

Exploration fonctionnelle cérébrale par IRMf. Approche théorique de l'analyse spectrale

S. Fall, Giovanni de Marco

► **To cite this version:**

S. Fall, Giovanni de Marco. Exploration fonctionnelle cérébrale par IRMf. Approche théorique de l'analyse spectrale. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, Elsevier Masson, 2007, 37 (4), pp.229-237. 10.1016/j.neucli.2007.05.001 . hal-02310648

HAL Id: hal-02310648

<https://hal-univ-paris10.archives-ouvertes.fr/hal-02310648>

Submitted on 10 Oct 2019

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

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

Exploration fonctionnelle cérébrale par IRMf

Approche théorique de l'analyse spectrale

Functional exploration of the brain by fMRI

Theoretical approach of spectral analysis

S. Fall, G. de Marco*

Laboratoire de traitement de l'image médicale, université de Picardie Jules-Verne, CHU Nord, Amiens, France

Reçu le 23 mai 2007 ; accepté le 28 mai 2007

MOTS CLÉS

IRMf ;
Analyse spectrale ;
Cohérence ;
Phase ;
Connectivité
fonctionnelle

Résumé La technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet d'obtenir des informations physiologiques contenues dans le signal IRM modulé par les aspects électriques, biochimiques et physiologiques du tissu cérébral. Il est envisageable à partir d'un signal hémodynamique mesurable en IRMf d'étudier l'interactivité cérébrale. En particulier, une méthode d'analyse spectrale combinée à une approche de connectivité fonctionnelle permet d'accéder à la chronologie et aux interactions qui se produisent entre différentes aires activées du cerveau. Ainsi, certains paramètres spectraux comme la cohérence et la phase peuvent être calculés, cela à partir de signaux stochastiques supposés stationnaires et à partir d'une estimation de la fonction de densité spectrale de puissance croisée. Les paramètres de cohérence et de phase permettent de décrire, dans le domaine spectral, une structure de corrélation entre des signaux covariant temporellement et de calculer des écarts temporels entre différents signaux *blood oxygen level dependant* (BOLD) respectivement. Une méthode d'analyse de la connectivité fonctionnelle intégrant des informations spectrales est proposée, celle-ci va permettre de calculer l'intensité de l'interaction entre deux régions fonctionnellement distinctes.

KEYWORDS

fMRI;
Spectral analysis;
Coherency;
Phase;
Functional connectivity

Summary Functional magnetic resonance imaging (fMRI) permits to obtain physiological information about MRI signal, which is modulated by electrical, biochemical and physiological properties of the cerebral tissue. It is possible to characterize the brain interactions from an fMRI signal. Particularly, the use of a spectral analysis at a given frequency allows access to the time series chronology, which occurs within various activated areas of the brain. Thus, spectral parameters such as coherency and phase shift may be calculated from presupposed stationary stochastic signals and of an estimate of the cross-spectral power density function. Coherency

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : demarco.giovanni@chu-amiens.fr (G. de Marco).

describes a correlation structure in frequency domain between signals and thus allows obtaining an accurate estimate of the phase relation (time delay), which connects the signals between them. We describe in the last part of the article a calculation method integrating spectral information obtained previously and which makes it possible to evaluate the intensity of the existing interaction between two distinct cerebral areas.

Introduction

Un grand nombre de marqueurs neurophysiologiques de l'activité cérébrale, synthétisés grâce à la biologie moléculaire, ont permis de sonder les propriétés biologiques et biophysiques du tissu cérébral et d'étudier les mécanismes neurobiologiques qui les sous-tendent. En parallèle, une meilleure compréhension des mécanismes dynamiques cérébraux est apparue grâce à l'évolution de différentes techniques d'exploration de l'activité cérébrale et au développement de méthodes de traitement et d'analyse du signal. En premier chef, citons les techniques électrophysiologiques telles que l'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG) qui représentent des outils de choix pour l'étude de la dynamique temporelle du signal électrique à l'échelle des cellules. Aussi, d'extraordinaires découvertes ont été faites sur le cerveau au cours de ces deux dernières décennies, aussi bien sur sa structure que sur son organisation et son fonctionnement, notamment grâce à l'imagerie qui apporte une dimension supplémentaire à l'étude du cerveau. L'imagerie fonctionnelle a permis de progresser à grands pas dans l'univers des sciences cognitives, tout d'abord avec la tomographie par émission de positons (TEP) et ensuite avec l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Ces deux techniques d'imagerie fonctionnelle sont sensibles à des variations locales de flux et de volume sanguins cérébraux. L'IRMf présente l'avantage d'être sensible à de très faibles variations locales de la concentration sanguine en oxygène, d'être non invasive et d'avoir une bonne résolution spatio-temporelle.

Nous proposons, dans une première partie, de décrire brièvement le principe physique de la technique IRMf, les aspects physiologiques de l'activité cérébrale et l'évolution du signal mesurés en IRMf. Nous passons ensuite en revue différentes approches qui permettent d'étudier l'activité cérébrale et d'analyser des circuits en réseau —les méthodes statistiques exploratoires qui font émerger l'activité cérébrale, les concepts de connectivité fonctionnelle et effective qui permettent d'étudier les relations d'interdépendance qui existent entre différentes aires cérébrales interconnectées. Dans une deuxième partie, nous décrirons brièvement différentes méthodes qui permettent d'analyser temporellement le signal IRMf. Enfin, nous présenterons les principales étapes mathématiques de notre méthode d'analyse du signal qui nous ont conduit à identifier un paramètre spectral que nous avons introduit dans un modèle de circuits en réseau. Ce modèle neuroanatomique nous permettra d'évaluer l'interactivité cérébrale entre différentes régions cérébrales.

Origine du contraste en IRMf

L'IRMf utilise comme agent de contraste une substance endogène qui est l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes. Soumise à un champ magnétique statique, l'hémoglobine présente des propriétés magnétiques qui diffèrent selon qu'elle est liée ou non à l'oxygène moléculaire. La désoxyhémoglobine (hémoglobine sans oxygène) présente des propriétés paramagnétiques (électrons non appariés) qui perturbent localement le champ magnétique. Les différences de susceptibilité magnétique qui s'ensuivent, s'accompagnent d'une création de gradients de champ magnétique microscopiques intraglobulaires et intravasculaires qui vont s'étendre jusque dans le milieu périvasculaire [12]. La conséquence immédiate de ce champ inhomogène est une chute de l'intensité de signal. L'accroissement de flux qui s'ensuit, consécutif à l'activité métabolique, va enrichir et diluer le compartiment vasculaire en oxyhémoglobine (hémoglobine chargée en oxygène) diamagnétique (appariement des électrons). Ce flux va avoir pour conséquence de réhomogénéiser le champ magnétique statique et donc d'induire une augmentation de l'intensité de signal qui atteindra un maximum, environ quatre à six secondes après le début de l'activité neuronale. L'amplitude maximale de ce signal sera maintenue en fonction de la durée de la période d'activation. À la fin de cette période d'activation, le flux et le volume sanguins vont progressivement diminuer, le flux atteindra son débit initial (de repos) plus rapidement, le volume sanguin plus lentement du fait de contraintes biomécaniques liées aux résistances des parois vasculaires. Ainsi, l'intensité de signal tendra progressivement vers sa valeur physiologique de repos ou ligne de base [40].

Physiologie et mesures de l'activité

L'activité corticale mesurée en IRMf est le pendant d'une cascade d'événements métaboliques de nature électrique et biochimique qui se déroulent au sein des cellules neuronales, gliales et en particulier des cellules astrocytaires situées à proximité des synapses [27]. Cette activité synaptique et dendritique, intégrée sur quelques millimètres de tissu neural, présenterait un rendement énergétique (production d'ATP) relativement faible mais refléterait néanmoins les fluctuations lentes des potentiels de champ locaux, symbolisant des entrées électriques et leur traitement intracortical plutôt que des décharges de sortie [32]. Il a été montré également à partir d'enregistrements unitaires que la fréquence des décharges neuronales était globalement reliée au signal IRMf [27]. Ainsi, le con-

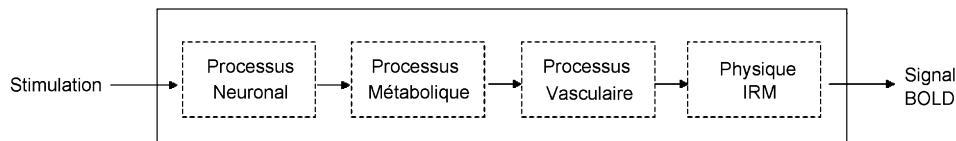


Figure 1 Ce schéma résume les principales étapes de l'activité cérébrale sous forme d'un système supposé « linéaire », composé d'une entrée (e.g. stimulus perceptif) qui engendre dans le cerveau une cascade de processus physiologiques à l'origine du signal BOLD (en sortie) mesurable en IRMf.

traste obtenu en IRMf décrit également sous l'acronyme « BOLD » (*blood oxygen level dependant*) représenterait la signature des conséquences électriques, énergétiques et hémodynamiques de l'activité du cerveau. Par comparaison, les signaux mesurés en EEG et MEG, étroitement reliés aux courants neuronaux [23], seraient plutôt sensibles à une activité postsynaptique [41]. Néanmoins, les mécanismes précis qui conduisent de l'activité neuronale à l'activité BOLD sont difficilement quantifiables puisque leur élucidation n'est que partielle [31,48]. Malgré un certain nombre d'incertitudes sur la description exacte des mécanismes microscopiques à l'origine de l'activité neurovasculaire, une stimulation perceptuelle, cognitive ou somesthésique réalisée dans l'IRM engendre dans différentes régions du cerveau une cascade de processus qui accompagnent l'activité neuronale (Fig. 1). La réponse hémodynamique à cette demande du métabolisme implique une augmentation des flux et volume sanguins cérébraux qui varieront dans chaque voxel activé [3,5].

Évolution du signal BOLD et paradigmes de stimulation

Le signal BOLD évoluera au cours du temps en fonction de la demande métabolique, de la nature du stimulus et de la localisation des régions cérébrales impliquées, en relation avec les conditions d'oxygénation, de flux et de volumes sanguins cérébraux. Puisqu'il s'agit en fait d'une technique de mesure indirecte de l'activité électrique et métabolique (filtre hémodynamique) et que la réponse hémodynamique est difficilement quantifiable, un signal de référence (ligne de base ou contrôle) est nécessaire pour vérifier si les variations de signal induites par une composante d'intérêt de la tâche diffèrent statistiquement de celles d'une tâche de contrôle. L'IRMf s'appuie le plus souvent sur une comparaison d'images qui comportent chacune des processus fonctionnels distincts (activité versus contrôle) qui alternent suivant un mode précis (paradigmes en bloc ou événementiels). Il est possible en IRMf de construire (modéliser) des paradigmes événementiels plus proches du fonctionnement « réel » du cerveau puisqu'ils permettent d'utiliser des stimuli uniques (comparables à ceux utilisés pour les mesures de potentiels évoqués), de pouvoir comparer l'activité à des indices comportementaux (ex. temps de réaction) et de s'affranchir de phénomènes de répétition/suppression voire d'habituation de stimuli répétitifs [39].

Méthodes d'exploration fonctionnelle de l'activité et de l'interactivité

Approche exploratoire classique

Que ce soit dans le domaine des neurosciences ou celui de la clinique, les résultats fonctionnels apparaissent classiquement en IRMf sous forme d'une cartographie paramétrique statistique qui exprime des activités relatives suivant la question la plus communément posée : où cela se passe-t-il ? Ainsi la plupart des études d'imagerie fonctionnelle s'attache le plus souvent à localiser des fonctions cérébrales en modélisant par une fonction canonique (modèle linéaire général) la forme de la réponse hémodynamique évoquée par une composante spécifique d'une tâche cognitive, somesthésique et/ou sensorimotrice donnée [17,30]. Cette approche statistique, qui permet de faire émerger du cerveau des activités, ne permet pas de comprendre comment les régions cérébrales interagissent les unes avec les autres pour modifier leur activité. Elle ne permet pas en l'occurrence de répondre à la question : comment cela se passe-t-il ? Aucune information dynamique sur la relation interrégionale cérébrale n'est accessible à partir d'une telle méthode de mesure. Autrement dit, cette méthode statistique ne permet pas d'étudier les covariations (ou interdépendances) existant entre différentes régions cérébrales activées.

Concepts de connectivité fonctionnelle et effective

Malgré la latence de la réponse BOLD et un certain nombre d'incertitudes quant à la description exacte des mécanismes microscopiques à l'origine de l'activité neurovasculaire, de nouveaux concepts émergent et permettent d'aborder en IRMf l'étude de l'interactivité fonctionnelle. En définissant des populations de neurones comme des réseaux locaux reliés transitoirement par des connexions dynamiques, réciproques et largement distribuées, Varela et al. [52] proposent de faire une distinction entre des réseaux locaux et des réseaux à « large échelle ». Un réseau local serait défini comme une quantité de tissu nerveux (<1 cm) qui synchroniserait son activité à partir d'une cytoarchitecture locale, i.e. des classes de neurones agissant de façon synchrone [26]. En revanche, les connexions dynamiques à « large échelle » seraient définies comme des interactions entre des régions distantes reliées entre elles par des circuits de faisceaux de fibres (>1 cm). Cette dichotomie de la circuiterie du cerveau en réseaux locaux et à « large échelle » respectivement servirait de base neurale pour appuyer l'hypothèse

que l'architecture fonctionnelle cérébrale agirait suivant les principes de ségrégation et d'intégration fonctionnelles.

Le principe d'intégration fonctionnelle, connu également dans le domaine de l'électrophysiologie, a été utilisé pour l'analyse des potentiels évoqués obtenus à partir d'enregistrements multipolaires [20]. Bien que le principe de ségrégation se rapporte à des processus fonctionnels engagés spécifiquement dans des régions spécialisées et/ou localisées, nous savons maintenant que les fonctions du cerveau sont mieux appréhendées sur la base du principe d'intégration fonctionnelle qui prend en compte les flux dynamiques d'informations qui transitent à travers différentes régions cérébrales largement distribuées [52]. Dans une telle approche, ce ne sont pas seulement des régions cérébrales isolées qui sont supposées traiter l'information, mais un ensemble de régions cérébrales interagissant de manière cohérente et dynamique. Ainsi, sur la base du principe d'intégration, les relations fonctionnelles qui existent entre plusieurs régions cérébrales vont pouvoir être analysées.

Ce concept d'intégration fonctionnelle bien adapté à l'analyse des données en neuroimagerie va permettre d'identifier des systèmes fonctionnels distribués et d'étudier la connectivité fonctionnelle et effective. La connectivité fonctionnelle est définie comme une corrélation temporelle existant entre des événements neurophysiologiques proches ou distants [18]. La connectivité effective reflète l'influence qu'un système neural exerce sur un autre système neural [15]. La connectivité effective dépend principalement d'un modèle théorique (neurovasculaire ou neuroanatomique) faisant état de connaissances préalables d'aires interconnectées et d'un modèle mathématique spécifiant une structure de covariances du réseau à examiner.

Émergence de méthodes d'analyse du signal BOLD

Approche temporelle

Les régions cérébrales activées et potentiellement connectées entre elles peuvent être mises en évidence en IRMf à l'aide de techniques statistiques dites multivariées. Nous retiendrons parmi celles-ci, les méthodes d'analyse de la structure de covariance [47], d'analyse en composantes principales [7,18], d'analyse en composantes indépendantes [29,36], de modèles autorégressifs [25] ou encore de modèles génératifs de type Bayésien [16]. Enfin, nous citerons la méthode de modélisation par équations structurelles (SEM) [6,35]. Les modèles structuraux sont probablement les modèles statistiques actuellement les plus utilisés par la communauté neuroscientifique pour l'étude de la connectivité effective. Cette technique de modélisation des données d'imagerie, associée au concept de la connectivité effective, suppose un modèle théorique et/ou empirique de connexions et l'existence de relations causales entre les régions impliquées dans le modèle. En outre, la SEM analyse la structure de covariance des données théoriques et observées et ne fait que confirmer (ou infirmer suivant la complexité du modèle) les hypothèses causales théoriques [4,11].

Les limites de l'approche temporelle

Néanmoins, l'analyse de la connectivité cérébrale dans le domaine temporel peut présenter certaines limites, notamment lorsque celle-ci s'appuie sur des calculs de corrélation. Dans ce cas, toute forme de bruit spatialement structuré dans les données peut entraîner des sources majeures d'artefacts [8,54]. Les principaux facteurs qui peuvent contribuer à cette corrélation incluent les effets de volume partiel, les bruits reliés à la mesure, les étapes de filtrage, les fluctuations physiologiques (respiratoires et cardiaques), les variations biomécaniques et géométriques des vaisseaux (élasticité, tonus vasomoteur) [9,53], les effets répétés de mouvements [8,19]. De même, lorsque l'on décide de modéliser de manière analytique la réponse BOLD, il faut garder à l'esprit que certains paramètres de la fonction de réponse hémodynamique (latence, amplitude et dispersion) peuvent varier d'une région à l'autre chez un même sujet [24,38], d'un sujet à l'autre [1,45] ou chez des sujets d'âges différents [28].

Approche spectrale

L'analyse de la connectivité cérébrale réalisée dans le domaine spectral (fréquentiel) peut permettre de s'affranchir de la variabilité interrégionale de la fonction de réponse hémodynamique et de la nature multi fréquentielle du signal hémodynamique [49]. En effet, le signal mesuré en IRMf dans certaines régions du cerveau est souvent détérioré par un bruit physiologique ayant une nature bien structurée, notamment celui induit par les pulsations respiratoires et cardiaques. De telles variabilités interrégionales sont susceptibles d'affaiblir les corrélations estimées dans le domaine temporel, indépendamment de l'activité neuronale sous-jacente [49]. Les artefacts qui perturbent habituellement la forme de la fonction de réponse hémodynamique peuvent être plus facilement contrôlés dans le cas de l'utilisation d'une analyse spectrale puisque les corrélations peuvent être calculées cette fois à une fréquence spécifique ou dans une bande de fréquences bien définie. Cette démarche d'analyse de la connectivité fonctionnelle dans le domaine des fréquences n'est pas innovante. Elle a déjà été appliquée dans de nombreux travaux dans le domaine de l'électrophysiologie [13,14,46]. Cette méthode spectrale permet d'extraire un ensemble de paramètres tels que la phase et le coefficient de cohérence qui reflètent des informations précises sur la dynamique temporelle d'un signal. L'analyse de cohérence appliquée à des signaux d'origine physiologique est connue en EEG et en MEG. Elle a été appliquée aussi bien chez des sujets témoins [50,55] que dans le cas de patients présentant des crises d'épilepsie ou des tumeurs cérébrales [2,22,42,43,51]. En IRMf, l'analyse spectrale va permettre d'identifier des patterns d'activités hémodynamique dans le cas d'une tâche composée de stimuli visuels et auditifs [34], de mettre en évidence dans les régions occipitales, par exemple, une dépendance entre la durée d'un stimulus visuel et le déplacement de la phase de la réponse hémodynamique [37] ou encore d'identifier des régions interconnectées lors d'une tâche visuomotrice [10].

Analyse spectrale des séries temporelles

Soient $X(t)$ et $Y(t)$ deux séries temporelles décrivant respectivement les intensités de signal mesurées dans deux voxels distincts X et Y aux instants t . Dans le domaine des fréquences, la transformée de Fourier des fonctions de covariance associées à ces deux séries temporelles permet d'obtenir les fonctions auto-densité spectrale de puissance (DSP) de ces deux séries temporelles : $\hat{h}_{XX}(\omega)$ et $\hat{h}_{YY}(\omega)$ [44]. Le symbole « chapeau » fait référence à une estimation, le paramètre ω représente la fréquence. Par analogie, on définit $\hat{h}_{XY}(\omega)$ comme étant la fonction DSP croisée entre ces deux séries temporelles. La DSP permet de définir dans le domaine des fréquences une structure de corrélation de signaux covariant temporellement. L'annexe 1 décrit de façon très détaillée la méthode d'estimation de la DSP.

Calcul du coefficient de cohérence

La cohérence exprime dans le domaine fréquentiel une relation de linéarité entre deux séries temporelles. Elle représente la valeur normalisée de la fonction de densité spectrale croisée entre deux séries. La valeur du coefficient de cohérence (CC) est comprise dans l'intervalle $[0,1]$. CC égal à zéro signifie que la corrélation entre les signaux est nulle et donc qu'il n'existe aucune relation linéaire entre les signaux. Lorsque CC est égal à un, une corrélation maximale est atteinte et donc une parfaite linéarité existe entre les deux séries temporelles. Le lecteur trouvera en Annexe 2 l'équation (4) qui permet de déterminer le coefficient de cohérence estimé à partir des fonctions DSP.

Estimation du décalage temporel entre deux signaux BOLD

La fonction de DSP représente une fonction à valeurs complexes définissant les spectres d'amplitude $|\hat{h}_{XY}(\omega)|$ et de phase $\phi_{XY}(\omega)$ de la DSP. C'est le spectre de phase qui permet de calculer une différence temporelle entre deux séries $X(t)$ et $Y(t)$ à une fréquence donnée ω_k (voir Annexe 3). Des intervalles de confiance sont ensuite calculés pour valider les résultats de l'écart temporel estimé (cf. Annexe 5 pour le détail).

Analyse de la distance fonctionnelle ou couplage entre deux voxels

Dans le but d'évaluer les interactions de deux circuits spécifiques en réseau (voir article compagnon), nous avons défini dans notre approche de la connectivité fonctionnelle un paramètre de distance fonctionnelle (d_{XY}) calculé sur la base du coefficient de cohérence entre les voxels X et Y . Cette distance fonctionnelle, inversement proportionnelle à la valeur du coefficient de cohérence, permet de caractériser la force du lien qui existe entre deux voxels. Lorsque la cohérence entre deux voxels est élevée (c'est-à-dire proche de 1), la distance fonctionnelle qui les sépare est faible (proche de sa valeur minimale). Dans ce cas, les deux voxels analysés sont interprétés comme appartenant à deux régions anatomiquement distantes mais

fonctionnellement « rapprochées » ou « synchronisées au sens électrophysiologique du terme ». À l'inverse, lorsque la cohérence entre deux voxels est faible (c'est-à-dire proche de 0), la distance fonctionnelle séparant deux régions distantes est proche de sa valeur maximale. Sur le plan fonctionnel, ces deux voxels sont dits « éloignés » ou « asynchrones au sens électrophysiologique du terme ». L'intensité de l'interaction Π_{XY} (ou couplage), qui est exponentiellement reliée à la distance fonctionnelle d_{XY} (Éq. (11) Annexe 4), sera d'autant plus forte que la distance entre les deux voxels est plus faible, et inversement.

En pratique, nous calculons la valeur moyenne du couplage entre un voxel de référence d'une région source et un cluster de voxels identifiés au sein d'une région cible. Nous généralisons cette procédure en moyennant sur toutes les contributions individuelles de la région source. La valeur résultante permet d'évaluer l'intensité du couplage entre deux régions d'intérêt à une fréquence spécifique de la réponse hémodynamique. Le lecteur trouvera en Annexe 4 les différentes étapes qui permettent de calculer l'intensité de l'interaction entre deux voxels et la méthode de moyennage des connexions qui a été appliquée sur l'ensemble des deux régions.

Conclusion

La méthode d'analyse spectrale que nous avons détaillée dans cet article va nous permettre, en nous affranchissant des limites actuelles des méthodes temporelles d'analyse du signal BOLD, d'accéder à une estimation plus précise de l'écart temporel et de l'intensité de couplage qui existe entre deux voxels. Ces informations temporelles sont obtenues dans le domaine fréquentiel. Nous avons ainsi démontré que les méthodes de traitement de signal classiquement utilisées en électrophysiologie étaient transposables dans le domaine de l'IRM fonctionnelle et applicables à des séries temporelles. Les deux grandeurs spectrales (phase et cohérence) que nous avons calculées nous permettent d'identifier et d'inférer la connectivité fonctionnelle de circuits spécifiques en réseau dans le cas d'une tâche de préparation d'un mouvement moteur qui est décrite en détail dans l'article compagnon.

Annexe 1

Estimation de la covariance croisée

Soient N réalisations provenant de deux processus stochastiques $\{X(t)\}$, $\{Y(t)\}$ décrivant les intensités de signaux mesurées aux instants $t = 1 \dots N$ dans deux voxels distincts X et Y respectivement. Nous supposons que ces signaux sont stationnaires (au 2^e ordre), i.e. les deux séries temporelles vérifient les propriétés suivantes :

- (i) les valeurs d'espérances mathématiques $E[X(t)]$ et $E[Y(t)]$ des signaux sont invariantes au cours du temps ;
- (ii) les valeurs de variances de $X(t)$ et $Y(t)$ et la covariance entre $X(t)$ et $Y(t)$ ne dépendent pas d'une origine temporelle, mais seulement d'un intervalle de temps entre deux instants.

La propriété (ii) implique que la fonction de covariance, $\text{cov}\{X(t), Y(t + \tau)\} = R_{XY}(\tau)$ soit constante et ne dépende pas de l'instant choisi mais des écarts temporels $\tau = 0, \pm 1, \pm 2, \dots, \pm(N-1)$. La fonction $R_{XY}(\tau)$ est appelée fonction de covariance croisée des séries $X(t)$ et $Y(t)$. Une estimation de cette fonction de covariance peut être obtenue à partir de la relation suivante [44] :

$$\hat{R}_{XY}(\tau) = \begin{cases} \frac{1}{N} \sum_{t=1}^{N-|\tau|} [Y(t) - \bar{Y}]^* [X(t + |\tau|) - \bar{X}] \\ \hat{R}_{YX}^*(-\tau) \end{cases} \quad (1)$$

$\bar{X} = E[X(t)]$ et $\bar{Y} = E[Y(t)]$ représentent les valeurs moyennes des séries $X(t)$ et $Y(t)$ respectivement. La fonction de covariance croisée permet de décrire une structure de corrélation entre deux signaux dans le domaine temporel. L'astérisque fait référence à l'expression conjuguée.

Estimation non paramétrique de la densité spectrale de puissance croisée

Estimateur de référence de la fonction de densité spectrale de puissance

La fonction de densité spectrale de puissance (DSP) croisée entre deux séries va chercher à décrire une structure de corrélation dans le domaine spectral. Une estimation de la DSP croisée peut être obtenue à partir de la transformée de Fourier discrète (TFD) de la fonction de covariance estimée entre ces deux séries (Éq. (1)).

Ainsi, un estimateur « simple » de la DSP croisée peut être défini à partir de la relation suivante [44] :

$$\hat{I}_{XY}(\omega) = \frac{1}{2\pi} \sum_{\tau=-(N-1)}^{N-1} \hat{R}_{XY}(\tau) e^{-i\omega\tau} \quad (2)$$

Théoriquement, le paramètre ω représente la fréquence angulaire exprimée en radian par unité de temps. Par la suite, nous assimilerons le terme ω à une fréquence exprimée en Hz. La fonction $\hat{I}_{XY}(\omega)$ est communément appelée estimateur de référence de la DSP entre les séries $X(t)$ et $Y(t)$.

La robustesse d'un estimateur de la DSP peut être évaluée à partir de la résolution fréquentielle et de la décroissance de la variance lorsque le nombre d'échantillons augmente. Cependant, l'estimation de la DSP croisée obtenue à partir de cette méthode révèle certaines difficultés concernant notamment la taille de l'échantillon. En effet, la variance de l'estimateur de référence de la DSP ne tend pas vers zéro lorsque le nombre d'échantillons du signal augmente. Une seconde difficulté provient du fait que cet estimateur est peu robuste pour des écarts temporels (τ) élevés. Dans ce cas, l'estimation s'appuiera seulement sur un petit nombre d'échantillons.

L'estimateur adouci de la DSP

Pour contourner les difficultés évoquées précédemment et améliorer l'estimation de la DSP, une méthode alternative va consister à pondérer l'estimation de la fonction de covariance $\hat{R}_{XY}(\tau)$ par une fonction fenêtre $\lambda_M(t)$. Cette fonction fenêtre va permettre d'améliorer le pouvoir de séparation

de deux fréquences proches tout en affaiblissant les fluctuations des lobes latéraux. Dès lors, le nouvel estimateur spectral adouci $\hat{h}_{XY}(\omega)$ obtenu à partir de la transformée de Fourier discrétisée de la fonction de covariance lissée est donné par la relation suivante [44] :

$$\hat{h}_{XY}(\omega) = \frac{1}{2\pi} \sum_{\tau=-M}^M \lambda_M(\tau) \hat{R}_{XY}(\tau) e^{-i\omega\tau} \quad (3)$$

Le facteur de pondération $\lambda_M(t)$ représente une fonction fenêtre de largeur $(2M+1)$. M est un entier tel que $M < (N-1)$, N correspondant au nombre de points de mesure.

Les propriétés de la fonction fenêtre sont importantes à considérer lorsque l'on veut réduire de façon optimale la variance de l'estimateur de référence. Parmi les arguments cités dans l'ouvrage de Priestley, il doit exister un compromis entre la résolution fréquentielle et la variance de l'estimateur. En général, lorsque la résolution est acceptable, la variance de l'estimation devient importante et inversement.

L'estimation des paramètres spectraux a été réalisée à l'aide de la fonction fenêtre de Hanning. Son expression mathématique est donnée par la relation suivante :

$$\lambda_{(k+1)} = 0.5 \left[1 - \cos \left(2\pi \frac{k}{M-1} \right) \right], \quad k = 0, \dots, M-1 \quad (4)$$

Le paramètre k représente l'écart temporel entre deux instants et M la durée d'observation de la fenêtre.

Annexe 2

Calcul du coefficient de cohérence

L'estimation de la cohérence peut être obtenue à partir du rapport de la fonction de DSP croisée entre les deux séries temporelles et du produit de leurs fonctions auto-DSP suivant la relation :

$$\hat{W}_{XY}(\omega) = \frac{\hat{h}_{XY}(\omega)}{\sqrt{\hat{h}_{XX}(\omega)\hat{h}_{YY}(\omega)}} \quad (5)$$

L'équation (1) permet de calculer, à partir du carré du module de la fonction de cohérence $|\hat{W}_{XY}(\omega_k)|^2$ et à une fréquence spécifique ω_k , un coefficient de cohérence (CC). CC représente l'équivalent spectral du coefficient de corrélation calculé dans le domaine temporel.

Annexe 3

Spectre de phase

La DSP croisée $\hat{h}_{XY}(\omega)$ est une fonction représentée dans le domaine des fonctions complexes sous la forme d'une somme de ses parties réelle et imaginaire suivant la relation :

$$\hat{h}_{XY}(\omega) = \hat{C}_{XY}(\omega) - i\hat{Q}_{XY}(\omega) \quad (6)$$

La partie réelle $\hat{C}_{XY}(\omega)$ permet d'obtenir l'estimateur du co-spectre entre $X(t)$ et $Y(t)$. La partie imaginaire $-\hat{Q}_{XY}(\omega)$ permet d'obtenir l'estimateur du spectre de quadrature entre les deux séries. Une forme alternative de l'expression

de $\hat{h}_{XY}(\omega)$ peut être aussi obtenue dans un référentiel polaire. L'expression de $\hat{h}_{XY}(\omega)$ devient dans ce nouveau référentiel :

$$\hat{h}_{XY}(\omega) = |\hat{h}_{XY}(\omega)|e^{i\hat{\phi}_{XY}(\omega)} \quad (7)$$

La fonction $\hat{\phi}_{XY}(\omega)$, appelée spectre de phase, représente une valeur moyenne de la différence de phase $\{\hat{\phi}_X(\omega) - \hat{\phi}_Y(\omega)\}$ entre les deux séries temporelles $X(t)$ et $Y(t)$.

Une estimation du spectre de phase, à différentes fréquences ω , peut être obtenue en calculant le rapport du spectre de quadrature $-\hat{Q}_{XY}(\omega)$ sur le co-spectre $\hat{C}_{XY}(\omega)$ (cf. Éq. (2)), il vient alors la relation :

$$\hat{\phi}_{XY}(\omega) = \arctan\left(-\frac{\hat{Q}_{XY}(\omega)}{\hat{C}_{XY}(\omega)}\right) \quad (8)$$

L'équation (8) permet de déterminer, à une fréquence spécifique ω_k , la différence de phase entre les deux séries temporelles. Le calcul d'avance de phase ($\hat{\phi}_{XY}(\omega_k) > 0$) ou de retard de phase ($\hat{\phi}_{XY}(\omega_k) < 0$) de la série temporelle du voxel X par rapport à la série temporelle du voxel Y, permet d'estimer le sens et l'écart du déphasage entre les deux signaux.

Estimation du décalage temporel entre deux signaux

La relation de linéarité qui permet de relier le spectre de phase $\phi_{XY}(\omega_k)$ à la fréquence angulaire (ω_k) s'écrit :

$$\phi_{XY}(\omega_k) = \Delta t_{XY} \times \omega_k \quad (9)$$

Ainsi, le coefficient de proportionnalité $\Delta t_{XY} = \phi_{XY}(\omega_k) / \omega_k$ permet de connaître le décalage temporel qui existe entre les deux séries temporelles ($Y(t) = X(t - \Delta t_{XY})$). Le calcul des intervalles de confiance a permis de valider nos résultats de l'écart temporel estimé (cf. Annexe 5 pour le détail).

Annexe 4

Analyse de la distance fonctionnelle ou couplage entre deux voxels

La connectivité fonctionnelle, entre deux séries temporelles $X(t)$ et $Y(t)$, va être successivement quantifiée suivant deux étapes.

- Premièrement, une distance topologique que nous définissons comme distance fonctionnelle d_{XY}^β [7] va directement prendre en compte la valeur de cohérence entre les deux voxels suivant la relation pseudométrique [21] :

$$d_{XY}^\beta(\hat{W}_{XY}(\omega_k)) = \left(\frac{1 - [\hat{W}_{XY}(\omega_k)]^2}{1 + [\hat{W}_{XY}(\omega_k)]^2} \right)^\beta \quad (10)$$

Dans cette relation, l'exposant β représente un nombre réel positif non nul, définissant le taux de décroissance de $d_{XY}^\beta(\hat{W}_{XY}(\omega_k))$ en fonction des valeurs du coefficient de cohérence $\hat{W}_{XY}(\omega_k)$. Nous avons simulé trois courbes

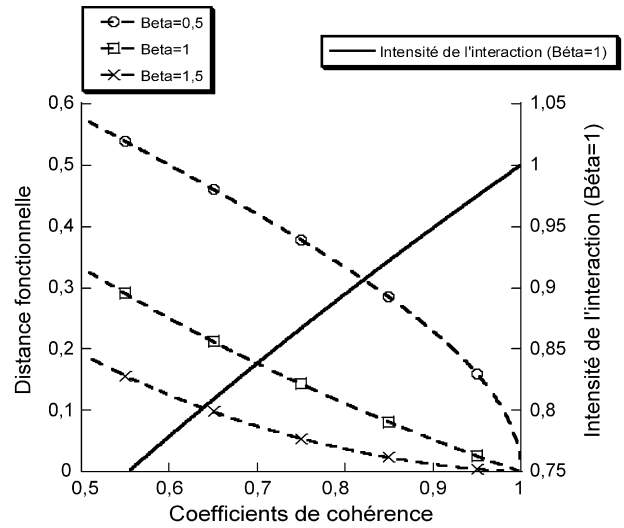


Figure 2 Courbes de distances fonctionnelles. La distance fonctionnelle permet d'évaluer la connectivité fonctionnelle entre deux voxels à une fréquence donnée. Les profils de fonctions simulées ont été obtenus pour différentes valeurs du paramètre β en fonction du coefficient de cohérence. Les valeurs de distance fonctionnelle apparaissent sur l'axe des ordonnées à gauche. On observe une décroissance des courbes lorsque le coefficient de cohérence (en abscisse) augmente, montrant ainsi une diminution progressive de la distance fonctionnelle. Sur l'axe des ordonnées à droite, sont affichées les valeurs d'intensité d'interaction.

graphique qui regroupe ces trois courbes de distance fonctionnelle pour trois valeurs différentes du paramètre β . Nous avons retenu la valeur de 1 pour l'exposant β qui permet de calculer l'intensité de l'interaction sur un intervalle de valeurs adapté à la gamme dynamique de nos mesures.

L'équation (10) montre à l'évidence que la valeur de la distance fonctionnelle entre deux séries temporelles diminue lorsque la cohérence augmente. En l'occurrence, la distance fonctionnelle d'un voxel avec lui même est nulle puisque la cohérence est maximale ($[\hat{W}_{XX}(\omega_k)]^2 = 1$).

- Deuxièmement, la connaissance de la valeur du couplage fonctionnel entre deux séries temporelles nous permettra d'accéder à un terme d'interaction $\gamma_{XY}(\omega)$ entre les deux voxels X et Y. Ce terme d'interaction est relié exponentiellement à la distance fonctionnelle séparant ces deux voxels par la relation suivante [33] :

$$\gamma_{XY}(\omega) = e^{-\xi d_{XY}(\omega)} \quad (11)$$

Le paramètre ξ (équivalent à un flux) caractérise la capacité des deux voxels à échanger de l'information. En pratique, soit ξ est nul, dans ce cas aucune information n'est échangée entre les deux voxels, soit ξ est égal à un, dans ce cas de l'information s'échange entre les deux voxels. Nous fixerons ξ à une valeur de un, puisque nous supposons que le taux de transfert de l'information est identique pour toutes les paires de voxels sélectionnées.

D'après l'équation (11), le terme $\gamma_{XY}(\omega)$ permet de déterminer l'intensité de l'interaction, celle-ci croît lorsque la distance fonctionnelle entre deux points

diminue (Fig. 2). Nous obtenons ainsi une grandeur qui nous permet de quantifier la connectivité fonctionnelle entre deux voxels.

Nous pouvons généraliser cette procédure de calcul entre un voxel de référence parmi L voxels d'une région source (région A) vis-à-vis d'un cluster de P voxels identifiés au sein d'une région cible (région B).

La valeur moyenne de cette connectivité fonctionnelle s'obtient à partir de la relation suivante :

$$\Pi_X = \frac{\sum_{i=1}^P e^{-\xi d_{XY_i}}}{P} \quad (12)$$

Finalement, nous pouvons calculer de la même façon la valeur moyenne de la connectivité fonctionnelle entre une région source et une région cible en moyennant sur toutes les contributions individuelles de la région source.

$$\bar{\Pi} = \frac{\sum_{j=1}^L \Pi_{X_j}}{L} \quad (13)$$

La quantité $\bar{\Pi}$ évalue l'intensité de l'interaction entre deux régions d'intérêts à une fréquence spécifique de la réponse hémodynamique. En d'autres termes, $\bar{\Pi}$ permet de quantifier, à une fréquence donnée, l'intensité du couplage qui relie ces deux régions.

Annexe 5

Calcul des intervalles de confiance

Pour valider statistiquement la différence de phase déterminée entre deux régions, des intervalles de confiance (IC) ont été calculés. En supposant que les valeurs de phase estimées suivent une distribution normale, l'intervalle de confiance de $\hat{\phi}_{XY}(\omega)$ associé à un niveau de confiance de $100(1 - \alpha)\%$ peut être calculé à partir de la relation suivante (Éq. (14)) décrite par Hannan :

$$|\sin\{\phi_{XY}(\omega) - \hat{\phi}_{XY}(\omega)\}| \leq \left\{ t_{\nu}(\alpha) \left[\frac{1 - |\hat{W}_{XY}(\omega)|^2}{\nu |\hat{W}_{XY}(\omega)|^2} \right]^{1/2} \right\} \quad (14)$$

Le paramètre α représente le niveau de confiance ($100\alpha\%$) qui a été fixé à 0,05 dans le cas de notre expérience. Le paramètre $t_{\nu}(\alpha)$ représente les deux quantiles de la loi de t de Student à ν degrés de liberté. Le nombre de degrés de liberté permet de prendre en compte le nombre de points de mesure temporellement indépendants.

Le coefficient de cohérence $|\hat{W}_{XY}(\omega)|^2$ est un paramètre important à considérer dans le calcul des intervalles de confiance. En effet, l'intervalle de confiance de l'estimation de la différence de phase est directement relié au module de la fonction de cohérence dans l'équation (14).

Références

- [1] Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage* 1998;8:360–9.
- [2] Amjad AM, Halliday DM, Rosenberg JR, Conway BA. An extended difference of coherence test for comparing and combining several independent coherence estimates: theory and application to the study of motor units and physiological tremor. *J Neurosci Methods* 1997;73:69–79.
- [3] Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci* 2002;25:621–5.
- [4] Au Duong MV, Boulanouar K, Audoin B, Treseras S, Ibarrola D, Malikova I, et al. Modulation of effective connectivity inside the working memory network in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2005;24:533–8.
- [5] Aubert A, Costalat R. A model of the coupling between brain electrical activity, metabolism, and hemodynamics: application to the interpretation of functional neuroimaging. *Neuroimage* 2002;17:1162–81.
- [6] Buchel C, Friston KJ. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cereb Cortex* 1997;7:768–78.
- [7] Bullmore ET, Rabe-Hesketh S, Morris RG, Williams SC, Gregory L, Gray JA, et al. Functional magnetic resonance image analysis of a large-scale neurocognitive network. *Neuroimage* 1996;4:16–33.
- [8] Cordes D, Haughton V, Carew JD, Arfanakis K, Maravilla K. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn Reson Imaging* 2002;20:305–17.
- [9] Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH, et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1326–33.
- [10] Curtis CE, Sun FT, Miller LM, D'Esposito M. Coherence between fMRI time-series distinguishes two spatial working memory networks. *Neuroimage* 2005;26:177–83.
- [11] de Marco G, de Bonis M, Vriegnaud P, Henry-Feugeas MC, Peretti I. Changes in effective connectivity during incidental and intentional perception of fearful faces. *Neuroimage* 2006;30:1030–7.
- [12] de Marco G, Peretti I, Troprès I, Franconi J, Henry-Feugeas M. Perfusion cérébrale : IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique. Partie I : Principe et Théorie. *Méd Nucl – Imagerie fonctionnelle et métabolique* 2003 ; 27.
- [13] Dumermuth G, Molinari L. Spectral analysis of the EEG. Some fundamentals revisited and some open problems. *Neuropsychobiology* 1987;17:85–99.
- [14] Farmer SF, Bremner FD, Halliday DM, Rosenberg JR, Stephens JA. The frequency content of common synaptic inputs to motoneurons studied during voluntary isometric contraction in man. *J Physiol* 1993;470:127–55.
- [15] Friston K. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Hum Brain Mapp* 1994;2:56–78.
- [16] Friston KJ. Bayesian estimation of dynamical systems: an application to fMRI. *Neuroimage* 2002;16:513–30.
- [17] Friston KJ. Imaging neuroscience: principles or maps? *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:796–802.
- [18] Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:5–14.
- [19] Gavrilescu M, Stuart GW, Waites A, Jackson G, Svalbe ID, Egan GF. Changes in effective connectivity models in the presence of task-correlated motion: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2004;21:49–63.
- [20] Gerstein GL, Perkel DH. Simultaneously recorded trains of action potentials: analysis and functional interpretation. *Science* 1969;164:828–30.
- [21] Golay X, Kollias S, Stoll G, Meier D, Valanis A, Boesiger P. A new correlation-based fuzzy logic clustering algorithm for fMRI. *Magn Reson Med* 1998;40:249–60.
- [22] Halliday DM, Conway BA, Farmer SF, Shahani U, Russell AJ, Rosenberg JR. Coherence between low-frequency activation of the motor cortex and tremor in patients with essential tremor. *Lancet* 2000;355:1149–53.
- [23] Hamalainen M, Hari R, Ilmoniemi R, Knuutila J, Lounasmaa O. Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and

- application to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 1993;65:413–97.
- [24] Handwerker DA, Ollinger JM, D’Esposito M. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *Neuroimage* 2004;21:1639–51.
- [25] Harrison L, Penny WD, Friston K. Multivariate autoregressive modeling of fMRI time series. *Neuroimage* 2003;19:1477–91.
- [26] Hebb D. *The organization of behavior: A neurophysiological theory*. New York: Wiley; 1949.
- [27] Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci* 2002;3:142–51.
- [28] Hesselmann V, Zaro Weber O, Wedekind C, Krings T, Schulte O, Kugel H, et al. Age related signal decrease in functional magnetic resonance imaging during motor stimulation in humans. *Neurosci Lett* 2001;308:141–4.
- [29] Himberg J, Hyvarinen A, Esposito F. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage* 2004;22:1214–22.
- [30] Horwitz B, Friston KJ, Taylor JG. Neural modeling and functional brain imaging: an overview. *Neural Netw* 2000;13:829–46.
- [31] Li TQ, Haefelin TN, Chan B, Kastrup A, Jonsson T, Glover GH, et al. Assessment of hemodynamic response during focal neural activity in human using bolus tracking, arterial spin labeling and BOLD techniques. *Neuroimage* 2000;12:442–51.
- [32] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412:150–7.
- [33] Lopez L, Sanjuan MA. Relation between structure and size in social networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2002;65:036107.
- [34] Marchini LJ, Ripley BD. A New Statistical Approach to Detecting Significant Activation in Functional MRI. *Neuroimage* 2000;12:366–80.
- [35] McIntosh AR, Gonzalez-Lima F. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum Brain Mapp* 1994;2:2–22.
- [36] McKeown MJ, Sejnowski TJ. Independent component analysis of fMRI data: examining the assumptions. *Hum Brain Mapp* 1998;6:368–72.
- [37] Muller K, Mildner T, Lohmann G, von Cramon DY. Investigating the stimulus-dependent temporal dynamics of the BOLD signal using spectral methods. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:375–82.
- [38] Neumann J, Lohmann G, Zysset S, von Cramon DY. Within-subject variability of BOLD response dynamics. *Neuroimage* 2003;19:784–96.
- [39] Noppeney U, Penny WD. Two approaches to repetition suppression. *Hum Brain Mapp* 2006;27:411–6.
- [40] Norris DG. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:794–807.
- [41] Nunez PL, Silberstein RB. On the relationship of synaptic activity to macroscopic measurements: does co-registration of EEG with fMRI make sense? *Brain Topogr* 2000;13:79–96.
- [42] Ohara S, Mima T, Baba K, Ikeda A, Kunieda T, Matsumoto R, et al. Increased synchronization of cortical oscillatory activities between human supplementary motor and primary sensorimotor areas during voluntary movements. *J Neurosci* 2001;21:9377–86.
- [43] Pollok B, Gross J, Dirks M, Timmermann L, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. *J Physiol* 2004;554:871–8.
- [44] Priestley MB. *Spectral analysis and time series*. London: Academic Press; 1981.
- [45] Richter W, Richter M. The shape of the fMRI BOLD response in children and adults changes systematically with age. *Neuroimage* 2003;20:1122–31.
- [46] Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Brillinger DR, Halliday DM. The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. *Prog Biophys Mol Biol* 1989;53:1–31.
- [47] Rykhlevskaia E, Fabiani M, Gratton G. Lagged covariance structure models for studying functional connectivity in the brain. *Neuroimage* 2006;30:1203–18.
- [48] Shulman RG, Rothman DL, Behar KL, Hyder F. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends Neurosci* 2004;27:489–95.
- [49] Sun FT, Miller LM, D’Esposito M. Measuring interregional functional connectivity using coherence and partial coherence analyses of fMRI data. *Neuroimage* 2004;21:647–58.
- [50] Thatcher RW, Krause PJ, Hrybyk M. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;64:123–43.
- [51] Timmermann L, Gross J, Butz M, Kircheis G, Haussinger D, Schnitzler A. Pathological oscillatory coupling within the human motor system in different tremor syndromes as revealed by magnetoencephalography. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004;2004:26.
- [52] Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:229–39.
- [53] Windischberger C, Langenberger H, Sycha T, Tschernko EM, Fuchsjaeger-Mayerl G, Schmetterer L, et al. On the origin of respiratory artifacts in BOLD-EPI of the human brain. *Magn Reson Imaging* 2002;20:575–82.
- [54] Woolrich MW, Behrens TE, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. Multilevel linear modelling for fMRI group analysis using Bayesian inference. *Neuroimage* 2004;21:1732–47.
- [55] Zaveri HP, Williams WJ, Sackellares JC, Beydoun A, Duckrow RB, Spencer SS. Measuring the coherence of intracranial electroencephalograms. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1717–25.