et s_t .

Fonction double ellipse à pente linéaire :

$$J_s = \begin{cases} a & \text{si } 0 \leq v_1 \leq 1 \\ \frac{a \cdot v_1 (v_2 - 1)}{v_2 - v_1} & \text{si } v_1 > 1 \text{ et } v_2 > 1 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

où $v_1 = \left(\frac{e_{f1}^2}{l_f^2} + \frac{e_{t1}^2}{l_t^2}\right)$ avec $e_{f1} = r_f (f - m_f)/l_f$ et $e_{t1} = r_t (t - m_t)/l_t$; et $v_2 = \left(\frac{e_{f2}^2}{l_f^2} + \frac{e_{t2}^2}{l_t^2}\right)$ avec $e_{f2} = (f - m_f)/l_f$ et $e_{t2} = (t - m_t)/l_t$. m_f et m_t sont les coordonnées du centre de la fonction, l_f et l_t sont les demi-longueurs des axes vertical et horizontal, a est l'amplitude de la fonction, r_f et r_t sont des valeurs de proportions de l'ellipse interne en fréquence et en temps (valeurs comprises entre 0.01 et 1). On a donc sept paramètres en tout : $a, l_f, l_t, m_f, m_t, r_f$ et r_t .

Annexe 2 : reproduction de l'article « A machine learning approach to the analysis of time-frequency maps, and its application to neural dynamics »

**A machine learning approach to the analysis of time-frequency maps, and its application
to neural dynamics**

Vialatte B. François^{1,2}, Martin Claire², Dubois Rémi¹, Quenet Brigitte¹, Gervais Rémi² and
Dreyfus Gérard¹

1 École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris (ESPCI)[«],

Laboratoire d'Électronique, 10 rue Vauquelin, 75005 Paris

2 Institut des Sciences Cognitives (ISC), UMR 5015 CNRS Université Claude Bernard Lyon I
69675 Bron and IFR 19 Neurosciences, Lyon.

Acknowledgements

The authors would like to thank J. Kahana and J.B. Caplan, W.J. Freeman, O. Bertrand, J.P. Lachaux and S. Roux for their help and discussions. This work was supported by the Centre de Microélectronique de Paris-Île de France. François Vialatte and Claire Martin are supported by M.E.N.E.S.R grants.

Corresponding author:

Gérard DREYFUS – Gerard.Dreyfus@espci.fr

Phone 00 33 1 40 79 45 41 – Fax 33 1 47 07 13 93

[«] ESPCI is a member of ParisTech (Paris Institute of Technology)

Abstract

The statistical analysis of experimentally recorded brain activity patterns may require comparisons between large sets of complex signals in order to find meaningful similarities and differences between signals with large variability. High-level representations such as time-frequency maps convey a wealth of useful information, but they involve a large number of parameters that make statistical investigations of many signals difficult at present. In this paper, we describe a method that performs drastic reduction in the complexity of time-frequency representations through a modelling of the maps by elementary functions. The method is validated on artificial signals and subsequently applied to electrophysiological brain signals (local field potential) recorded from the olfactory bulb of rats while they are trained to recognize odours. From hundreds of experimental recordings, reproducible time-frequency events are detected, and automatic classification is shown to be feasible in a simple, efficient way.

Keywords

Machine learning, time-frequency, wavelet, neural network, Local Field Potential, bump, olfaction, rat.

Symbols

a	Amplitude of a bump function
b_r	Centroid of group G_r
B	Number of bumps
c_{ft}	Wavelet time-frequency coefficient at frequency f and time t
d_f	Estimated standard deviation of c_{ft} for each time t
dx	Normalised distance in time between two bumps
dt	Distance in time between two bumps
dy	Normalised distance in frequency between two bumps
df	Distance in frequency between two bumps
D_r	Distance of a bump to its neighbours
d	Distance between two bumps

E	Ratio of intensity of a time-frequency map to the original map
$\mathbf{j}_b(f, t)$	Bump function -
$g(\mathbf{t})$	Function
G_r	Group of bumps
$\{G_z\}$	Set of groups
G_z	The most compact group relatively to D_r
H	Frequency extension of a time-frequency window
l_f	half-length of the frequency axis of a half ellipsoid function
l_t	half-length of the time axis of a half ellipsoid function
I	Losses during normalisation
L	Time extension of a time-frequency window
LFP	Local field potential
m_f	Estimated mean of c_{ft} for each time t
\mathbf{m}_f	Frequency centre of a bump function
\mathbf{m}_t	Time centre of a bump function
N	Number of time-frequency maps
W	Time-frequency map
P	Number of periods defining an oscillation
r	Modelling residual
R	Invariance rate of a group of bumps
s_t	Standard deviation in time of a Morlet wavelet
s_f	Standard deviation in frequency of a Morlet wavelet
s	Scale step
S	Sum of intensities of the pixels of a window
s_f	Standard deviation along the vertical (frequency) axis of a Gaussian function
s_t	Standard deviation along the horizontal (time) axis of a Gaussian function
t	Time step
Q	Threshold of neighbourhood distance
V	Volts
w	Wavelet function
W	Time-frequency window
W_{max}	Time-frequency window containing the maximal amount of oscillatory activity
z_{ft}	Normalised time-frequency coefficient at frequency f and time t

1 Introduction and motivation

The purpose of this paper is to provide a new method for comparing automatically complex signals, related to the investigation of brain activity patterns, which are usually analyzed “visually” in the time-frequency domain. The motivation is the extraction of differences and similarities between experimental signals with large variability. In such situations, the main problem is that of finding an appropriate data representation, which must be parsimonious enough for processing with present-day algorithms and computers, yet retain the information that is relevant for fast and reliable comparison and classification.

The automatic analysis of time-varying signals has been spurred to a large extent by industrial applications such as automatic speech recognition. In that context, numerous data representations (see for instance Bogert, Healy & Tukey, 1963) and classification techniques (such as Hidden Markov Models, see for instance Rabiner, 1989) have been designed. However, those representations and methods are not especially useful for discovering structure in time-frequency patterns, which are ubiquitous in the investigation of brain dynamics, and are of great interest to neurobiologists, who have been actively investigating the possible functional significance, for cognition, of specific types of dynamics of neural assemblies. Those activities can be recorded either from the surface of the brain (electroencephalogram, hereinafter abbreviated to EEG) or from deep implanted electrodes (local field potentials, hereinafter abbreviated to LFPs). Typical challenging problems can be found in the Brain-Computer Interface (BCI) competition (Blankertz et al., 2004), in which electrophysiological signals must be classified using statistical methods that range from elementary, such as nearest-neighbour classifiers (Cincotti et al., 2002) and linear separators, to elaborate ones (neural networks, support vector machines). In EEG data analysis, source separation is performed by Independent Component Analysis (Makeig, Bell, Jung & Sejnowski, 1996), and distances between signals are computed separately from the frequency components and from the time components (Anemuller, Sejnowski & Makeig, 2003). However, to the best of our knowledge, no available method allows a full description of complex signals in both time and frequency domains in conjunction with pattern extraction, leading to statistical comparison between sets of signals. In neurobiology, this might be particularly useful for identifying specific dynamics of a given cognitive task, and performing comparisons between different cognitive tasks, as will be exemplified below.

The automatic analysis of large sets of time-frequency maps involves difficult problems related (i) to the huge number of “pixels” in the maps, and (ii) to the large inter-map variability due to time jitter and other sources of noise. This makes automatic map comparisons very complex and time consuming, even with powerful computers. Moreover, it is desirable to use, as a starting point, the time-frequency representations that neurobiologists are familiar with, in order to take advantage of the expertise gained by the visual analysis of time-frequency maps. Image segmentation techniques, using the EM algorithm for instance (Kapur et al., 1996) are not readily applicable to such analyses. We describe a method that models a time-frequency map as a sum of appropriate elementary functions; that method is a 2-dimensional generalization of the Gaussian mesa function modelling technique described for one-dimensional signals (electrocardiogram analysis) by Dubois (2004). The method will be applied in this paper to the analysis of electrophysiological signals, but it could be used as well for any other problem that requires a simple description of a time-frequency map.

Brain rhythms are traditionally described by different oscillatory regimes including theta (4-10 Hz), beta (15-40 Hz) and gamma (40-90 Hz) rhythms. The functional importance of oscillatory activities for brain computation is still a central open problem. Experimentally, their possible role in perception can be assessed by finding specific and reproducible patterns of oscillatory activities in response to a large set of stimuli having the same behavioural significance. Interestingly, at least some specific stimulus-induced oscillatory regimes have been observed in mammals mainly in response to olfactory (Freeman & Scheider, 1982) and visual stimuli in the cat and monkey (Singar, 1993), and in human (Tallon-Baudry, Bertrand, Delpuech & Pernier, 1997; Tallon-Baudry, Bertrand, Peronnet, Pernier, 1998). In those experiments, induced oscillatory activity has been found mainly in the gamma band (around 40 Hz), and interpreted as a neural correlate of the transient formation of neural assemblies related to information processing. Responses were investigated using Fast Fourier transforms, and, more recently, time-frequency wavelet transforms. The latter technique is particularly powerful for studying transient phenomena without any prior knowledge of frequency bands of interest. In addition, it allows the detection of significant changes on the basis of single experiment analysis, thus avoiding averaging over the whole set of data: although averaging is efficient in showing events that are perfectly time-locked to the stimulus onset (evoked-activity), it blurs out events (induced-activity) that occur at variable intervals following stimulus onset (Tallon-Baudry, Bertrand, Delpuech & Pernier, 1997; Tallon-Baudry,

Bertrand, Peronnet, Pernier, 1998). In addition, even though a given stimulus generates very similar neural responses, it is well known that the exact time course of the response exhibits jitter, i.e. varies from experiment to experiment. The purpose of the present paper is thus to describe a new method for signal analysis and modelling that might overcome those limitations.

The method relies on the analysis of Morlet wavelets coupled with modelling of «similar » oscillatory activity within and across signals by specific functions called “bumps”, which provide very parsimonious representations.

The method is designed to be general-purpose, and has indeed been applied successfully to the analysis of electro-encephalographic data for early detection of Alzheimer’s disease (Vialatte et al., 2005). In the present paper, we describe in detail the context in which the method was set up: data obtained recently from the rat olfactory system. In those experiments, freely behaving rats were trained to solve a Go/No Go task based on olfactory cues. They had to learn to discriminate between two odours, one associated with a palatable drink and the other with no reward or with an aversive drink (trained rats will be referred here as “expert rats”, other rats as “beginners” or “naïve rats”). Olfactory sampling lasted for a short time period in the range of 600 msec on the average. Local field potentials (LFPs) (digitized at 2 KHz, filtered 0.1- 300 Hz, amplified x 600) were recorded while the animals performed the task (Ravel et al., 2003; Martin, Gervais, Hugues, Messaoudi, Ravel, 2004). Standard Morlet wavelet transforms identified that odour sampling induced marked changes in both gamma and beta oscillatory frequencies, and that beta activity could represent a correlate of olfactory recognition. However, methods of signal analysis used in the above papers do not show whether the different experimental conditions (learning level, odours) elicit specific patterns of oscillatory activity reproducible across experiments. Such a demonstration would be of importance in assessing the hypothesis that some oscillatory regimes would play a functional role in cognition.

2 Presentation of the method

The bump¹ modelling of a time-frequency map aims at representing the map with a limited number of elementary functions. The purpose is to reduce the huge quantity of parameters (hundreds of thousands) that describe a time-frequency map to a sum of parametric functions (a few functions with some tens of parameters). A parsimonious representation is then obtained, which is relevant for further analysis. The method is somewhat similar in spirit to the matching-pursuit type algorithms (Mallat & Zhang, 1993), applied to the modelling of the time-frequency maps instead of being applied directly to the signal; as mentioned above, the rationale for modelling the map is the fact that experts of the analysis of oscillatory signals in LFP's are familiar with the time-frequency maps.

In the present section, the time-frequency map of interest is first defined, and the preprocessing operations applied to the signal are described; the method of bump modelling is subsequently described. Finally, the resulting map representation is exploited for finding events that are invariant across experiments. A procedure for assessing quantitatively the invariance of bumps and their mutual distances will be emphasized.

2.1 Time-frequency maps

The continuous wavelet transform (Poularikas, 1996; Mallat, 1989) of a function $g(\mathbf{t})$ is defined as:

$$W_g(s, t) = \int g(\mathbf{t}) w^* \left(\frac{\mathbf{t} - t}{s} \right) d\mathbf{t}$$

where $w^*(\mathbf{t})$ is the complex conjugate of the “mother wavelet” function $w(\mathbf{t})$, and t and s are the translation and scale factors respectively. In practice, the signal $g(\mathbf{t})$ is sampled at a known frequency. The scale factor acts on the central frequency f of the Fourier spectrum of the wavelet: f will be loosely referred to as the “frequency” of the wavelet.

¹ In the present paper, two-dimensional local functions are loosely referred to as “bumps”, although those functions do not comply with the mathematical definition of a bump function, i.e. an infinitely differentiable function that is constant outside a domain. Typically, the function

A time-frequency map W is a convenient 3-dimensional representation of the result of the wavelet transformation of a sampled signal. The x -axis is t , which takes on discrete values that are multiples of the sampling period; therefore, the horizontal axis is essentially time. The y -axis is the frequency axis: the discrete values of the scales are chosen in such a way that the frequency step, or log-frequency step, along that axis, has a pre-defined value. The magnitude c_{ft} of the wavelet transform of the signal for a given value of the translation factor t and of the frequency f is plotted along the z -axis.

There is a wide variety of wavelets. In the present study, complex Morlet wavelets were investigated. Complex Morlet wavelets are appropriate for time-frequency analysis of electroencephalographic signals (Caplan, et al., 2001; Düzel, et al., 2003; Tallon-Baudry et al., 1996). Complex Morlet wavelets (Kronland-Martinet, Morlet & Grossmann, 1987) of Gaussian shape in time (deviation s_t) are defined as:

$$w(t) = A \cdot \exp\left(-t^2 / 2s_t^2\right) \exp(2ipft) \quad (1)$$

where s_t and f are appropriately chosen parameters; they cannot be chosen independently, since the product $s_t f$ determines the number of periods that are present in the wavelet. In the present investigation, the wavelet family defined by $2s_t f = 7$ was used (see Figure 1) as described in (Tallon-Baudry, Bertrand, Delpuech & Pernier, 1996).

The Fourier spectrum of a Morlet wavelet is Gaussian with standard deviation s_f , with:

$$s_f = \frac{1}{2ps_t}. \quad (2)$$

Thus, in the present investigation:

$$s_f = \frac{1}{2ps_t} = \frac{f}{7} \quad (3)$$

Therefore, the higher the central frequency of the wavelet, the wider its frequency spectrum (the poorer its frequency resolution), as shown on Figure 2.

$$f(x) = \exp\left(-\frac{1}{(1-x^2)^2}\right) \text{ if } -1 < x < 1, \quad f(x) = 0 \text{ otherwise, is a } \textit{bona fide} \text{ bump function.}$$



Figure 1

Real part of $w(t)$ (relation (1)), with $2 \mathcal{S}_f = 7$ (left) and $2 \mathcal{S}_f = 14$ (right).

In the experiments described in the present paper, the time step is one sampling period (0.5 msec), and the frequency step is 1 Hz. A time-frequency map of a synthetic signal is shown on Figure 3. Its information content is quite large: in the above conditions, 1 second of signal gives rise to $86 \times 2,000 = 172,000$ values of c_{ft} . Comparing directly hundreds of such maps is thus essentially impossible.

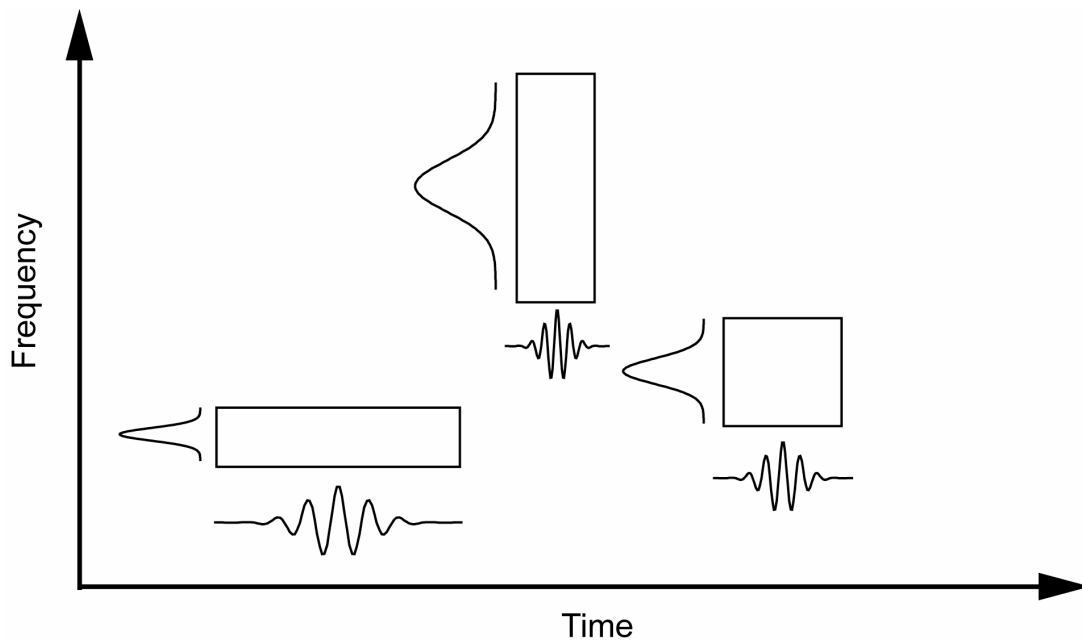


Figure 2

The time and frequency extensions of wavelets in a time-frequency map (adapted from Mallat, 1989).

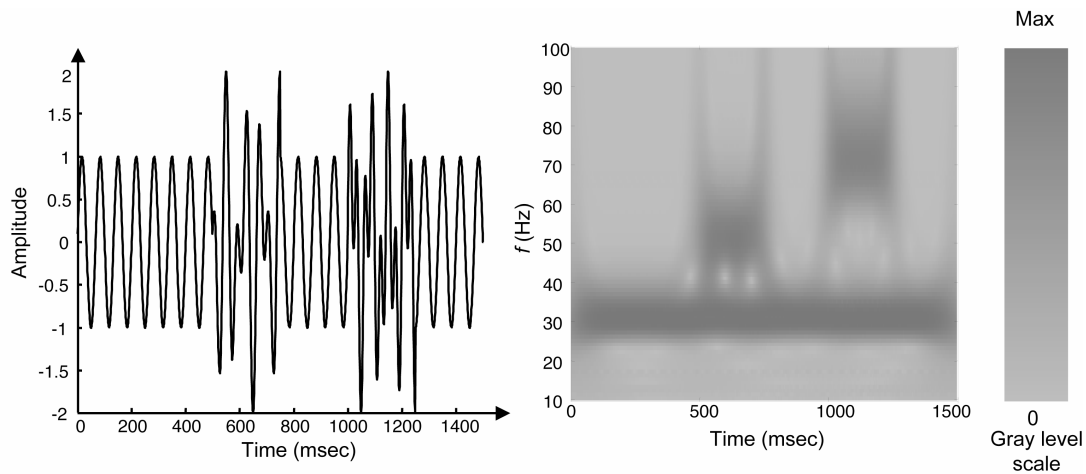


Figure 3

An example of wavelet transform. Left, an artificial signal made of three components: a low frequency (30 Hz) oscillation, and two oscillatory bursts around (50 Hz; 500-700 msec) and (70 Hz; 1000-1200 msec). Right, the time-frequency map of this signal obtained with the complex Morlet wavelet.

2.2 Pre-processing of time-frequency maps

2.2.1 Undersampling of the time (translation) axis of the map

LFP signals were sampled at 2 KHz, which provides an unnecessarily high resolution for our analysis between 15 and 100 Hz. Time-frequency maps were undersampled along the time axis by a factor of 10. That reduces the number of parameters to 17,200 coefficients for 1 second of signal.

2.2.2 Normalisation

The second pre-processing step is the normalisation of the coefficients of the time-frequency map (also termed “z-score transformation”): this is mandatory because time-frequency maps of LFPs have much higher energy for low frequencies than for high frequencies. Since the bump modelling algorithm detects events of highest amplitudes first (as will be shown in section 2.3.3), non-normalised signals would favour low frequencies, which are not necessarily more relevant to brain computation than higher frequencies.

Frequencies within the map are thus balanced by defining a normalised and centred variable

z_{ft} as:

$$z_{ft} = \frac{c_{ft} m_f}{d_f} \quad (4)$$

where m_f and d_f are the estimated mean and standard deviation of c_{ft} for frequency f during a time window where the animal behaves freely. z_{ft} may be negative, for coefficients smaller than m_f . That normalisation strategy is sometimes used for noise elimination in EEG time-frequency maps: as an example, in (Kahana, Sekuler, Caplan, Kirschen & Madsen, 1999) coefficients c_{ft} whose normalized values z_{ft} are smaller than 1 are deleted. In our situation, as much information as possible must be retained, in order to avoid biasing the decisions, related to the relevance of information, which will be made later, when detecting and analyzing the invariant parts of the maps, as described in section 2.4. In order to have only positive normalized values z_{ft} , the latter must be shifted in the positive direction. By adding 2 units to z_{ft} (i.e. shifting z_{ft} up by two standard deviations) and setting negative z_{ft} 's to zero, losses I (as defined by relation (5)) are negligible (on the order of 10^{-5}).

$$I = \int_{f=f_{\min}}^{f_{\max}} \int_{t=t_{\min}}^{t_{\max}} \frac{(z_{ft} + 2) \text{abs}(z_{ft} + 2)}{2} \quad (5)$$

Figure 4 shows a typical histogram of z_{ft} : since no value of z_{ft} is smaller than -2, the distribution can be trimmed below -2 without any information loss.

2.2.3 Dealing with noise

Noise arises in the signal from various sources:

- noise arising from the signal recording technique,
- noise inherent to the operation of the system itself, i.e. the brain for LFP signals,
- artefacts arising from the time-frequency transformation.

The first kind of noise is seldom present in LFP signals investigated in this paper, and can be eliminated using an amplitude threshold or through visual check.

The second kind of noise cannot be eliminated in a straightforward fashion. Its detection is actually a part of the investigation. One might assume, as some authors do, that low amplitude signals are meaningless, but, in the present case, it was deemed preferable to defer the detection of such noise to the bump modelling procedure.

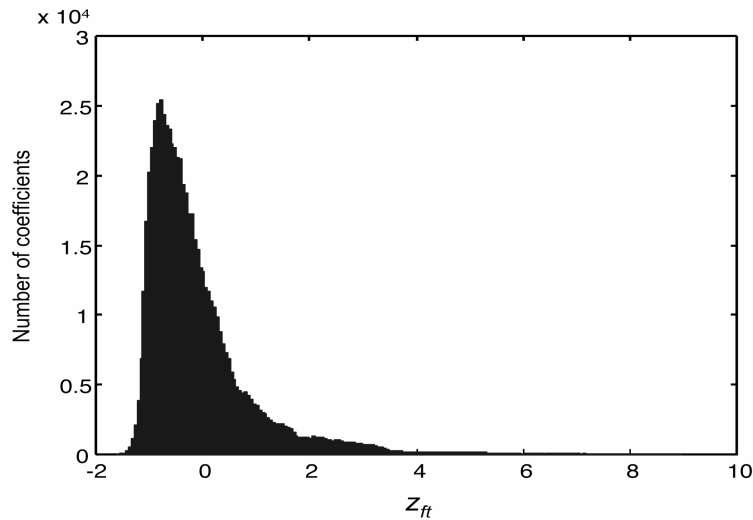


Figure 4

Distribution of the normlized wavelet coefficients z_{ft} (relation (4)) for a typical map, before shifting them in the positive direction: all values of z_{ft} are larger than -2

Artefacts arising from the transform must be taken into account. Essentially, wavelet transforms exhibit boundary effects at the ends of the signal; therefore, the part of the map that is analysed must be enclosed within a boundary zone where artefacts may appear, as described in section 2.3.1.

2.3 Bump modelling algorithm

In the present section, the generation of a parsimonious, relevant representation of the map by bump modelling is described. A typical result of that procedure is shown on Figure 5, displaying (top) a time-frequency map of a signal recorded in an “expert” rat, and (bottom) the result of the bump modelling of the original map: that model is described by 20 parameters (5 parameters per bump), while the original map is described by 9,000 values of the wavelet coefficients c_{ft} (90 frequency steps, 100 time steps).

The purpose of the algorithm is to approximate a time-frequency map as a sum of known elementary parameterized functions \mathbf{j}_b called bumps. The parameters of the bumps are adapted in order to minimize the modelling error. For each signal, the algorithm features the following steps:

- (i) Define the boundaries of the map in order to avoid finite-size effects.
- (ii) Window the map in order to define the zones to be modelled.

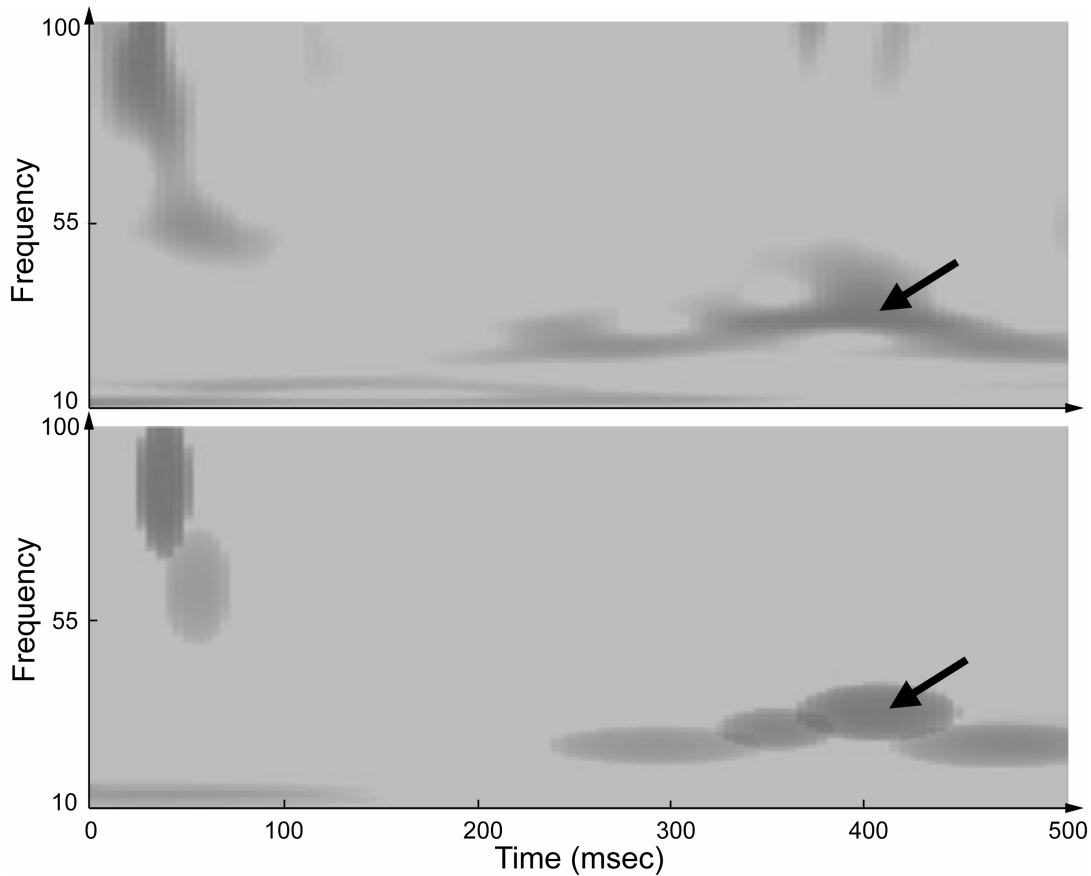


Figure 5

Example of bump modelling. Top: normalised time-frequency map of a LFP signal; bottom: bump modelling (using “half ellipsoid” functions, defined in section 3.1) of the map: the arrow points at the bump that has the largest amplitude.

- (iii) Find the zone that contains the maximum amount of energy.
- (iv) Adapt a bump to the selected zone, and withdraw it from the original map.
- (v) Stop if the amount of information modelled by the bumps reaches a threshold, else iterate to (iii).

2.3.1 Boundaries

Due to the abrupt changes occurring at the beginning and at the end of the recordings, spurious frequencies are generated by the wavelet transform. Therefore, the section of recorded signal to be transformed started 750 msec before the part of the signal that was of interest and stopped 750 msec after the end of the signal of interest. After wavelet

transformation, the two 750 msec parts of the signal that were likely to exhibit artefacts were removed from the map.

2.3.2 Resolution and windowing

As mentioned in section 2.1, the time extension of wavelets is frequency-dependent: for high frequencies, wavelets have a small time extension (high time resolution), but their frequency spectrum is large (low frequency resolution), whereas the inverse occurs at low frequencies. Time-frequency patterns to be modelled are thus characterised by:

- a frequency-dependent time resolution as defined by relation (2): $\mathbf{s}_t = \frac{7}{2\mathbf{p}f}$,
- a time duration, corresponding to the duration of a biologically relevant oscillation of the local field potential (LFP): such an oscillation is defined as a sinusoidal LFP signal that lasts at least P periods, with $3 = P = 4$. In this paper, $P = 4$ periods will be used. In all the following, the term ‘‘oscillation’’ will be used to refer to a biologically relevant oscillation.

Depending on those two parameters, the height and width of the bumps, expressed in terms of numbers of ‘‘pixels’’ of the map (i.e. numbers of coefficients of the wavelet expansion of the signal, after preprocessing as described in section 2.2), will take on different values.

Since time-frequency patterns organised in oscillations lasting 3 to 4 periods are searched for, sliding windows defined as follows will be used:

- The time extension L of a window centered at frequency f is equal to the duration of an oscillation:

$$L = \frac{P}{f} \quad (6)$$

Therefore, the ratio of the time extension of the window to the time resolution of a wavelet at that frequency is $\frac{P/f}{\mathbf{s}_t} = \frac{8\mathbf{p}}{7}$;

- The frequency extension H of that window is such that its ratio to the frequency resolution of the wavelet is also equal to $8/7$: $\frac{H}{\mathbf{s}_f} = \frac{8\mathbf{p}}{7}$, hence

$$H = \frac{2\mathbf{p}}{49} Pf \quad (7)$$

Those values are computed for each point of the time-frequency map (inside the boundaries defined above). Thus, for each point of the map, a time-frequency window centred at that point is obtained (Figure 6).

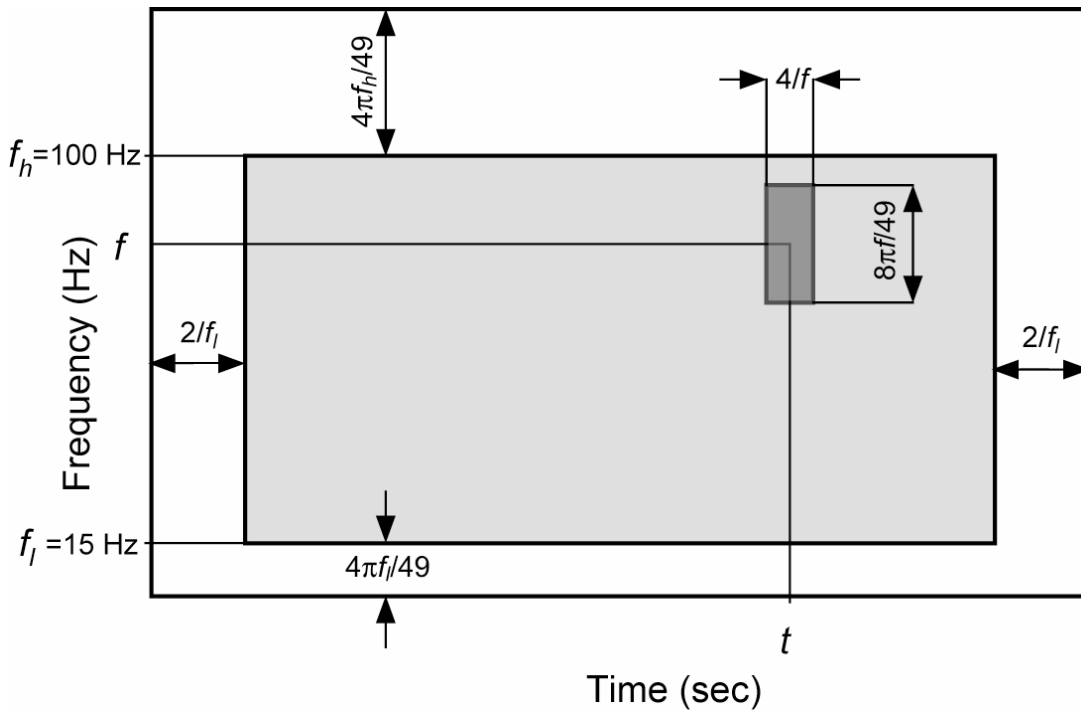


Figure 6

Definition of the sliding windows, and of time and frequency margins, for $P = 4$. The gray area is the map under investigation. f_l and f_h are the lowest and highest frequencies of interest. The dark gray rectangle is a sliding window

Windows that are centred on points that lie at the limit of the map extend beyond the map, so that provision is made for extra time and frequency margins, as shown on Figure 6.

2.3.3 Search for the zone containing the maximal amount of oscillatory activity

The normalised intensities of the pixels contained in a window describe the amount of oscillatory activity within the window. The modelling algorithm searches for the window W_{max} containing the maximal amount of that activity: for each window W , the sum S of the intensities of the “pixels” $S = \sum_{t,f \in W} z_{ft}$ that it contains is computed; the summations run on all

points within window W . The window W_{max} with maximal S is selected.

2.3.4 Bump adaptation

Within the selected window, a bump function $\mathbf{j}_b(f, t)$ is adapted, starting with a bump extending over the whole area of the window. The definition of the bump functions will be given in section 3.1. As an illustration, consider a “half-ellipsoid” bump function, defined by

$$\begin{aligned} \mathbf{j}_b(f, t) &= a\sqrt{1 - \nu} & \text{for } 0 \leq \nu \leq 1 \\ \mathbf{j}_b(f, t) &= 0 & \text{for } \nu > 1 \end{aligned}$$

where $\nu = (e_f^2 + e_t^2)$ with $e_f = (f - \mathbf{m}_f)/l_f$ and $e_t = (t - \mathbf{m}_t)/l_t$. \mathbf{m}_f and \mathbf{m}_t are the coordinates of the center of the ellipsoid, l_f and l_t are the half-lengths of the principal axes along the frequency and time axes respectively, and a is the amplitude of the function. Thus, the bump function has five parameters, subject to the following constraints:

- $\mathbf{m}_f > 0$, $\mathbf{m}_t > 0$ and such that the center of the bump lies within the window,
- $0 < l_t < L$, $0 < l_f < H$, where L and H are the height and width of the window, as defined by relations (6) and (7).
- $a > 0$.

During the adaptation phase, the parameters of the function are optimized under the above constraints with a second order gradient descent using the BFGS method (see for instance (Press, Flannery, Teukolsky & Vetterling, 2002)). The cost function to be optimised is defined by:

$$C = \frac{1}{2_{t,f,W}} \sum_{z_{ft}} \left(z_{ft} - \mathbf{j}_b(f, t) \right)^2,$$

where the summation runs on all pixels within the window W under consideration.

For instance, if \mathbf{j}_b is a half ellipsoid function, C becomes:

$$C = \frac{1}{2_{f,t,W}} \sum_{z_{ft}} \left(z_{ft} - \mathbf{j}_b(f, t; a, l_f, l_t, \mathbf{m}_f, \mathbf{m}_t) \right)^2,$$

where the summation runs on all parameters within the window W under consideration, and $a, l_f, l_t, \mathbf{m}_f, \mathbf{m}_t$ are the parameters of the function.

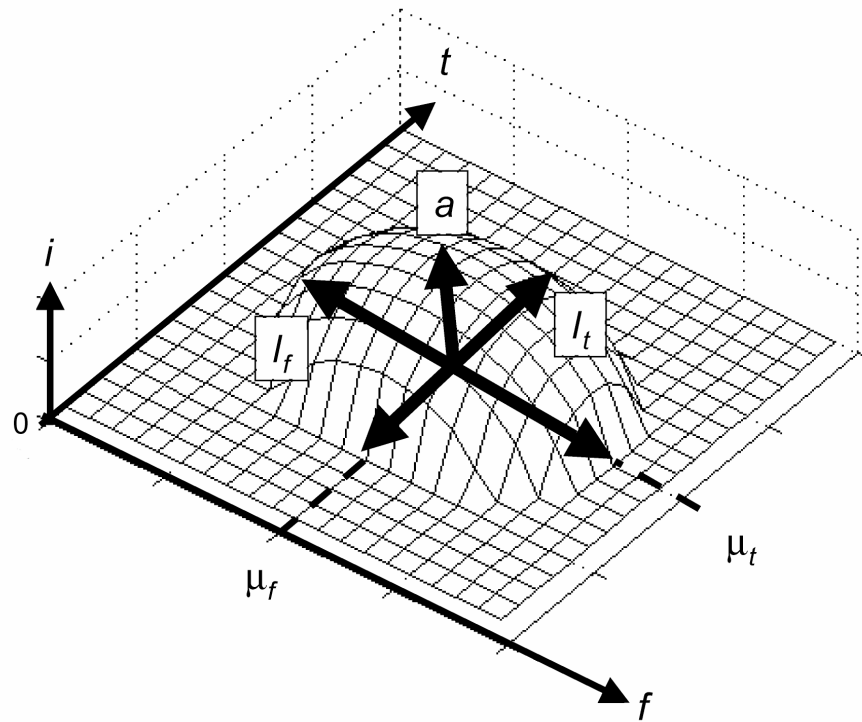


Figure 7

Half ellipsoid bump, with its five parameters (a , l_f , l_t , \mathbf{m} , \mathbf{m}); $i(t, f)$ is the normalised intensity of the pixels of the map as described in section 2.2.2.

Thus, the time-frequency patterns modelled by the bump are restricted to one “biologically relevant oscillation” with a duration of 4 periods or less. Longer oscillations will be modelled by two bumps or more, for reasons that will be explained below. The amplitude a is constrained to have positive values. In the following, the value of the cost function of a bump after adaptation is termed the *modelling error* of the bump.

If, after adaptation, a bump happens to extend outside its window (e.g. because the centre of the adapted bump is away from the centre of the window), the window itself is shifted in order to follow the bump (within the limits of the map boundaries). When the bump is finally adapted, it is subtracted from the time-frequency map, and the process is iterated with the next bump.

2.3.5 Termination criterion

As usual in signal modelling, a tradeoff must be performed between accuracy and relevance (also termed “bias-variance dilemma”): if the number of bumps in the model is too low, the latter will not be accurate; if it is too large, the noise will be modelled, hence irrelevant information will be built into the model. Two approaches may be taken: (i) design a model with the largest number of bumps compatible with a reasonable computation time, and then prune the model; or (ii) stop the modelling procedure when additional bumps contain an amount of information that is deemed negligible. In the present investigation, the latter strategy was used. To that effect, the ratio of the total intensity modelled by a given bump to the total intensity of the map is computed:

$$E = \frac{\sum_{t,f} \mathbf{j}_B(f,t)}{\sum_{t,f} z_{ft}}, \text{ where the summations run on all points of the map.}$$

In the examples shown in section 3, the stopping criterion was the following: modelling was terminated after computing three bumps with $E < 5 \cdot 10^{-3}$; that led to a typical number of biologically relevant oscillations per map on the order of 40. After termination, the remaining pixels of the map are considered as noise: they are the modelling residual \mathbf{r} , depending on the number b of bumps present in the model:

$$\mathbf{r} = \frac{\sum_{t,f} z_{ft} - \sum_{t,f} \mathbf{j}_B^b(f,t)}{\sum_{t,f} z_{ft}}, \quad (8)$$

where $\mathbf{j}_B^b(f,t)$ denotes the b -th bump function involved in the model.

2.4 Analysis of the invariance of the bumps

As mentioned above, one of the purposes of the present investigation is the automatic extraction of spatio-temporal patterns that are common to different time-frequency maps, e.g. maps derived from LFP recordings of expert rats. Therefore, after modelling the time-frequency maps of interest, it is important to find “invariant” bumps, i.e. bumps that are consistently found in similar maps (irrespective of their amplitudes). To that effect, bumps are clustered into groups of radius Q in time-frequency space. The *invariance rate* of a group is defined as the proportion of modelled signals that have a bump within that group (or, equivalently, the probability of occurrence of a bump, in the time-frequency maps under investigation, within a distance Q of the centroid of the group). Therefore, the choice of the parameter Q depends on the expected amount of jitter in the maps: a large value of Q will

generate large groups, hence will be appropriate if jitter is large, but the groups may encompass irrelevant events; conversely, if jitter is small clusters, with small values of Q are more appropriate. The details of the procedure, and illustrations of the influence of Q , are described in Appendix 1.

3 Results

3.1 Choice of the bump functions

Different kinds of five, six and seven-parameter functions were tested for bump modelling. The most parsimonious functions that were tested are the Gaussian function and the half-ellipsoid function, which have five parameters.

- Gaussian function:

$$j_b(f, t) = \frac{a}{2ps_f s_t} \exp \left(-\frac{(f - m_f)^2}{2s_f^2} \right) \exp \left(-\frac{(t - m_t)^2}{2s_t^2} \right)$$

where m_f and m_t are the coordinates of the center of the bump, s_f and s_t are the standard deviations along the vertical and horizontal axes respectively, and a is the amplitude of the function.

- Half ellipsoid function (shown on Figure 7):

$$j_b(f, t) = a\sqrt{1 - v} \quad \text{for } 0 \leq v \leq 1$$

$$j_b(f, t) = 0 \quad \text{for } v > 1$$

where $v = \frac{e_f^2 + e_t^2}{l_f^2 + l_t^2}$ with $e_f = (f - m_f)/l_f$ and $e_t = (t - m_t)/l_t$. m_f and m_t are the coordinates of the centre of the ellipsoid, l_f and l_t are the half lengths of the principal axes, and a is the amplitude of the function

The quality of the modelling of time-frequency maps, in terms of accuracy and number of bumps required, was assessed on real signals. Functions with more than five parameters provided more accurate modelling, with fewer bumps and a smaller modelling error, than the Gaussian and half-ellipsoid functions. However, the latter are more parsimonious for the application at hand. Half ellipsoids were chosen because they led to a smaller modelling error than Gaussians: the average modelling error, and the residuals defined by relation (8) (Figure 8), are smaller for half ellipsoids. Therefore, the half ellipsoid function is appropriate for the signals under investigation.

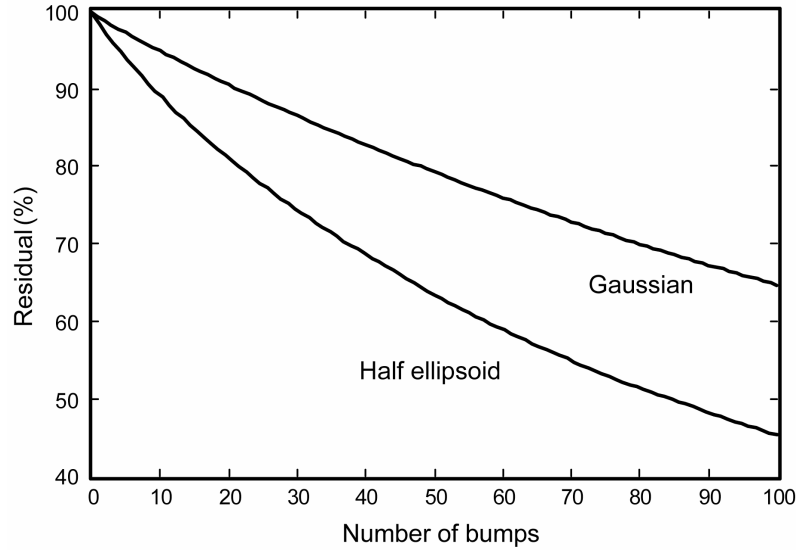


Figure 8

Modelling residual r (relation (8)) for real signals modelled with Gaussians (top curve) or half ellipsoids (bottom curve) as a function of the number of bumps (results of the modelling of 100 maps of signals recorded from the rat olfactory bulb during 1.5 second).

3.2 Validation of the method on artificial signals

In order to validate the method, two types of signals (type *A* and type *B*) were generated, containing similar oscillations, at the same time-frequency positions, but with different probabilities of occurrence. Those signals contain three oscillations, denoted by a , b , and c , centred at points a (55 Hz; 1.5 s), b (80 Hz; 1.15 s) and c (30 Hz; 0.85 s) respectively. Those oscillations last 3.5 periods, and their amplitude U can take one of three values (0, 1, or 4) with the following probabilities:

- Type *A* signals (Figure 9):

$$\Pr(U = 1|a) = 1$$

$$\Pr(U = 4|b) = 0.4 \text{ and } \Pr(U = 0|b) = 0.6$$

$$\Pr(U = 4|c) = 0.4 \text{ and } \Pr(U = 0|c) = 0.6$$

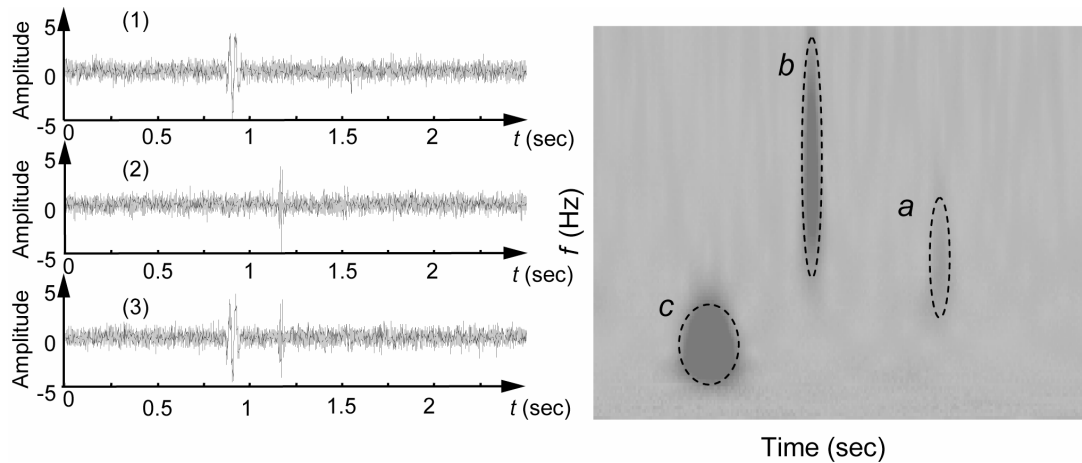


Figure 9

Type A signals. Left: examples of artificial signals containing oscillations located at points *a*, *b* and *c*. From top to bottom (1) *a* and *c*; (2) *b* and *a*; (3) *a*, *b* and *c* oscillations. Right: time-frequency map of the third signal, containing the three oscillations. Oscillation *a* is close to the background noise, but is however present in each signal. The time-frequency map on the right is to be compared with the maps of Figure 10 and Figure 11; note that signal (1) (*a* and *c* components only) cannot be discriminated visually from temporal signal (1) of Figure 10 (*b* and *c* components only).

In addition, jitter was generated by shifting the *a* components in time, with respect to point *a*, by random shifts *s*, uniformly distributed in [-50 msec, +50 msec]; *b* and *c* components were not shifted.

- Type B signals (Figure 10):

$$\Pr(U = 1|b) = 1$$

$$\Pr(U = 4|a) = 0.4 \text{ and } \Pr(U = 0|a) = 0.6$$

$$\Pr(U = 4|c) = 0.4 \text{ and } \Pr(U = 0|c) = 0.6$$

In addition, jitter was generated by shifting the *b* components in time, with respect to point *b*, by random shifts *s*, uniformly distributed in [-50 msec, +50 msec]; *a* and *c* components were not shifted.

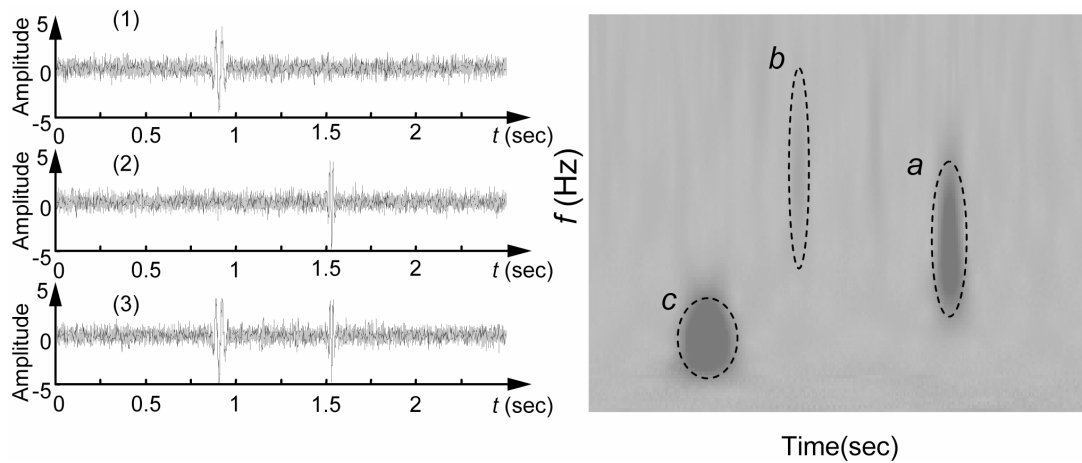


Figure 10

Type *B* signals. Left: examples of artificial signals containing oscillations located at points *a*, *b* and *c*. From top to bottom (1) *b* and *c*; (2) *a* and *b*; (3) *a*, *b* and *c* oscillations. Right: time-frequency map of the third signal, containing the three oscillations. Oscillation *b* is close to the background noise, but is nevertheless present in each signal. The time-frequency map on the right is to be compared with the map of Figure 9; note that signal (1) (*b* and *c* components only) cannot be discriminated visually from temporal signal (1) of Figure 9 (*a* and *c* components only).

A low-amplitude Gaussian white noise (mean 0, standard deviation 0.5) was added to the signals. 100 type *A* signals and 100 type *B* signals, 2.5 seconds in duration, were generated. Therefore, the bump modelling method is expected to find out automatically that *a* components are invariant in type *A* signals, and that *b* components are invariant in type *B* signals. On that basis, an automatic classifier discriminating type *A* signals from type *B* signals should be designed. Note that the problem is made difficult by the fact that the amplitude U of the discriminant features is small ($U = 1$) with respect to that of the irrelevant components ($U = 4$).

3.2.1 Invariance rates

Figure 11 shows that averaging over maps does not provide any relevant information: the *c* components appear prominently, although they are irrelevant for our purpose.

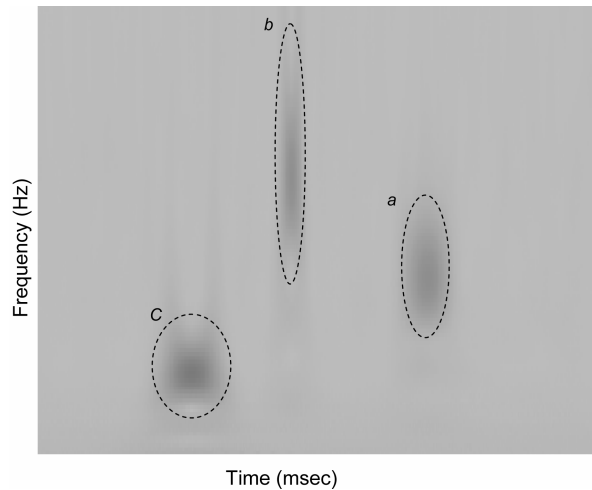


Figure 11

Normalised time-frequency map of type *A* signals, averaged over the 100 generated examples. Oscillations *c* appear prominently, although they are less invariant than *a* oscillations.

Table 1 shows, for each oscillation and each signal type, the invariance rate computed for the group that is closest, in the time-frequency map, to the oscillation of interest. High invariance rates are obtained for the relevant oscillations, i.e. oscillation *a* for type *A* signals, and oscillation *b* for type *B* signals. More specifically, 47% of invariant bumps of type *A* signals model oscillation *a*, 23% of invariant bumps of type *A* signals model oscillation *b*, and 30% of invariant bumps of type *A* signals model oscillation *c*. If no noise and no jitter were present, the percentages would be 56%, 22% and 22% respectively.

Invariance rates	Type- <i>A</i> signals	Type- <i>B</i> signals
Oscillation <i>a</i>	0.91 , centroid 56 Hz / 1.43 s	0.52, centroid 39 Hz / 1.45 s
Oscillation <i>b</i>	0.44, centroid 106 Hz / 1.08 s	0.82 , centroid 86 Hz / 1.07 s
Oscillation <i>c</i>	0.58, centroid 26 Hz / 0.88s	0.44, centroid 31 Hz / 0.90 s

Table 1

Detection of invariant areas. Invariance rates of the groups that are closest to the location of the oscillations in the time-frequency map, with $Q=5$, for *A* and *B* type signals. Boldface figures indicate the most invariant group detected

3.2.2 Automatic signal discrimination

Type *A* and type *B* signals cannot be discriminated easily, since the oscillations are at the same time-frequency locations in both signals, differing only by their probabilities of occurrence. Moreover, background noise is present, together with jitter in the specific oscillations. Therefore, it can be conjectured that automatic classification is a difficult task. In the present section, it is shown that bump modelling extracts the appropriate features for classification.

A window of extension (30 Hz x 150 ms) was defined around each position *a*, *b* and *c*. The most natural feature, in the context of the present problem, is the number of bumps per window. However, the time shift of the bumps with respect to the center of the windows is also a quantity of interest, since components *a* are shifted in type *A* signals while component *b* is shifted in type *B* signals. Therefore, the classifier is fed with two numbers per window:

- the number of bumps within the window,
- the normalised distance e between the center of the window and the center of the bump that is closest to the center of the window: $e = (b_t - w_t)/(L/2)$, where b_t is the time location of the center of the bump that is closest to the center of the window, w_t is the time location of the center of the window, and L is the time extension of the window. If there is no bump within the zone, then $e = 1$.

Neural network classifiers (Haykin 1999) of increasing complexity were trained, starting from linear classifiers (multilayer Perceptron with zero hidden unit). Performance evaluation and model selection were performed by leave-one-out (Stone, 1974). The number of errors on the left-out examples was computed, together with the average number of training errors. This procedure was iterated ten times with different parameter initializations; the results reported on Table 2 are the best results obtained on the validation set, and the corresponding average number of training errors. The optimal complexity of the classifier is obtained with 4 hidden neurons, with an error rate of 7.0% on fresh data.

Number of hidden neurons	0	1	2	3	4	5	6	7
% error on training set	11.4	10.1	6.9	3.9	2.3	1.7	1.7	1.4
% error on validation set	11.5	9.5	8.5	8.0	7.0	7.5	7.5	8.00

Table 2

Error rates for the classification of 100 type *A* signals and 100 type *B* signals, for 100 different initialisations of each classifier.

As a baseline for assessing the relevance of the features derived from bump modelling, consider signal (1) shown on Figure 9 (type *A* signal with component *a* and *c* only), and signal (1) shown on Figure 10 (type *B* signal with components *b* and *c* only); they cannot be discriminated visually, since the discriminant features (oscillation *a* for type *A* and oscillation *b* for type *B*) are buried in noise. Such “difficult” signals occur with probability $P(U=0|b)P(U=4|c) = P(U=0|b)P(U=4|c) = 0.24$; therefore, a classifier that would classify those signals randomly would have an error rate of 12%, assuming an error rate of 0 on all other signals. The classifier using the features derived from bump modelling does clearly better than that, which shows that the method provides relevant features even in a very difficult case.

3.3 Results on real signals

Signals recorded from the postero-ventral part of the olfactory bulb of rats were investigated, as described in (Martin, Gervais, Hugues, Messaoudi, Ravel, 2004). A typical signal is shown on Figure 12. Sampling started 500 ms before odour onset, and ended 1 second after odour onset. The signals were sampled at 2 kHz, filtered between 1 and 300 Hz, and wavelet transformed between 10 and 100 Hz). 200 trials, recorded from five different rats performing the Go/No Go odour memory task described in section 1 were used for the classification task. For each rat, 20 signals recorded before training and 20 signals recorded after training were present in the data base.

3.3.1 Beginner/expert rat discrimination

In the present section, our classification method (described in section 3.2.2) is applied to discriminate beginners from expert rats on the basis of experimental recordings.

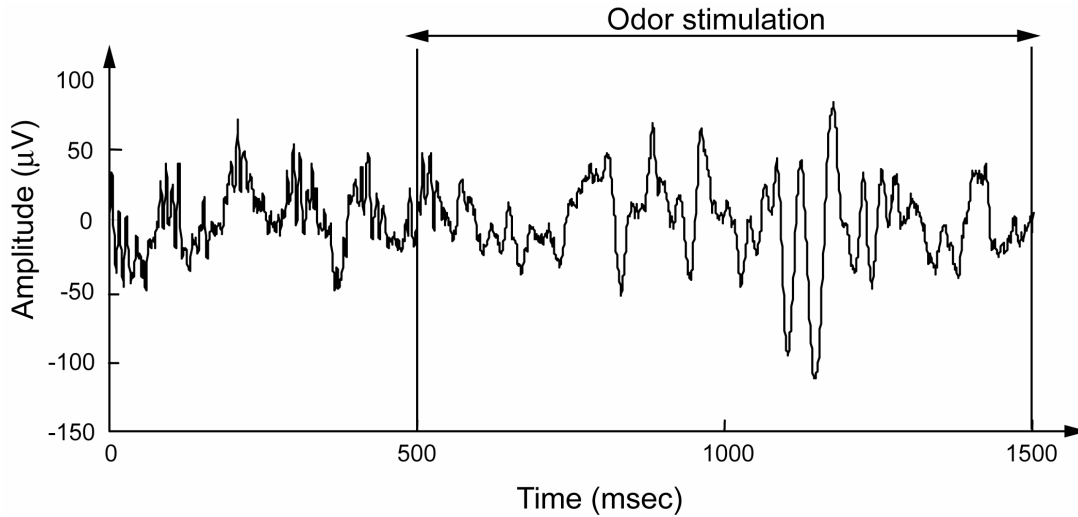


Figure 12

Example of real signal (expert rat, odour = eugenol, stimulus onset at 500 msec).

Each olfactory bulb signal, recorded during odour stimulation, was modelled with bumps as described above. Twelve windows, covering the whole time-frequency area of our signals, were defined: each window was 700 ms in length, and 40 Hz in height. Those windows were centred at 35, 55 and 75 Hz, and at 200, 700, 1200 and 1700 msec. The number of bumps whose time-frequency center lies within the limits of each window was computed, resulting in twelve values that were input to the classifier. Leave-one-out cross-validation was used as described in section 3.2.2.

Table 3 shows the classification results. The most appropriate classifier complexity is 3 hidden neurons. To the best of our knowledge, no published results on the automatic classification of LFP signals in the olfactory bulb are available for comparison. Nevertheless, the relevance of the features extracted by bump modelling can be shown as follows: to serve as a baseline, signals recorded from the same animals, and the same electrodes, during inter-trial intervals (resting spontaneous activity), were classified. In those conditions, the smallest percentage of error rates is 40.0% in the validation set (Table 4, most appropriate classifier complexity is 2 hidden neurons); therefore, that classification is almost random.

Number of hidden neurons	0	1	2	3	4
% training error	22.6	15.1	12.3	7.5	3.76
% validation error	28.5	24.0	23.5	22.0	24.0

Table 3

Error rates for the classification of 100 recordings from beginner rats and 100 recordings from expert rats *during olfactory stimulation*, as a function of the number of hidden neurons.

Number of hidden neurons	0	1	2	3	4
% training error	43.5	35.6	29.3	16.9	9.4
% validation error	62.0	50.0	40.0	40.0	42.0

Table 4

Error rates for the classification of 100 recordings from beginner rats and 100 recordings from expert rats *in the absence of olfactory stimulation* (during inter-trial intervals), as a function of the number of hidden neurons.

Figure 13 shows pictorially the separation of the classes performed by the classifiers for signals recorded during odour stimulations and between odour stimulations. In those experiments, a single feature (number of bumps) was used for discrimination. The use of additional features (bump width, bump location, ...) for improving the error rate is currently being investigated.

4 Conclusion

The present paper has described a novel method for analysing automatically large amounts of experimental data pertaining to LFP recordings from the olfactory bulb of rats involved in a cognitive task. It is based on the modelling of the time-frequency maps, obtained by the wavelet transformation of the signals, which are usually analysed “visually”. The map is modelled as a sum of simple “bump” functions, and it has been shown that the resulting model allows the detection of time-frequency events that occur with some degree of invariance in the experiments, and are related to the activation of different neural populations.

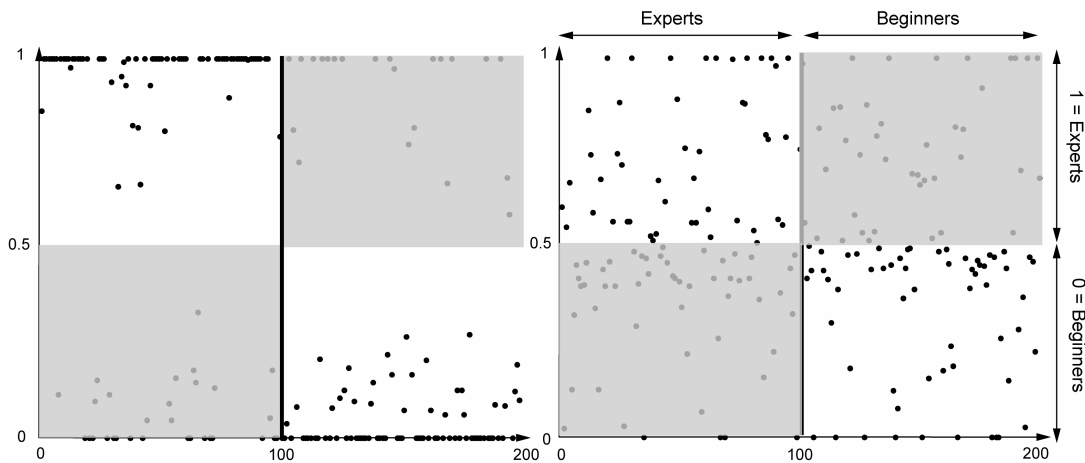


Figure 13

Classifier outputs for 100 recordings (numbered 1 to 100) of expert rats and 100 recordings (numbered 101 to 200) of beginner rats, of any origin (5 different rats, postero-ventral electrodes), of a validation set; classifier: neural network; expert rats are labelled as 1, and beginner rats are labelled as 0. Left: most appropriate (3 hidden neurons) classifier outputs for recordings during odour stimulation; right: most appropriate (2 hidden neurons) classifier outputs for recordings during inter-trial intervals. Gray areas show erroneous classifications (bottom = false negatives, top = false positives).

The method was first validated on synthetic signal, and it was shown that automatic discrimination, based on features extracted from the bump modelling, is feasible and efficient. The method was also applied to real signals recorded during Go/No-go experiments; an automatic classifier, using features derived from the bump modelling, was designed, which allowed the automatic discrimination of beginner rats from naïve rats, based solely on their LFP recordings during the tasks.

One of the assets of the method is the fact that it allows experts to validate the result of bump modelling: the starting point is the time-frequency maps with which they are familiar, and the accuracy and relevance of the resulting bump model can be checked visually and estimated numerically.

The feasibility and efficiency of the automatic analysis and classification of large numbers of time-frequency maps has thus been shown. They have also been demonstrated on EEG data for early Alzheimer's disease detection (Vialatte et al., 2005). However, there is still room for improvements, especially by a more thorough selection of the features that are used for automatic classification; that topic is still under investigation.

APPENDIX 1

Procedure for the generation of groups
and the computation of their invariance rates of groups of bumps.

1 Distance

The above approach requires the definition of a distance on a time-frequency map. Since the variables on the x - and y -axes have different physical meanings, dimensionless variables must be defined for a meaningful distance to be computed.

The first requisite for defining such a distance is the following: the dimensionless distance dx between two points lying at the same frequency, and at a distance dt equal one time resolution s_t , should be equal to the dimensionless distance dy between two points lying at the same time, and at a distance $df = (f_1 - f_2)$ equal to one frequency resolution s_f . If the mean frequency \bar{f} : if $dt = s_t$ and $df = s_f$, then $dx = dy$.

Moreover, it is convenient to define the dimensionless distance in time as the ratio of the distance in time to the period T at the frequency of interest:

$$dx = dt / T = f dt.$$

As a consequence, one has, for two bumps centered at frequencies f_1 and f_2 :

$$dy = \frac{s_t}{s_f} \frac{f_1 + f_2}{2} df = \frac{49}{p} \frac{df}{f_1 + f_2} \quad (\text{using relations (2) and (3) with } df = (f_1 - f_2))$$

Finally, the distance between two bumps $b_1 (f_1, t_1)$ and $b_2 (f_2, t_2)$ is equal to:

$$d(b_1, b_2) = \sqrt{dx^2 + dy^2}.$$

2 Detection of invariant areas

The B bumps arising from the modelling of N maps within a neighbourhood of size Q are clustered iteratively by the following algorithm:

- Initialization
 - o Compute the matrix of distances between the bumps of all possible pairs of bumps belonging to two different maps.
- Cluster formation

- For each bump b_r ($r = 1, \dots, B$), find its nearest neighbour in each map (except the map b_r belongs to); denote by $b_{r,c}$ the nearest neighbour of bump b_r in map c ($c = 1$ to $N - 1$).
- Among those bumps, consider the bumps $\{b_{r,k}\}$ ($k = 1 \dots K_r$, $K_r \leq N - 1$) such that $d(b_r, b_{r,k}) < Q$, where Q is a radius that is chosen *a priori* from considerations that will be described below. Those bumps form a group G_r , containing K_r bumps $b_{r,k}$ that are located at a distance of b_r smaller than Q ; denote by D_r the quantity $D_r = \frac{1}{K_r} \sum_{k=1}^{K_r} d(b_r, b_{r,k})$. b_r will be referred to as the *centroid* of group G_r .
- Selection and bump elimination
 - Among all groups G_r ($r = 1 \dots B$), find the group(s) $\{G_{r0}\}$ that contain(s) the largest number of bumps K_{r0} : $K_{r0} = \max_r (K_r)$.
 - Within the group(s) $\{G_{r0}\}$, select the most compact group G_z , i.e. the group such that $D_z = \min_{r0} (D_{r0})$, with invariance rate $R = K_z/N$: thus, the *invariance rate* of a group is the proportion of modelled signals that have at least one bump within that group.
 - Search for the bumps $b_{r,n}$ neighbouring b_r : find all bumps on all signals such that $d(b_r, b_{r,n}) < Q$. Withdraw the bumps $b_{r,n}$ from the set of bumps.
 - Iterate the formation of new groups $\{G_r\}$ until the largest group contains less than 2 bumps.

The groups $\{G_z\}$ thus obtained are the invariant areas of interest.

The maximal distance Q has an influence on the number of groups $\{G_z\}$, and on the area of those groups. The smaller Q , the closer the bumps must be in order to be considered as neighbours. Therefore, a small value of Q will select small zones that have a high density of invariant bumps, whereas a large value of Q will generate larger clusters encompassing a larger number of bumps (Figure 14). If one is interested in highly invariant events, and willing to accept a risk of missing some of them, a small value of Q must be chosen; conversely, if a large amount of jitter is expected, then a larger value of Q must be chosen, but irrelevant events might be captured. Therefore, a case-dependent tradeoff must be performed. In the

absence of prior information, the value of the threshold that gives rise to the maximum number of groups G_z should be chosen, and the groups with low invariance rates should be discarded.

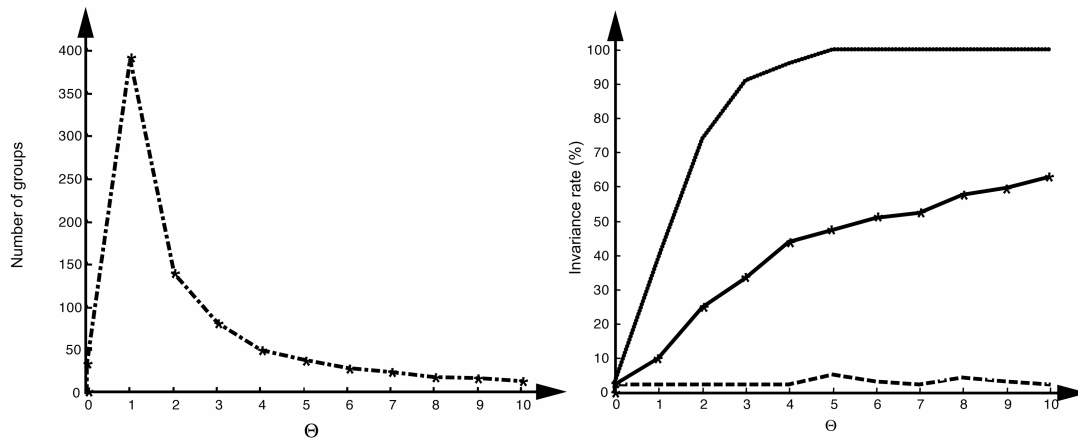


Figure 14

Effect of Q on the generation of groups, for 100 real signals recorded from the rat olfactory bulb (Ravel et al., 2003) of 5 expert rats, sampled during 500 msec prior to and 1 sec after the stimulation. Left: number of invariant groups vs. Q . Right: maximal, average and minimal (dotted, solid and dashed lines respectively) invariance rate R of the generated groups vs. Q . Q is varied from 0 to 10 in increments of 1; additionally, results for $Q = 0.01$ are shown. If the threshold is small (e.g. $Q = 0.01$), the number of groups is small; as the threshold increases, the tolerance to jitter increases, so that a larger number of groups are generated, with higher invariance rates; when the threshold becomes large (for $Q > 1$), groups coalesce so that the number of groups decreases. For $Q > 5$, the most invariant groups reach the maximum rate $R = 100\%$.

The results reported in section 3 were obtained with $Q = 5$, which is a satisfactory tradeoff between tolerance to jitter (just over the duration of an oscillation) and the number of bumps present in each group.

Figure 15 shows the invariance analysis of real signals: the locations of invariant groups are superimposed on a time-frequency map obtained by averaging 100 such maps, from real signals. Clearly, the analysis provides information about invariant groups that cannot be provided by map averaging, because of the variability of the signals.

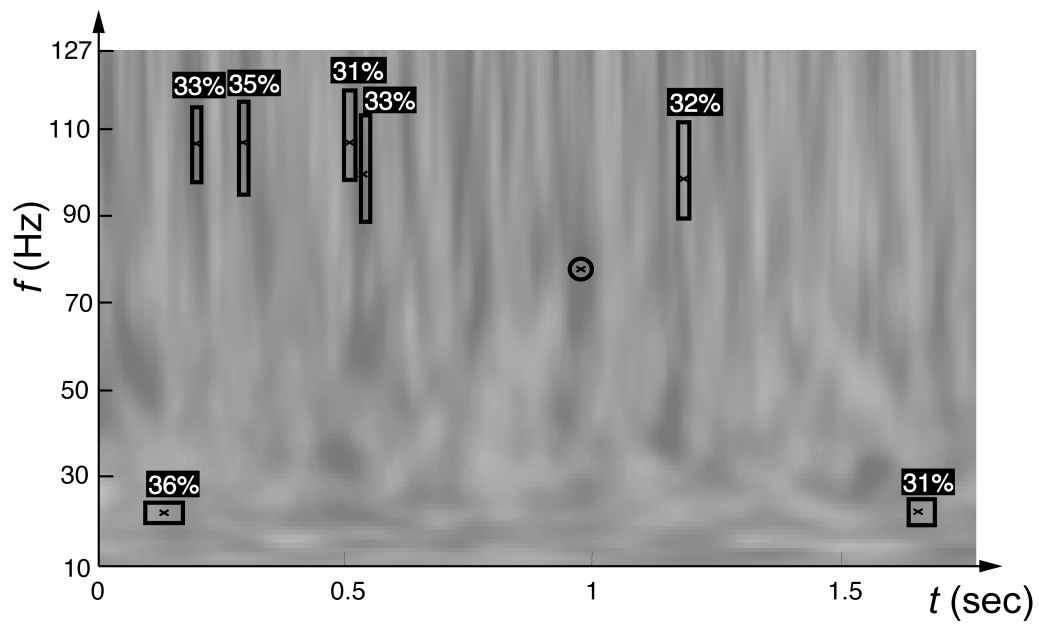


Figure 15

Time-frequency map obtained by averaging 100 time-frequency maps of real signals recorded from the rat olfactory bulb (Ravel et al., 2003) of 5 beginner rats, sampled during 500 msec prior to and 1 sec after the stimulation. The rectangles are the locations of the groups with invariance rate larger than 30%, obtained with $Q=1$. The figures are the invariance rates; crosses indicate the centroids of the groups. The area of maximum amplitude of the averaged map is shown as a circle. The examples illustrates the fact that averaging the maps does not give a reliable information of the invariant areas of the maps.

Literature references

- Anemuller, J., Sejnowski, T.J., Makeig, S. (2003). Complex independent component analysis of frequency-domain electroencephalographic data. *Neural Networks*, 16, 1311 - 1323.
- Blankertz, B., Müller K.-R., Curio, G., Vaughan, T.M., Schalk, G., Wolpaw, J.R., Schlögl, A., Neuper, C., Pfurtscheller, G., Hinterberger, T., Schröder, M., Birbaumer, N. (2004). The BCI Competition 2003: Progress and Perspectives in detection and Discrimination of EEG Single Trials. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, 51, 1044 - 1051.
- Bogert, B.P., Healey, M.J.R., Tukey, J.R. (1963). The quefreny analysis of time series for echoes: Cepstrum, pseudo-autocovariance, cross-cepstrum and saphe cracking. In M. Rosenblatt, editor, *Proceedings of the Symposium on Time Series Analysis*, 209 – 243. John Wiley and Sons, New York.
- Caplan, J.B., Madsen, J.R., Raghavachari, S., Kahana, M.J. (2001). Distinct patterns of brain oscillations underlie two basic parameters of human maze learning. *Journal of Neurophysiology*, 86, 368 - 380.
- Cincotti, F., Mattia, D., Babiloni, C., Carducci, F., Bianchi, L., Millán, J. del R., Mouriño, J., Salinai, S., Marciani, M.G., Babiloni, F. (2002). Classification of EEG Mental Patterns by Using Two Scalp Electrodes and Mahalanobis Distance-Based Classifiers. *Methods of Information in Medicine*, 41, 337 – 41
- Dubois, R. (2004). Application de nouvelles méthodes d'apprentissage à la détection précoce d'anomalies en électrocardiographie. Thèse de Doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie - Paris VI.
- Düzel, E., Habib, R., Schott, B., Schoenfeld, A., Lobaugh, N., McIntosh, A.R., Scholz, M., Heinze, H.J. (2003). A multivariate, spatiotemporal analysis of electromagnetic time-frequency data of recognition memory. *Neuroimage*, 18, 185 - 197.
- Freeman, W.J., Schneider, W. (1982) Changes in spatial patterns of rabbit olfactory EEG with conditioning to odors. *Psychophysiology* 19, 44 – 56.
- Haykin S. (1999). *Neural Networks – a comprehensive foundation*. 2^o edition, Prentice Hall.
- Kahana, M.J., Sekuler, R., Caplan, J.B., Kirschen, M., Madsen, J.R. (1999). Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature* 399, 781 – 784.
- Kapur, T., Grimson, W.E., Wells, W.M., Kikinis, R. (1996). Segmentation of brain tissue from magnetic resonance images. *Medical Image Analysis*, 1, 109 - 207.
- Kronland-Martinet, R., Morlet, J., Grossmann, A. (1987). The wavelet Transform. In *Expert Systems and Pattern Analysis*, C.H. Chen editor, 97-126. World Scientific.

- Makeig, S., Bell, A.J., Jung, T.-P., Sejnowski, T.J. (1996). Independent component analysis of electroencephalographic data. *Advances in Neural Information Processing Systems* 8, 145 - 151.
- Mallat, S. (1989). A theory for multiresolution signal decomposition : the wavelet representation. *IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 11, 674 - 693.
- Mallat, S., Zhang, Z. (1993). Matching pursuit with time-frequency dictionaries. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 41, 3397 - 3414.
- Martin, C., Gervais, R., Hugues, E., Messaoudi, B., Ravel, N. (2004) Learning Modulation of Odor-Induced Oscillatory Responses in the Rat Olfactory Bulb: A Correlate of Odor Recognition? *Journal of Neuroscience*, 24, 389 - 397.
- Poularikas, A.D. (1996). *The transforms and applications handbook*. CRC Press.
- Press, W.H., Flannery, B.P., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T. (1992). *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*, 425 - 430. Cambridge Univ. Press, New York.
- Rabiner, L.R. (1989). A Tutorial on Hidden Markov Models and Selected Applications in Speech Recognition. *Proceedings of the IEEE*, 77, 257 - 286.
- Ravel, N., Chabaud, P., Martin, C., Gaveau, V., Hugues, E., Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Gervais R. (2003). Olfactory learning modifies the expression of odour-induced oscillatory responses in the gamma (60-90 Hz) and beta (15-40 Hz) bands in the rat olfactory bulb. *European Journal of Neuroscience*, 17(2), 350-358.
- Singer, W. (1993). Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annual Reviews of Physiology*, 55, 349 - 374.
- Stone, M. (1974). Cross-validatory choice and assessment of statistical predictions (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society B*, 36, 111 - 147.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., Pernier, J. (1996). Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *Journal of Neuroscience*, 16, 4240 - 4249.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., Pernier, J. (1997). Oscillatory gamma-band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *Journal of Neuroscience*, 17, 722 - 734.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Peronnet, F., Pernier, J. (1998). Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *Journal of Neuroscience* 18, 4244 - 4254.

Vialatte, F., Cichocki, A., Dreyfus, G., Musha, T., Gervais, R. (2005). Early Detection of Alzheimer's Disease by Blind Source Separation, Time Frequency Representation, and Bump Modeling of EEG Signals. *ICANN 2005*, submitted.

Yordanova, J., Kolev, V., Rosso, O.A., Schürmann, M., Sakowitz, O.W., Özgören, M., Basar, E. (2002). Wavelet entropy analysis of event-related potentials indicates modality-independent theta dominance. *Journal of Neuroscience Methods*, 117, 99-109.

**Annexe 3 : reproduction de l'article « Early
Detection of Alzheimer's Disease by Blind Source
Separation, Time Frequency Representation, and
Bump Modeling of EEG Signals »**

Early Detection of Alzheimer's Disease by Blind Source Separation, Time Frequency Representation, and Bump Modeling of EEG Signals

François Vialatte¹, Andrzej Cichocki², Gérard Dreyfus¹,
Toshimitsu Musha³, Sergei L. Shishkin², and Rémi Gervais⁴

¹ ESPCI (ParisTech), Laboratoire d'Electronique (CNRS UMR 7084),
10 rue Vauquelin, 75005 Paris, France
{francois.vialatte, gerard.dreyfus}@espci.fr

² BSI RIKEN ABSP Lab 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama, 351-0198, Japan
cia@brain.riken.jp

³ Brain Functions Laboratory Inc., KSP Building E211, Sakado, Takatsu Kawasaki-shi,
Kanagawa, 213-0012, Japan
musha@bfl.co.jp

⁴ Equipe Neurobiologie de la Mémoire Olfactive, Institut des Sciences Cognitives
(UMR 5015 CNRS UCB), 67 Boulevard Pinel, 69675 Bron Cedex, France
gervais@isc.cnrs.fr

Abstract. The early detection Alzheimer's disease (AD) is an important challenge. In this paper, we propose a novel method for early detection of AD using electroencephalographic (EEG) recordings: first a blind source separation algorithm is applied to extract the most significant spatio-temporal components; these components are subsequently wavelet transformed; the resulting time-frequency representation is approximated by sparse "bump modeling"; finally, reliable and discriminant features are selected by orthogonal forward regression and the random probe method. These features are fed to a simple neural network classifier. The method was applied to EEG recorded in patients with Mild Cognitive Impairment (MCI) who later developed AD, and in age-matched controls. This method leads to a substantially improved performance (93% correctly classified, with improved sensitivity and specificity) over classification results previously published on the same set of data. The method is expected to be applicable to a wide variety of EEG classification problems.

1 Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder. Since the number of individuals with AD is expected to increase in the near future, early diagnosis and effective treatment of AD are critical issues in neurophysiological research [1], [2]. Finding a computational method for early identification of patients who are to progress towards Alzheimer's disease (before onset of AD), but do not exhibit any clinical signs of AD at the time of the test, is thus an important challenge. Furthermore, an early detection method should be inexpensive, in order to allow mass screening of elderly patients [1]–[6]. Electroencephalography (EEG) is one of the most promising candidates in that respect.

Due to the high complexity and variability of EEG signals, early detection of AD from EEG recordings requires the development of efficient signal processing tools [2]. In [5], Blind Source Separation (BSS) was first applied for these purposes, while standard methods were used for feature extraction and classification. In the present paper, we propose a multistage procedure employing blind source separation for filtering/enhancement of EEG, time frequency representation, subsequent bump modeling for feature generation and dimensionality reduction, and statistical feature selection. We show that it provides a further improvement in classification of AD patients and healthy subjects as compared to similar classification results obtained previously [1], [5] on the same data set.

2 Methods

2.1 Blind Source Separation for Signal Filtering

According to the currently prevailing view of EEG signal processing, a signal can be modeled as a linear mixture of a finite number of brain sources, with additive noise [5,6]. Therefore, blind source separation techniques can be used advantageously for decomposing raw EEG data to brain signal subspace and noise subspace.

In [5], the AMUSE (Algorithm for Multiple Unknown Signals Extraction [7], [8], [9], [10]) algorithm was used in order to select the five significant components of the signal that had the best linear predictability. That algorithm belongs to the group of second-order-statistics spatio-temporal decorrelation (SOS-STD) blind source separation algorithms. It relies on the idea that the estimated components should be spatio-temporally decorrelated, and be less complex (i.e., have better linear predictability) than any mixture of those sources. Therefore, the components are ranked in order of decreasing singular values of a time-delayed covariance matrix. As in PCA (Principal Component Analysis), and unlike in many ICA algorithms, all components estimated by AMUSE are uniquely defined (i.e., any run of algorithms on the same data will always produce the same components) and consistently ranked.

The algorithm can be considered as two consecutive PCAs: first, PCA is applied to input data; secondly, PCA (SVD) is applied to the time-delayed covariance matrix of the results of the previous PCA. In the first step, standard or robust prewhitening (sphering) is applied as a linear transformation

$$\mathbf{z}(t) = \mathbf{Q} \mathbf{x}(t) \quad (1)$$

where $\mathbf{Q} = \mathbf{R}_x^{-\frac{1}{2}}$, \mathbf{R}_x is the standard covariance matrix $\mathbf{R}_x = E \{ \mathbf{x}(t) \mathbf{x}^T(t) \}$ and $\mathbf{x}(t)$ is a vector of observed data at time t . Next, SVD is applied to a time-delayed covariance matrix of pre-whitened data:

$$\mathbf{R}_z = E \{ \mathbf{z}(t) \mathbf{z}^T(t-1) \} = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{V}^T \quad (2)$$

where $\mathbf{\Sigma}$ is a diagonal matrix with decreasing singular values and \mathbf{U} , \mathbf{V} are matrices of eigenvectors. Then, a demixing (separating) matrix is estimated as:

$$\mathbf{W} = \hat{\mathbf{A}}^{-1} = \mathbf{U}^T \mathbf{Q} \quad (3)$$

The algorithm is much faster than the vast majority of BSS/ICA algorithms (its computation time depends essentially on the duration of the PCA procedure) and is very easy to use, because no parameters are required. It is implemented as a part of package "ICALAB for signal processing" [11], freely available online. However, the algorithm is quite sensitive to sensor (measurement) noise; therefore, alternative ICA/BSS algorithms with suitable ranking of components can be considered in further studies [7,11].

2.2 Database

The "at-risk" state for AD is commonly referred to as Mild Cognitive Impairment (MCI) [3]. In the course of a clinical study [1], patients who complained of memory impairment only, but had no apparent loss in general cognitive, behavioral, or functional status, were recruited. Both patients and controls underwent general medical, neurological, psychiatric, and neuroimaging (SPECT, CT and MRI) investigation for more accurate diagnosis. EEG was recorded from all patients and controls, within one month of study inception; the present analysis made use of EEG recorded from the patients who later developed AD, and age-matched controls. Electrodes were located on 21 sites according to the 10-20 system, with the reference electrode on the right ear-lobe. Sampling rate was 200 Hz, analog filter bandpass 0.5-250 Hz. In [5], the first continuous artifact-free 20 s interval of each recording were used to create two datasets:

- the MCI set, featuring 22 EEG recordings of elderly patients matching the criteria of mild cognitive impairment, who developed AD within one year and a half;
- a control set, featuring 38 recordings from age-matched family members of the patients.

In the present paper, the same pre-processing method as in [5] was used on the same 60 recordings, as a baseline for assessing the efficiency of the detection obtained by the present method: a database (hereinafter referred to as D) containing those five components was generated (five top ranked components obtained using AMUSE).

2.3 Time-Frequency Maps and Bump Modeling for Feature Generation

In order to obtain a compact representation of the signals of D , suitable for automatic discrimination of MCI patients from control individuals, the signals were first analyzed in the time-frequency domain by a wavelet transformation, and the resulting time-frequency maps were modeled by bumps [12], as described below.

2.3.1 Wavelet Transformation and Time-Frequency Map Generation

EEG signals were first transformed to time-frequency maps using wavelets (see [13] for details). Complex Morlet wavelets [14] are appropriate for time-frequency analysis of electroencephalographic signals ([15], [16], [17], [18]). Complex Morlet wavelets $w(t)$ of Gaussian shape in time (deviation σ_t) are defined as:

$$w(t) = A \exp\left(-t^2 / 2\sigma_t^2\right) \exp(2i\pi ft) \quad (4)$$

where σ_t and f are appropriately chosen parameters; they cannot be chosen independently, since the product $\sigma_t f$ determines the number of periods that are present in the wavelet. In the present investigation, the wavelet family defined by $2\pi\sigma_t f = 7$ was chosen, as described in [15].

The signals present in database D were wavelet-transformed in the frequency range 1.5 to 31.5 Hz, discretized in 0.25 Hz frequency bins.

2.3.2 Bump Modeling

The bump modeling technique [12] is a 2-dimensional generalization of the Gaussian mesa function modeling technique that was initially designed for one-dimensional signals (electrocardiogram analysis- ECG) [19], [20]. In the present study, it was used for extracting information from the time-frequency maps. In previous investigations, it was also successfully applied to the analysis of local field potential signals, gathered from electrophysiological (invasive) measurements [21],[12]; the present paper reports the first application of bump modeling to surface EEG signals.

The main idea of this method is to approximate a time-frequency map with a set of predefined elementary parameterized functions called bumps (non-overlapping or overlapping); therefore, the map is represented by the set of parameters of the bumps, which is a very sparse encoding of the map, resulting in information compression rates that range from one hundred to one thousand (further details are given in [12], [19], [20]).

The algorithm performs the following steps on the time-frequency maps (after appropriate normalization [12]):

- (i) window the map in order to define the zones to be modeled (those windows form a set of overlapping sub-areas of the map),
 - (ii) find the window that contains the maximum amount of energy,
 - (iii) adapt a bump φ_b to the selected zone, and withdraw it from the original map.
- The parameters of the bumps are computed using the BFGS algorithm [22] in order to minimize the cost function C defined by:

$$C = \frac{1}{2} \sum_{t,f \in W} \left(z_{ft} - \varphi_b(f,t) \right)^2 \quad (5)$$

where the summation runs on all pixels within the window W , z_{ft} are the time-frequency coefficients at time t and frequency f , and $\varphi_b(f,t)$ is value of the bump function at time t and frequency f ;

- (iv) if the amount of information modeled by the bumps reaches a threshold, stop; else return to (iii).

Half ellipsoids were found to be the most appropriate bump functions for the present application (Figure 2 shows a typical example of bump modeling of the time-frequency map of an EEG recording). Each bump is described by 5 parameters: its coordinates on the map (2 parameters), its amplitude (one parameter) and the lengths of its axes (2 parameters). Half ellipsoids (Figure 1) are defined by:

$$\begin{aligned} \varphi_b(f,t) &= a\sqrt{1-v} && \text{for } 0 \leq v \leq 1 \\ \varphi_b(f,t) &= 0 && \text{for } v > 1 \end{aligned} \tag{6}$$

where $v = (e_f^2 + e_t^2)$ with $e_f = (f - \mu_f)/l_f$ and $e_t = (t - \mu_t)/l_t$. μ_f and μ_t are the coordinates of the centre of the ellipsoid, l_f and l_t are the half-lengths of the principal axes, a is the amplitude of the function, t is the time and f the frequency.

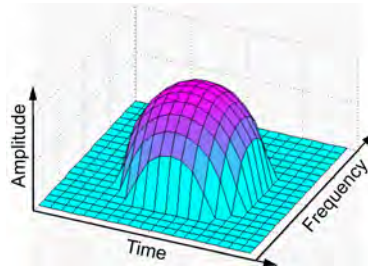


Fig. 1. Half ellipsoid function

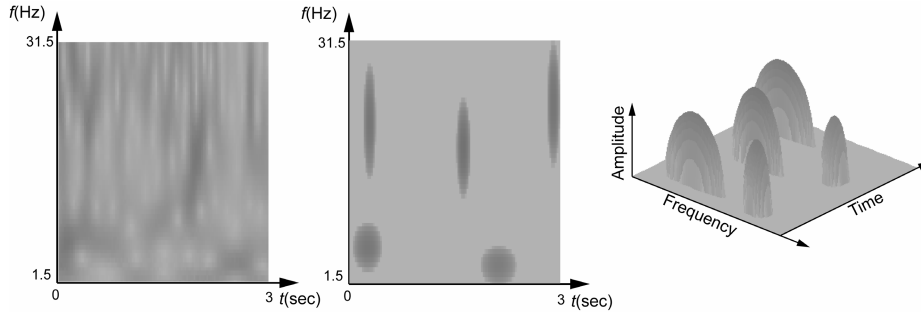


Fig. 2. Left: normalized time-frequency map of the first ICA source of an EEG recording (Control set); middle and right: 2D and 3D bump modeling of the map

After bump modeling, the parameters of the bumps are candidate features for classification. Although the model is sparse, feature selection is mandatory because of the small size of the data set.

2.4 Feature Selection

After bump modeling, the signals under investigation are represented by the set of parameters that describe the bumps. Within that set, an even more compact representation was sought, based on expert knowledge on the frequency sub-bands of interest. For ease of comparison of the results, the boundaries for five standard EEG sub-bands were defined as in the previous study [5] of the same data set: θ (3.5-7.5 Hz), α_1 (7.5-9.5 Hz), α_2 (9.5-12.5 Hz), β_1 (12.5-17.5Hz) and β_2 (17.5-25Hz). The following features were defined and computed for each sub-band:

- F_1 : the number of bumps,
- F'_1 : the number of high-amplitude bumps (normalized amplitude > 0.7),
- F_2 : the sum of the amplitudes of the bumps present,
- F'_2 : the sum of the amplitudes of the high-amplitude bumps present,
- F_3 : the maximal amplitude of the bumps present.

Two groups of candidate features were defined: group A contains $\{F_1, F'_1, F_2, F'_2\}$ and group B contains $\{F_1, F'_1, F_3\}$ only. Thus, either 3 or 4 features were computed for each sub-band, depending on the group of features under consideration. Therefore, for database D (5 time-frequency maps), the number of candidate features N_f was either 75 or 100. Since the number of candidate features was still too large given the number of examples in the database (only 60), feature selection was performed by orthogonal forward regression (OFR) algorithm [23, 24] and the random probe method.

First, the candidate features are ranked in order of decreasing relevance by OFR. OFR operates in observation space, i.e. in a space whose dimension is equal to the number of observations (equal to 60 in the present work). In that space, the quantity to be modeled, and the candidate features, are represented by vectors denoted by \mathbf{y} (desired outputs) and \mathbf{u}_i , $i = 1$ to N_f (inputs). The OFR algorithm performs the following steps:

- (i) compute the angle Θ_i between each candidate feature \mathbf{u}_i and the quantity to be modeled \mathbf{y} and select the candidate feature \mathbf{u}_j that has the smallest angle with \mathbf{y} , i.e. the candidate feature that is most correlated to \mathbf{y} :

$$\mathbf{u}_j = \arg \max_i \{\cos^2(\Theta_i)\} \quad (7)$$

- (ii) project \mathbf{y} and all the remaining candidate features onto the null space of the selected feature;

The above two steps can be iterated in subspaces of decreasing dimensions until all candidate features are ranked. Subsequently, in order to select the optimal number of features from their ranked list, the random probe method [24] is applied. One hundred “probes”, i.e. realizations of random variables, are computed and appended to the feature set. A risk level P is defined [25], which corresponds to the risk that a feature might be kept although, given the available data, it might be less relevant than the probe. The following steps are performed iteratively:

- (i) obtain a candidate feature from OFR,
- (ii) compute the value of the cumulative distribution function of the rank of the probe for the rank of the candidate feature,
- (iii) if that value is smaller than the risk, select the feature and return to (i);
- (iv) else, discard the candidate feature under consideration and terminate.

In the present case, an ensemble feature ranking method [25] was used: 60 subsets were built by iteratively removing one example from the database. OFR and the random probe method were then applied to those subsets. The overall distribution of features, and the average number N_k of selected features were computed; finally, the N_k overall best features were selected.

3 Results

Each dataset was used for training and validating a neural network classifier (multi-layer perceptron model, see for instance [26]). The generalization performance was estimated using the leave-one-out cross-validation method [27] which was also used under the name of “jackknifing” in the previous study of the data set [5]. The best results, shown in Table 1, were obtained with linear classifiers (no hidden layer).

The method used in [5] to asses BSS performances was applied with a simple PCA for comparison: with the five first PCA components back-projected, relative spectral

Table 1. Number of subjects correctly and incorrectly classified by neural network models, using D , depending on the feature group (A contains $\{F_1, F'_1, F_2, F'_2\}$ and B contains $\{F_1, F'_1, F_3\}$). Results were obtained using the leave-one-out cross-validation method, validation set results are presented below. P is the risk of a false positive feature, as defined in the text.

Datasets	Misclassified		Correctly classified %		
	MCI $N = 22$	Controls $N = 38$	MCI $N = 22$	Controls $N = 38$	All $N = 60$
A group $\rightarrow F = 12, P = 12\%$ Components 1,2,3 and 5 +Bumps	2	2	91.0	94.7	93.3
A group $\rightarrow F = 6, P = 9\%$ Components 1-5 +Bumps	4	4	81.8	88.6	86.7
B group $\rightarrow F = 11, P = 10\%$ Components 1-5 + Bumps	2	3	91.0	92.1	91.7
Previous study, best results [5] (without bumps)	6	6	72.7	84.2	80.0
PCA components 1-5 (without bumps)	13	10	40.9	73.7	61.7

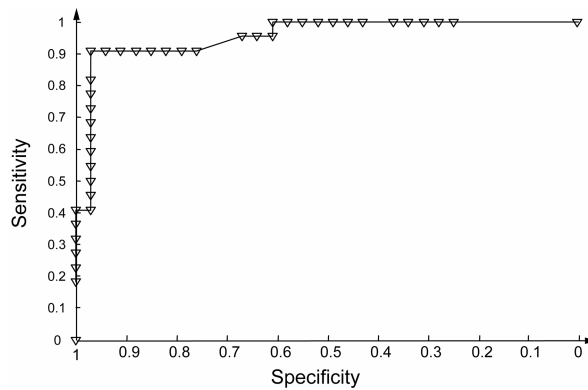


Fig. 3. R.O.C curve for the best classification results, obtained using a neural network on data set D , with components 1-3 and 5 found by the AMUSE algorithm, (but without component 4)

powers of signals were computed by dividing the power in δ (1.5- 3.5 Hz), θ (3.5-7.5 Hz), α_1 (7.5-9.5 Hz), α_2 (9.5-12.5 Hz), β_1 (12.5-17.5Hz) and β_2 (17.5-25Hz) bands by the power in the 1.5-25 Hz band; those values were subsequently normalized using the transformation $\log \frac{p}{1-p}$, where p is the relative spectral power; finally the band power values were averaged over all 21 channels (see [5] for details). PCA did not exhibit good performance compared to BSS (Table 1, last two rows). The best results were obtained with the group of candidate features A , with components 1-3 and 5 found by the AMUSE algorithm, but without component 4 (component 4 was removed before OFR and the random probe method, R.O.C. Curve is represented in Figure 3). For comparison, the fourth row of the Table reports previous results [5] obtained with the same EEG recordings with a different representation.

4 Discussion

In the present paper, we reported the first application of blind source separation combined with time frequency representation and sparse bump modeling to the automatic classification of EEG data for early detection of Alzheimer's disease. The developed method was applied to recordings that had been analyzed previously [5] with standard feature extraction and classification methods. With respect to that previous analysis, a substantial improvement was achieved, the overall correct classification rate being raised from 80% to 93% (sensitivity 91.0% and specificity 94.7%).

The task was the discrimination of EEG recordings of normal individuals from EEG recordings of patients who developed Alzheimer's disease one year and a half later. Therefore, the present study provides exciting prospects for early mass detection of the disease. The method is very cheap as compared to PET, SPECT and fMRI, requiring only a 21-channel EEG apparatus. Note that short intervals (20 seconds) of artifact-free recording of spontaneous EEG was already sufficient for high accuracy of classification.

PCA showed much poorer results than AMUSE algorithm, which demonstrates the significance of AMUSE (or more generally, BSS/ICA algorithms with suitable ranking and clustering) for EEG filtering/enhancement. Furthermore, sparse bump modeling appeared to be a valuable tool for compressing information contained in EEG time-frequency maps. Amplitude variations and bursts of EEG oscillations are highly related to the brain state dynamics [28]. Bump modeling can provide a good approximation of time-frequency maps; since it models appropriately important features of EEG oscillations, it is a promising tool for compact feature extraction, as demonstrated in the present paper.

Although our preliminary results are quite promising, a full validation of the method requires investigating more extensive databases. Furthermore, there is presumably a lot of information present in the recordings that is not yet exploited, such as the dynamics of the bumps and the brain functional connectivity. This will be the subject of future research.

References

1. Musha, T., Asada, T., Yamashita, F., Kinoshita, T., Chen, Z., Matsuda, H., Masatake, U., Shankle, W.R., A new EEG method for estimating cortical neuronal impairment that is sensitive to early stage Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 2002, 113(7): 1052-1058.
2. Jeong, J., EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 2004, 115:1490-1505.
3. DeKosky, S.T., Marek, K., Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science*, 2003, 302(5646):830-834.
4. Nestor, P.J., Scheltens, P., Hodges J.R., Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 2004, 10 Suppl.:S34-41. Review.
5. Cichocki, A., Shishkin, S.L., Musha, T., Leonowicz, Z., Asada, T., Kurachi, T., EEG filtering based on blind source separation (BSS) for early detection of Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 2005, 116(3):729-737.
6. Cichocki, A., Blind Signal Processing Methods for Analyzing Multichannel Brain Signals. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 2004, Vol. 6, N°1.
7. Cichocki, A., Amari, S., *Adaptive Blind Signal and Image Processing: Learning Algorithms and Applications*. New York, NY: Wiley, 2003.
8. Tong, L., Soon, V., Huang, Y.F., Liu R., Indeterminacy and identifiability of blind identification. *IEEE Transactions CAS*, 1991, 38:499-509.
9. Tong, L. Inouye, Y., Liu, R., Waveform-preserving blind estimation of multiple independent sources. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 1993, 41(7):2461-2470.
10. Szupiluk, R., Cichocki, A., Blind signal separation using second order statistics. *Proceedings of SPETO*, 2001, 485-488.
11. Cichocki, A., Amari, S., Siwek, K., Tanaka, T., et al. ICALAB toolboxes [available online at <http://www.bsp.brain.riken.jp/ICALAB>]
12. Vialatte, F., Martin, C., Dubois, R., Quenet, B., Gervais R., Dreyfus G. A machine learning approach to the analysis of time-frequency maps, and its application to neural dynamics. *Neural Networks* (submitted).
13. Poularikas, A.D., *The transforms and applications handbook*. CRC Press, 1996.
14. Kronland-Martinet, R., Morlet, J., Grossmann, A., The wavelet Transform, in *Expert Systems and Pattern Analysis*, C.H Chen Edt, World Scientific, 1987, pp 97-126.
15. Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., Pernier, J., Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *Journal of Neuroscience*, 1996, 16:4240-4249.
16. Ohara, S., Crone, N.E., Weiss, N., Lenz, F.A., Attention to a painful cutaneous laser stimulus modulates electrocorticographic event-related desynchronization in humans. *Clinical Neurophysiology*, 2004, 115:1641-1652.
17. Caplan, J.B., Madsen, J.R., Raghavachari, S., Kahana, M.J., Distinct patterns of brain oscillations underlie two basic parameters of human maze learning . *Journal of Neurophysiology*, 2001, 86:368-380.
18. Düzel, E., Habib, R., Schott, B., Schoenfeld, A., Lobaugh, N., McIntosh, A.R., Scholz, M., Heinze, H.J., A multivariate, spatiotemporal analysis of electromagnetic time-frequency data of recognition memory. *Neuroimage*, 2003, 18:185-197.
19. Dubois, R., Application de nouvelles méthodes d'apprentissage à la détection précoce d'anomalies en électrocardiographie. PhD thesis, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2004. [Available from http://www.neurones.espci.fr/Francais_Docs/dossier_recherche/bibliographie/theses_soutenues.htm#ancre41560]

20. Dubois, R., Quenet, B., Faisandier, Y., Dreyfus, G., Building meaningful representations in knowledge-driven nonlinear modeling. *Neurocomputing*, , 2005 (in print).
21. Vialatte, F., Martin, C., Ravel, N., Quenet, B., Dreyfus, G., Gervais, R., Oscillatory activity, behaviour and memory, new approaches for LFP signal analysis. 35 th annual general meeting of the European brain and behaviour society, 17-20 September 2003, Barcelona, Spain – *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, Vol. 63, supplement 2003.
22. Press, W.H., Flannery, B.P., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T., *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*, 425 - 430. 1992, Cambridge Univ. Press, New York.
23. Guyon, I., Elisseeff, A., An Introduction to Variable and Feature Selection. *Journal of Machine Learning Research*, 2003, 3:1157-1182.
24. Chen, S., Billings, S. A. and Luo, W., Orthogonal least squares methods and their application to non-linear system identification. *International Journal of Control*, 1989, 50:1873-1896.
25. Jong, K., Marchiori, E., Sebag, M., Ensemble Learning with Evolutionary Computation: Application to Feature Ranking. 8th International Conference on Parallel Problem Solving from Nature (PPSN). *Lecture Notes in Computer Science*, 2004, 1133-1142. Springer.
26. Stoppiglia, H., Dreyfus, G., Dubois, R., Oussar, Y., Ranking a Random Feature for Variable and Feature Selection. *Journal of Machine Learning Research*, 2003, 3: 1399-1414.
27. Haykin, S., *Neural Networks – a comprehensive foundation*. 2° edition, 1999, Prentice Hall.
28. Stone, M., Cross-validatory choice and assessment of statistical predictions (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, 1974, 36:111–147.
29. Klimesch, W., EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews* 1999, 29: 169-95.

Annexe 4 : reproduction de l'article « Blind source separation and sparse bump modelling of time frequency representation of EEG signals: new tools for early detection of Alzheimer's disease »

BLIND SOURCE SEPARATION AND SPARSE BUMP MODELLING OF TIME FREQUENCY REPRESENTATION OF EEG SIGNALS: NEW TOOLS FOR EARLY DETECTION OF ALZHEIMER'S DISEASE

*François Vialatte*¹, *Andrzej Cichocki*², *Gerard Dreyfus*¹,
*Toshimitsu Musha*³, *Tomasz M. Rutkowski*², *Rémi Gervais*⁴

¹ ESPCI (ParisTech), Laboratoire d'Electronique (CNRS UMR 7084)
10 rue Vauquelin, 75005 Paris, France
(francois.vialatte@espci.fr, gerard.dreyfus@espci.fr)

² RIKEN BSI, Laboratory for Advanced Brain Signal Processing
2-1 Hirosawa, Wako, Saitama, 351-0198, Japan
(cia@brain.riken.jp, tomek@brain.riken.jp)

³ Brain Functions Laboratory Inc., KSP Building E211
Sakado, Takatsu Kawasaki-shi, Kanagawa, 213-0012, Japan
(musha@bfl.co.jp)

⁴ Equipe Neurobiologie de la Mémoire Olfactive Institut des Sciences Cognitives
(UMR 5015 CNRS UCB), 67 Boulevard Pinel, 69675 Bron Cedex, France
(gervais@isc.cnrs.fr)

ABSTRACT

The early detection of Alzheimer's disease (AD) is an important challenge. In this paper, we propose a novel method for early detection of AD using only electroencephalographic (EEG) recordings for patients with Mild Cognitive Impairment (MCI) without any clinical symptoms of the disease who later developed AD. In our method, first a blind source separation algorithm is applied to extract the most significant spatiotemporal uncorrelated components; afterward these components are wavelet transformed; subsequently the wavelets or more generally time frequency representation (TFR) is approximated with sparse bump modeling approach. Finally, reliable and discriminant features are selected and reduced with orthogonal forward regression and the random probe methods. The proposed features were finally fed to a simple neural network classifier. The presented method leads to a substantially improved performance (93% correctly classified - improved sensitivity and specificity) over classification results previously published on the same set of data. We hope that the new computational and machine learning tools provide some new insights in a wide range of clinical settings, both diagnostic and predictive.

1. INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder [1, 2]. Since the number of individuals with

AD is expected to increase in the near future due to societies aging phenomenon, early diagnosis and effective treatment of such brain degenerative disease are challenging issues for neurophysiological research [1]. Physiological or clinic studies have both showed that AD is characterized by a presymptomatic phase, usually lasting a few years, during which neuronal degeneration is occurring prior to the clinical symptoms appearance. This poses both a challenge: how do we identify individuals during this preclinical period; as well as an opportunity: can preventive therapy be started during the preclinical period before disease symptoms appear? Therefore, a major goal is to improve the performance of early detection of this disease by developing advanced computational and machine learning tools, especially for analysis of EEG data. Since an early detection method should be inexpensive, in order to allow simple and possibly mass screening of elderly patients electroencephalography (EEG) the most promising candidate in that respect [1, 2, 3].

Due to high complexity and variability of EEG signals, early detection of AD based on EEG depends on development of advanced computational tools [2]. In [3], Blind Source Separation (BSS) approach was first applied for the above purposes, while standard methods were used for feature extraction and classification.

In the present paper, we propose a multistage procedure (see Fig. 1) employing BSS for filtering/enhancement

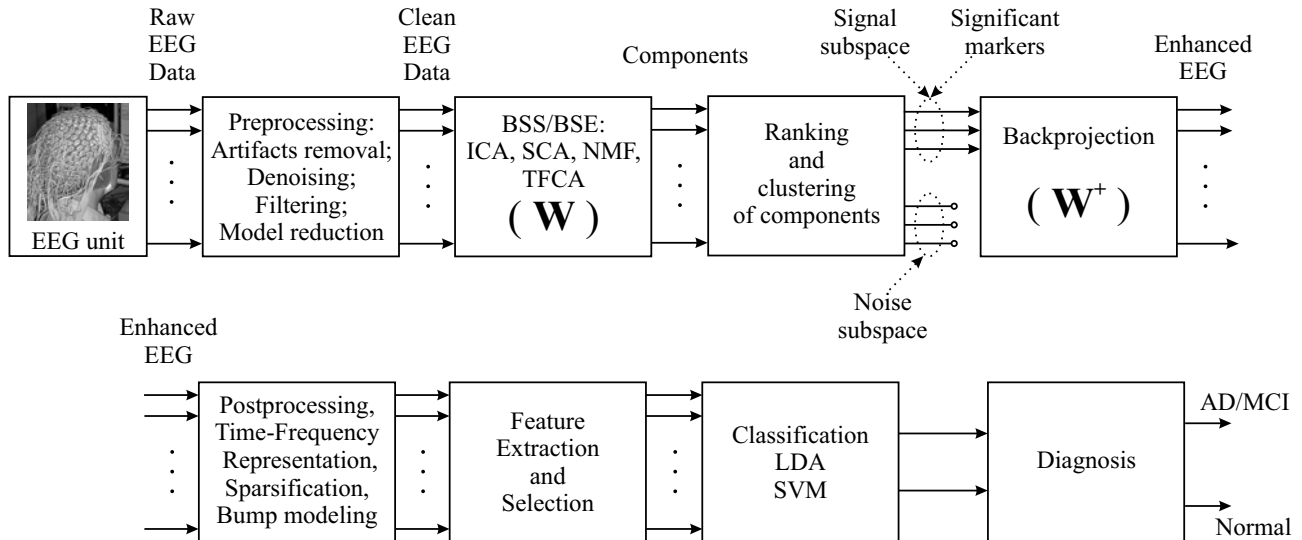


Fig. 1. Schema of the new method applied to obtain reliable features from raw EEG signals.

of EEG signals, time frequency representation, subsequent "bump modeling" for feature generation and dimensionality reduction (see Fig. 2), and for statistical feature selection. We show that such multistage approach provides a substantial improvement in discrimination between AD cases and healthy subjects, as compared to similar classification results obtained previously [1, 3] with the same data set.

2. METHODS

In this section several necessary steps of proposed approach, are illustrated in Fig. 1. The most important steps are: EEG signals preprocessing which remove some noise and artifacts, optional blind sources separation for EEG denoising and enhancement, wavelets or time frequency representation (TFR) with sparse bumps modeling and feature extraction. Since the number of features is relative large model reduction/selection plays also a key role. The EEG signals were recorded for three age matched groups: Healthy control, Mild Cognitive Impaired (MCI) patients and mild/severe AD diagnosed patients. In that study, patients who complained only for memory impairment, but had no apparent loss in general cognitive, behavioral, or functional status, were recruited. Fifty-three patients of this group met the following criteria for MCI: MMSE score 24 or higher, Clinical Dementia Rating (CDR) scale score of 0.5 with memory performance less than one standard deviation below the normal reference (Wechsler Logical Memory Scale and Paired Associates Learning subtests, IV and VII, ≤ 9 , and/or ≤ 5 on the 30 min delayed recall of the Rey-Osterreith figure test). These patients were followed clinically for 12 – 18 months. Twenty-five of them developed probable or possible AD according to NINDS-ADRDA criteria. Normal

age-matched controls were recruited from family members of the patients (mainly spouses) participated in the study as control group. Both patients and controls underwent general medical, neurological, psychiatric, and neuroimaging (SPECT, CT and MRI) investigation for making the diagnosis more precise. EEG was recorded within one month after entering the study from all patients and controls, but only EEG recorded from the patients who progressed to AD ($n = 22$; below: MCI group) and age-matched controls ($n = 38$) was used for the analysis. No patient or control subject received psychotropic medication at the period when EEG was recorded. Mean MMSE score was 26 ± 1.8 in MCI group and 28.5 ± 1.6 in control group; age 71.9 ± 10.2 and 71.7 ± 8.3 , respectively. EEG recording was done in an awake resting state with eyes closed, under vigilance control. Ag/AgCl electrodes (disks of diameter 8 mm) were placed on 21 sites according to 10/20 international system, with the reference electrode on the right ear-lobe. EEG was recorded with Biotop 6R12 (NEC San-ei, Tokyo, Japan) using sampling frequency of 200Hz (see [1, 3] for more detail).

2.1. Blind source separation for signal denoising

According to the currently prevailing view of EEG signal processing, those signals can be modeled as a linear mixture of a finite number of sources with additive noise [4]. Therefore, blind source separation techniques can be used advantageously for decomposing recorded EEG into brain signal related subspace and noise subspace. The AMUSE (Algorithm for Multiple Unknown Signals Extraction [5]) algorithm, a blind source separation technique that relies on second-order statistics for spatiotemporal decorrelation,

was previously used in order to select five significant components of the signal that had the best linear predictability. This algorithm uses simple principles that the estimated components should be spatiotemporally decorrelated and less complex (i.e., have better linear predictability) than any mixture of those sources. The components are ordered according to decreasing values of singular values of a time-delayed covariance matrix. As in PCA (Principal Component Analysis) and unlike in many ICA algorithms, all components estimated by AMUSE are uniquely defined (i.e., any run of algorithms on the same data will always produce the same components) and consistently ranked. Mathematically AMUSE algorithm is based on the following two stage procedure: In the first step we apply a standard or robust pre-whitening (sphering) as linear transformation $\mathbf{x}_1(k) = \mathbf{Q}\mathbf{x}(k)$ with

$$\mathbf{Q} = \mathbf{R}_x^{-1/2} = (\mathbf{V}\mathbf{\Lambda}\mathbf{V}^T)^{-1/2} = \mathbf{V}(\mathbf{\Lambda})^{-1/2}\mathbf{V}^T \quad (1)$$

where $\mathbf{R}_{xx} = E\{\mathbf{x}(k)\mathbf{x}^T(k)\}$ is a standard covariance matrix and $\mathbf{x}(k)$ is a vector of observed data for time instant k . In the second step, for pre-whitened data, the SVD (Singular Value Decomposition) is applied for time-delayed covariance matrix

$$\mathbf{R}_{x_1x_1} = E\{\mathbf{x}_1(k)\mathbf{x}_1^T(k-1)\} = \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^T, \quad (2)$$

where $\mathbf{\Sigma}$ is diagonal matrix with decreasing singular values and \mathbf{U} , \mathbf{V} are orthogonal matrices of left and right singular vectors. Then, an unmixing (separating) matrix is estimated as $\mathbf{W} = \mathbf{U}^T\mathbf{Q}$.

AMUSE algorithm is much faster than the vast majority of BSS algorithms (its processing speed is mainly defined by the PCA processing within it) and is very easy to use, because no parameters are required. It is implemented as a part of package *ICALAB for Signal Processing* [6] freely available on authors' web site.

In the present paper, the same pre-processing method is used for collected 21 EEG channels, as a baseline for assessing the efficiency of sources detection. In order to remove components carrying noise, only first six components are kept. After such preprocessing procedure we obtain three databases with 21 deflated signals for each of the cases: MCI, Control (healthy subjects), and Severe set. We will name D the database featuring 60 recordings: 22 from MCI set and 38 from Control sets; and S the database featuring 45 recordings : 22 from MCI set and 23 from Severe AD sets.

2.2. Time-frequency maps and bump modeling for feature generation

In order to obtain a compact representation of the signals of D database suitable for automatic discrimination of MCI

patients from control individuals, the signals are first analyzed in the time-frequency domain by wavelet transformation, and the resulting time-frequency maps were modeled by bumps [7], as described following subsections.

2.2.1. Wavelet transformation and time-frequency map generation

EEG signals are first transformed to time-frequency domain maps using wavelets. Complex Morlet wavelets are appropriate for time-frequency analysis of EEG signals [8]. Complex Morlet wavelets $w(t)$ of Gaussian shape in time (deviation σ_t) are defined as:

$$w(t) = A \exp(-t^2/2\sigma_t^2) \exp(2i\pi ft), \quad (3)$$

where σ_t and f are appropriately chosen parameters, which cannot be chosen independently, since the product $\sigma_t f$ determines the number of periods that are present in the wavelet. In the present investigation, the wavelet family defined by $2\pi\sigma_t f = 7$ was chosen, as described in [8]. The signals present in the D database were wavelet transformed in two different frequency discrete ranges with steps of 0.25Hz frequency bins:

- 1.5 to 16.5Hz: in order to monitor *Theta range* of EEG (3.5 to 7.5Hz);
- 9 to 31.75Hz: in order to study *Beta range* of EEG (12.5 to 25Hz).

These ranges take into account borders needed for the bump modeling procedure. We obtained two databases of time-frequency maps, D_1 for *Beta range* and D_2 for *Theta range*. S database is wavelet transformed only in the *Theta range*.

2.2.2. Bump Modeling

The bump modeling [7] technique is a two-dimensional generalization of the Gaussian mesa function modeling technique that was initially designed for one-dimensional signals (electrocardiogram analysis - ECG) [9]. In the present study, it is used for extracting information from the time-frequency maps. This method of bump modeling was initially successfully applied to the analysis of local field potential signals, gathered from electrophysiological (invasive) measurements [10, 7]. The present paper reports an application of bump modeling to EEG signals. The main idea of this method is to approximate a time-frequency map with a set of predefined elementary parameterized (adaptive) functions called bumps (non-overlapped or overlapped). Therefore, the map is represented by the rather limited set of parameters of the bumps, which is a very sparse encoding, resulting in information compression rates ranging from one hundred to one thousand (further details are given in [7, 9]).

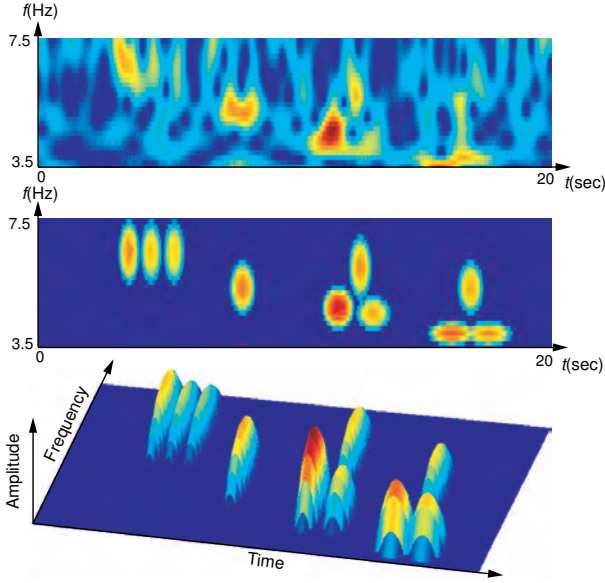


Fig. 2. Bump modeling of a recording, in the *Theta* range. Top panel: wavelet time-frequency map computed using complex Morlet wavelets. Middle panel: bump decomposition of the time-frequency map. Bottom panel: 3D view of the bump decomposition.

The algorithm is divided into following steps of normalized time-frequency maps analysis:

- (i) Window the map in order to define the zones to be modeled (those windows forms a set of overlapped time-frequency sub-areas of the map);
- (ii) Find the window that contains the maximum amount of energy;
- (iii) Adapt a bump $\phi_b(f, t)$ to the selected zone, and withdraw it from the original map, the parameters of the bumps are computed in order to minimize the cost function C defined by:

$$C = \frac{1}{2} \sum_{t, f \in W} (z_{ft} - \phi_b(f, t))^2, \quad (4)$$

where the summation collects values of all the pixels within the window W . z_{ft} are the time-frequency coefficients at time t and frequency f , and $\phi_b(f, t)$ is the bump function value at time t and frequency f .

- (iv) If the amount of energy of the modeled bumps reaches a threshold, stop; else return to (iii).

Half ellipsoids were found to be the most appropriate bump functions for the present application (Fig. 2 shows a typical example of bump modeling of the time-frequency map of

an EEG recording). The principal axes of the bumps are restricted to be parallel to the time frequency axis in order to have the less possible parameters - each bump is described by five parameters: its coordinates on the map (two parameters), its amplitude (one parameter) and the lengths of its axes (two parameters). Half ellipsoids are defined by:

$$\phi_b(f, t) = \begin{cases} a\sqrt{1-\nu} & \text{for } 0 \leq \nu \leq 1 \\ 0 & \text{for } \nu > 1 \end{cases} \quad (5)$$

where $\nu = (e_f^2 + e_t^2)$ with $e_f = (f - \mu_f)/l_f$ and $e_t = (t - \mu_t)/l_t$; μ_f and μ_t are the coordinates of the center of the ellipsoid, l_f and l_t are the half lengths of the principal axes, a is the amplitude of the function, t is the time and f the frequency. We applied bump modeling to D_1 and D_2 databases. The parameters of the bumps obtained are candidate features for classification. Although the model is sparse, feature selection is necessary because of the small size of the data sets.

2.3. Feature selection

After bump modeling, the signals under investigation are represented by the set of parameters that describe the bumps. The following features were defined and computed:

F_1 : the number of bumps;

F_2 : the sum of the amplitudes of the bumps present.

For D_1 , bumps are studied in two separate frequency ranges: β_1 (12.5 - 17.5Hz) and β_2 (17.5 - 25Hz). For D_2 and S , the *Theta* range (3.5-7.5 Hz) is used.

Thus four features are computed per signal for D_1 , and two for D_2 or S . Therefore, for each recording (21 time-frequency maps), the number of candidate features f_i is 84 for D_1 and 42 for D_2 or S . Since the number of candidate features remains still large, given the number of examples in the data bases, feature selection could be performed based on the Gram-Schmidt orthogonal forward regression (OFR) algorithm [10]. OFR consist the following steps:

- (i) Select the candidate feature x_j that is most correlated to the quantity to be modeled: $x_j = \arg \max_i \cos^2 f_i$;
- (ii) Project the output vector and all other candidate features onto the null space of the selected feature and compute the parameter pertaining to that feature;
- (iii) Iterate in that subspace, return to (i).

This method of selection is applied three times, to obtain the best features in order to separate MCI sets from Controls ones, and MCI set for Severe set: first for D_1 set, then for D_2 , and finally for S . Only a few features relevant to the classification are selected using OFR. Subsequently, in order to choose optimally the reduced number of features, the

random probe method [11] is applied. One hundred probes, i.e., realizations of random variables, are computed and appended to the feature set. A risk level is defined, which corresponds to the risk that a feature might be kept although, given the available data, it might be less relevant than the probe. At each step of the selection procedure, the following steps are performed iteratively:

- (i) Obtain a candidate feature from OFR;
- (ii) Compute the value of the cumulative distribution function of the rank of the probe for the rank of the candidate feature;
- (iii) If that value is smaller than the risk, select the feature and return to (i);
- (iv) Else, discard the feature under consideration and terminate.

Since the database is small compared to the number of features to be tested, the ensemble feature ranking method was used: E subsets are built by iteratively removing one example from the database (thus $E =$ number of recordings in the database). OFR is then applied to these subsets. The overall distribution of features, and the average number N_k of selected features is computed; finally, the N_k overall best features are selected. Accepting a percentage P of false positive variables (i.e. irrelevant variables that are wrongly selected), we obtained finally F features, ranked as the most significant ones. P was set to 15%.

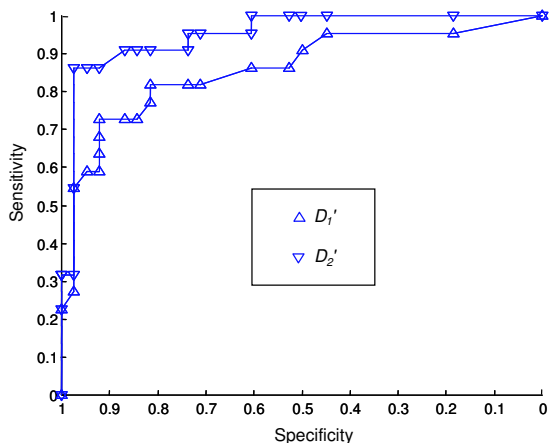


Fig. 3. R.O.C. curves of classification for D_1' (upward triangles) and for D_2' (downward triangles).

3. RESULTS

Each data set was used for training and validating a neural network classifier (multi-layer perceptron model, see for instance [12]). The generalization performance was estimated

using the leave-one-out (“jackknifing”) cross-validation method [13] which was also used in the previous study of the data set [3]. The best results, shown in Table 1 (D_1' and D_2' are obtained without denoising by AMUSE), are obtained with linear classifiers (no hidden layer).

In case of database D , the non-preprocessed signals are better classified than denoised ones, however when the method was applied to S , we observed that denoised signals show better performance. This emphasizes the question of how bump modelling and denoising algorithm may interfere, which still needs further investigation. ROC curves confirm the overall superiority of the *Theta range* for such classification task (see Fig. 3). The six best features for discrimination of MCI cases from Controls using D_1' data set are: in β_1 range, the number of bumps for signals corresponding to electrode F3 and the sum of bump amplitudes for signals corresponding to electrodes Cz, F7 and F3; and in β_2 range the number of bumps in electrodes FP2 and P4. Consideration of only these features leads to a validation error of 18.3%. The six best features for discrimination of MCI cases from Controls using D_2' data set are: the number of bumps in signals of electrodes F8, O2, T7, C3, and FPZ and the sum of bump amplitudes of signals from the electrode P4. The use of only these features leads to a validation error of 11.7%.

4. DISCUSSION

In the present paper, we reported a novel application of blind source separation combined with time frequency representation and sparse bump modeling to the automatic classification of EEG data for early detection of Alzheimers disease. The developed method was applied to EEG recordings that had been analyzed previously [3] with standard feature extraction and classification methods. Compared to that previous analysis, some further improvement was achieved, the overall correct classification rate was raised from 80% to 93% (sensitivity 86.4% and specificity 97.4%).

The task was to discriminate the EEG recordings of normal individuals from those of patients who developed Alzheimers disease in the period about eighteen months later. Therefore, the present study provides exciting prospects for early mass detection of the disease. The method is very cheap as compared to PET, SPECT and fMRI scans, requiring only a 21-channel EEG apparatus. Note that short intervals (20 seconds) of artifact-free recording of spontaneous EEG is already sufficient for high accuracy of classification.

Sparse bump modeling appeared to be a useful tool for compressing information contained in EEG time-frequency maps. Amplitude variations and bursts of EEG oscillations are highly related to the brain state dynamics. Bump modeling can be a good approximation of bursts and sufficiently well follow important features of amplitude modulation of

Table 1. Number of subjects correctly and incorrectly classified by neural network models (SEN-sensitivity, SPE-specificity).

Data set	Misclassified	Correctly classified
D_1 , β -wave range ($P = 15\%$, $F = 7$)	MCI = 8 / 22 Controls = 5 / 38	SEN = 63.6% SPE = 92.1% All = 78.3%
D_2 , Θ range ($P = 15\%$, $F = 9$)	MCI = 5 / 22 Controls = 5 / 38	SEN = 77.2% SPE = 86.8% All = 83.3%
D'_1 , β wave range without denoising ($P = 15\%$, $F = 8$)	MCI = 6 / 22 Controls = 3 / 38	SEN = 72.7% SPE = 92.1% All = 85.0%
D'_2 , Θ range without denoising ($P = 15\%$, $F = 8$)	MCI = 3 / 22 Controls = 1 / 38	SEN = 86.4% SPE = 97.4% All = 93.3%
MCI Vs Severe AD denoised data ($P = 15\%$, $F = 5$)	Severe = 5 / 23 MCI = 4 / 22	SEN = 78.3% SPE = 81.8% All = 80.0%
MCI Vs Severe without denoising ($P = 15\%$, $F = 2$)	Severe = 11 / 23 MCI = 10 / 38	SEN = 52.3% SPE = 54.5% All = 53.3%
Previous study [3] (without bumps modeling)	MCI = 6 / 22 Controls = 6 / 38	SEN = 72.7% SPE = 84.2% All = 80.0%

EEG oscillations, therefore it can become a promising way of compressing information contained in EEG and be widely used for its analysis. Although our preliminary results are quite promising, a full validation of the method requires investigating more extensive databases. Furthermore, there is presumably a lot of information present in the recordings that is not yet exploited, such as the dynamics of the bumps and the brain functional connectivity. This will be the subject of our future reports.

5. ACKNOWLEDGMENTS

This work was partially supported by *Centre de Microelectronique de Paris-Ile de France*. François Vialatte is supported by a *MENESR* grant.

6. REFERENCES

- [1] T. Musha, T. Asada, F. Yamashita, T. Kinoshita, Z. Chen, H. Matsuda, U. Masatake, and W.R. Shankle, "A new EEG method for estimating cortical neuronal impairment that is sensitive to early stage alzheimers disease," *Clinical Neurophysiology*, vol. 113, no. 7, pp. 1052–1058, 2002.
- [2] J. Jeong, "EEG dynamics in patients with alzheimers disease," *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, pp. 1490–1505, 2004.
- [3] A. Cichocki, S.L. Shishkin, T. Muash, Z. Leonowicz, T. Asada, and T. Kurachi, "EEG filtering based on blind source separation (BSS) for early detection of alzheimers disease," *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, no. 3, pp. 729–737, March 2005.
- [4] A. Cichocki, "Blind signal processing methods for analyzing multichannel brain signals," *International Journal of Bioelectromagnetism*, vol. 6, no. 1, 2004.
- [5] A. Cichocki and S. Amari, *Adaptive blind signal and image processing: learning algorithms and applications*, Wiley, New York, NY, 2003.
- [6] A. Cichocki, S. Amari, K. Siwek, and T. Tanaka et al., "ICALAB toolboxes," available online at <http://www.bsp.brain.riken.jp/ICALAB/>.
- [7] F. Vialatte, C. Martin, R. Dubois, B. Quenet, R. Gervais, and G. Dreyfus, "A machine learning approach to the analysis of time-frequency maps, and its application to neural dynamics," *Neural Networks*, (submitted).
- [8] C. Tallon-Baudry, O. Bertrand, C. Delpuech, and J. Pernier, "Stimulus specificity of phase-locked and non-phaselocked 40Hz visual responses in human," *Journal of Neuroscience*, vol. 16, pp. 4240–4249, 1996.
- [9] R. Dubois, B. Quenet, Y. Faisandier, and G. Dreyfus, "Building meaningful representations in knowledge-driven nonlinear modeling," *Neurocomputing*, p. (in print), 2005.
- [10] F. Vialatte, C. Martin, N. Ravel, B. Quenet, G. Dreyfus, and R. Gervais, "Oscillatory activity, behaviour and memory, new approaches for lfp signal analysis," in *Proceedings of 35th Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society*, Barcelona, Spain, 17–20 September 2003, vol. 63 of *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, supplement.
- [11] S. Chen, S.A. Billings, and W. Luo, "Orthogonal least squares methods and their application to non-linear system identification," *International Journal of Control*, vol. 50, pp. 1873–1896, 1989.
- [12] H. Stoppiglia, G. Dreyfus, R. Dubois, and Y. Oussar, "Ranking a random feature for variable and feature selection," *Journal of Machine Learning Research*, vol. 3, pp. 1399–1414, 2003.
- [13] S. Haykin, *Neural Networks a Comprehensive Foundation*, Prentice Hall, second edition, 1999.

Annexe 5 : Analyse de séquences de bosses

Cette méthode a été mise au point en collaboration avec Laurence Ettwiller, A.T.E.R. à l'ESPCI au laboratoire Neurobiologie et diversité cellulaire.

Les bosses obtenues en modélisant un signal représentent un enchaînement de motifs temps-fréquence, représentatifs de bouffées temporaires d'activités oscillatoires. Plutôt que d'étudier les motifs apparaissent dans le même voisinage temps-fréquence sur chaque carte, on peut aussi choisir d'étudier s'il existe des « séquences de bosses » reproductibles.

On appelle séquence de bosses un ensemble d'au moins deux bosses, ordonnées dans leur ordre d'apparition sur la carte. On s'intéresse aux distances temps-fréquence entre ces bosses, à la recherche d'éléments reproductibles entre plusieurs séquences. Les paramètres pertinents pour effectuer cette comparaison sont donc les positions en fréquence et les écarts en temps entre les bosses successives de la séquence.

Pour résoudre ce problème, on a choisi de réduire la complexité de la représentation en la réduisant à des fenêtres temps-fréquence prédéfinies : on découpe les fréquences en bandes de fréquences β (15-35 Hz), β_1 (35-55 Hz) et β_2 (55-90 Hz), et le temps en intervalles de 50 msec.

On étiquette alors les bosses en fonction de leur position dans ces fenêtres : une observation dans un intervalle de temps donné est composée de trois valeurs binaires, correspondant aux trois bandes de fréquences (1 = présence de bosse dans la fenêtre, 0 = absence de bosse). On obtient des séquences composées d'observations pour chaque intervalle de temps, notées en valeurs binaires. Par exemple :

000-001-011-000-010-101-111

est une séquence valide, qui correspond à une carte contenant des bosses dans les fréquences :
'' - β_2 - β_1 - β_2 '' - β_1 - β_2 - β_1 - β_2 (par groupes de 50 msec).

où « '' » représente un intervalle de temps sans bosses.

On compare alors les séquences en utilisant l'algorithme Spexs (algorithme de comparaisons de séquences en bio informatique, Vilo 1998), en autorisant l'élimination par l'algorithme des observations non pertinentes – elles sont représentées par le caractère '*' dans le résultat final.

Des résultats préliminaires (Tableau 11) obtenus avec cette méthode montrent des différences notables entre des signaux LFP issus de rats débutants et experts (voir chapitre V).

Séquences types	Rats débutants	Rats experts
$\beta - \cdot - \cdot$	75.5 %	55.0 %
$g_2 - g_2 - g_2 - g_2 - g_2$	12.7 %	24.0 %
$g_2 - * - g_2 - \cdot$	40.2 %	82.0 %

Tableau 11 : Fréquence d'apparition de séquences de bosses dans des signaux de rats débutants et experts – résultats préliminaires. Le caractère '*' est une observation « joker » : elle peut être remplacé par toute observation possible ; le caractère « » représente un intervalle de temps sans bosses.