

Université de Montréal

**CorrélatS neuronaux de la mémoire de travail en
magnétoencéphalographie à l'état de repos**

Par
Victor Oswald

Département de Neurosciences
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
En Sciences Neurologiques

Août 2015

© Victor Oswald, 2015

Résumé

Introduction: L'étude et la caractérisation des oscillations cérébrales au repos en magnétoencéphalographie (MEG) en relation avec les performances cognitives ont été peu étudiées. La mémoire de travail permet la manipulation de l'information sur des éléments qui y sont temporairement stockés. Heister et al. (2013) ont étudié l'association entre la mémoire de travail et les oscillations cérébrales au repos. Leurs résultats mettent en évidence un lien entre la performance dans une tâche de mémoire de travail (n-back) et une activité delta/thêta fronto-pariétale droite. Notre projet utilise la MEG au repos pour valider ces corrélations avec des tests standardisés de mémoire de travail verbale et spatiale, et tester leur spécificité en comparaison avec d'autres capacités cognitives.

Méthodologie: Nous avons enregistré 18 participants volontaires (6 hommes et 12 femmes) en magnétoencéphalographie de repos. Nous avons évalué les capacités de mémoire de travail verbale et spatiale au moyen de l'Indice de Mémoire de Travail de l'Échelle d'Intelligence de Wechsler pour Adultes - quatrième édition (WAIS-IV), et le sous test d'Addition Spatiale de l'Échelle Clinique de Mémoire de Wechsler - quatrième édition. Nous avons aussi calculé les corrélations avec les autres Indices du WAIS-IV pour évaluer la spécificité des patrons de corrélation observés avec la mémoire de travail. Nous avons moyenné la puissance de la décomposition spectrale pour chaque bande de fréquence (delta, 1-4Hz; thêta, 4-8Hz; alpha, 8-13Hz; beta, 13-30Hz; gamma1, 30-59Hz; gamma2, 61-90Hz; gamma3, 90-120Hz; large gamma, 30-120Hz) puis nous avons corrélé cette puissance normalisée par le maximum de chaque bande au niveau des capteurs avec la performance dans un test de mémoire de travail. Nous avons ensuite regroupé les capteurs significatifs en cluster d'intérêt.

Résultats: Nous avons mis en évidence une corrélation positive entre la performance en mémoire de travail et les régions fronto-pariétale droite pour la bande delta ($r^2=0,73$), fronto-temporale médiale droite pour la bande thêta ($r^2=0,63$), et pariéto-centrale pour la bande alpha ($r^2=0,78$). Les résultats suggèrent que les mémoires de travail verbale et spatiale partagent un même réseau fronto-pariétal. Chaque type de mémoire de travail a aussi des corrélations spécifiques dans des régions différentes pour certaines bandes de fréquence. Comparée à d'autres habiletés cognitives, la mémoire de travail est associée à des patrons de corrélations spécifiques avec le MEG au repos et une région pariétale droite qui semble spécialisée dans les basses fréquences à la mémoire de travail.

Conclusions: Les basses fréquences (1-13Hz) et plus précisément delta/thêta (1-8Hz), enregistrées au repos en MEG dans les régions frontales et pariétales, permettent de prédire la performance de mémoire de travail ce qui supporte le rôle d'un réseau fronto-pariétal.

Mots-clés : Mémoire de travail, États de repos, MEG

Abstract

Purpose: There are few studies demonstrating the link between neural oscillations in magnetoencephalography (MEG) at rest and cognitive performance. Working memory is one of the most studied cognitive processes and is the ability to manipulate information on items kept in short-term memory. Heister & al. (2013) showed correlation patterns between brain oscillations at rest in MEG and performance in a working memory task (n-back). These authors showed that delta/theta activity in fronto-parietal areas is related to working memory performance. In this study, we use resting state MEG oscillations to validate these correlations with both of verbal (VWM) and spatial (SWM) working memory, and test their specificity in comparison with other cognitive abilities.

Methods: We recorded resting state MEG and used clinical neuropsychological tests to assess working memory performance in 18 volunteers (6 males and 12 females). The other neuropsychological tests of the WAIS-IV were used as control tests to assess the specificity of the correlation patterns with working memory. We calculated means of Power Spectrum Density for different frequency bands (delta, 1-4Hz; theta, 4-8Hz; alpha, 8-13Hz; beta, 13-30Hz; gamma1, 30-59Hz; gamma2, 61-90Hz; gamma3, 90-120Hz; large gamma, 30-120Hz) and correlated MEG power normalised for the maximum in each frequency band at the sensor level with working memory performance. We then grouped the sensors showing a significant correlation by using a cluster algorithm.

Results: We found positive correlations between both types of working memory performance and clusters in the bilateral posterior and right fronto-temporal regions for the delta band ($r^2 = 0.73$), in the fronto-middle line and right temporal regions for the theta band ($r^2 = 0.63$) as well as in the parietal regions for the alpha band ($r^2 = 0.78$). Verbal working memory and spatial working memory share a common fronto-parietal cluster of sensors but also show specific clusters. These clusters are specific to working memory, as compared to those obtained for other cognitive abilities and right posterior parietal areas, specially in slow frequencies, appear to be specific to working memory process.

Conclusions: Slow frequencies (1-13Hz) but more precisely in delta/theta bands (1-8Hz), recorded at rest with magnetoencephalography, predict working memory performance and support the role of a fronto-parietal network in working memory.

Keywords: Working memory, Resting state, MEG

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures.....	vi
Liste des abréviations.....	i
Remerciements.....	iii
Introduction.....	2
Bases physiologiques de l'EEG.....	2
Activité synaptique du champ local électrique extracellulaire.....	2
Contribution au champ de potentiel électrique extracellulaire.....	3
La Magnétoencéphalographie (MEG).....	4
Oscillation cérébrale.....	5
États de repos en MEG.....	7
Mémoire à court terme.....	8
Mémoire de travail spatiale (MTS) et verbale (MTV).....	9
Objectifs de l'étude.....	10
Hypothèses.....	11
Contributions à l'article.....	12
Article.....	13
TITLE.....	13
Authors.....	13
Affiliations.....	13
Abstract.....	14
Introduction.....	15
Methods and Materials.....	17
Participants:.....	17
Neuropsychological Assessment:.....	17

MEG Data Acquisition:	18
MEG Analysis.....	19
Data pre-processing	19
Spectral power analysis.....	19
Clusters-level statistical analysis	20
Results.....	21
Neuropsychological Assessment	21
Normalized resting-state MEG power	22
Working memory correlation.....	25
Correlations with other WAIS indices.....	27
Discussion.....	30
Conclusion	34
Reference	35
Discussion Générale.....	41
Travail de mémoire.....	41
Corrélat MEG des autres composantes du WAIS-IV.....	43
Corrélations cognitives et l'état de repos en MEG.....	47
Origine des oscillations lentes et avenues de recherches.....	50
Limites	51
Conclusion	53
Bibliographie.....	i

Liste des tableaux

Table 1: Scaled score, mean, standard deviation, minimum and maximum value of neuropsychological assessments for 18 subjects, The WAIS-IV battery include subtest DS and LNS form WMI, subtest CO and SS form PSI, MR and BD form PRI, VO and SI form VCI and all subtests DS, LNS, CO, SS, MR, BD, VO, SI form FSIQ. SA is a simple subtest from the Welcher Memory Scale Test.....	21
Table 2: Mean correlation coefficients for significant clusters of working memory subtests indices across multiple frequency bands. The values shown here are squared Pearson correlation coefficients (coefficient of determination). The metrics used here are the same as those reported in Fig.3 (Digit Span test (DS), Letter Number Sequencing test (LNS), Working Memory Index (WMI), Spatial Addition test (SA), the Common Factor of working memory (COM) and Working Memory Index residual (WMIr)).	23

Liste des figures

- Figure 1:** Power topography across all subjects (n=18) for all frequency bands. Power was normalised by the maximum sensor in each frequency band and then average across all subjects..... 22
- Figure 2:** Cluster sizes for each frequency band for working memory subtests and indices, including Working memory Index (WMI), Letter Number sequencing (LNS), Digit Span (DS), Spatial Addition (SA), Common Factor (COM) and Working Memory Index residual (WMIr). Clusters sizes are determined by the number sensors obtained inside a significant clusters correlation. 23
- Figure 3:** Red clusters show positive correlation between normalised resting MEG power and neuropsychological performance test in working memory. Significant correlation clusters ($p = 0.001$) of all working memory tests, for each frequency band with Digit Span test (DS), Letter Number Sequencing test (LNS), Working Memory Index (WMI), Spatial Addition test (SA), the Common Factor of working memory (COM) and Working Memory Index residual (WMIr). Subtests DS and LNS form WMI, WMI illustrate a verbal working memory, SA illustrates a spatial working memory, Com illustrates the common part of WMI and SA and finally WMIr is a measure of working memory where all correlations with other intelligence indices (PRI then PSI then VCI) were removed. 24
- Figure 4:** Scatter plots with best-fit linear regression lines for normalized resting-state oscillatory power versus standardized working memory test scores (WMI). The data correspond to the results shown in Fig. 3 for all 18 subjects. Each color represents the scatter plots within a given frequency band. The corresponding Pearson correlation coefficients are described in Table 2..... 28
- Figure 5:** Topography of significant correlation clusters ($p \leq 0,001$) for all indexes of WAIS-IV, Working Memory Index (WMI), Perceptual Reasoning Index (PRI), Processing Speed Index (PSI) Verbal Comprehension Index (VCI) and the Full Scale Intellectual Quotient (FSIQ)..... 29
- Figure 6:** Topographie des clusters de corrélations significatifs ($p \leq 0,001$) pour tous les sous-tests et indices du test WAIS-IV. Cubes (BD) et Matrices (MR) forment l'Indice de

Raisonnement Perceptif (PRI). Codes (CO) et Symboles (SS) forment l'Indice de Vitesse de Traitement (PSI) (PSI). Vocabulaire (VO) et Similitudes (SI) forment l'Indice de Compréhension Verbale (VCI). Tous les sous-tests incluant Mémoire des chiffres (DS) et Séquence lettres-chiffres (LNS) contribuent au QI global (FSIQ)..... 46

Figure 7 : Distribution des fréquences présentes dans tous les sous-tests et indices du WAIS-IV ainsi que du test SA et Com..... 48

Liste des abréviations

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate

BOLD : Blood oxygen level dependant

CERNEC: Centre de Recherche en Neuropsychologie Et Cognition

ECG : Électrocardiographie

EOG : Électro oculographie

EEG : Électroencéphalographie

IIEG : Intra électroencéphalographie

IQ: Intellectual quotient

IMT: Indice de mémoire de travail

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MCT : Mémoire à court terme

MEG : Magnétoencéphalographie

MLT : Mémoire à long terme

MT : Mémoire de travail

MTS : Mémoire de travail spatiale

MTV : Mémoire de travail verbale

NMDA: *N*-méthyl-D-aspartate

PCA: Principal component analysis

PSD: Power spectrum density

REM: Rapid eye movement

SD: Standard deviation

SEEG: Stereo electroencephalography

SMR: Sensori motor rhythm

SQUID: Superconducting quantum interference device

SSP : Signal space projectors

WAIS IV: Wechsler Adult Intelligence Scale – 4th edition

À Lila, ma chère et douce enfant.

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur, Philippe Robaey, pour m’avoir permis de monter dans ce train académique de la connaissance. Je le remercie pour sa pédagogie, son encadrement et son partage. Merci à Karim Jerbi pour son encadrement, son professionnalisme ainsi que ses précieux conseils. Merci à Sarah Lippé pour ses conseils et son partage. Merci à Younes Zerouali pour ses conseils, sa présence et sa participation à ce projet.

Je tiens aussi à honorer le soutien inconditionnel de ma conjointe dans ce processus d’étude et à remercier la venue de notre merveilleuse petite fille qui est née pendant cette aventure.

Je remercie finalement toute ma famille, mes amis et collègues pour leur soutien, leur présence et nos partages qui font de ma vie une expérience riche et précieuse.

Les travaux de ce mémoire ont été réalisés avec l’appui d’une bourse de maîtrise provenant d’une subvention des Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC).

Introduction

Bases physiologiques de l'EEG

L'électrophysiologie est l'étude des phénomènes électriques chez les êtres vivants. En neurosciences, cette branche de la physiologie se consacre à l'étude de l'activité électrique des cellules du système nerveux. La technique la plus ancienne et la plus utilisée pour étudier les champs de potentiels électriques est l'électroencéphalographie (EEG), inventée en 1875 par Richard Caton et enregistrée pour la première fois à l'aide d'un amplificateur en 1920 par Hans Berger. Depuis, l'EEG s'est modernisé en termes d'électrode, d'amplificateur, de capacité d'enregistrement et de traitement des données. Utilisé en clinique, plusieurs techniques ont découlé de l'EEG, notamment l'EEG intracrânien (IEEG) ou encore, le stéréo électroencéphalographie (SEEG) qui a le même mode de fonctionnement que l'EEG de scalp mais possède une meilleure fidélité grâce à sa proximité avec le tissu cérébral. Néanmoins, quel que soit le site d'enregistrement, les tracés EEG enregistrés simultanément présentent des caractéristiques d'amplitude et temporelles fondamentalement similaires (Niedermayer et da Silva, 2005).

Activité synaptique du champ local électrique extracellulaire

Le signal mesuré en électrophysiologie est défini par un champ de potentiel électrique. Ce champ de potentiel électrique local extracellulaire est le résultat d'une différence de potentiel électrique entre une région donnée et une référence préalablement déterminée. Il est constitué de la superposition de toutes les activités ioniques membranaires dans une région mesurée, des activités neuronales plus rapides aux activités gliales généralement plus lentes. Cependant, le principal acteur de ce champ électrique local est l'activité synaptique. En effet, l'activité synaptique représente l'activation des neurotransmetteurs activant les récepteurs AMPA et NMDA. Ces derniers créent un courant excitateur qui le produit de l'activité ionique Na^+ et Ca^{2+} extracellulaire autour de la synapse (Riedner, Hulse, Murphy, Ferrarelli, et Tononi, 2011). Pour garder un système électriquement homéostatique, un courant opposé

intracellulaire parcourt le neurone. C'est ce qui crée un dipôle électrique ou N-pole suivant le nombre de synapses en action en même temps (Buzsáki, Anastassiou et Koch, 2012).

Contribution au champ de potentiel électrique extracellulaire

Malgré le très grand nombre de synapses et donc la grande contribution électrique au champ extracellulaire, d'autres phénomènes électriques participent à former le champ de potentiel électrique. Les potentiels d'actions rapides, identifiés comme des pointes ou "spikes" (Koch, 1999), participent au champ électrique extracellulaire en générant le courant le plus fort le long de la membrane du neurone. Ces pointes ont une forte amplitude, sont relativement courts (environ 2 ms) et joueraient un rôle dans les hautes fréquences au-dessus de 100 Hz ce qui nécessite une méthode d'analyse adaptée pour les étudier (Andersen, Bliss et Skrede, 1971). Les pointes Ca^{2+} constituent un autre phénomène qui participe au champ électrique extracellulaire mesuré, mais ces pointes ne sont pas en lien avec l'activité de la synapse. L'activité calcique des dendrites dure entre 10 à 50 ms alors que celle de l'axone dure entre 10 à 100 ms. La différence temporelle est ce qui permet de différencier les deux mécanismes, mais ce phénomène est encore peu connu (Wong, Prince, Basbaum, 1979). Les courants intrinsèques et le phénomène de résonance électrique contribuent aussi au champ électrique extracellulaire. Ces effets électriques ont été observés indépendamment de l'activité synaptique (Llinas, 1988). Par exemple, le voltage ainsi que la fréquence sont des caractéristiques de résonance. En effet, certains neurones résonnent en fréquence thêta basé sur le voltage alors d'autres neurones inhibitoires résonnent davantage sur la fréquence gamma (Freund, et Buzsáki, 1996; Cardin et al., 2010). Un autre événement qui contribue au champ électrique est les périodes réfractaires après l'hyperpolarisation, encore appelées "down states". Ces dernières ont été observées par une oscillation delta des couches corticales 2 et 3 lors du sommeil non REM (Hotson et Prince, 1980). Les jonctions lacunaires peuvent augmenter la synchronie neuronale et contribuent au champ extracellulaire par leurs échanges ioniques (Bennett et Zukin, 2004). Les activités entre neurones et cellules gliales ainsi que l'activité vasculaire contribuent aussi au potentiel de champ électrique cérébral (Poskanzer et Yuste, 2011). Finalement, l'effet "ephaptic" est un phénomène de conduction électrique au sein même du milieu extracellulaire (Chan et Nicholson, 1986). Cette conduction participerait au

phénomène de résonance et serait un moyen de communication parallèle entre les neurones hors synapses. Ce phénomène participe aussi au champ électrique extracellulaire enregistré (Anastassiou, Montgomery, Barahona, Buzsáki, et Koch, 2010). Les variations recueillies par le champ potentiel électrique cérébral est probablement la mesure la plus directe de l'activité des neurones et est considérée comme le "gold standard" pour investiguer la dynamique neuronale. Cependant, il ne faut pas perdre de vue qu'elle est aussi constituée de plusieurs autres sources contribuant au champ de potentiel électrique que l'activité synaptique (Buzsáki, Anastassiou et Koch, 2012; Scanziani et Häusser, 2009).

La Magnétoencéphalographie (MEG)

L'apparition de la MEG est plus tardive que l'EEG, car c'est seulement en 1972, que David Cohen procède à des enregistrements de champs magnétiques cérébraux (Cohen, 1972), donnant ainsi naissance à la magnétoencéphalographie. Ce délai d'apparition est dû à la difficulté d'enregistrer les très faibles champs magnétiques cérébraux, puisque ceux-ci sont de l'ordre de la centaine de femto teslas (10^{-13} T), c'est-à-dire dix milliards de fois plus faibles que le champ magnétique terrestre.

La MEG est donc basée exactement sur le même fonctionnement que l'EEG à la différence qu'elle ne recueille pas des variations de courant électrique sur le scalp mais des variations de champ électromagnétique au pourtour du crâne. La MEG utilise des magnétomètres basés sur l'effet Josephson appelés "Superconducting Quantum Interference Device" (SQUID) qui sont actuellement les instruments les plus sensibles disponibles pour mesurer l'intensité du champ magnétique. Les magnétomètres SQUID mesurent la variation du champ magnétique d'un certain degré de champ arbitraire; ils ne mesurent pas la valeur absolue du champ. Le rôle des magnétomètres est de transformer le flux magnétique en tension électrique et pour ce faire ils doivent être gardés dans de l'hélium liquide à une température de -269 °C. Les systèmes de MEG comptent typiquement entre 100 et 300 capteurs par casque.

Comme les champs magnétiques cérébraux sont extrêmement faibles, toute source de contamination électromagnétique doit être éliminée. Il est donc nécessaire d'adopter des techniques d'atténuation du bruit. Pour cela, les moyens généralement mis en œuvre sont tout

d'abord l'utilisation d'un gradiomètre axial où les deux bobines des capteurs s'enroulent en directions opposées pour annuler l'effet des champs éloignés et garder seulement les champs venant du cortex. Ensuite, le système est installé dans une cabine blindée pour le protéger des bruits ambiants. Le revêtement est fait de métal isolant qui est mis à la terre; cela élimine le bruit électromagnétique des appareils électriques et des autres sources. La présence d'une chambre blindée permet d'atténuer les champs magnétiques extérieurs d'un facteur d'environ 10^3 . Et finalement, l'utilisation de capteurs de référence a pour effet de bloquer des sources de bruits lointains (Garnero et al., 1998; Gosseries et al., 2007).

Les dipôles électriques orientés parallèlement à la surface du crâne sont les seuls capables de donner naissance à un champ magnétique mesurable à l'extérieur du scalp et la MEG est particulièrement sensible à ce type de dipôle. Ces dipôles se retrouvent principalement dans les sillons et scissures corticales, qui constituent environ 2/3 de la surface corticale. Le signal enregistré en MEG est donc le résultat de l'activité simultanée de millions de neurones (Gavaret, Badier & Chauvel, 2008; Garnero, Baillet & Renault, 1998; Gosseries et al., 2007; Vrba & Robinson, 2001).

L'utilisation de la MEG comporte plusieurs avantages. Dans un premier temps, la MEG se caractérise par une excellente résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde. Lorsqu'elle est combinée avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la MEG permet aussi la localisation des sources électriques d'où proviennent les champs magnétiques en utilisant un modèle inverse. La MEG possède également un grand nombre de capteurs et n'est pas sensible aux variations de conductivité et à l'anisotropie, c'est-à-dire que son signal n'est pas altéré par les structures qu'elle traverse à savoir les méninges, le liquide céphalo rachidien et la boîte crânienne (Garnero et al., 1998; Gavaret et al., 2008; Gosseries et al., 2007; Vrba & Robinson, 2001).

Oscillation cérébrale

Le signal collecté correspond à une variation d'énergie contenant une résolution temporelle assez élevée de l'ordre de la milliseconde de sorte qu'il est possible d'en étudier les caractéristiques fréquentielles, notamment en calculant la décomposition spectrale du signal. La méthode la plus classique et la plus utilisée est la transformation de Fourier qui permet

d'étudier la partie oscillatoire du signal, classiquement regroupée en bandes de fréquences. L'oscillation possède deux caractéristiques, une d'amplitude (absolue ou relative) souvent reliée à l'amplitude du signal même et une d'information de phase. Ces paramètres du signal permettent de pouvoir observer comment des groupes de neurones déchargent de façon synchrone ou asynchrone et à différents rythmes. L'amplitude est modulée par la synchronie ou l'asynchronie et reflète de manière indirecte le nombre de neurones impliqués alors que la fréquence dépend du rythme de décharge des différents groupes de neurones (Niedermayer et Da Silva, 2005).

Généralement, les auteurs ont étudié les oscillations par bandes de fréquences. La définition des bandes peut varier d'un auteur à l'autre, mais globalement, nous retrouvons les rythmes suivants. Le rythme delta (0,5Hz-4Hz) est dominant chez les jeunes enfants et caractéristique de certaines phases du sommeil chez l'adulte. Le rythme thêta (4,5Hz-8Hz) est majoritairement présent chez l'adolescent et le jeune adulte. Chez ce dernier, il est souvent impliqué dans les processus de mémorisation. Le rythme alpha (8Hz-12Hz) est le rythme dominant chez l'adulte et le plus ample dans les régions postérieures. Ce rythme qui augmente lors des yeux fermés et caractérise un état mental de détente est le rythme le plus étudié. Le rythme bêta (13Hz-30Hz) est en lien avec des états de concentration ou d'anxiété. Le rythme gamma (30Hz-120Hz), est impliqué dans des étapes d'associations, notamment visuelles. Finalement, les fuseaux ou trains d'ondes comme les fuseaux du sommeil ou le rythme Mu ou SMR (sensory motor rhythm) se retrouvent principalement dans les aires sensorielles et motrices du cortex (Evans et Abarbanel, 1999; Libenson, 2010).

Da Silva (1991) propose que les oscillations cérébrales aient un rôle fonctionnel. Il examine le rôle des différents rythmes à l'intérieur d'un réseau, et il suggère que ces oscillations pourraient contrôler des fonctions et qu'elles pourraient jouer un rôle de rassemblement des neurones en réponse à un stimulus précis. Chaque cycle oscillatoire correspondrait à un cycle temporel dans lequel une information peut être encodée ou transférée dans différentes régions cérébrales. D'après ces paradigmes, il est facile d'imaginer que les différentes fréquences représentent différents types de connexions à différents niveaux d'intégration. Par exemple, les fréquences rapides intègrent de façon locale alors que les oscillations lentes intègrent des informations à plus grande distance (Tong et Thakor, 2009).

États de repos en MEG

L'état de repos est enregistré chez le patient éveillé, autant que possible au repos, détendu. Il se définit surtout comme l'opposé de l'état actif où un sujet fait une tâche en fonction d'instructions qui lui sont données. En EEG, la difficulté à localiser les sources a fait obstacle à l'étude de régions cérébrales spatialement précises. De plus, les problèmes liés à la diffusion du signal ne favorisaient pas l'étude de connectivité sur les sources. La connectivité au niveau des capteurs a cependant été souvent utilisée en employant les informations de synchronie des oscillations cérébrales. L'état de repos a été très étudié et développé en IRM fonctionnel (IRMf). L'IRMf consiste à enregistrer des variations hémodynamiques cérébrales locales en se basant sur l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependant), lié à l'aimantation différente de l'hémoglobine et de la désoxyhémoglobine contenue dans les globules rouges du sang. Cette mesure indirecte peut servir à caractériser l'activité cérébrale. Un grand nombre d'études ont mis en évidence des réseaux fonctionnels, en particulier le réseau par défaut caractéristique de l'état de repos. En effet, lorsqu'un sujet s'engage dans une tâche, on observe une désactivation de ce réseau par défaut. Ces recherches et ces réseaux ont été reproduits de nombreuses fois (Cabral, Kringelbach et Deco, 2014).

En MEG, l'étude de l'état de repos est beaucoup plus récente. La première étude démontrant des corrélats neuronaux de l'état de repos similaires à l'IRMf en utilisant le signal MEG est probablement celle de Nikouline et al. (2001). Il s'agit des premières démonstrations de corrélations entre une puissance de bande de fréquence au repos entre deux hémisphères ayant fait émergé un réseau. Dix années plus tard, Liu et al. (2010) démontrent une cohérence dans les très basses fréquences ($<0,1\text{Hz}$) à travers des régions opposées homologues dans chaque hémisphère. Pasquale et al. (2010) utilisent une méthode de connectivité avec un nœud de référence pour reproduire le réseau pariétal dorsal lié à l'attention et le réseau par défaut bien connue en IRMf. Prenant en compte l'instabilité du signal, il trouve des réseaux observables de façon transitoire. Finalement, la première étude démontrant des réseaux spatialement indépendants et très similaires à ceux démontrés en IRMf est celle de Brookes et al. (2011) qui démontrent 8 réseaux différents, pour la plupart reliés à la bande de fréquence bêta comme la majorité des études précédentes.

Globalement, ces études démontrent que les corrélations à travers les régions cérébrales sont les plus fortes dans les bandes alpha et bêta (8-32Hz). De plus, une affinité particulière a été observée entre les bandes de fréquences et régions cérébrales. Notamment, le lobe temporal médial pour la bande thêta (4-6Hz), les régions pariétales latérales pour la bande alpha-beta (8-23Hz) ainsi que les régions sensorimotrices pour les plus hautes fréquences (32-45Hz). Les résultats de ces études démontrent de forts liens entre les réseaux basés sur les réponses hémodynamiques et les oscillations électromagnétiques cérébrales et mettent de l'avant l'intérêt de la MEG et la richesse de son signal pour étudier les réseaux neuronaux fonctionnels (Cabral, Kringelbach et Deco, 2014).

Mémoire à court terme

Le concept de mémoire à court terme (MCT) est relativement ancien. À la fin des années 1800, William James fait déjà la distinction entre deux types de mémoires. Dans son ouvrage, *Principles of psychology*, paru en 1890, il émet les principes de la mémoire dite « primaire » et de la mémoire « secondaire ». Selon James, la mémoire primaire permet à un individu de retenir peu d'information sur une période de temps limitée. Il définit la mémoire secondaire comme un système renfermant un nombre illimité de connaissances qui nécessitent un effort dans le but d'être rappelées. Dans les années 1960, Atkinson et Schiffrin proposent un des premiers modèles complets de la mémoire. Il s'agit du modèle modal qui divise la mémoire en trois composantes. Le registre sensoriel permet de retenir une grande quantité d'informations pendant un laps de temps extrêmement court. La mémoire à court terme constitue la deuxième composante et contient un petit nombre d'éléments, rappelés pendant quelques secondes. La troisième composante, la mémoire à long terme (MLT), possède une capacité illimitée de stockage et renferme des informations de nature sémantique. La mémoire à court terme est une composante essentielle du modèle modal, car elle permet le transfert de l'information vers la mémoire à long terme (Atkinson & Schiffrin, 1968). La mémoire de travail se définit comme étant un système de mémoire permettant le maintien et la manipulation d'une quantité limitée d'information pendant une courte période de temps (Wager & Smith, 2003).

Mémoire de travail spatiale (MTS) et verbale (MTV)

Alan Baddeley (1968) théorise un modèle spécifique de la mémoire de travail (MT). Il propose l'un des modèles de mémoire de travail les plus utilisés aujourd'hui en psychologie cognitive. Son modèle comporte quatre composantes et distingue l'encodage de l'information visuelle de l'encodage de l'information verbale. La première composante de son modèle est la boucle phonologique et permet de retenir et de manipuler des informations sous forme verbale. La deuxième composante, le calepin visuo-spatial, permet le maintien des informations de type visuelles et spatiales. Initialement décrites en 1968, ces deux composantes ont été complétées en 2000 par une composante tampon épisodique. Cette dernière composante jouerait un rôle d'association entre les stimuli qui permettraient de stocker l'information de façon liée et qui par la suite, s'il y a répétition, permettrait de transposer cet encodage en mémoire à long terme (Baddeley, 1968, 2000, 2003). Le dernier élément du modèle de Baddeley est l'administrateur central, un mécanisme attentionnel de coordination et de contrôle. Celui-ci intègre les informations afin de les mettre en relation avec les connaissances stockées en MLT (Baddeley, 1997, 2000).

Cowan (1988) propose un modèle alternatif du traitement de l'information en s'appuyant sur une représentation globale du déroulement dynamique des transformations de l'information plutôt que sur une représentation structurelle en termes de stockage. Il omet volontairement la description de sous-systèmes spécialisés de stockage car il suppose l'existence d'un système de stockage commun où les éléments sont activés en fonction de leurs propriétés (Cowan, 1988, 1993, 1998). Les techniques de neuro-imagerie ont permis d'apporter beaucoup de nouvelles données et notamment de démontrer des corrélats fonctionnels de la mémoire de travail au cours de tâches de mémoire spatiale et verbale. Des régions et réseaux spécifiques ont été mis en relation avec les modalités visuelles, spatiales, mais aussi le processus langagier, le traitement sériel, la représentation de chiffres et de lettres (Majerus, 2010), ou encore avec le phénomène d'association au cours de la mémoire associative, soit la partie fonctionnelle de la mémoire de travail selon Baddeley (2003). Cependant, le lien entre les différents cadres de théorisation des mémoires de travail et les résultats aux différents paradigmes expérimentaux ne permet pas encore de pouvoir mettre en avant un modèle unique (Majerus, 2010).

Objectifs de l'étude

En MEG, plusieurs études ont étudié la mémoire de travail en lien avec l'activité MEG au cours de tâches. Brookes et al. (2011) démontrent l'implication de plusieurs oscillations cérébrales (thêta/beta) lors d'une tâche de mémoire de travail. D'autres études ont mis en évidence des corrélations entre des mesures de connectivité dans certaines bandes de fréquences et la mémoire de travail (Douw et al., 2011). À notre connaissance, seulement une étude a montré des corrélations entre la puissance des oscillations cérébrales au repos dans les basses fréquences (delta/thêta) et la performance de mémoire de travail (Heister et al., 2013). Cette étude utilise comme indice de mémoire de travail la performance comportementale à une tâche de mémoire de travail de type N-back. L'utilisation d'une seule tâche de mémoire de travail pose la question de la généralisation de leur observation à d'autres mesures de la mémoire de travail. D'autre part, ils n'ont pas comparé l'indice de mémoire de travail avec des mesures d'autres capacités cognitives, et donc il n'est donc pas possible de savoir à quel point leur observation est spécifique à la mémoire de travail.

Le but de notre projet est d'investiguer si cette corrélation avec l'activité delta/thêta est généralisable en utilisant un indice de mémoire de travail d'un test d'intelligence largement utilisé : l'Indice de Mémoire de Travail (IMT) formé par les sous tests Séquences de chiffres et Séquences de Lettres-Chiffres de l'Échelle d'Intelligence de Wechsler pour Adultes - 4^e édition (WAIS, 2008). Comme ces tests sont essentiellement verbaux, nous avons aussi administré un test de mémoire de travail visuo-spatiale (le sous test d'Addition Spatiale de l'Échelle Clinique de Mémoire de Wechsler - quatrième édition : MEM-IV, 2009) dans le but de tester si les patrons de corrélations sont indépendants de la modalité d'encodage. De plus, nous avons utilisé les autres composantes du WAIS-IV afin d'évaluer la spécificité de cette corrélation avec la mémoire de travail par rapport à d'autres capacités cognitives. Les sous tests Similitudes et Vocabulaire de l'échelle d'intelligence de WAIS pour adulte – 4^e édition (WAIS, 2008) permettent d'évaluer la compréhension verbale, les sous tests Matrices et Blocs le raisonnement perceptif, les sous-tests Codes et Repérage de symboles la vitesse de traitement de l'information.

L'évaluation neuropsychologique qui a été administrée aux participants dans le cadre des travaux de ce mémoire était d'une durée de 2h40 à 3h10. Plus tard dans la journée, nous enregistrons deux périodes de 5 minutes de MEG où les sujets devaient regarder un écran gris placé devant eux afin d'enregistrer l'état de repos avec les yeux ouverts.

Hypothèses

Sur la base des données existantes, nous avons fait les hypothèses suivantes :

1. La puissance des oscillations cérébrales au repos dans les basses fréquences (delta/thêta) en MEG sera corrélée avec des indices de mémoire de travail visuospatial et verbal.
2. Les capteurs qui montrent une corrélation avec les deux types de mémoires de travail pourront être regroupés en clusters (spécifiquement dans les régions pariétales et frontales) qui seront les mêmes pour la mémoire de travail verbale et visuospatiale. De plus, certains clusters spécifiques à chaque type de mémoire de travail seront observés.
3. Les capteurs qui montrent une corrélation entre certaines bandes fréquentielles et les autres indices cognitifs du WAIS-IV pourront être regroupés en clusters qui seront différents de ceux obtenus pour la mémoire de travail.

Contributions à l'article

L'article décrit la recherche principale effectuée dans le cadre du cheminement de maîtrise en sciences neurologiques. La conception originale du projet de recherche ainsi que l'idée de combiner la MEG avec des mesures d'évaluations comportementales de type neuropsychologique reviennent à Philippe Robaey et Sarah Lippé. Le développement de la méthodologie d'analyse en MEG et sa faisabilité ont été dirigés par Karim Jerbi alors que Younes Zerouali a développé et codé les outils informatiques pour procéder aux analyses par clusters. Les évaluations neuropsychologiques ont été effectuées par Aubrée Boulet-Craig. Le recrutement, la collecte de données, le pré-traitement et le traitement des données MEG ainsi que les analyses ont été effectués par Victor Oswald. Enfin, Nathalie Bouloute et Pin Hei Lam (technicienne et ingénieur du CERNEC) ont aidé à l'acquisition des données en MEG. La rédaction entière du manuscrit a été effectuée par Victor Oswald avec la révision de Philippe Robaey. Les corrections et commentaires de chaque co-auteur ont été intégrés à la version finale de l'article, en vue d'une soumission au *Journal of Neuroscience*.

Article

TITLE

Spontaneous brain oscillations are correlated with working memory indices on standardized neuropsychological tests: A resting-state MEG study.

Authors

Victor Oswald ^{1,2}, Younes Zerouali ^{3,4}, Aubrée Boulet-Craig ⁵, Maja Krajinovic ¹, Caroline Laverdière⁶, Daniel Sinnett ¹, Pierre Jolicoeur ⁵, Sarah Lippé ^{1,5}, Karim Jerbi ⁵, Philippe Robaey^{1,7,8,9}.

Affiliations

¹*Service hématologie-oncologie, Charles-Bruneau Cancer Center, Sainte-Justine Hospital, Montreal, QC, Canada;*

²*Department of Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Qc, Canada;*

³*Department of Biomedical Engineering, École Polytechnique de Montréal, Montreal, QC, Canada;*

⁴*Department of Neurology, CHU Notre-Dame Research Center, University of Montreal, Montreal Qc, Canada*

⁵*Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, QC, Canada*

⁶*Department of Pediatric, CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, QC, Canada;*

⁷*Department de Psychiatrie, University of Montreal, Montreal, QC, Canada;*

⁸*Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, ON, Canada;*

⁹*Department de Psychiatrie, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada;*

Abstract

Short-term storage and manipulation of information in the human brain are mental processes collectively called working memory (WM). Our understanding of the neuronal mechanisms that underlie WM performance stems from a variety of brain imaging modalities. In particular, electroencephalography (EEG) and magnetoencephalography (MEG) studies have reported prominent task-related modulations of rhythmic brain activity in multiple frequency bands and across various brain areas. Interestingly, a few studies indicate that the properties of neuronal oscillations measured during the resting-state may also directly relate to individual performance on a subsequent verbal WM task or a backward digit span test for instance. Yet to date, it is not clear to which extent such correlations are limited to specific tasks, or whether resting-state brain oscillations are related to general WM abilities including visuo-spatial and verbal WM as indexed for instance by neuropsychological tests. Here, we examined the link between MEG resting-state oscillations and standardized verbal and visuo-spatial WM indices. To this end, we acquired resting-state neuromagnetic data from 18 participants from whom we also evaluated Working Memory Index (WMI) from the established Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) and the Spatial Addition subtest from the Wechsler Memory Scale (WMS-IV). Normalized spectral power values were computed across the sensor array in multiple frequency bands and their correlations with neuropsychological indices across individuals were assessed using Pearson correlation and cluster-level statistics. We found statistically significant positive correlations between scores on both types of working memory performance and ongoing oscillation amplitude in bilateral posterior and right fronto-temporal regions in the delta (1-4 Hz) band ($r=0.73$), in the fronto-middle line and right temporal regions for the theta (4-8 Hz) band ($r=0.63$), as well as in parietal regions for the alpha (8-13 Hz) band ($r=0.78$). Our findings identified spatial patterns of oscillations that are specific to working memory by comparing them to those obtained for other cognitive abilities. Taken together, our data provide the first evidence for a direct relationship between MEG oscillations measured at rest and working memory performance as assessed by standardized neuropsychological tests. Our results advance our understanding of the link between oscillatory dynamics in fronto-parietal networks and working memory, and are discussed in terms of their putative implications for cognitive enhancement and clinical rehabilitation therapies.

Keywords: Working Memory (WM), Magnetoencephalography (MEG), Neuronal oscillations, resting state, Delta, Theta, Alpha, Neuropsychological tests.

Introduction

A hallmark of brain function is the ubiquity of distributed rhythmic patterns, which are prominent during spontaneous activity and dynamically modulated during active perceptual and goal-directed cognitive behavior (Bosman, Lansink, Cyriel & Pennartz, 2014; Freunberger & al, 2001; Llinas, 1988; Steriade, 2006). Studies using magnetoencephalography (MEG) or electroencephalography (EEG) have shown that neural oscillations in multiple frequency bands and across various brain areas are modulated during tasks that involve short-term storage and manipulation of information, i.e. processes collectively referred to as working memory (WM) (Wager & Smith, 2003). In the Sternberg paradigm, for instance, the increase of power in the delta range (1.56 to 3.90 Hz) was greater during the difficult than during the easy condition (Harmony et al., 1996). In the same paradigm, power modulations were also observed in a time window preceding probe presentation. Although these changes occurred predominantly in the delta range, there were also significant effects in the theta, Fernández (2002) show an increases power at 6.24 Hz especially in prefrontal areas, in agreement with Gevins et al., 1997 and Missonnier et al., 2006 during working memory tasks. In visual working memory tasks, the amplitude of theta (7.5-8 Hz) oscillations has been found to increase with the memory load (Jensen & Tesche, 2002) and progressively across trials (Onton et al., 2005). In a 3-back task, a frontal midline theta rhythm also increased in magnitude with increased memory load. Dipole modeling localized this signal to anterior cingulate cortex (Gevins, Smith, McEvoy, & Yu, 1997). A significant increase in frontal midline theta power was also observed during performance of classical N-back tasks (e.g. Brookes et al., 2011). However, other studies reported that, rather than amplitude, other mechanisms such as gating (Raghavachari et al., 2001) or theta-band coherence (Payne & Kounios, 2009) were key to mediating WM processes. Moreover, oscillatory modulations in other frequency bands, notably in the alpha range (9-12 Hz), have also been found to be functionally involved in WM. In a modified Sternberg task, the alpha peak amplitude systematically increased with the number of items held in working memory, especially over posterior and bilateral central brain regions (Jensen, Gelfand, Kounios, & Lisman, 2002). Additionally, alpha oscillations have also been proposed to shield WM maintenance from anticipated distractors (Bonfond & Jensen, 2012). Oscillations in the gamma range (e.g. 60-80 Hz) have also been shown to be

associated with WM processes (Roux et al. 2012). Recent studies also provide evidence for a putative mechanistic role of cross-frequency coupling in WM (Axmacher et al. 2010; Park et al. 2011; Roux & Uhlhaas, 2014; Leszczynski et al. 2015) .

The body of research mentioned above, as well as most EEG and MEG studies in the WM field, have probed the involvement of neuronal oscillations by measuring task-based modulations of oscillatory phenomena during the execution of a WM task. But what about the brain's intrinsic oscillatory brain patterns, i.e. the rhythmic neuronal dynamics which unfold spontaneously in the absence of any active task? Are these resting-state oscillatory phenomena in any way related to an individual's WM abilities? The rationale behind attempts to address this question goes beyond seeking anecdotal additions to the established knowledge gained from task-based WM investigations; If resting-state brain oscillations patterns carry information on cognitive abilities, one could ask whether they are predictive of an individual's general WM abilities measured by indices on established and standardized neuropsychological tests, rather than his specific performance on a single WM task performed in the scanner. Both approaches are of course complementary. Probing the largely underexplored relationship between resting-state brain oscillations and WM performance indices on standardized neuropsychological tests carries the potential to unravel global links between cognitive traits and its underlying intrinsic neuronal fingerprints across individuals.

A handful of studies have sought to correlate resting state oscillatory activity with working memory and have provided highly interesting findings. For instance, frontal EEG alpha peak frequency was found to be a significant predictor of performance on the reverse digit span test (Richard et al., 2004). More recently, using MEG, Heister et al. (2013) showed direct correlations between subject performance on a verbal n-back WM task and slow brain oscillations during rest. Whether and how such findings hold for other measures of working memory (beyond the specific case of verbal WM as assessed by the n-back task) is an open question. Furthermore, in the absence of comparisons with other WM tasks, it is still unclear how task-specific vs. working-memory specific the observed correlations are.

The aim of the current study was to explore whether spatial and spectral patterns of brain oscillations measured at rest are predictive of global standardized indices of WM performance across individuals. In particular, we set out to probe the link between MEG resting-state oscillations and WM index, the Working Memory Index (WMI) from the widely-used Wechsler Adult Intelligence Scale (4th edition). As the subtests that constitute the WMI are essentially verbal, we also administered a test of visuo-spatial working memory (the Spatial Addition subtest from the Wechsler Memory Scale (4th edition) to verify whether any correlation patterns (if any are found) are independent from the encoded material. Finally, we also tested the specificity of observed correlations with regards to the type of cognitive ability by including further cognitive indices from the WAIS-IV (Verbal Comprehension, Perceptual Reasoning, and Processing Speed).

Methods and Materials

Participants:

The data were obtained from 18 healthy subjects (6 males and 12 females, mean= 26.5 yrs, Std= 3.98 yrs) with no reported history of neurological or psychiatric disorders. The project was reviewed and approved by the University of Montreal and the CHU Sainte-Justine Research Ethic Boards. Informed consent was obtained prior to the experiment and financial compensation was given upon completion of the experiment.

Neuropsychological Assessment:

A neuropsychological evaluation was carried out on the same day as the MEG recordings. The battery of neuropsychological tests consisted of subtests from the Wechsler Adult Intelligence Scale – 4th edition (Wechsler, 2008): Similarities (SI), Vocabulary (VO), Matrix Reasoning (MR), Block Design (BD), Coding (CO), Symbol Search (SS), Letter-Number Sequencing (LNS) and Digit Span (DS), as well as the subtest of Spatial Addition (SA) from the Wechsler Memory Scale Test, 4th edition (Wechsler, 2009). Since the participants were all francophone, the French Canadian versions of the tests were used and all the subtests from the neuropsychological evaluation were compiled and transformed to

normative scale scores using Canadian norms (Wechsler D. 1896-1981; Wechsler D., Gendron M. J., Coalson D. 1896-1981). We calculated different indexes: Working Memory (WM) with LNS and DS, Processing Speed Index with CO and SS, Perceptual Reasoning (PR) with MR and BD, Vocabulary Comprehension (VC) with SI and VO and Full Scale IQ Index (FSIQ) with all subtests. We used scaled scores of the different subtests and indices to compute the correlations with MEG data. Scaled scores are obtained by subtracting the mean of the scores obtained by a standardization sample from the individual raw score in the subtest, divided by the standard deviation of scores obtained by the standardization sample. They allow a direct numerical comparison between individuals.

In order to obtain a measure that covers the common variance between verbal and visuo-spatial working memory, we kept the first factor of a principal component analysis performed on the WM and the SA scores. This factor represented 64.35 % of the variance between WM and SA, and strongly correlated ($r=0.802$) with both scores. This metric was referred to as the common factor (COM) between SA and WMI, i.e. a common component between verbal and spatial working memory indices. Finally, we also used the residuals (the differences between the observed value of and the predicted value) of the linear regression between the WMI and the other indices of the WAIS, in a sequential analysis (first PRI, then PSI, then VCI). We refer to the resulting metric as a residual version of WMI (WMIr). The correlations between WMIr and the different WAIS-IV indices were null.

MEG Data Acquisition:

Subjects were comfortably installed with eyes open fixating a back-illuminated screen located 75cm in front of them. Two 5-minute periods were recorded using a CTF-VSM whole head 275-sensor MEG system in a magnetically shielded room (MEG facility, University of Montreal, QC, Canada). Twenty-nine reference channels were used in order to compute a third-order gradiometer noise reduction. MEG data were acquired at 4000Hz. Bipolar EOG (Vertical EOG and Horizontal EOG) was recorded in order to monitor eye blinks and eye movements (saccades). ECG was also recorded to monitor heartbeats. Three head coils fixed at the nasion and the bilateral preauricular points were used for head localization and were monitored at the beginning of each session. Particular care was taken to ensure that head

displacement across sessions remained below 5 mm. The neuropsychological assessments were done in the morning at the Ste-Justine Hospital (Montreal, QC, Canada), as part of a larger project. Later in the afternoon, the participants went to the MEG facility located at the Psychology Department of the University of Montreal for the MEG recordings.

MEG Analysis

Data pre-processing

MEG data pre-processing was performed using the Matlab-based Brainstorm software (Tadel & al. 2011), which is documented and freely available for download online under the GNU general public license (<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm>). The data was first notch filtered at 60Hz, 120Hz and 180Hz and corrected for cardiac, eye blinks and eye movement (saccades) artefacts using the signal-space-projection method (SSP) (Uusitalo and Ilmoniemi, 1997). We visually selected 50 signal epochs centered on each artefact and calculated a PCA projector for each artefact. Eigenvectors explaining at least 10 % of the variance of the artefacts were discarded and the remaining eigenvectors were used to define the SSP. SSP relies on a signal space decomposition procedure where the statistical characteristics of the measured signals are used to determine the two subspaces associated with the MEG brain signals and the unwanted artifacts respectively. Projecting the continuous MEG data onto the signal subspace, effectively removes the components belonging to the artifact subspace.

Spectral power analysis

Resting-state power spectral density (rsPSD) was measured using the modified Welch periodogram technique (1-s sliding window and 50 % time-window overlap). The mean PSD for each frequency band of interest was obtained, for each subject, by averaging the PSD values across all frequency bins of each band. Power estimates were thus computed for all data channels and all participants in the following frequency bands: Delta (1-4Hz), theta (4-8Hz), alpha (8-13Hz), beta (13-30Hz), gamma 1 (30-59Hz), gamma 2 (61-90), gamma 3 (90-120Hz) and broadband gamma (30-120Hz). Next, for each participant, the PSD values were

normalized by dividing the power at each sensor and each band by the maximal value across all sensors in the given frequency band.

Clusters-level statistical analysis

The statistical significance of the correlation results was evaluated using non-parametric cluster-wise correction for multiple testing (Maris & Oostenveld, 2005). To this end, we used the following two-step procedure: First, the Pearson correlation coefficients were computed (between normalized rsPSD and scaled scores from the neuropsychological test) for each MEG sensor, each frequency band and each subject ($n=18$). The correlation was computed using MATLAB's built-in *corrcoef* function, which also returns p-values obtained by transforming the correlation to create a t-statistic with $n-2$ degrees of freedom, where $n=18$ is the number of participants. Setting the threshold for statistical significance to $p<0.05$ provided a spatial mask on the sensors (uncorrected statistics). Next, we identified clusters of spatially contiguous (neighbouring) sensors with significant (uncorrected) correlation coefficients. The correlation coefficients within each cluster were then added up to obtain a cluster mass (cluster mass statistics). Note that for the purpose of clustering, we defined neighbouring MEG sensors to be all sensors that fall within a radius of 35mm (Euclidian distance) from a given sensor. In order to assess the statistical significance of the obtained clusters, we used non-parametric permutation testing: We randomly shuffled the subjects' neuropsychological scores, while keeping the MEG power data across subjects intact. This essentially creates random associations that destroy any putative correlation between the two types of observations. Using 10,000 permutations of the data (and replicating the cluster mass computation described above for each set of permuted data) provides an estimate for the null distribution against which we can then test the significance of the truly observed clusters in the original data. Statistically significant correlation clusters at $p<0.001$ were then defined as those with a cluster mass larger than the value ranked 9 990 values on the null distribution.

Results

Neuropsychological Assessment

Table 1 summarizes the mean, standard deviation and min/max values for the scaled scores on the neuropsychological tests. The participants' IQs were in the average range (109.27 ± 11.35) and all subtest scores fell within normal limits. The participant's scores were normally distributed and no clinically meaningful cognitive deficits were found in any of the participants.

Table 1: Scaled score, mean, standard deviation, minimum and maximum value of neuropsychological assessments for 18 subjects. The WAIS-IV battery include subtest DS and LNS form WMI, subtest CO and SS form PSI, MR and BD form PRI, VO and SI form VCI and all subtests DS, LNS, CO, SS, MR, BD, VO, SI form FSIQ. SA is a simple subtest from the Welcher Memory Scale Test.

Neuropsychological tests N=18	Results scaled score mean (SD) [min-max]
<i>Digit Span subtest (DS)</i>	9,5 (2,20) [5-14]
<i>Letter Number sequencing (LN)</i>	10,22 (3,57) [6-19]
<i>Working Memory Index (WMI)</i>	98,72 (15,26) [76-137]
<i>Coding (CO)</i>	10,55 (3,07) [5-15]
<i>Symbol Search (SS)</i>	12,83 (1,61) [10-17]
<i>Processing Speed Index (PSI)</i>	109,61 (10,31) [88-125]
<i>Matrix Reasoning (MR)</i>	11,55 (2,40) [7-15]
<i>Block Design (BD)</i>	11,61 (2,35) [7-15]
<i>Perceptual Reasoning Index (PRI)</i>	109,72 (12,18) [85-127]
<i>Vocabulary (VO)</i>	12,11 (1,32) [10-14]
<i>Similarities (SI)</i>	11,88 (2,21) [8-15]
<i>Verbal Comprehension Index (VCI)</i>	111,72 (9,46) [94-123]
<i>Full Scaled Intelligence Quotient (FSIQ)</i>	109,27 (11,35) [92-134]
<i>Spatial Addition (SA)</i>	13,5 (1,88) [10-17]

Normalized resting-state MEG power

Figure 1 shows 2-D topographical representations of band-specific spectral power over the MEG sensor array. For each subject, the mean resting-state power at each sensor was normalized by the maximum value over the sensor array. The group-level plots in Fig.1 represent the normalized mean spectral power across all participants (n=18). Note that because the power values in each of these topographies were normalized by the power at the sensor with the highest value, the latter always had the value of 1. The results indicate that the resting-state spectral power peaked over posterior brain regions in all frequency bands. This effect appeared to be particularly dominant in the lower frequencies (<30 Hz) over occipital and parietal channels. In addition to this, a weaker, yet nonetheless interesting peak was observed over temporal and central channels at higher frequencies, in particular in the 30-60 Hz range.

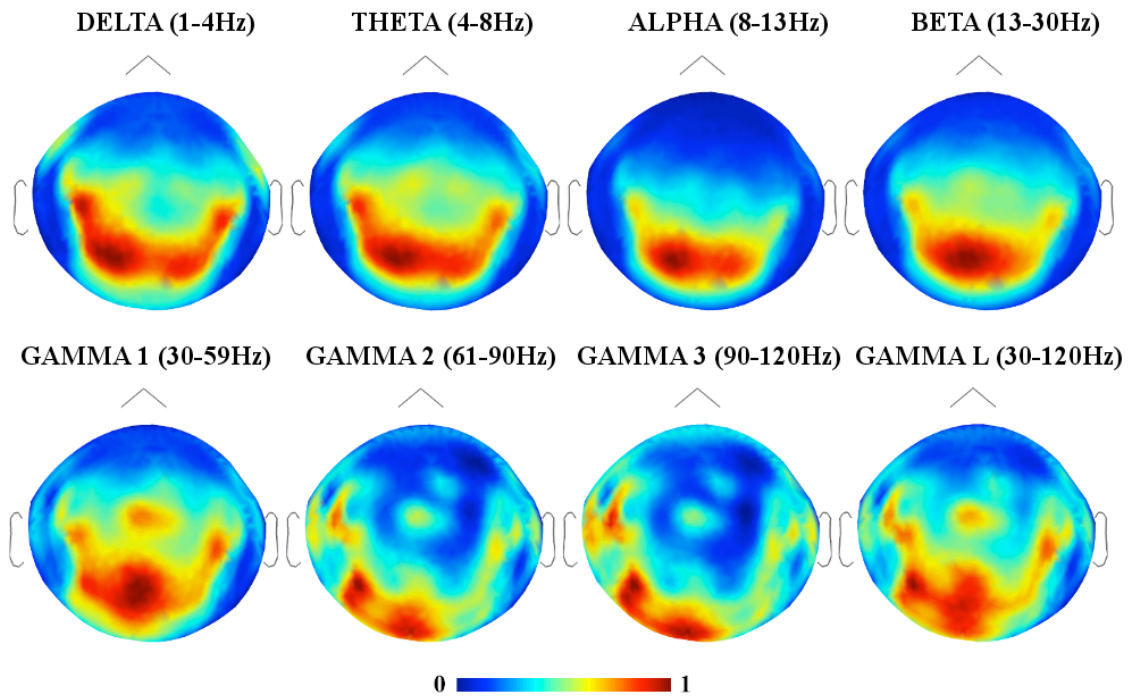


Figure 1: Power topography across all subjects (n=18) for all frequency bands. Power was normalised by the maximum sensor in each frequency band and then average across all subjects

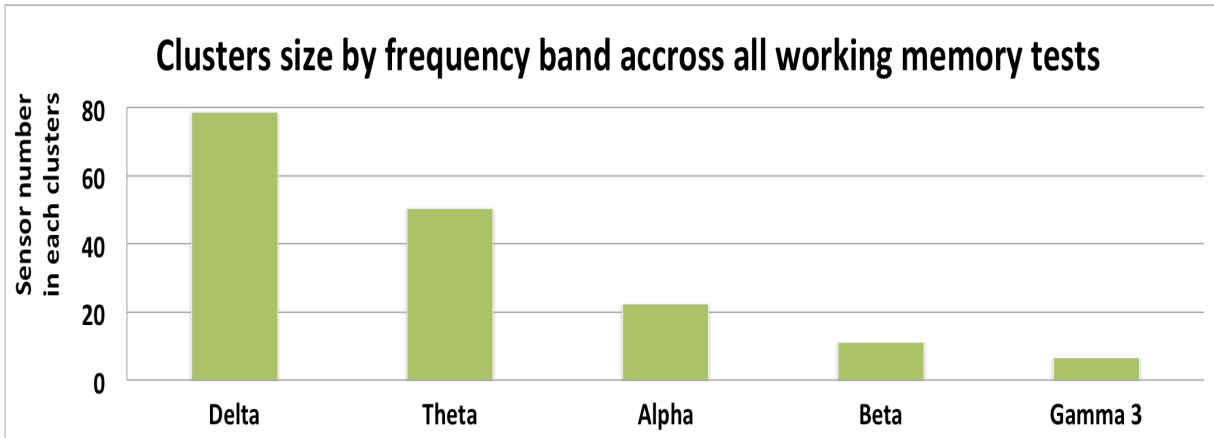


Figure 2: Cluster sizes for each frequency band for working memory subtests and indices, including Working memory Index (WMI), Letter Number sequencing (LNS), Digit Span (DS), Spatial Addition (SA), Common Factor (COM) and Working Memory Index residual (WMIr). Clusters sizes are determined by the number sensors obtained inside a significant clusters correlation.

	Delta (2-4Hz)	Theta (4-8Hz)	Alpha (8-13Hz)	Beta (13-30Hz)	Gamma 3 (90-120Hz)
DS	$r^2 = 0.71$	$r^2 = 0.62$	$r^2 = 0.54$	N.S.	N.S.
LNS	$r^2 = 0.74$	$r^2 = 0.69$	$r^2 = 0.85$	$r^2 = 0.66$	$r^2 = 0.52$
WMI	$r^2 = 0.76$	$r^2 = 0.69$	$r^2 = 0.82$	N.S.	$r^2 = 0.52$
SA	$r^2 = 0.64$	N.S.	N.S.	$r^2 = 0.64$	N.S.
COM	$r^2 = 0.73$	$r^2 = 0.63$	$r^2 = 0.78$	N.S.	N.S.
PWMI	$r^2 = 0.63$	$r^2 = 0.71$	$r^2 = 0.81$	$r^2 = 0.53$	N.S.

Table 2: Mean correlation coefficients for significant clusters of working memory subtests indices across multiple frequency bands. The values shown here are squared Pearson correlation coefficients (coefficient of determination). The metrics used here are the same as those reported in Fig.3 (Digit Span test (DS), Letter Number Sequencing test (LNS), Working Memory Index (WMI), Spatial Addition test (SA), the Common Factor of working memory (COM) and Working Memory Index residual (WMIr)).

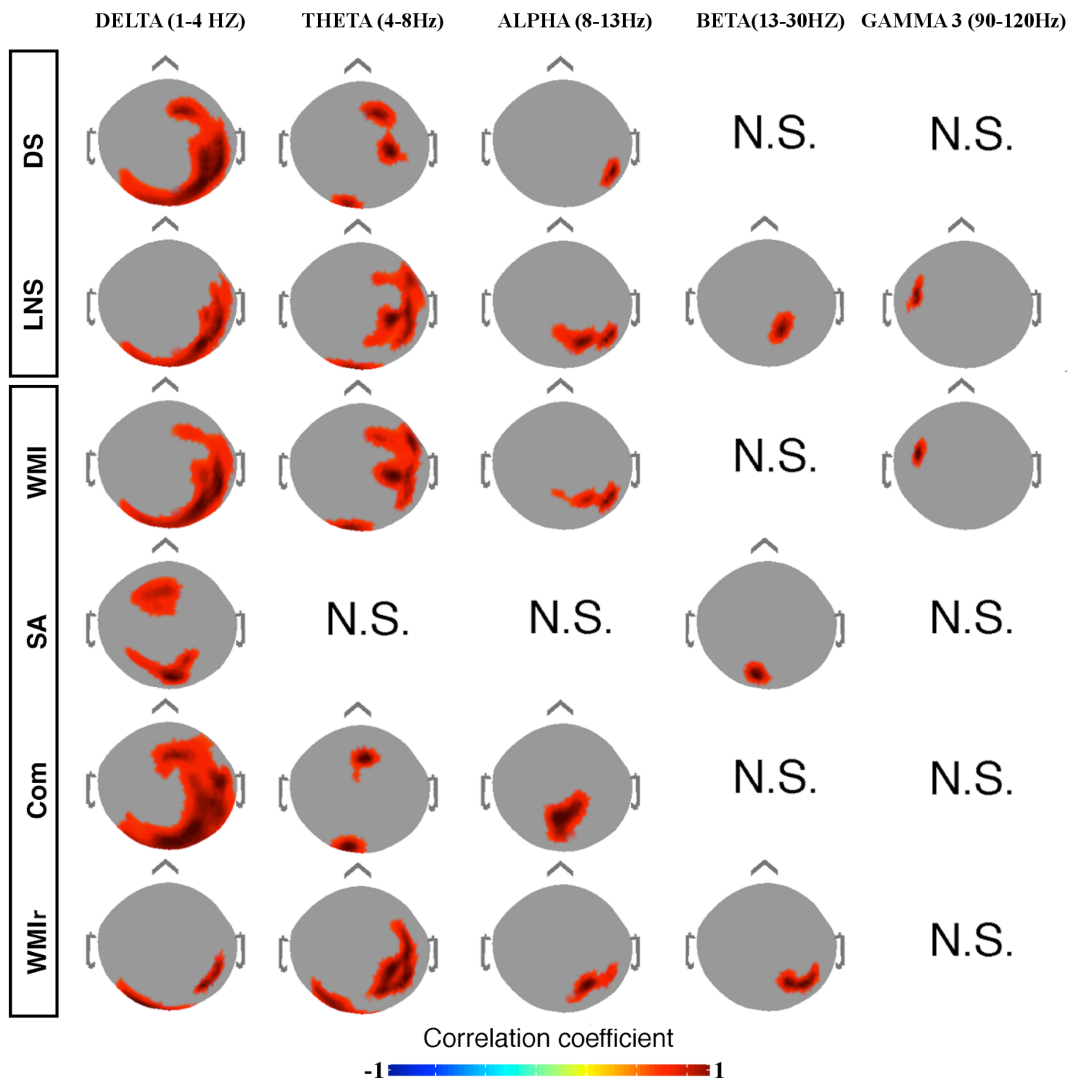


Figure 3: Red clusters show positive correlation between normalised resting MEG power and neuropsychological performance test in working memory. Significant correlation clusters ($p = 0.001$) of all working memory tests, for each frequency band with Digit Span test (DS), Letter Number Sequencing test (LNS), Working Memory Index (WMI), Spatial Addition test (SA), the Common Factor of working memory (COM) and Working Memory Index residual (WMIr). Subtests DS and LNS form WMI, WMI illustrate a verbal working memory, SA illustrates a spatial working memory, Com illustrates the common part of WMI and SA and finally WMIr is a measure of working memory where all correlations with other intelligence indices (PRI then PSI then VCI) were removed.

Working memory correlation

The histogram plot in figure 2 shows the total number of sensors across all statistically significant correlation clusters following the cluster-level permutation testing. The delta and theta bands had the highest numbers, reflecting overall larger significant correlation clusters compared to alpha, beta and gamma bands (pooled across all working memory subtests).

The topographies in figure 3 depict the spatial distribution of the significant correlations clusters ($p < 0.001$, corrected) between resting MEG power and individual scores on multiple working memory subtests. The largest correlation clusters were found in the delta band. The spatial distribution of the correlations over the MEG sensor array for oscillations in the delta range were similar for the Digit Span (DS) and Letter Number Sequencing (LNS) test. In both cases, the significant clusters were lateralized to the right and extended over large portions of the occipito-parietal and temporal regions. Note however that a frontal delta-band cluster was found for DS, but not for LNS. A similar right frontal cluster also was detected in the theta range for DS, but again not for LNS. A large theta cluster was found in the temporal and right parietal regions both for LNS and DS. Next, as far as the alpha correlation topographies are concerned, we found a correlation cluster over right parietal regions in the LNS, and a smaller one for DS. In the higher frequencies, the correlations with LNS test scores revealed a small beta-range right parietal cluster and a left fronto-temporal high gamma (90-120 Hz) cluster. No such clusters were observed with the DS test indices. Neither DS nor LNS scores correlated with resting-state oscillation amplitudes in the intermediate 30-90Hz range. The spatial pattern of significant correlation obtained for the Working Memory Index (WMI) (third row in Fig.3) appears as the merging of the clusters observed for LNS and DS. This nicely reflects the fact that WMI is by construction comprised of the Digit Span subtest and the Letter-Number Sequencing subtest.

The correlation clusters obtained for the Spatial Addition test (SA) showed different spatial patterns with statistical significance achieved only in the delta and beta frequency bands. In the delta band, two clusters were observed over midline sensors (a frontal cluster and an occipito-parietal cluster), while in the beta band, a slightly left-lateralized occipital cluster was found. As for the common factor (COM), a large bilateral posterior and a right frontal-

temporal-occipital cluster were obtained in the delta band. In the theta band we found two (frontal and occipital) midline clusters, while alpha band correlations clustered over a central parieto-occipital region. We further probed the WM-specificity of the correlation clusters using the residuals (WMIr), where we mapped clusters of sensors that were correlated with WM, but uncorrelated with the other WAIS-IV indices (PRI, PSI and VCI). WMIr showed a right posterior parietal cluster in delta, theta, alpha and beta bands and a left occipital correlation cluster in the delta and theta bands. The fact that none of the frontal clusters remained in this WMIr correlation analysis does not imply that they are not involved in WM, rather that they are not exclusively involved in WM, as their activity is correlated to other indices from the WAIS-IV test (PRI, PSI or VCI).

To summarize, cluster localization and frequency for DS and LNS (which collectively make-up WMI) displayed a fair amount of similarity for low frequencies and were largely lateralized to the right hemisphere. By contrast, correlation clusters obtained for SA were predominant over midline sensors. Finally exploring the common factor among verbal and spatial working memory subtest scores revealed a large right-lateralized cluster in the delta band, occipital and frontal clusters in the delta and theta band, and an occipital-parietal midline cluster in the alpha band. It is noteworthy that significant correlations with WMI were found even for high frequency gamma power (90-120 Hz) in a left temporal cluster. This cluster clearly stems from the LNS index (as it is absent for DS) and sufficiently strong that it persists even when running correlations with the full scale intellectual quotient (FSIQ) (discussed below).

Table 2 provides an overview of the significant cluster correlation values for each subtest and each frequency band. Overall, very strong correlation coefficient values were obtained for the alpha (0.5-0.8) and the delta band (0.6-0.7). The higher frequency beta and gamma band showed lower correlation strengths (0.5-0.6). Figure 4 shows the scatter plots for the correlation between MEG resting-state power in all five frequencies and the residual working memory index (WMIr). Only regressions in frequencies with statistically significant cluster-level correlations are shown.

Correlations with other WAIS indices

Figure 5 depicts the correlation clusters ($p < 0.001$) obtained when correlating oscillatory power with the indices of the WAIS-IV. Overall, despite some overlap, the correlation clusters obtained with the working memory index (WMI) differed substantially from those obtained with the other indices. The PSI correlated with a large right occipito-parieto-temporo-frontal cluster in the delta band, and two smaller clusters in the theta band, one in the frontal midline and another over right frontal sensors. PSI correlations also revealed midline clusters in the central area and in the parietal sensors in the alpha band. A right parietal cluster in delta band was found for the PRI and no significant cluster was obtained for the VCI. For the Full Scale IQ, which combined all WAIS subtests, we observed a large right occipito-parieto-temporal delta-band cluster (extending to frontal areas), a centro-parietal alpha-band cluster as well as one fronto-temporal cluster in the gamma 3 band. The full scale IQ (driven by the WMI) showed significant correlations in the high gamma range in a left temporal cluster. As seen in the previous section, this results likely arises from the strong correlation between LNS and high gamma in this cluster.

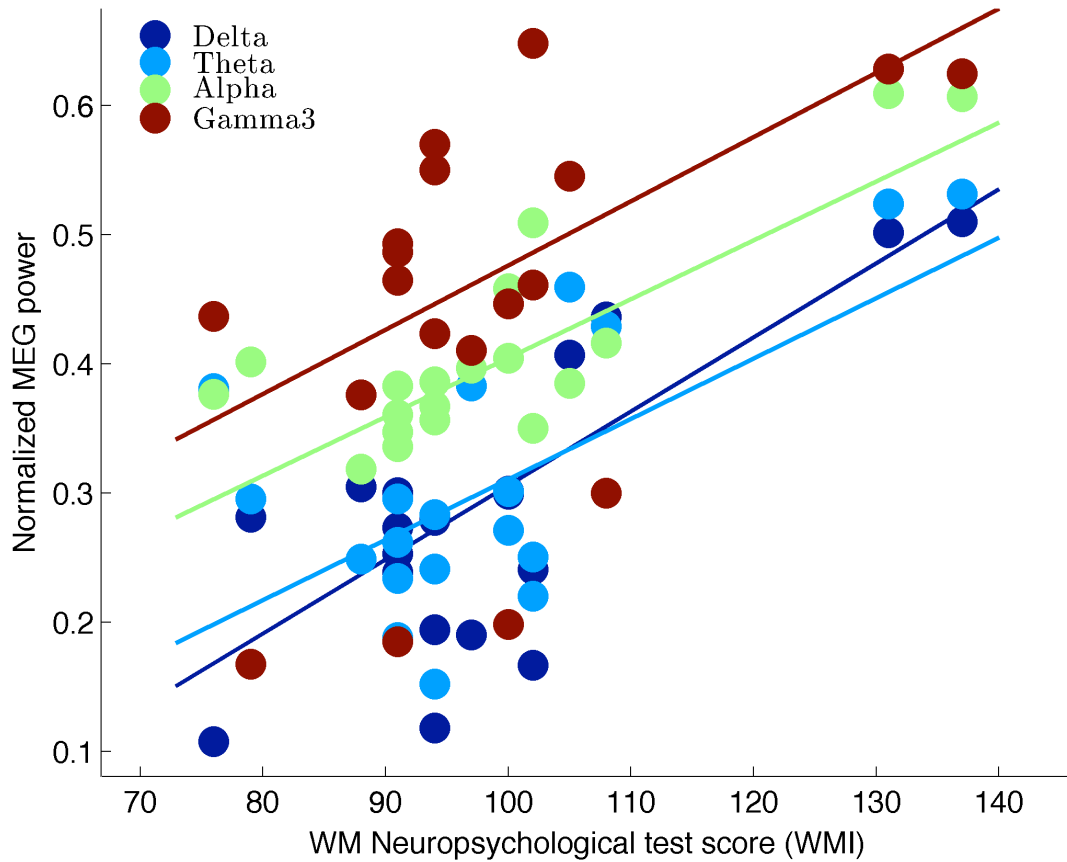


Figure 4: Scatter plots with best-fit linear regression lines for normalized resting-state oscillatory power versus standardized working memory test scores (WMI). The data correspond to the results shown in Fig. 3 for all 18 subjects. Each color represents the scatter plots within a given frequency band. The corresponding Pearson correlation coefficients are described in Table 2.

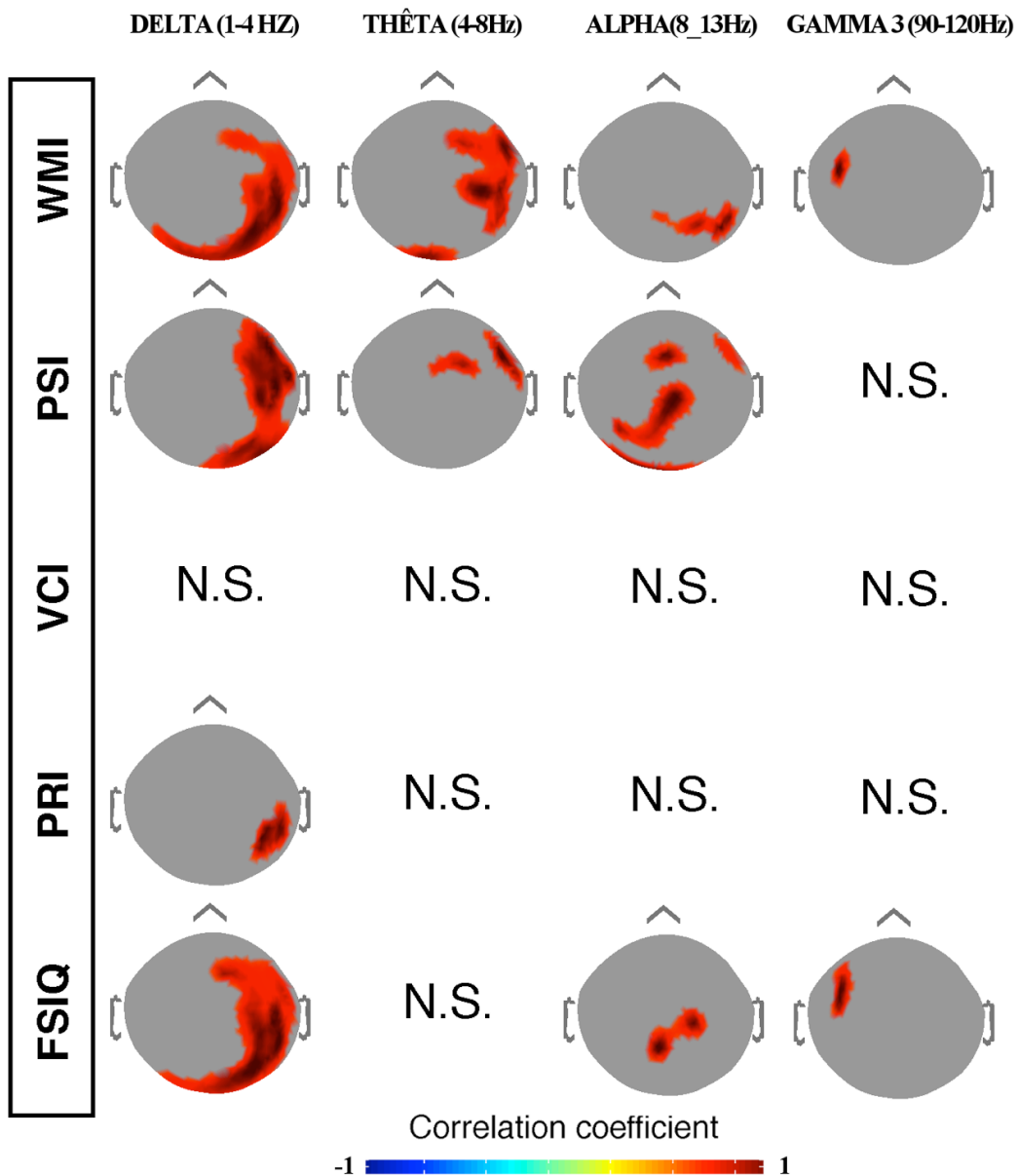


Figure 5: Topography of significant correlation clusters ($p \leq 0,001$) for all indexes of WAIS-IV, Working Memory Index (WMI), Perceptual Reasoning Index (PRI), Processing Speed Index (PSI) Verbal Comprehension Index (VCI) and the Full Scale Intellectual Quotient (FSIQ)

Discussion

Our results provide support for the view that resting state MEG spectral power levels in multiple brain areas are predictive of WM performance. Firstly, we found substantial right frontal and parietal clusters of correlation between low frequency oscillation amplitudes (delta/theta) and verbal working memory, spatial working memory and the common factor. Secondly, we evaluated which of these clusters were specific to working memory by mapping correlation with residuals after controlling for others indices. The clusters specific to working memory were primarily located over right posterior parietal regions and prominent in the slow frequencies, ranging from delta to alpha.

Our results are in keeping with those of Heister et al. (2013) through the association of delta/theta power with working memory. However, they also differ in significant ways. We found that the subjects with the higher working memory scores had increased power in delta/theta band in the right frontal and parietal regions in a resting-state condition with eyes opened. In Heister's study, no correlation with normalised power from eyes open or eyes closed condition survived Bonferroni multiple comparisons. Moreover, they showed that individuals with poorer (not better) 3-back performance had larger increases in right posterior frontal and parietal delta/theta with zECO (eyes closed minus eyes open conditions). As we did not use an eyes closed condition, we were not able to confirm this finding in our data. There are several methodological differences between the two studies that could help clarify the discrepancies. First, we used scaled scores while Heister & al. (2013) used the d prime measure, which is the difference between the z-scores of the true positive rate and false positive rate, within the same subject. 3'back task is a task that requires manipulating numbers in working memory instead our measure involved two subtests which required a digit span test and a letter number sequencing test, these subtests compose the working memory index and are compared to a reference population. Secondly, in Heister et al. (2013), resting-state MEG was acquired immediately before the subject took the test, while in our study the MEG was recorded 2-3 hours after the neuropsychological testing. Thirdly, Heister et al. (2013) normalised power by subtracting the mean and dividing by the standard deviation across all subjects in each band and region (z-score). We normalised power by dividing the power on each sensor by the maximum power across sensors within each subject. Moreover, the

measures of working memory were not the same (n-back task vs. Digit Span, Letter-Number Sequencing and Spatial Addition). Finally, Heister et al. (2013) used a Bonferonni correction with a predefined set of sensors. In contrast, we computed the correlation and computed clusters of sensors with significant correlations, in a data-driven approach, before applying a bootstrap procedure to control for false positive detection. These methodological differences will have to be considered when designing future studies on this topic.

Our results show a large fronto-parietal pattern of correlations between working memory and power in delta and theta bands, as well as posterior parietal correlations for power in the alpha band. Within this pattern, we identified more specific sub-clusters in the right parietal areas in delta, theta, alpha and beta bands. This specific cluster may play a unique role in working memory.

The most prominent pattern found in our results is suggestive of a fronto-parietal network. The fronto-parietal sensors showed strong correlations with both verbal and spatial working memory scores, as illustrated by the correlation with the common working memory factor. This is in line with the well-established body of literature linking fronto-parietal circuits to working-memory using various methods. A fronto-parieto-cerebellar network comprising the left intra-parietal sulcus, bilateral dorsolateral prefrontal cortex, and the bilateral cerebellum was repeatedly demonstrated, showing significant activation of BOLD signal in fMRI during several types of working memory tasks using letter or number stimuli (Chen & Desmond, 2005; Linden & al., 2003; Majerus & al., 2006; Majerus & al., 2007; Majerus & al., 2008; Majerus & al., 2010; Majerus & al., 2012; Majerus, Salmon, & Attout, 2013). Direct transfer function applied on EEG coherence measures also revealed a direct strong connection from the superior frontal sulcus to the intra-parietal sulcus in children performing a visuo-spatial working memory task (Edin, Klingberg, Stodberg, & Tegner, 2007). Using amplitude of low frequency fluctuation as an index of intrinsic resting-state activity, Zou & al. (2013) showed positive correlation between resting-state activity, task-evoked activation in the right superior parietal lobule/precuneus and working memory performance in a 3 back task condition.

The fact that the fronto-parietal pattern was found to be correlated with power in slow frequency (delta and theta bands) is also consistent with and extends a number of previous

findings: First, delta and theta bands are often reported to be involved in long-range communication among cortical areas (He & Raichle, 2009; Barttfeld & al., 2013). Second, delta band has been shown to be involved in working memory tasks. In a recent review, Harmorny (2013) suggested role of delta waves during mental tasks is associated with cortical deafferentation or with the inhibition of the sensory afferences that interfere with internal concentration and modulate the activity of those networks that need to be suppressed to accomplish the task (Fernández et al., 1995; Harmony et al., 1996). Third enhanced delta and theta resting state MEG power in temporal and central regions was positively associated with Trail Making Test performance (A and B) that assesses perceptual speed, working memory and executive functioning (Vlahou, Thurm, Kolassa & Schlee 2014). Overall, these data are coherent with the correlation patterns we found between the theta and delta bands and working memory scores in clusters of sensors organized along an anterior-posterior axis. In addition, it should be noted that slow frequencies (1-13Hz) showed more spatially extended working memory clusters in comparison with high frequencies (14-120Hz) (figure 3).

In addition, we also showed that the alpha band recorded at rest could predict working memory performance within a posterior parietal cluster. Frontal alpha peak frequency was found to be a significant predictor of reverse digit span (Richard & al., 2004). The increase in alpha band activity with working memory could be either the consequence of active inhibition in alpha-producing brain areas in a top-down inhibitory process, or a mechanism in which alpha band oscillations are directly involved in memory maintenance (Jensen, Gelfand, Kounio & Lisman, 2002; Klimesh & al. 1990, 1993, 1999)

The more specific clusters shown in Figure 3 pointed to a right parietal cluster in several frequency bands, but the most prominent cluster was found in the theta band. Early findings related theta and working memory (Klimesch, Doppelmayr, Schwaiger, Auinger, & Winkler, 1999). In fact, several features of working memory were subsequently showed to be link to theta oscillations. Theta activity was related to working memory load in different verbal and spatial tasks (Onton, Delorme, & Makeig, 2005; Sauseng, Griesmayr, Freunberger, & Klimesch, 2010; Gevins & al., 1998; Gevins, Smith, McEvoy, & Yu, 1997). By using the Sternberg task with a well-defined onset and offset for its working memory component, it was also possible to show that the amplitude of theta oscillations increased dramatically at the start

of the trial, continued during the trial, and decreased sharply at the end (Raghavachari & al., 2001). It has been suggested that local brief theta may define time windows optimal for encoding or retrieval of information in WM, while higher frequency oscillations can be coupled with theta activities (Sauseng & al., 2010; Sauseng, Klimesch, Gruber, & Birbaumer, 2008; Sauseng & al., 2009). This mechanism could organize multiple items into sequential WM representations, and integrate sensory bottom-up and top-down representations (Sauseng & al., 2010; Sauseng & al., 2008; Sauseng & al., 2009).

With regard to the localisation of the specific clusters of Figure 3, those correlated with the theta band were located in the midline for the common working memory factor and over the right parietal and temporal areas for WMI. This is consistent with the fact that theta oscillations have been strongly linked with working memory in temporal regions, especially in hippocampus and parahippocampic cortex by scalp EEG (Ilan, Gevins, Coleman, ElSohly, & de Wit, 2005; Ilan, Smith, & Gevins, 2004; Jensen & Tesche, 2002; Klimesch, 1999; Gevins & al., 1998) and by intracranial EEG (Raghavachari & al., 2001). The parietal component may also be critical for the frontal-parietal network supporting verbal working memory. The intra-parietal sulcus supports short-term memory for order information, which is critical for digit span and letter-number sequencing that compose the WMI. It has been showed that the right IPS underlies the processing of order information (Majerus & al., 2010). It is also possible that the left IPS is the critical structure for a verbal task. However, being located in the sulcus, a source modeling would be necessary to identify the sources of the activity recorded on the right MEG sensors. On the other hand, the absence of frontal clusters might be explained by the fact that frontal regions are not specific to working memory but are also involved in other cognitive processes. These correlations were thus either subtracted or nulled in the specific clusters.

It is striking that the clusters found for working memory are very similar to those found for the Full Scale IQ. We interpreted this finding by the fact that working memory is likely to be involved in most subtests of the WAIS, and that when all the scores of the subtests are combined into a global index, only the most consistent correlates survive.

Limitations that can be addressed in future work include the fact that the analyses performed here were all performed at the sensor level; Although the topography of the correlation cluster is suggestive of the involvement of a fronto-parietal network, more definite conclusions will ultimately have to be based on source reconstructions. The number of subject was relatively limited (N=18), and composed of a well-educated sample, which may limit the generalizability of our findings. Moreover, our sample was composed of 6 males and 12 females. Although unlikely, we cannot rule out that this may have biased some of our results, since female subjects have been shown to have higher delta oscillatory activities than male subjects (Güntekin and Başar, 2007; Klados et al., 2009).

Conclusion

Taken together, and to the best of our knowledge, our findings provide the first evidence for a direct relationship between MEG oscillations measured at rest and working memory performance as assessed by standardized neuropsychological tests. Our results advance our understanding of the link between oscillatory dynamics in fronto-parietal networks and working memory and may have promising implications both for cognitive enhancement and clinical rehabilitation therapies.

Reference

- Axmacher N, Henseler MM, Jensen O, Weinreich I, Elger CE, Fell J. (2010). Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Feb 16; 107(7):3228-33. Epub 2010 Jan 26.
- Barttfeld, P., Amoruso, L., Ais, J., Cukier, S., Bavassi, L., Tomio, A. et al. (2013). Organization of brain networks governed by long-range connections index autistic traits in the general population. *J.Neurodev.Disord.*, 5, 16.
- Bonnefond M, Jensen O. (2012). Alpha oscillations serve to protect working memory maintenance against anticipated distracters. *Curr Biol.* 2012 Oct 23;22(20):1969-74. doi: 10.1016/j.cub.2012.08.029.
- Bosman, C.A., Lansink, C.S., Cyriel, Pennartz M.A., (2014). Functions of gamma-band synchronization in cognition: from single circuits to functional diversity across cortical and subcortical systems, *European Journal of Neuroscience*, Vol. 39, pp. 1982–1999
- Brookes, M.J., Woolrich, M., Luckhoo, H., Price, D., Hale, J.R., Stephenson, M.C., Barnes, G.R., Smith, S.M., Morris, P.G., (2011). Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, 16783–16788.
- Brookes, M. J., Wood, J. R., Stevenson, C. M., Zumer, J. M., White, T. P., Liddle, P. F. et al. (2011). Changes in brain network activity during working memory tasks: a magnetoencephalography study. *NeuroImage*, 55, 1804-1815.
- Chen, S. H. & Desmond, J. E. (2005). Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia*, 43, 1227-1237.
- de Pasquale, F., Della Penna, S., Snyder, A.Z., Lewis, C., Mantini, D., Marzetti, L., Belardinelli, P., Ciancetta, L., Pizzella, V., Romani, G.L., Corbetta, M., (2010). Temporal dynamics of spontaneous MEG activity in brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107, 6040–6045.
- del Río D., Cuesta P., Bajo R., García-Pacios J., Higes L.R., del-Pozo F., Maestú F., (2012). Efficiency at rest: Magnetoencephalographic resting-state connectivity and individual differences in verbal working memory. *International Journal of Psychophysiology* 86 (2012) 160–167

- Douw L., Schoonhein M.M., Landi D., van der Meer M.L., Geurts J.J.G. Reijneveld J.C. Klein M., Stam C.J. (2011). Cognition is related to resting-state small-world network topology: an magnetoencephalographic study, *Neuroscience* vol 175, pages 169-177.
- Edin, F., Klingberg, T., Stodberg, T., & Tegner, J. (2007). Fronto-parietal connection asymmetry regulates working memory distractibility. *J Integr. Neurosci.*, 6, 567-596.
- Fernández, T. H., T.; Gersenowies, J.; Silva-Pereyra, J.; Fernández-Bouzas, A.; Galán, L.; et al. (2002). Sources of EEG activity during a verbal working memory task in adults and children. In R. C. N. Reisin, M. R.; Hallet M.; Medina, C. (Ed.), *Advances in Clinical Neurophysiology* (Vol. Supplement to Clinical Neurophysiology, Vol. 54, pp. 269–283). Amsterdam: Elsevier Science.
- Freunberger, R., Werkle-Bergner, M., Griesmayr, B., Lindenberger, U., Klimesch, W. (2011). Brain oscillatory correlates of working memory constraints, *Brain Research* 1375 93–102.
- Gevins, A., Smith, M. E., Leong, H., McEvoy, L., Whitfield, S., Du, R. et al. (1998). Monitoring working memory load during computer-based tasks with EEG pattern recognition methods. *Hum. Factors*, 40, 79-91.
- Gevins, A., Smith, M. E., McEvoy, L., & Yu, D. (1997). High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb. Cortex*, 7, 374-385.
- Güntekin, B., Başar, E., (2015). Review of evoked and event-related delta responses in the human brain, *Int. J. Psychophysiol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.001>
- Harmony, T., Fernández, T., Silva, J., Bernal, J., Díaz-Comas, L., Reyes, A., et al. (1996). EEG delta activity: an indicator of attention to internal processing during the performance of mental tasks. *Int. J. Psychophysiol.* 24, 161–171. doi: 10.1016/s0167-8760(96)00053-0
- Harmony, T., (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Front. Integr. Neurosci.* 7, 83.
- He, B. J. & Raichle, M. E. (2009). The fMRI signal, slow cortical potential and consciousness. *Trends Cogn Sci.*, 13, 302-309.

- Heister D., Diwakar M., Nichols S., Robb A., Angeles A.M., et al. (2013) Resting-State Neuronal Oscillatory Correlates of Working Memory Performance. *PLoS ONE* 8(6): e66820. doi:10.1371/journal.pone.0066820
- Ilan, A. B., Gevins, A., Coleman, M., ElSohly, M. A., & de Wit, H. (2005). Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Psychopharmacology*, 168, 277–356.
- Ilan, A. B., Smith, M. E., & Gevins, A. (2004). Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology*, 176, 214–222.
- Jensen, O., Gelfand, J., Kounios, J., Lisman, J.E., (2002). Oscillations in the alpha band (9-12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cereb. Cortex* 12, 877–882
- Jensen, O., Tesche, C.D., (2002). Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur. J. Neurosci.* 1395–1399.
- Klados, M.A., Frantzidis, C., Vivas, A.B., Papadelis, C., Lithari, C., Pappas, C., Bamidis, P.D., (2009). A framework combining delta event-related oscillations (EROs) and synchronisation effects. *Comput. Intell. Neurosci.* 16 (Article ID 549419).
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Stadler, W., Pollhuber, D., Sauseng, P., Rohm, D., (2001). Episodic retrieval is reflected by a process specific increase in human electroencephalographic theta activity. *Neurosci. Lett.* 302, 49–52.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Yonelinas, A., Kroll, N.E., Lazzara, M., Rohm, D., Gruber, W., (2001). Theta synchronization during episodic retrieval: neural correlates of conscious awareness. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 12, 33–38.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schwaiger, J., Auinger, P., & Winkler, T. (1999). 'Paradoxical' alpha synchronization in a memory task. *Brain Res. Cogn Brain Res.*, 7, 493-501.
- Klimesch, W., Schimke, H., Pfurtscheller, G., (1993). Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topogr.* 5, 241 – 251.
- Klimesch, W., Pfurtscheller, G., Mohl, W., Schimke, H., (1990). Event-related desynchronization, erd-mapping and hemispheric differences for words and numbers. *Int. J. Psychophysiol.* 8, 297–308.

- Leszczyński M, Fell J, Axmacher N Rhythmic Working Memory Activation in the Human Hippocampus. *Cell Rep.* 2015 Nov 10;13(6):1272-82. doi: 10.1016/j.celrep.2015.09.081.
- Linden, D. E., Bittner, R. A., Muckli, L., Waltz, J. A., Kriegeskorte, N., Goebel, R. et al. (2003). Cortical capacity constraints for visual working memory: dissociation of fMRI load effects in a fronto-parietal network. *NeuroImage*, 20, 1518-1530.
- Llinas, RR. (1988). The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, Vol. 242, Issue 4886, pp. 1654-1664 DOI:10.1126/science.3059497
- Majerus, S., Attout, L., D'Argembeau, A., Degueldre, C., Fias, W., Maquet, P. et al. (2012). Attention supports verbal short-term memory via competition between dorsal and ventral attention networks. *Cereb.Cortex*, 22, 1086-1097.
- Majerus, S., Bastin, C., Poncelet, M., Van der Linden, M., Salmon, E., Collette, F. et al. (2007). Short-term memory and the left intraparietal sulcus: focus of attention? Further evidence from a face short-term memory paradigm. *NeuroImage*, 35, 353-367.
- Majerus, S., Belayachi, S., De, S. B., Leclercq, A. L., Martinez, T., Schmidt, C. et al. (2008). Neural networks for short-term memory for order differentiate high and low proficiency bilinguals. *NeuroImage*, 42, 1698-1713.
- Majerus, S., D'Argembeau, A., Martinez, P. T., Belayachi, S., Van der Linden, M., Collette, F. et al. (2010). The commonality of neural networks for verbal and visual short-term memory. *J.Cogn Neurosci.*, 22, 2570-2593.
- Majerus, S., Poncelet, M., Van der Linden, M., Albouy, G., Salmon, E., Sterpenich, V. et al. (2006). The left intraparietal sulcus and verbal short-term memory: focus of attention or serial order? *NeuroImage*, 32, 880-891.
- Majerus, S., Salmon, E., & Attout, L. (2013). The importance of encoding-related neural dynamics in the prediction of inter-individual differences in verbal working memory performance. *PLoS.One.*, 8, e69278.
- Maris E., Oostenveld R. (2007). Nonparametric Statistical testing of EEG- and MEG- data. *Journal of Neuroscience Methods* 164 (2007) 177–190.
- Missonnier, P., Deiber, M. P., Gold, G., Millet, P., Gex-Fabry Pun, M., Fazio-Costa, L., et al. (2006). Frontal theta event-related synchronization: comparison of directed attention

- and working memory load effects. *J. Neural Transm.* 113, 1477–1486. doi: 10.1007/s00702-005-0443-9
- Onton J., Delorme A., Makeig S. (2005) Frontal midline EEG dynamics during working memory *NeuroImage* 27 341 – 356.
- Park H, Kang E, Kang H, Kim JS, Jensen O, Chung CK, Lee DS. (2011). Cross-frequency power correlations reveal the right superior temporal gyrus as a hub region during working memory maintenance. *Brain Connect.*; 1(6):460-72. Epub 2012 Mar 8.
- Payne, L. & Kounios, J. (2009). Coherent oscillatory networks supporting short-term memory retention. *Brain Res.*, 1247, 126-132.
- Raghavachari, S., Kahana, M. J., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Kirschen, M. P., Bourgeois, B., et al. (2001). Gating of human theta oscillations by a working memory task. *Journal of Neuroscience*, 21, 3175–3183
- Richard, C. C., Veltmeyer, M. D., Hamilton, R. J., Simms, E., Paul, R., Hermens, D. et al. (2004). Spontaneous alpha peak frequency predicts working memory performance across the age span. *Int.J.Psychophysiol.*, 53, 1-9.
- Roux F, Uhlhaas PJ. Working memory and neural oscillations: α - γ versus θ - γ codes for distinct WM information? *Trends Cogn Sci.* 2014 Jan; 18(1):16-25.
- Sauseng, P., Griesmayr, B., Freunberger, R., & Klimesch, W. (2010). Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. *Neurosci.Biobehav.Rev.*, 34,1015-1022.
- Sauseng, P., Klimesch, W., Gruber, W. R., & Birbaumer, N. (2008). Cross-frequency phase synchronization: a brain mechanism of memory matching and attention. *NeuroImage*, 40,308-317.
- Sauseng, P., Klimesch, W., Heise, K. F., Gruber, W. R., Holz, E., Karim, A. A. et al. (2009). Brain oscillatory substrates of visual short-term memory capacity. *Curr.Biol.*, 19, 1846-1852.
- Steriade, M., (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems, *Neuroscience* 137,1087–1106
- Vlahou EL, Thurm F, Kolassa IT, Schlee W. Resting-state slow wave power, healthy aging and cognitive performance. *Sci Rep.* 2014 May 29;4:5101.

- Wager T.D., and Smith E.E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis *Cognitive, Affective, & Behavioral, Neuroscience*, 3 (4), 255-274.
- Wechsler D. (1896-1981). Échelle clinique de mémoire de Wechsler : 4ieme édition adapt. française de ECPA. [S.I.] : ECPA; [Minnesota] : NCS PEARSON, c2012.
- Wechsler D., Gendron M. J., Coalson D. (1896-1981). WAIS-IV : canadian manual / David Wechsler; Canadian research director : Marie Josée Gendron. Toronto Pearson, c2008
- Zou Q, Ross TJ, Gu H, Geng X, Zuo XN, Hong LE, Gao JH, Stein EA, Zang YF, Yang Y. Intrinsic resting-state activity predicts working memory brain activation and behavioral performance. *Hum Brain Mapp.* 2013 Dec;34(12):3204-15. doi: 10.1002/hbm.22136.

Discussion Générale

Travail de mémoire

Nos résultats sont consistants avec l'implication des réseaux fronto-pariétaux dans la mémoire de travail. Cependant, les deux types de mémoire de travail (verbale et visuo-spatiale) montrent aussi des différences au niveau des capteurs qui sont probablement liées aux différences de modalités d'encodage et de restitution. Les tests qui contribuent au WMI nécessitent des manipulations sérielles de chiffres et de lettres ainsi que des capacités verbales de restitution. Les clusters de corrélation impliqués sont cohérents avec la littérature. Le traitement de l'information de manière sérielle est un mécanisme essentiel dans les tests d'empan de chiffres ou de lettres, comme dans les tests de mémoire des chiffres et séquence lettres-chiffres. Ce mécanisme de traitement sériel active un circuit spécifique incluant la partie antérieure du sillon intra-pariétal droit (Majerus et al., 2006, 2010). De plus, les régions fronto-temporales latéralisées à gauche sont associées au système langagier. Effectivement, les substrats cérébraux de la boucle phonologique ont été localisés dans la jonction temporo-pariétale gauche pour le stock phonologique et dans le gyrus frontal inférieur pour le processus de récapitulation articulatoire. La jonction temporo-pariétale est activée pour des tâches de jugement phonologique (jugement de rimes) et le gyrus frontal inférieur (aire de Broca). Ils forment tous deux une région fondamentale pour la planification et le contrôle articulatoire de la parole (Martin, Wu, Freedman, Jackson, & Lesch, 2003 ; Paulesu, Firth, & Frackowiak, 1993 ; Salmon et al., 1996). Tous ces éléments sont cohérents avec la localisation pariétale des clusters de corrélation avec l'Index de Mémoire de Travail (WMI).

D'autre part, le test d'Addition Spatiale (SA) demande au sujet d'effectuer mentalement une soustraction des deux images de points placés dans un espace quadrillé en 2 dimensions. Ces capacités nécessitent un encodage et un traitement de l'information visuo-spatiale. Nos résultats démontrent l'implication des régions pariétales connues pour être en lien avec le traitement spatial de l'information visuelle (Jerde et Curtis, 2013). Nous pensons que les différences de clusters entre SA et WMI seraient dues à la différence de modalité d'encodage, à la nature de la manipulation ainsi qu'à la modalité de restitution.

Nous démontrons aussi une activité gamma fronto-temporale gauche. Le gamma est souvent relié à l'attention et caractérisé par l'état de vigilance (Bouyer, Montaron et Rougeul, 1981). L'activité gamma est connue pour son implication dans les processus cognitifs, notamment en relation avec la mémoire de travail. En effet, il a été démontré que l'activité gamma augmente avec le nombre d'éléments à retenir (Meltzer et al., 2007). La synchronisation de l'oscillation gamma entre les neurones pourrait jouer un rôle dans l'intégration des informations sensorielles (Gray, 1994; Singer et Gray, 1995), ce qui nous laisse croire que nos résultats gamma seraient en lien avec les régions langagières et joueraient un rôle important dans les tests verbaux car nous retrouvons ce cluster dans tous les tests utilisant une modalité verbale (DS, LNS, S).

Nous remarquons généralement une latéralisation à droite des régions, mais cet aspect reste sans explication. Lors de tâches, l'hémisphère gauche est généralement plus participatif que l'hémisphère droit. Mais au repos, rien de tel n'a été démontré. Il faut noter que les résultats de Heister et al. (2013) présentent la même latéralisation droite que nos résultats, et dans les mêmes bandes de fréquences (delta/thêta).

Similitudes et différences entre les tests, sous tests et index

Des similitudes dans la bande delta se retrouvent dans les régions pariétale et temporale droites où des clusters sont partagés entre le WMI et PSI et PRI bien qu'ils présentent tous une typologie différente; plus restreinte pour le PRI, plus latéralisée pour le PSI et beaucoup plus vaste pour le WMI ou COM. D'autres similitudes se retrouvent pour la bande thêta en frontal droit. Ce cluster est partagé par CO et son indice respectif (PSI) ainsi que LNS et son indice respectif (WMI). Dans la bande gamma 3, le test LNS et son indice respectif partagent un même cluster fronto-temporal gauche avec le test SI. Tous les autres clusters présentent différentes typologies entre les tests. L'indice global QI semble présenter des clusters similaires à WMI dans les bandes delta et gamma 3 et similaires au PSI dans la bande alpha. Les résultats obtenus aux autres tests démontrent des différences dans la typologie et la fréquence des clusters obtenus comparativement à ceux de la mémoire de travail. Nous observons aussi que généralement, beaucoup moins de clusters ont été obtenus

pour les autres sous-tests et indices. Dans certains cas (VCI, PRI), des clusters qui apparaissent dans les sous-tests ne se retrouvent pas dans l'indice auquel ils contribuent.

Corrélat MEG des autres composantes du WAIS-IV

Nous détaillons nos analyses (figure 7) en présentant une figure supplémentaire montrant les résultats de tous les sous-tests constituant les index du WAIS-IV utilisés dans cette étude et présentés à la figure 5. Nous avons comparé les résultats de la mémoire de travail avec d'autres sous-tests et indices neuropsychologiques qui impliquent la sollicitation d'habilités cognitives distinctes de la mémoire de travail.

L'Index de Vitesse de Traitement (PSI) est composé de 2 sous-tests (Codes et Symboles) et un 3^{ème} facultatif (Barrage). Dans cette étude, nous avons utilisé Codes (CO) et Symboles (SS). Le sous-test SS requiert au sujet d'observer plusieurs symboles et de les retrouver dans une suite de plusieurs autres symboles. Ce test évalue donc la vitesse d'exécution, la mémoire à court terme visuelle, la coordination visuo-motrice ainsi que la discrimination visuelle. Le sous-test CO consiste à retranscrire des symboles correspondant à une association pré-établie. Ce test requiert de la vitesse d'exécution, de la mémoire visuelle à court terme, de la vitesse psychomotrice et de la coordination motrice et visuelle. L'indice regroupant ces deux sous-tests, le PSI, évalue les capacités attentionnelles, de rapidité visuelle, de discrimination visuelle ainsi que l'aspect séquentiel des informations. La performance dans cet indice est conditionnée par des habilités de planification et persévérance, mais est sensible à la motivation, au travail fourni dans un temps limité et à la coordination motrice. PSI est relié à la mémoire de travail. Ainsi, une augmentation de vitesse d'exécution peut diminuer la charge cognitive de mémoire de travail alors qu'au contraire, une diminution de la vitesse d'exécution peut diminuer l'efficacité de la mémoire de travail (Kennedy, Clement, et Curtiss, 2003). Il est généralement bien reconnu que les mesures de performances de PSI incluent une composante de vitesse de traitement centrale ou cognitive de l'information, autant qu'une composante de vitesse périphérique ou motrice (Sternberg, 1969a; 1969b). Une part importante de la variabilité d'indice PSI est reliée à la mémoire de travail comme décrit dans le manuel technique du WAIS-IV. La corrélation entre PSI et les sous-tests du WMI dans un échantillon de référence est 0,47 pour la mémoire des chiffres et 0,41 pour la séquence lettres-

chiffres (Sattler et Ryan, 2009). Au cours du développement, il semble avoir un lien hiérarchique entre PSI et WMI, c'est-à-dire qu'une augmentation en vitesse d'exécution par rapport à l'âge améliore la performance de la mémoire de travail et l'intelligence (Fry et Hale, 2000).

Nos résultats relatifs au PSI démontrent des clusters dans la région centrale ainsi que dans la bande alpha; ces régions pourraient être associées aux régions motrices. En effet, il existe un rythme appelé Mu ou "Sensori Motor Rythm" (SMR) entre 10 et 12Hz dans le cortex sensori-moteur. Il a été démontré que la phase Mu se synchronise dans le cortex sensori-moteur et pré-moteur face à un stimulus visuel et ce, principalement lorsque ce stimulus code pour une séquence motrice (Anderson et Ding, 2011; Sabate et al., 2012). Les mécanismes concernant le rôle de l'oscillation Mu dans cette région restent en débat, malgré le fait que les hypothèses tendent vers un rôle similaire à l'alpha dans le cortex pariétal, soit un rôle d'inhibition relative permettant aux séquences motrices dans la bande bêta de se réaliser sans interférence (Sabate et al., 2012). Dans ce sens, nos résultats pourraient suggérer un lien entre ces clusters et les fonctions motrices d'autant que cette typologie de clusters dans l'alpha ne se retrouve pas dans d'autres tests que PSI. Finalement, les clusters de WMI et PSI dans la bande delta sont qualitativement très similaires. Leur différence (WMI-PSI) confirme leur similarité car seulement le cluster pariétal survit à la soustraction, cluster que l'on retrouve spécifique à WMI quand on utilise les résidus (WMI_Wais).

L'Indice de Raisonnement Perceptif (PRI) est quant à lui, constitué de 3 sous-tests et 2 sous-tests facultatifs. Dans cette étude, nous avons utilisé les sous-tests Cubes (BD) et Matrices (MR), mais n'avons pas administré le sous-test Identification de concepts, ni le sous-test Complément d'images qui sont facultatifs. De ce fait, notre indice de raisonnement perceptif est incomplet, bien que valide. Le sous-test BD consiste à manipuler des blocks colorés dans le but de reproduire une figure par agencement. Ce test utilise la perception spatiale, les processus d'abstraction visuelle ainsi que la résolution de problème. Le sous-test MR demande au participant de compléter une séquence d'images parmi plusieurs possibilités d'images. La sémantique entre les images fait appel à une logique visuo-spatiale ainsi, ce test implique une résolution de problème non-verbale, un raisonnement induit et un raisonnement spatial. Cet indice constitue une bonne mesure pour évaluer les capacités de raisonnement

visuo-spatiales du sujet. Nos résultats de clusters démontrent une région pariétale droite, souvent impliquée dans les aptitudes visuo-spatiales tel que décrit plus haut, en lien avec ce test (Castro, 2011).

L'Indice de Compréhension Verbale (VCI) est composé de 3 sous-tests : Similitudes, Vocabulaire, Compréhension et de 2 sous-tests facultatifs : Information et Raisonnement Verbal. Dans le cadre de cette étude, nous avons utilisé les sous-tests Vocabulaire (VO) et Similitudes (SI) seulement. SI se rapporte à l'intelligence cristallisée et permet d'évaluer la capacité de catégorisation et le raisonnement verbal de l'individu. VO est composé d'environ 30 items pour lesquels il s'agit de définir les mots présentés. Il s'agit aussi d'une épreuve concernant l'intelligence cristallisée, liée au facteur g (facteur général de l'efficacité intellectuelle) et nécessite des facultés d'expression verbale, fortement corrélées au QI. Ce test témoigne de la facilité à apprendre. Il est également sensible aux troubles de la mémoire de travail et au milieu socio-éducatif. Globalement, VCI reflète la performance verbale du sujet indépendamment des capacités d'attention, de concentration et de la vitesse de réalisation des tâches (Castro, 2011). Nos résultats démontrent des clusters dans seulement un des sous-test (SI) pour les bandes gamma. Nous pensons qu'il s'agit d'une conséquence due au construit même du test qui évalue beaucoup d'habiletés différentes et donc serait soumis à une grande variabilité de processus mis en œuvre. Plus le sous-test et l'indice sont spécifiques et évaluent un nombre réduit d'habiletés, plus nous obtenons des clusters significatifs. Pour qu'un sous-test puisse être corrélé avec un cluster de puissance d'ondes EEG, il semble qu'il ne doit pas comprendre trop de processus cognitifs différents car chaque composante devient trop faible pour être détectée. De la même manière, les sous-tests qui constituent un indice doivent être homogènes pour que les processus cognitifs qui les caractérisent puissent avoir un corrélat MEG. Mais si un des indices a des corrélats particulièrement forts, il peut survivre dans un indice de niveau supérieur. C'est sans doute ce qui explique que l'indice de QI global a des clusters dans les bandes de fréquences thêta et delta qui ressemblent beaucoup à celui de l'Indice de Mémoire de Travail.

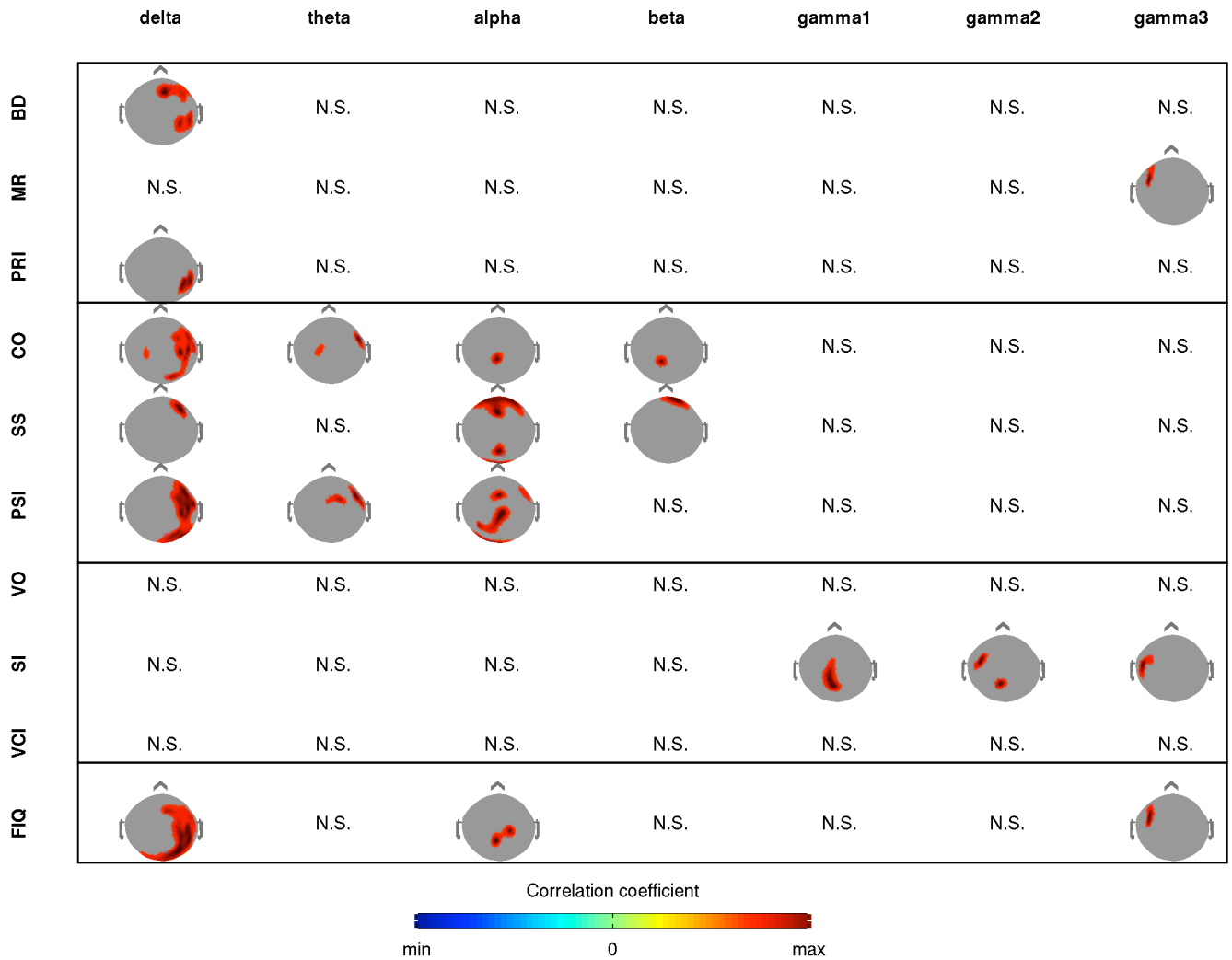


Figure 6: Topographie des clusters de corrélations significatifs ($p \leq 0,001$) pour tous les sous-tests et indices du test WAIS-IV. Cubes (BD) et Matrices (MR) forment l'Indice de Raisonnement Perceptif (PRI). Codes (CO) et Symboles (SS) forment l'Indice de Vitesse de Traitement (PSI) (PSI). Vocabulaire (VO) et Similitudes (SI) forment l'Indice de Compréhension Verbale (VCI). Tous les sous-tests incluant Mémoire des chiffres (DS) et Séquence lettres-chiffres (LNS) contribuent au QI global (FSIQ).

Corrélations cognitives et l'état de repos en MEG

Nous observons que la typologie des clusters dans les basses fréquences est plus conséquente et surtout disposée en longueur, notamment sur un axe antéro-postérieur contrairement aux clusters des hautes fréquences qui sont de plus petite taille et beaucoup plus localisés (figure 2). Cette observation correspond aux hypothèses reliées à la physiologie de ces oscillations. Les hautes fréquences sont impliquées dans les échanges entre neurones à courte distance alors que les ondes lentes, particulièrement celles liées aux modes de communications, sont impliquées dans les échanges à longue distance. Ces mécanismes rendent compte de faits bien établis dans la littérature. En effet, les couches corticales impliquées dans les basses fréquences utilisent des couches profondes pour des communications cortico-corticales et cortico-thalamiques, alors que les hautes fréquences utilisent des couches corticales plus superficielles qui permettent de traiter l'information dans des aires spécialisées par exemple, le gamma dans les régions visuelles ou auditives (Gray, 1994). Von Stein et al. (2000) démontrent que des interactions entre les régions le long de la voie visuelle rendent compte de processus hiérarchiques différents suivant les fréquences impliquées. Les interactions dans la bande gamma (20-100Hz) sont localisées et impliquent des connexions monosynaptiques, alors qu'une interaction entre des aires à plus grande distance a été démontrée dans la fréquence 4-12Hz. Dans cette optique, Florin et Baillet (2015) démontrent que la phase des oscillations delta (2-4Hz), thêta (4-8Hz) et alpha (8-12Hz) sont la structure qui permettent premièrement d'organiser l'activité gamma (40-120Hz) et deuxièmement, en couplant la puissance du gamma avec la phase de delta/thêta/alpha, d'établir des réseaux fonctionnels électrophysiologiques similaires à ceux trouvés en fMRI. Les oscillations lentes ont donc un grand rôle dans la connectivité cérébrale et une implication importante dans les réseaux anatomo-fonctionnels. La typologie de nos clusters dans les ondes lentes delta et thêta vont dans ce sens et semble relier plusieurs régions cérébrales.

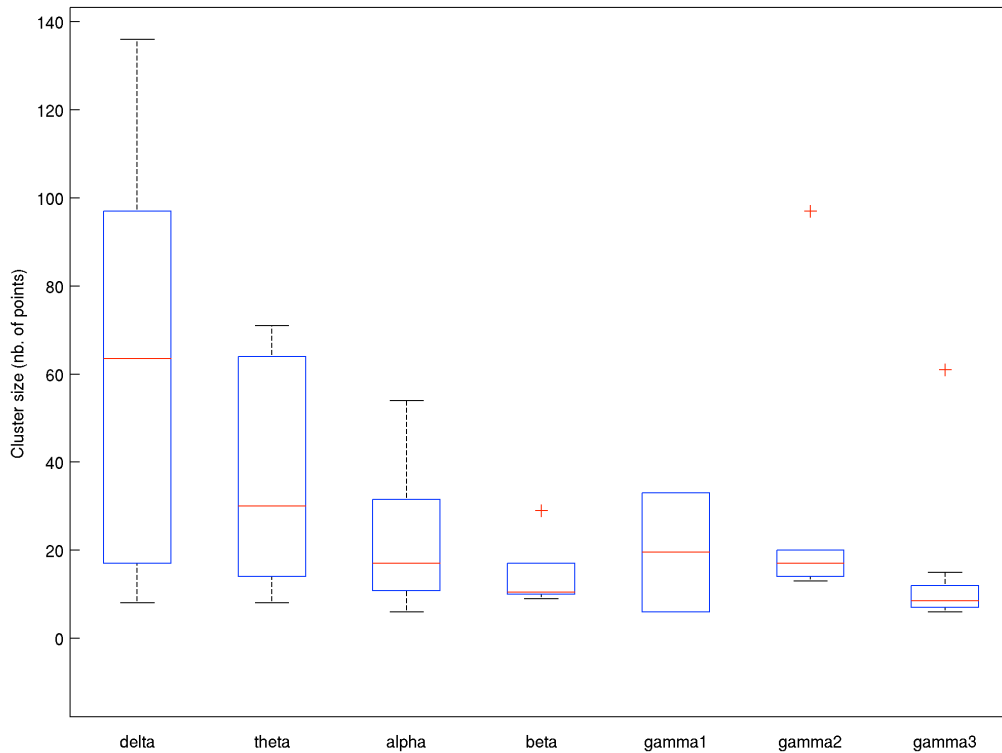


Figure 7 : Distribution des fréquences présentes dans tous les sous-tests et indices du WAIS-IV ainsi que du test SA et Com

D'autre part, nous démontrons dans l'article avec la figure 4 que les fréquences les plus impliquées dans la mémoire de travail sont les bandes delta et thêta. Nous présentons ici (figure 8) la même figure à la différence que celle-ci contient tous les sous-tests et indices évalués dans cette étude (SA, Com, DS, LNS, WMI, CO, SS, PSI, MR, BD, PRI, VO, SI, VCI, FIQ). Les résultats démontrent que le nombre de capteurs qui constituent les clusters qui sont corrélés avec tous les tests cognitifs de cette étude sont plus élevés pour les ondes lentes, notamment les fréquences delta et thêta, et diminuent ensuite progressivement quand on examine des fréquences de plus en plus rapides. Ce résultat suggère que les fréquences delta et thêta au repos, indépendamment de la topographie des clusters, seraient de bons prédicteurs des tests cognitifs en général. Ces résultats seraient cohérents avec les recherches qui

démontrent l'implication des oscillations thêta et delta avec les processus cognitifs lors de paradigmes expérimentaux impliquant une tâche.

Le rythme thêta a principalement été étudié dans le cadre cognitif de la mémoire de travail. Celui-ci est impliqué dans les régions frontales durant les phases de rétention (Jensen et Tesche, 2002; Onton et al., 2005). La synchronisation du thêta augmente lors des phases d'encodage et de restitution lors d'une tâche de mémoire de travail (Klimesch et al., 2001). Brookes et al (2011) démontrent, à l'aide de deux tâches différentes de mémoire de travail (tâche de type N-back et tâche Sternberg), que la puissance de l'oscillation thêta augmente significativement dans le cortex préfrontal et diminue dans les régions occipitales pendant les deux types de tâches. De plus, les variations de puissance sont relatives à la charge cognitive utilisée.

Dans une revue consacrée aux liens entre l'oscillation delta et différents processus cognitifs (Harmony, 2013), on nous rappelle que le delta est présent dans les tâches de mémoire de travail, notamment en frontal (Harmony et al., 1996), que le delta est impliqué dans le processus de mémorisation sémantique (Fernández et al., 2012), dans le processus d'inhibition motrice (Harmony et al., 2009), ainsi que lors de la méditation (Faber et al., 2008). Une revue récente (Güntekin et Başar, 2015) rassemble un grand nombre d'études démontrant une relation entre l'augmentation de l'oscillation delta et la demande cognitive associée. Le rôle de l'oscillation delta dans les processus cognitifs est renforcé par les études qui démontrent que sa diminution dans plusieurs neuropathologies présentant des désordres cognitifs comme le trouble cognitif léger (MCI), la maladie d'Alzheimer, le trouble bipolaire, la schizophrénie et l'alcoolisme (Güntekin et Başar, 2015), au point que ces auteurs proposent que l'oscillation delta serait un bon candidat comme marqueur électrophysiologique des dysfonctions cognitives. Nos résultats s'inscrivent dans cette ligne de pensée et démontrent l'implication des oscillations delta et thêta dans la mémoire de travail, mais de façon générale dans tous les tests cognitifs utilisés dans cette étude ainsi que le quotient intellectuel global.

Origine des oscillations lentes et avenues de recherches

Parmi nos résultats, une information manquante est la localisation de sources au niveau cortical et possiblement au niveau sous-cortical. Nos perspectives de recherches ont pour but, à l'aide des localisations de sources et des données fMRI, d'essayer de localiser les sources corticales superficielles et sous-corticales de ces oscillations. Plusieurs recherches se sont déjà intéressées à l'origine cérébrale du thêta et du delta.

L'activité thêta a notamment été retrouvée dans l'hippocampe et le cortex parahippocampique, mais aussi dans les régions frontales médianes et le long de la ligne médiane jusqu'aux régions centrales. L'origine de cette oscillation proviendrait du cortex cingulaire (Onton, Delorme et Makeig, 2005). Dans plusieurs études, cette activité thêta reliée au système limbique, aussi appelée "limbic theta oscillation" (Buzaki, 2002) a un lien dans les processus de reconnaissance et de régulation émotionnelle (Nishitani 2003, Moita et al., 2003). Le lien entre le système limbique et les processus cognitifs serait une avenue importante à investiguer car si un même substrat neurologique soutient plusieurs fonctions, il serait alors cohérent de considérer l'état émotionnel du sujet dans le cadre d'une performance de tâche de mémoire de travail.

Pour l'oscillation delta, le cortex antéro-médial frontal aurait un rôle important dans la production de cette oscillation (Alper et al., 1995, 1998 ; Michel et al., 1992, 1993). Les générateurs delta seraient "the common brainstem system" (Lambertz et Langhorst, 1998), avec le noyau accumbens (Leung et Yim, 1993), le pallidum ventral (Lavin, Grace, 1996), ainsi que les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (Grace, 1995). Ces générateurs delta seraient en lien avec la voie dopaminergique et auraient un rôle important dans le comportement motivationnel. Knyazev (2007, 2012) rassemble aussi plusieurs évidences démontrant un lien entre les circuits de récompense et la bande delta (1-4Hz). Knyazev (2007, 2012) soutient l'idée que les implications cognitives ne seraient expliquées que par l'intérêt motivationnel ou par un rôle attentionnel de détection basé sur la pertinence des stimuli, ceux-ci se résument à être en lien avec le circuit de récompense. Étant donné que les sujets enregistrés pour ce mémoire ne sont pas impliqués dans une tâche, nos résultats démontrent que sans intérêt motivationnel, la puissance du delta corrèle pour plusieurs

processus cognitifs dont la mémoire de travail et le facteur global d'intelligence. Ceci nous pousse à spéculer que si le delta reflète le fonctionnement du réseau dopaminergique, celui-ci pourrait aussi prédire les performances cognitives sans biais motivationnel. Ces hypothèses pourraient mettre en lien les problèmes d'inhibitions dans les comportements de dépendance et les processus inhibitoires thalamo-corticaux décrits par Harmony (2013) dans la cognition et reflété par les oscillations delta. Dans le même ordre d'idée que pour l'oscillation thêta, la compréhension des mécanismes entre la voie dopaminergique et le delta pourrait grandement aider la compréhension des phénomènes cognitifs et même orienter vers de nouvelles avenues thérapeutiques quant au trouble cognitif.

Limites

Tout d'abord, les limites de l'étude au niveau méthodologique reposent sur le nombre de sujets. Bien que 18 sujets représentent un nombre acceptable de participants, un plus grand nombre de participants permettrait d'observer si cette analyse de corrélation commune entre la puissance normalisée et les performances neuropsychologiques demeure stable topographiquement et aussi forte dans la valeur de corrélation. D'autre part, une grande limite de l'étude est le fait que nos analyses restent au niveau des capteurs. Cette proximité avec le signal mais sa distance par rapport aux sources nous restreint beaucoup quant aux conclusions spatiales de nos clusters et nous oblige à rester approximatif quant aux régions cérébrales impliquées. Enfin, nos analyses se sont intéressées à la partie oscillatoire du spectre fréquentiel et nos corrélations démontrent un effet de groupe. Mais nous n'avons pas expliqué les écarts individuels entre les valeurs observées et les valeurs prédites. Cette variabilité individuelle qui pourrait être une source d'information importante dans la compréhension des processus cognitifs et des stratégies relatives employées par chaque individu.

Notre recherche s'inscrit dans le champ de recherche visant à comprendre le rôle et la fonction des oscillations cérébrales dans les processus cognitifs. Notre étude apporte une compréhension des oscillations cérébrales à l'état de repos qui pourrait contribuer à la psychiatrie et la neuropsychologie si ces spécialistes décident un jour d'inclure à leur diagnostic des mesures de la physiologie cérébrale, en plus des données comportementales. La mesure des oscillations cérébrales à l'état de repos en EEG ou MEG serait dans ce cas

probablement le premier candidat, le plus facile à intégrer en milieu clinique. D'autre part, nous pensons que la littérature abondante dans ce champ pourrait déjà profiter de guide pour les intervenants en psychothérapie, psychopharmacologie ainsi qu'aux différents diagnostics en psychiatrie.

Conclusion

Notre projet adresse la question des oscillations cérébrales à l'état de repos et son lien avec les performances cognitives. Nos résultats démontrent des corrélations avec la mémoire de travail dans les basses fréquences principalement dans les bandes delta, thêta et alpha et la disposition antéro-postérieure le long d'un axe fronto-pariétal. D'autre part, nous démontrons la spécificité de ces corrélations avec la mémoire de travail comparée à d'autres processus cognitifs dans une région pariétale postérieure droite dans les basses fréquences. Finalement, nous observons que les basses fréquences, comparativement aux hautes fréquences, sont les oscillations qui permettent le plus de prédire une performance cognitive, notamment avec la mémoire de travail.

Nous aimerions poursuivre ces analyses en utilisant le travail des sources corticales afin d'obtenir plus de précisions sur les régions cérébrales qui corrélerent à l'état de repos. De plus, l'étude de différents paramètres de connectivité nous permettrait de mieux caractériser si les différentes bandes de fréquences interagissent entre elles afin de mieux comprendre le fonctionnement en réseau en lien avec l'activité de repos.

Bibliographie

- Alper, K.R., Prichep, L.S., John, E.R., et al., (1995). QEEG in cocaine withdrawal: possible neurophysiological implications regarding the generation of slow EEG activity. In: Proceedings of the Sixth International Congress of the International Society for Brain Electro-magnetic Topography. (ISBET), *Abstract No S-2-G, Tokushima, Japan*.
- Alper, K.R., Gunther, W., Prichep, L.S., et al., (1998). Correlation of qEEG with PET in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 38, 50–56.
- Anastassiou, C. A., Montgomery, S. M., Barahona, M., Buzsáki, G. & Koch, C. (2010). The effect of spatially inhomogeneous extracellular electric fields on neurons. *J. Neurosci.* 30, 1925–1936
- Andersen, P., Bliss, T. V. & Skrede, K. K. (1971). Unit analysis of hippocampal population spikes. *Exp. Brain Res.* 13, 208–221.
- Anderson K.L., Ding M. (2001). Attentional Modulation of the somatosensory MU rhythm, *Neuroscience* 180 165–180.
- Baddeley, A. (1986). Working memory. Oxford, England UK, *Clarendon Press/Oxford University Press*.
- Baddeley, A., Gathercole, S., & Papagno, C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychological Review*, 105, 158-173.
- Baddeley, A.D., 2000. The episodic buffer: a new component of working memory ? *Trends Cogn. Sci.* 4, 417–423.
- Baddeley, A.D., 2003. Working memory: looking back and looking forward. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 829–839.
- Başar-Eroğlu, C., Başar, E., Demiralp, T., Schürmann, M., (1992). P300-response: possible Psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels: a review. *Int. J. Psychophysiol.* 13, 161–179.
- Başar, E., Başar-Eroğlu, C., Karakaş, S., Schürmann, M., (2001). Gamma, alpha, delta, and Theta oscillations govern cognitive processes. *Int. J. Psychophysiol.* 39, 241–248.
- Bennett, M. V. & Zukin, R. S. (2004). Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain. *Neuron* 41, 495–511.

- Bouyer J, Montaron M, Rougeul A. (1981). Fast fronto-parietal rhythms during combined focused attentive behaviour and immobility in cat: cortical and thalamic localizations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*;51:244–252. [PubMed: 6163613]
- Brookes, M.J., Woolrich, M., Luckhoo, H., Price, D., Hale, J.R., Stephenson, M.C., Barnes, G.R., Smith, S.M., Morris, P.G., (2011). Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, 16783–16788.
- Brookes, M. J., Wood, J. R., Stevenson, C. M., Zumer, J. M., White, T. P., Liddle, P. F. et al. (2011). Changes in brain network activity during working memory tasks: a magnetoencephalography study. *NeuroImage*, 55, 1804-1815.
- Buzsáki G., Anastassiou C.A. and Koch C. (2012). The origin of extracellular fields and currents EEG, ECoG, LFP and spikes, *Nature Reviews, Neuroscience Volume 13*.
- Buzsaki, G., (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33, 325–340.
- Cabral J., Kringelbach L.M. , Deco G. (2014). Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest. *Progress in Neurobiology* 114 102–131
- Cardin, J. A. et al. (2010). Targeted optogenetic stimulation and recording of neurons in vivo using cell-type-specific expression of Channelrhodopsin-2. *Nature Protoc.* 5, 247–254.
- Chen, S. H. & Desmond, J. E. (2005). Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia*, 43, 1227-1237.
- Chan, C. Y. & Nicholson, C. (1986). Modulation by applied electric fields of Purkinje and stellate cell activity in the isolated turtle cerebellum. *J. Physiol.* 371, 89–114.
- Cowan, N. (1995). Attention and memory : An integrated framework. New York, *Oxford University Press*.
- Cowan, N., Wood, N. L., Wood, P. K., Keller, T. A., Nugent, L. D., & Keller, C. V. (1998). Two separate verbal processing rates contributing to short-term memory span. *Journal of Experimental Psychology : General*, 127, 141-160.
- Cowan, N. (1999). An embedded-processes model of working memory. In A.Miyake & P. Shah (Eds.), Models of working memory : Mechanisms of active maintenance and executive control (pp. 62-101). *Cambridge : Cambridge University Press*.

- Cowan, N., Elliott, E. M., Saults, J. S., Morey, C. C., Mattox, S., Hismjatullina, A. et al. (2005). On the capacity of attention: Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cognitive Psychology*, *51*, 42-100.
- Curtis, C. E. (2006). Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience*, *139*(1), 173-180. Retrieved from PM:16326021
- Demiralp, T., Yordanova, J., Kolev, V., Ademoğlu, A., Devrim, M., Samar, V.J., (1999). Time–frequency analysis of single-sweep event-related potentials by means of fast wavelet transform. *Brain Lang.* *66*, 129–145.
- Demiralp, T., Ademoglu, A., Istefanopulos, Y., Başar-Eroğlu, C., Başar, E., (2001). Wavelet Analysis of oddball P300. *Int. J. Psychophysiol.* *39* (2–3), 221–227.
- de Pasquale, F., Della Penna, S., Snyder, A.Z., Lewis, C., Mantini, D., Marzetti, L., Belardinelli, P., Ciancetta, L., Pizzella, V., Romani, G.L., Corbetta, M., (2010). Temporal dynamics of spontaneous MEG activity in brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* *107*, 6040–6045.
- del Río D., Cuesta P., Bajo R., García-Pacios J., Higes L.R., del-Pozo F., Maestú F., (2012). Efficiency at rest: Magnetoencephalographic resting-state connectivity and individual differences in verbal working memory. *International Journal of Psychophysiology* *86* (2012) 160–167
- Douw L., Schoonhein M.M., Landi D., van der Meer M.L., Geurts J.J.G. Reijneveld J.C. Klein M., Stam C.J. (2011). Cognition is related to resting-state small-world network topology: an magnetoencephalographic study, *Neuroscience vol 175*, pages 169-177.
- Edin, F., Klingberg, T., Stodberg, T., & Tegner, J. (2007). Fronto-parietal connection asymmetry regulates working memory distractibility. *J Integr. Neurosci.*, *6*(4), 567-596. Retrieved from PM:18181269
- Evans J.R., Abarbanel A., (1999). Introduction to quantitative EEG and Neurofeedback, *Academic Press*
- Faber, P. L., Steiner, M. E., Lehmann, D., Pascual-Marqui, R. D., Jäncke, L., Esslen, M., et al. (2008). Deactivation of the medial prefrontal cortex in experienced Zen meditators. *Abstract Brain Topogr.* *20*, 172–173.

- Fernández, T., Harmony, T., Mendoza, O., López-Alanís, P., Marroquín J. L., Otero, G., et al. (2012). Event-related EEG oscillations to semantically unrelated words in normal and learning disabled children. *Brain Cogn.* 80, 74–82. doi: 10.1016/j.bandc.2012.04.008
- Florin, E. & Baillet, S. (2015). The brain's resting-state activity is shaped by synchronized cross-frequency coupling of neural oscillations. *NeuroImage*, 111, 26-35.
- Freund, T. F. & Buzsáki, G. (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 6, 347–470.
- Garnero L., Baillet S., & Renault, B. (1998). Magnétoencéphalographie/électroencéphalographie et imagerie cérébrale fonctionnelle. *Annales de l'institut Pasteur*, 9(3), 215-226.
- Gavaret, M., Badier, J., & Chauvel, P. (2008). EEG haute résolution (EEG-HR) et magnétoencéphalographie (MEG), *Neurochirurgie*, 54, 185-190.
- Gevins, A., Smith, M. E., Leong, H., McEvoy, L., Whitfield, S., Du, R., et al. (1998). Monitoring working memory load during computer-based tasks with EEG pattern recognition methods. *Human Factors*, 40, 79–91.
- Gosseries, O., Demertzi, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, J., Boly, M., Op De Beeck, M., De Tiège, X. (2007). Que mesure la neuro-imagerie fonctionnelle : IRMf, TEP & MEG? *Revue Médicale Liège*, 62(4), 1-7.
- Grace, A.A., (1995). The tonic/phasic model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function. *Drug and Alcohol Dependence* 37, 111–129.
- Gray CM. (1994). Synchronous oscillations in neuronal systems: mechanisms and functions. *J Comput Neurosci*;1:11–38. [PubMed: 8792223]
- Güntekin, B., Başar, E., (2015). Review of evoked and event-related delta responses in the human brain, *Int. J. Psychophysiol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.001>
- Heister D., Diwakar M., Nichols S., Robb A., Angeles A.M., et al. (2013) Resting-State Neuronal Oscillatory Correlates of Working Memory Performance. *PLoS ONE* 8(6): e66820. doi:10.1371/journal.pone.0066820
- Harmony, T., Alba, A., Marroquín, J. L., and González-Frankenberger, B. (2009). Time-frequency topographic analysis of induced power and synchrony of EEG signals during a Go/No Go task. *Int. J. Psychophysiol.* 71, 9–16. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.07.020

- Harmony, T., Fernández, T., Silva, J., Bernal, J., Díaz-Comas, L., Reyes, A., et al. (1996). EEG delta activity: an indicator of attention to internal processing during the performance of mental tasks. *Int. J. Psychophysiol.* 24, 161–171. doi: 10.1016/s0167-8760(96)00053-0
- Harmony, T., (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Front. Integr. Neurosci.* 7, 83.
- Hotson, J. R. & Prince, D. A. A (1980). Calcium-activated hyperpolarization follows repetitive firing in hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.* 43, 409–419.
- Ilan, A. B., Gevins, A., Coleman, M., ElSohly, M. A., & de Wit, H. (2005). Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Psychopharmacology*, 168, 277–356.
- Ilan, A. B., Smith, M. E., & Gevins, A. (2004). Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology*, 176, 214–222.
- Jensen, O., Tesche, C.D., (2002). Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur. J. Neurosci.* 1395–1399.
- Jensen, O., Gelfand, J., Kounios, J., Lisman, J.E., (2002). Oscillations in the alpha band (9-12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cereb. Cortex* 12, 877–882
- Karakaş, S., Erzençin, O.U., Başar, E., (2000). A new strategy involving multiple cognitive paradigms demonstrates that ERP components are determined by the superposition of oscillatory responses. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1719–1732.
- Kennedy, J. E., Clement, P. F., & Curtiss, G. (2003). WAIS-III processing speed index scores after TBI: the influence of working memory, psychomotor speed and perceptual processing. *Clin. Neuropsychol.*, 17(3), 303-307. doi:10.1076/clin.17.3.303.18091[doi]. Retrieved from PM:14704894
- Klados, M.A., Frantzidis, C., Vivas, A.B., Papadelis, C., Lithari, C., Pappas, C., Bamidis, P.D., (2009). A framework combining delta event-related oscillations (EROs) and synchronisation effects. *Comput. Intell. Neurosci.* 16 (Article ID 549419).
- Klimesch, W., Schimke, H., Pfurtscheller, G., (1993). Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topogr.* 5, 241 – 251.

- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schwaiger, J., Auinger, P., Winkler, T., (1999). Paradoxical alpha synchronization in a memory task. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 7, 493–501.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Stadler, W., Pollhuber, D., Sauseng, P., Rohm, D., (2001). Episodic retrieval is reflected by a process specific increase in human electroencephalographic theta activity. *Neurosci. Lett.* 302, 49–52.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Yonelinas, A., Kroll, N.E., Lazzara, M., Rohm, D., Gruber, W., (2001). Theta synchronization during episodic retrieval: neural correlates of conscious awareness. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 12, 33–38.
- Klimesch, W., Pfurtscheller, G., Mohl, W., Schimke, H., (1990). Event-related desynchronization, erd-mapping and hemispheric differences for words and numbers. *Int. J. Psychophysiol.* 8, 297–308.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Yonelinas, A., Kroll, N.E., Lazzara, M., Rohm, D., Gruber, W., (2001). Theta synchronisation during episodic retrieval: neural correlates of conscious awareness. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 12, 33–38.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Schwaiger J, Auinger P, Winkler T. (1999). 'Paradoxical' alpha synchronization in a memory task. *Brain Res Cogn Brain Res*;7:493–501. [PubMed: 10076094]
- Klimesch W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*;29:169–195. [PubMed: 10209231]
- Klimesch W, Freunberger R, Sauseng P, Gruber W. (2008). A short review of slow phase synchronization and memory: evidence for control processes in different memory systems? *Brain Res*;1235:31–44. [PubMed: 18625208]
- Klimesch W, Doppelmayr M, Schimke H, Ripper B. (1997). Theta synchronization and alpha desynchronization in a memory task. *Psychophysiology*;34:169–176. [PubMed: 9090266]
- Klingberg, T., Forssberg, H., & Westerberg, H. (2002). Increased Brain Activity in Frontal and Parietal Cortex Underlies the Development of Visuospatial Working Memory Capacity during Childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(1), 1-10.

- Knyazev, G. G. (2007). Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 31, 377–395. Review. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.10.004
- Knyazev, G. (2012). EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 677–695. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.10.002
- Koch, C. (1999). *Biophysics Of Computation*, Oxford Univ. Press.
- Kolev, V., Demiralp, T., Yordanova, J., Ademoglu, A., Isoglu-Alkaç, U., (1997). Time–frequency analysis reveals multiple functional components during oddball P300. *Neuroreport* 8 (8), 2061–2065.
- Lambertz, M., Langhorst, P., (1998). Simultaneous changes of rhythmic organization in brainstem neurons, respiration, cardiovascular system and EEG between 0.05Hz and 0.5Hz. *Journal of the Autonomic Nervous System* 68, 58–77.
- Lavin, A., Grace, A.A., (1996). Physiological properties of rat ventral pallidal neurons recorded intracellularly in vivo. *Journal of Neuro- physiology* 75, 1432–1443.
- Majerus, S., Poncelet, M., Greffe, C., & Van der Linden, M. (2006). Relations between vocabulary development and verbal short-term memory : the importance of short-term memory for serial order information. *Journal of Experimental Child Psychology*, 93, 95-119.
- Leung, L.S., Yim, C.Y., (1993). Rhythmic delta-frequency activities in the nucleus accumbens of anesthetized and freely moving rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 71, 311–320.
- Libenson M.H., (2010). Practical approach to Electroencephalography, *Saunders Elsevier*
- Llanos S. C., Enriquez E., Rodriguez M. (2012). Mu rhythm, visual processing and motor control Magdalena. *Clinical Neurophysiology* 123 550–557
- Llinas, R. R. (1988). The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, 242, 1654–1664.
- Liu, Z., Fukunaga, M., de Zwart, J.A., Duyn, J.H., (2010). Large-scale spontaneous fluctuations and correlations in brain electrical activity observed with magnetoencephalography. *NeuroImage* 51, 102–111.

- Linden, D. E. J., Bittner, R. A., Muckli, L., Waltz, J. A., Kriegeskorte, N., Goebel, R. et al. (2003). Cortical capacity for visual working memory: dissociation of fMRI load effects in a fronto-parietal network. *NeuroImage*, 20, 1518-1530.
- Majerus, S., Poncelet, M., Elsen, B., & Van der Linden, M. (2006). Exploring the relationship between new word learning and short-term memory for serial order recall, item recall and item recognition. *European Journal of Cognitive Psychology*, 18, 848-873.
- Majerus, S., D'Argembeau, A., Martinez, T., Belayachi, S., Van der Linden, M., Collette, F. et al. (2010). The commonality of neural networks for verbal and visual short-term memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, in press.
- Majerus, S., Poncelet, M., Greffe, C., & Van der Linden, M. (2006). Relations between vocabulary development and verbal short-term memory : the importance of short-term memory for serial order information. *Journal of Experimental Child Psychology*, 93, 95-119.
- Majerus, S., Poncelet, M., Elsen, B., & Van der Linden, M. (2006). Exploring the relationship between new word learning and short-term memory for serial order recall, item recall and item recognition. *European Journal of Cognitive Psychology*, 18, 848-873.
- Majerus, S., Poncelet, M., Van der Linden, M., Albouy, G., Salmon, E., Sterpenich, V. et al. (2006). The left intra-parietal sulcus and verbal short-term memory : Focus of attention or serial order ? *NeuroImage*, 32, 880-891.
- Majerus, S., Van der Linden, M., Braissand, V., & Eliez, S. (2007). Verbal short-term memory in children and adults with a chromosome 22q11.2 deletion. A specific deficit in serial order retention capacities ? *American Journal on Mental Retardation*, 112, 79-93.
- Majerus, S., Norris, D., & Patterson, K. (2007). What do patients with semantic dementia remember in verbal short-term memory ? Sounds and order but not words. *Cognitive Neuropsychology*, 24, 131-151.
- Majerus, S., Bastin, C., Poncelet, M., Van der Linden, M., Salmon, E., Collette, F. et al. (2007). Short-term memory and the left intraparietal sulcus: Focus of attention ? Further evidence from a face short-term memory paradigm. *NeuroImage*, 35, 353-367.
- Majerus, S., Poncelet, M., Van der Linden, M., & Weekes, B. (2008). Lexical learning in bilingual adults : the relative importance of short-term memory for serial order and phonological knowledge. *Cognition*. 2008 May;107(2):395-419.

- Majerus, S., Belayachi, S., De Smedt, B., Leclercq, A. L., Martinez, T., Schmidt, C. et al. (2008). Neural networks for short-term memory for order differentiate high and low proficiency bilinguals. *NeuroImage*, 42, 1698-1713.
- Marstaller L., Burianova H., Sowman P.F. (2014). High Gamma Oscillations in Medial Temporal Lobe during Overt Production of Speech and Gestures. *PLoS ONE* 9(10): e111473. doi:10.1371/journal.pone.0111473
- Martin, R. C., Wu, D., Freedman, M., Jackson, E. F., & Lesch, M. (2003). An event-related fMRI investigation of phonological versus semantic short-term memory. *Journal of Neurolinguistics*, 341-360.
- Meltzer J, Zaveri H, Goncharova I, Distasio M, Papademetris X, Spencer S, Spencer D, Constable R. (2008). Effects of working memory load on oscillatory power in human
- Michel, C.M., Lehmann, D., Henggeler, B., et al., (1992). Localization of the sources EEG delta, theta, alpha and beta frequency bands using the FFT dipole approximation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 82, 38–44.
- Michel, C.M., Henggeler, B., Brandeis, D., et al., (1993). Localization of sources of brain alpha/theta/delta activity and the influence of the mode of spontaneous mentation. *Physiological Measurement* 14, 21–26. [PubMed: 18056698]
- Moita, M.A., Rosis, S., Zhou, Y., LeDoux, J.E., Blair, H.T., (2003). Hippocampal place cells acquire location-specific responses to the conditioned stimulus during auditory fear conditioning. *Neuron* 37, 372–374.
- Nierdermeyer E., Lopes Da Silva F.H., (1999). *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields, fourth ed.* Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich
- Niedermayer, E. & Lopes da Silva, F. H. (2005). *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, And Related Fields 5th edn* Wolters Kluwer.
- Nikouline, V.V., Linkenkaer-Hansen, K., Huttunen, J., Ilmoniemi, R.J., (2001). Inter-hemispheric phase synchrony and amplitude correlation of spontaneous beta oscillations in human subjects: a magnetoencephalographic study. *Neuroreport* 12, 2487–2491.

- Nishitani, N., (2003). Dynamics of cognitive processing in the human hippocampus by neuromagnetic and neurochemical assessments. *Neuroimage* 20, 561–571.
- Onton J., Delorme A., Makeig S. (2005) Frontal midline EEG dynamics during working memory *NeuroImage* 27 341 – 356.
- Palva, S., Kulashekhar, S., Hämäläinen, M., & Palva, M. (2011). Localization of Cortical Phase and Amplitude Dynamics During Visual Working Memory Encoding and Retention. *The Journal of Neuroscience*, 31(13), 5013-5025.
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362, 342-345.
- Payne, L. & Kounios, J. (2009). Coherent oscillatory networks supporting short-term memory retention. *Brain Res.*, 1247, 126-132.
- Poskanzer, K. E. & Yuste, R. (2011). Astrocytic regulation of cortical UP states. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 108, 18453–18458.
- Raghavachari, S., Kahana, M. J., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Kirschen, M. P., Bourgeois, B., et al. (2001). Gating of human theta oscillations by a working memory task. *Journal of Neuroscience*, 21, 3175–3183
- Richard, C. C., Veltmeyer, M. D., Hamilton, R. J., Simms, E., Paul, R., Hermens, D. et al. (2004). Spontaneous alpha peak frequency predicts working memory performance across the age span. *Int.J.Psychophysiol.*, 53(1), 1-9. doi:10.1016/j.ijpsycho.2003.12.011 [doi];S0167876003002782 [pii]. Retrieved from PM:15172130
- Riedner, B. A., Hulse, B. K., Murphy, M. J., Ferrarelli, F. & Tononi, G. (2011). Temporal dynamics of cortical sources underlying spontaneous and peripherally evoked slow waves. *Prog. Brain Res.* 193, 201–218
- Salmon, E., Van der Linden, M., Collette, F., Delfiore, G., Maquet, P., Degueldre, C. et al. (1996). Regional brain activity during working memory tasks. *Brain*, 119, 1617-1625
- Sattler, J. M. & Ryan, J. J. (2009). *Assessment with the WAIS-IV*. Jerome M. Sattler.
- Sauseng, P., Griesmayr, B., Freunberger, R., Klimesch, W., (2010). Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 1015–1022.

- Scanziani M. & Häusser M. (2015). Electrophysiology in the age of light, *Nature reviews*, vol 461
- Singer W, Gray C. (1995). Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci*;18:555–586. [PubMed: 7605074]
- Spencer, K.M., Polich, J., (1999). Poststimulus EEG spectral analysis and P300: attention, task, and probability. *Psychophysiology* 36, 220–232.
- Steve Majerus, « Les multiples déterminants de la mémoire à court terme verbale : Implications théoriques et évaluatives », *Développements* 2010/1 (n° 4), p. 5-15. DOI 10.3917/devel.004.0005
- Tadel F., Baillet S., Mosher J.C., Pantazis D., Leahy R.M. (2011). Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2011, ID 879716
- Todd, J. J. & Marois, R. (2004). Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*, 428, 751-754
- Todd, J. J., Fournie, D., & Marois, R. (2005). Visual short-term memory load suppresses temporo-parietal junction activity and induces inattention blindness. *Psychological Science*, 16, 965-972.
- Tong S. Thakor N.V., (2009). Quantitative EEG Analysis Methods an clinical Applications, *Artech House editions*.
- Trenton A. J., Curtis E.C.(2013). Maps of space in human frontoparietal cortex. *Journal of Physiology - Paris* 107 510–516
- Vestergaard, M., Madsen, K. S., Baare, W. F., Skimminge, A., Ejersbo, L. R., Ramsøy, T. Z. et al. (2010). White Matter Microstructure in Superior Longitudinal Fasciculus Associated with Spatial Working Memory Performance in Children. *J.Cogn Neurosci.* doi:10.1162/jocn.2010.21592 [doi]. Retrieved from PM:20964591
- Vrba, J., & Robinson, S. (2001). Signal processing in magnetoencephalography. *Methods*, 25, 249-271.
- Wager T.D. and SMITH E.E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis Cognitive, *Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3 (4), 255-274.
- Wong, R. K., Prince, D. A. & Basbaum, A. I. (1979). Intradendritic recordings from hippocampal neurons. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 76, 986–990.

Yordanova, J., Devrim, M., Kolev, V., Ademoğlu, A., Demiralp, T., (2000). Multiple time–frequency components account for the complex functional reactivity of P300. *Neuroreport 11, 1097–1103.*