



**HAL**  
open science

# Modélisation, Analyse et Traitement de l'Information

Sabir Jacquir

► **To cite this version:**

Sabir Jacquir. Modélisation, Analyse et Traitement de l'Information. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université de Bourgogne Franche-Comté, 2016. tel-01465637

**HAL Id: tel-01465637**

**<https://ube.hal.science/tel-01465637v1>**

Submitted on 13 Feb 2017

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

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

# SPIM

## Habilitation à Diriger des Recherches



école doctorale **sciences pour l'ingénieur et microtechniques**  
UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE

Discipline : **Sciences et Techniques**

Spécialité : **Traitement du Signal et Electronique**

Présentée par

**Sabir JACQUIR**

Soutenu le 23 juin 2016

**Modélisation, Analyse et Traitement de l'Information**

### Jury

Cathérine MARQUE	Professeur à l'Université de Technologie de Compiègne	Rapporteur
Olivier MESTE	Professeur à l'Université de Nice-Sophia Antipolis	Rapporteur
Mustapha NADI	Professeur à l'Université de Lorraine	Rapporteur
Hussein YAHIA	Chargé de Recherche HDR à l'INRIA	Examineur
Jean-Marie BILBAULT	Professeur à l'Université de Bourgogne	Examineur
Stéphane BINCZAK	Professeur à l'Université de Bourgogne	Examineur



# Remerciements

*Le travail présenté dans ce mémoire a été effectué au Laboratoire d'Electronique, d'Informatique et d'Image de Dijon au sein de l'équipe Systèmes Non Linéaires en étroite collaboration avec les Professeurs Jean-Marie Bilbault et Stéphane Binczak. Je tiens à les remercier très sincèrement pour leurs conseils avisés, leurs qualités pédagogiques et scientifiques et leur sympathie.*

*Pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'examiner ce travail et d'en être les rapporteurs, je remercie vivement les Professeurs Catherine Marque, Olivier Meste et Mustapha Nadi.*

*J'associe à ces remerciements le Dr Hussein Yahia pour avoir accepté d'examiner mon travail et pour sa participation à mon jury.*

*Ce travail n'aurait pu se faire sans la participation et l'aide (sur les plans recherche et enseignement) d'un certain nombre d'amis et de collègues. Ainsi, je leur exprime ma gratitude et toute ma sympathie.*

*J'ai également eu le plaisir de co-encadrer, par le passé, les travaux de thèse de Binbin Xu, Nicolas Navoret, Samuel Chef et en ce moment d'Anthony Boscaro et de Hassan Mahamat. Je leur souhaite une bonne continuation et une pleine réussite dans leurs carrières professionnelles.*

*J'adresse également une pensée amicale aux équipes technique et administrative du laboratoire Le2i, du département IEM et de la scolarité de l'UFR Sciences et Techniques pour leur gentillesse, aide et disponibilité.*



# Table des matières

<b>Glossaire</b>	<b>9</b>
<b>1 Curriculum Vitæ</b>	<b>12</b>
1.1 État civil	13
1.2 Parcours professionnel	13
1.3 Parcours académique et diplômes	14
1.4 Production et diffusion des résultats de recherche	14
1.4.1 Revues internationales avec comité de lecture (R)	14
1.4.2 Revue nationale et chapitre de livre (RN)	17
1.4.3 Brevets et logiciels (Valorisation V)	17
1.4.4 Conférences internationales avec comité de lecture et actes (CI)	17
1.4.5 Conférences internationales "invité" (CInv)	21
1.4.6 Conférences nationales (CN)	21
1.4.7 Journées et séminaires scientifiques (S)	23
1.4.8 Diffusion de connaissances et vulgarisation auprès du grand public	24
1.5 Activités de formation et d'encadrement de jeunes chercheurs	24
1.5.1 Thèses de doctorat co-encadrées	25
1.5.2 Stages de Master encadrés	28
1.6 Collaborations scientifiques	29
1.6.1 Collaborations internationales	29
1.6.2 Collaborations nationales	29
1.6.3 Collaborations locales	30
1.7 Animation et responsabilité scientifiques	31
1.7.1 Contrats de recherche	31
1.7.2 Fonction d'expertise	32
1.7.3 Relecture d'articles et jury de thèses	33
1.7.4 Membre du comité de programme et organisation de manifestations scientifiques	33
1.7.5 Responsabilités collectives et administratives	34
1.8 Activités d'enseignement et de formation	34
1.8.1 Service statutaire	34
1.8.2 Mise en place de nouveaux enseignements et production de documents pédagogiques	35
1.8.3 Encadrement de projets tutorés de Master	35
1.8.4 Responsabilités pédagogiques	37
1.9 Contexte général de mes activités de recherche	37
<b>2 La modélisation, l'analyse et la propagation de l'information neuronale</b>	<b>40</b>
2.1 Introduction	40
2.2 Transmission active d'une impulsion dans un neurone en mode oscillant	42
2.2.1 Modèle de FitzHugh-Nagumo modifié (FHNM)	42

2.2.2	Analyse de différents cas de la transmission active dans un neurone en mode oscillant . . . . .	46
2.3	Conclusion . . . . .	49
<b>3</b>	<b>La modélisation, l'analyse et la propagation de l'information cardiaque</b>	<b>68</b>
3.1	Introduction . . . . .	68
3.2	Développement d'un modèle in vitro d'onde spirale . . . . .	71
3.3	Analyse de la dynamique du modèle in vitro . . . . .	78
3.4	Génération et suppression d'ondes spirales par modélisation mathématique . . . . .	82
3.5	Modélisation des électrogrammes complexes fractionnés . . . . .	89
3.6	Analyse et détection des électrogrammes auriculaires complexes fractionnés . . . . .	90
3.7	Conclusion . . . . .	97
<b>4</b>	<b>L'analyse et l'exploitation d'informations issues des circuits intégrés</b>	<b>156</b>
4.1	Introduction . . . . .	156
4.2	Processus et techniques d'analyse des CI . . . . .	158
4.3	Identification des sources d'émission par seuillage itératif . . . . .	159
4.4	Synthèse spatiale d'informations temporelles . . . . .	162
4.5	Approches de classification et de clustering en émission de lumière . . . . .	167
4.5.1	Classification basée sur la densité des photons . . . . .	168
4.5.2	Appariement de classes pour l'analyse logique de VLSI en TRI . . . . .	174
4.6	Conclusion . . . . .	177
<b>5</b>	<b>Perspectives des activités de recherche</b>	<b>220</b>
5.1	Modélisation, analyse et transmission de l'information . . . . .	220
5.1.1	Dynamique neuronale . . . . .	220
5.1.2	Dynamique et arythmies cardiaques . . . . .	222
5.2	Fusion d'informations et approches multimodales . . . . .	223
5.2.1	Arythmies cardiaques . . . . .	223
5.2.2	Localisation des défauts dans les circuits intégrés . . . . .	224
5.3	Analyse de la complexité de l'information . . . . .	225

# Table des figures

1.1	(a) Carte d'amplification et de filtrage du signal, (b) Platine développement microcontrôleur, (c) Système d'acquisition, (d) Signal ECG acquis. . . . .	36
1.2	Pupitre pour l'étude des circuits électroniques combinatoires et séquentiels. . . . .	37
2.1	Résultat de simulation dans le plan de phase (V,W) du modèle FHNM (figure (A)). La réponse du système est un train d'impulsions (figure(B)) correspondant à la trajectoire (trait continu de la figure (A)). Le point C désigne la condition initiale, le trait continu et les flèches indiquent la trajectoire de l'évolution de V dans le plan de phase, le trait discontinu illustre $g(V)$ et le trait en pointillés illustre $f(V)$ . Les trois points d'équilibre sont $O_1$ , $O_2$ et $O_3$ ( $\alpha = 0.5$ , $\beta = 1.97$ , $\varepsilon = 0.2$ et $\eta = 0.22$ ). . . . .	44
2.2	(a) Schéma du neurone électronique avec $C = 1.75\mu F$ , $R_1 = 496.6\Omega$ , $R_2 = 2020\Omega$ , $R_3 = 7987\Omega$ , $R_4 = 4020\Omega$ , $R_5 = 1252\Omega$ , $R_6 = 2030\Omega$ , $R_7 = 705\Omega$ , $E_1 = 0.32V$ (pour $\eta = 0.18$ ) ou $E_1 = 0.37V$ (pour $\eta = 0.21$ ), $E_2 = -U_d$ , $L_1 = 10.15mH$ , $L_2 = 3.40mH$ . (b) Caractéristique expérimentale $I-V$ (+) de la partie (A). Trait continu : $I_{NL} = f(U)$ de l'équation (2.1) avec $R_0 = 1016\Omega$ et $\gamma = 1.138V^{-1}$ . Trait discontinu : Caractéristique expérimentale $I_1 + I_2 = h(U)$ . . . . .	44
2.3	(a) Portrait de phase qualitatif du système (2.1) dans un état excitable. (b) Réponse du neurone dans le cas de stimulation entrante N=3 (impulsions carrées), résultats de simulation numérique du système (2.1). (c) Réponse du neurone dans le cas de stimulation entrante N=2 (impulsions carrées), résultats expérimentaux obtenus à l'aide du circuit (Fig. 2.2(a)). . . . .	46
2.4	Régions d'intégration des réponses des stimulations entrantes avec N=2 ( $A_{[2-1]}$ en gris clair (a) et en trait discontinu (b)) et N=3 ( $A_{[3-1]}$ en gris foncé (a) et en trait continu rose (b)) en fonction de l'amplitude et du délai entre les impulsions de stimulation. (a) Résultats de simulation numérique du système (2.1). (b) Résultats expérimentaux obtenus à l'aide du circuit (Fig. 2.2(a)). La largeur de l'impulsion de stimulation est fixée à $9\mu s$ . Les valeurs des paramètres sont : $\alpha = 0.5$ , $\beta = 2$ , $\eta = 0.18$ , $\epsilon = 0.333$ . . . . .	47
2.5	Portrait de phase qualitatif du système (2.1) dans un état excitable avec un seuil d'excitation oscillant. Les points $P_i$ correspondent aux multiples seuils. . . . .	47
2.6	Stimulations entrantes N=2 (impulsions carrées) et réponses du neurone M=3. (a) Résultats de simulation numérique du système (2.1). (b) Résultats expérimentaux obtenus à l'aide du circuit (Fig. 2.2(a)). La largeur de l'impulsion de stimulation est fixée à $9\mu s$ . Les valeurs des paramètres sont : $\alpha = 0.5$ , $\beta = 2$ , $\eta = 0.21$ , $\epsilon = 0.333$ , impulsion de stimulation $5V/div$ , impulsion générée $500mV/div$ , échelle temporelle $50\mu s/div$ . . . . .	48
2.7	Réponse du neurone à un train périodique d'impulsions (signaux carrés) à $T = 36\mu s$ . La largeur de l'impulsion de stimulation est fixée à $9\mu s$ . Les valeurs des paramètres sont : $\alpha = 0.5$ , $\beta = 2$ , $\eta = 0.21$ , $\epsilon = 0.333$ , impulsion de stimulation $5V/div$ , impulsion générée $500mV/div$ , échelle temporelle $50\mu s/div$ . . . . .	48

2.8	Coefficient de transmission active expérimental (neurone FHNM électronique) avec les paramètres $\alpha = 0.5$ , $\beta = 2$ , $\eta = 0.21$ , $\epsilon = 0.333$ . (a) Cas où la force de la stimulation synaptique génère le mode de réponse $1 \rightarrow 2$ . (b) Cas où la force de la stimulation synaptique est en dessous du seuil de $1 \rightarrow M$ . . . . .	49
3.1	MEA avec des cellules cardiaques de rats nouveau-nés. (a) est une vue globale du MEA, (b) est une vue microscopique de la matrice de microélectrodes (zoom 10X), (c) est une vue microscopique de la matrice de microélectrodes (zoom 40X). . . . .	73
3.2	Plateforme MEA permettant des enregistrements de champs de potentiels de cellules cardiaques musculaires en culture mono-couche. . . . .	73
3.3	Interface du programme d'acquisition montrant les 60 voies. . . . .	74
3.4	Le diagramme de bifurcation de période de CPE. Les cellules sont stimulées par l'électrode M1 durant 5 minutes avec un train d'impulsions d'amplitude $200 \mu V$ et de fréquence 100 Hz. Trois phénomènes particuliers des comportements des cellules : <b>A</b> ( $t = 1h$ ) état chaotique, <b>B</b> ( $t = 3h$ ) et <b>C</b> ( $t = 3.5h$ ) phase de doublement de période, <b>D</b> ( $t = 4h$ ) rythme régulier et stable. . . . .	75
3.5	(a) les signaux dans des conditions basales (signaux corrects en bleu, signaux rejetés en rouge). (b) le diagramme de Poincaré des périodes de ces signaux. . . . .	76
3.6	Les signaux correspondant au <b>A</b> dans la figure (3.4). . . . .	76
3.7	Rotation d'une spirale pendant une arythmie induite par stimulation électrique externe	77
3.8	Distribution de $\tau$ pour des signaux CPE normaux et arythmiques ( $p = 6.02 \cdot 10^{-18}$ , test de Kruskal-Wallis avec $n = 52$ ). . . . .	81
3.9	Distribution de $m$ pour les signaux CPE normaux et arythmiques ( $p = 0.9651$ , test de Kruskal-Wallis avec $n = 52$ ). . . . .	81
3.10	Exemples de projection 2D de la reconstruction de l'espace de phase pour les électrodes 4, 5, 14, 15, 20, 29 . (a) signaux CPE normaux. (b) signaux CPE arythmiques. . . . .	81
3.11	Distribution de la dimension de corrélation pour les signaux CPE normaux et arythmiques ( $p = 2.7742 \cdot 10^{-4}$ , test de Kruskal-Wallis avec $n = 52$ ). . . . .	82
3.12	Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu légèrement arythmique. . . . .	86
3.13	L'amplitude de stimulation vs. le rayon d'électrode de stimulation. . . . .	87
3.14	Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu ayant des obstacles	87
3.15	L'amplitude de stimulation vs. la distance obstacle-électrode. $R = 30$ . . . . .	88
3.16	Potentiels fractionnés unipolaires selon Konings. . . . .	90
3.17	Electrogramme auriculaire complexe fractionné selon Nadémanée. . . . .	91
3.18	Electrogramme auriculaire complexe fractionné selon Haïssaguerre. . . . .	91
3.19	Exemples de signaux EACF. . . . .	91
3.20	Collision d'ondes et blocs de conduction, évolution spatiale des potentiels. . . . .	92
3.21	Les fréquences dans un signal bipolaire. . . . .	93
3.22	Matrices des distances et matrices de récurrence seuillées. . . . .	94
3.23	Matrices de récurrence pour trois instants d'un EGM. . . . .	95
4.1	Processus global d'analyse de défaillances des circuits intégrés. L'image d'illustration de l'analyse physique est extraite de [170]. . . . .	159
4.2	Exemples d'images TRI (a et b) et leurs histogrammes correspondants (c et d). . . . .	160
4.3	Schéma explicatif du seuillage itératif. . . . .	161

4.4	Exemple d'application du seuillage itératif sur une image acquise en émission de lumière dynamique. Image brute (a) et résultat de chacune des cinq itération (b-f).	161
4.5	Schéma bloc du processus de cartographie de la fréquence en TRI [179].	164
4.6	Exemple de résultats aux échelles 1 (a) et 64 (b) de la transformée en ondelettes d'un signal TRE.	165
4.7	Identifications des spots pour les acquisitions A (image a) et B (image B).	166
4.8	Présentation de la zone d'acquisition. Les numéros indiquent l'étiquette du spot.	166
4.9	Illustration de la notion d'atteignable par densité. On considère que $\mu = 4$ .	170
4.10	Distances normalisées triées jusqu'au quatrième ppv. (a) pour l'acquisition haute densité, (b) pour l'acquisition faible densité. Échelle logarithmique en abscisse.	171
4.11	(a) Extrait de la base de données après classification pour l'acquisition haute densité. (b) Extrait de la base de données après classification pour l'acquisition faible densité. Chaque couleur indique une classe différente.	172
4.12	(a) Diagramme en boîtes du logarithme népérien de écarts-types temporels de chaque classe. (b) Ecart-type temporel de chaque classe en fonction de la coordonnée temporelle du barycentre de la classe.	173
4.13	Ecart-type temporel de chaque classe en fonction de la coordonnée temporelle du barycentre de la classe.	173
4.14	Photons liés aux classes à large écart-type temporel. Chaque couleur représente une classe.	174
4.15	Superposition de l'émission de lumière sur l'image du circuit par microscopie IR pour l'étude de RAM par appariement de classes. Acquisitions réalisées en $20\times$ sur un microcontrôleur PIC16F684.	176
4.16	Différence entre les deux images TRI des séquences de test pour la RAM du PIC16F684. L'intensité du pixel indique le nombre de photons de différence.	176
4.17	Photons restant après classification pour chacune des bases de données. En bleu, les photons de la base A et en rouge, ceux de la base B.	177
4.18	Histogramme des distances d'appariement de A vers B (a) et B vers A (b). Représentation en échelle semi-logarithmique.	178
4.19	Photons appartenant à des classes de distance d'appariement supérieures à $10^4$ a.u., base A en (a) et base B en (b).	178

# Liste des tableaux

1.1	Bilan comptable des publications. . . . .	14
1.2	Bilan comptable des activités d'encadrement. . . . .	24
1.3	Bilan comptable des thèses coencadrées. . . . .	25
1.4	Détail des financements de thèse. . . . .	32
1.5	Synthèse des enseignements dispensés. CI : cours intégrés, CM : cours magistraux, TD : travaux dirigés, TP : travaux pratiques. . . . .	34
2.1	Correspondance entre les paramètres du modèle FHNM et les paramètres du neurone électronique FHNM. . . . .	45
4.1	Tableau comparatif de différentes catégories d'algorithmes de classifications [187]. . . . .	169

# Glossaire

ACF	Autocorrelation Function
AFM	Microscope à Force Atomique
APD	Action Potential Duration
AVC	Accidents Vasculaires Cérébraux
CFAE	Complex Fractionated Atrial Electrogramme
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Circuit Intégré
CL	Cycle Limite
CM	Cardiomyocyte
CMOS	Complementary Metal-Oxyde-Semiconductor
CPE	Champ de Potentiel Extracellulaire
DBSCAN	Desnity Based Clustering for Application with Noise
DF	Dominant Frequency
EACF	Electrogrammes Auriculaires Complexes Fractionnés
ECG	Electrocardiogramme
EF	Electrogrammes Fractionnés
FA	Fibrillation auriculaire
FAC	Fonction d'Autocorrélation
FFT	Fast Fourier Transform
FHN	FitzHugh-Nagumo
FHNM	FitzHugh-Nagumo Modifié
FNN	False Nearest Neighbor
FPGA	Field Programmable Gate Array
GP	Grassberger-Procaccia
IO	Indice d'Organisation
IR	Indice de Régularité
IR	Infra-Rouge
ISI	Interspike Interval
KNN	K-Nearest Neighbor
MCP	MicroChannel Plates
MD	Matrice des Distances
MEA	Multi-Electrodes Array
MEB	Microscope Electronique à Balayage
MI	Mutual Information
MOS	Metal Oxide Semi-Conducteur
MOSFET	Metal Oxyde Semiconductor Field Effect Transistor
MR	Matrice de Récurrence
MSAC	M-estimator SAmple Consensus
OS	Ondes Spirales
PICA	Picosecond Circuit Analysis

---

PPV	Plus Proche Voisin
PR	Points de Récurrence
RAM	Read Access Memory
RQA	Recurrence Quantification Analysis
SDA	Surrogate Data Analysis
SNR	Signal to Noise Ratio
SURF	Speeded-Up Robust Features
SVM	Support Vector Machine
TRE	Time Resolved Emission
TREM	Time Resolved Emission Microscopy
TRI	Time Resolved Imaging
ULSI	Ultra Large Scale Integration
VLSI	Very Large Scale Integration
WPW	Wolf Parkinson White



# Préambule

Concevoir une expérimentation, interpréter puis confronter les données obtenues, comprendre et modéliser les phénomènes observés, porter un regard aiguisé et critique sur les résultats aux prévisions ou à l'intuition : autant d'éléments qui m'ont très rapidement attiré, depuis mon stage de DEA jusqu'à mes travaux de thèse. Autant d'éléments qui ont également l'avantage d'être complètement transposables au métier d'enseignant, pour lequel quotidiennement, la transmission du savoir et l'innovation pédagogique restent les maîtres mots.

Depuis ma nomination en tant que Maître de Conférences, cette double facette continue de me stimuler. Ce manuscrit présente une synthèse de mes activités de recherche et d'enseignement de septembre 2007 à aujourd'hui. Quelques éléments de mon parcours académique doivent auparavant être précisés afin de mieux situer mes travaux présentés par la suite.

Après un DEUG de Chimie-Biologie, j'ai complété ma formation universitaire par une Licence, une Maîtrise et un titre d'Ingénieur-Maître en Génie Electrique et Informatique Industrielle. Puis, j'ai obtenu un DEA en Instrumentation et Informatique de l'Image avant de finaliser mon parcours académique par une thèse de Doctorat en Sciences dans la spécialité Traitement du signal et Electronique. Par la suite, j'ai effectué un séjour post-doctoral à l'INRIA de Sophia Antipolis où j'ai travaillé avec le Dr Maureen CLERC (Equipe Odyssée puis Athéna) et le Dr David GUIRAUD (Equipe Demar) sur la modélisation de la stimulation électrique fonctionnelle. Ce parcours me permet d'aborder des problématiques de recherche de nature pluridisciplinaire, à l'interface du traitement du signal, de l'électronique, des mathématiques, de la physique et de la biologie.

Mes activités de recherche s'articulent, d'une part, autour de l'instrumentation et du génie biomédical, et, d'autre part, autour du traitement et de la transmission non linéaire de l'information. Elles se basent sur la modélisation des signaux à partir de modèles non linéaires (principalement modèles de réaction-diffusion... ) continus (EDP) et discrets (numériques). Dans cette partie, d'un point de vue fondamental, des phénomènes dynamiques complexes ou chaotiques sont caractérisés à travers l'analyse, la classification, la reconnaissance des motifs dans des signaux physiologiques ou issus des circuits électroniques. Un autre axe sur lequel je travaille concerne l'analyse et le traitement des données issues de plusieurs modalités physiques utilisées dans le domaine de l'expertise des composants électroniques à forte intégration. L'amélioration du rapport signal sur bruit des données acquises, la reconnaissance, la détection et la localisation des défauts à partir de ces données constituent les problématiques abordées. Ce mémoire d'HDR est organisé comme suit :

- Dans le premier chapitre, un CV très détaillé permet de faire un bilan de mes activités de recherche (notamment les publications, les projets et les encadrements de jeunes chercheurs), d'enseignement et d'administration. A la fin de ce chapitre, j'introduit le contexte général de mes activités de recherche.
- Ensuite, dans les chapitres 2, 3 et 4, mes activités de recherche sont décrites à travers les thèses que j'ai co-encadrées. Quelques unes de mes publications sont jointes pour illustrer mes contributions à l'état de l'art.
- Enfin, je clos ce manuscrit avec mes perspectives sur la partie recherche.

# Chapitre 1

## Curriculum Vitæ

---

<b>1.1</b>	<b>État civil</b>	<b>13</b>
<b>1.2</b>	<b>Parcours professionnel</b>	<b>13</b>
<b>1.3</b>	<b>Parcours académique et diplômes</b>	<b>14</b>
<b>1.4</b>	<b>Production et diffusion des résultats de recherche</b>	<b>14</b>
1.4.1	Revue internationale avec comité de lecture (R)	14
1.4.2	Revue nationale et chapitre de livre (RN)	17
1.4.3	Brevets et logiciels (Valorisation V)	17
1.4.4	Conférences internationales avec comité de lecture et actes (CI)	17
1.4.5	Conférences internationales "invité" (CIinv)	21
1.4.6	Conférences nationales (CN)	21
1.4.7	Journées et séminaires scientifiques (S)	23
1.4.8	Diffusion de connaissances et vulgarisation auprès du grand public	24
<b>1.5</b>	<b>Activités de formation et d'encadrement de jeunes chercheurs</b>	<b>24</b>
1.5.1	Thèses de doctorat co-encadrées	25
1.5.2	Stages de Master encadrés	28
<b>1.6</b>	<b>Collaborations scientifiques</b>	<b>29</b>
1.6.1	Collaborations internationales	29
1.6.2	Collaborations nationales	29
1.6.3	Collaborations locales	30
<b>1.7</b>	<b>Animation et responsabilité scientifiques</b>	<b>31</b>
1.7.1	Contrats de recherche	31
1.7.1.1	Responsable scientifique de projets et de contrats de recherche	31
1.7.1.2	Participation aux projets et aux contrats de recherche	31
1.7.2	Fonction d'expertise	32
1.7.3	Relecture d'articles et jury de thèses	33
1.7.4	Membre du comité de programme et organisation de manifestations scientifiques	33
1.7.5	Responsabilités collectives et administratives	34
<b>1.8</b>	<b>Activités d'enseignement et de formation</b>	<b>34</b>
1.8.1	Service statutaire	34
1.8.2	Mise en place de nouveaux enseignements et production de documents pédagogiques	35
1.8.2.1	Sciences et Traitement de l'information	35
1.8.2.2	Electronique analogique et numérique	35
1.8.3	Encadrement de projets tutorés de Master	35

1.8.4 Responsabilités pédagogiques . . . . .	37
<b>1.9 Contexte général de mes activités de recherche . . . . .</b>	<b>37</b>

---

## 1.1 État civil

39 ans, nationalité française, marié, deux enfants.

## Coordonnées professionnelles

Le2i CNRS UMR 6306, Université de Bourgogne, BP 47870, 21078 Dijon Cedex

☎ : 03 80 39 58 86

☎ : 03 80 39 68 69

@ : sjacquir@u-bourgogne.fr

## Situation professionnelle

Maître de Conférences (nommé le 1er septembre 2007), classe normale, section CNU 61.

- Laboratoire de recherche  
Laboratoire d'Electronique, d'Informatique et d'Image (Le2i), UMR CNRS 6306.  
Membre de l'équipe de recherche "Signal Non Linéaire (SNL)".
- Département d'enseignement  
Département d'Informatique, d'Electronique et de Mécanique (IEM) de l'UFR Sciences et Techniques de l'Université de Bourgogne.

## 1.2 Parcours professionnel

- **Maître de Conférences, de septembre 2007 à aujourd'hui**, Université de Bourgogne.
- **Séjour Postdoctoral, 2006-2007**, INRIA <sup>1</sup>, Sophia-Antipolis : activités de recherche liées à la modélisation de la stimulation électrique fonctionnelle dans l'équipe ODYSSEE.
- **Allocataire de Recherche-Moniteur, 2003-2006**, Université de Bourgogne : travaux de recherche au Le2i et enseignement au département IEM.

---

1. Institut National de Recherches en Informatique et Automatique

### 1.3 Parcours académique et diplômes

- **2006** : **Doctorat en Instrumentation et Informatique de l'Image**  
 Laboratoire : Le2i UMR CNRS 6306, Université de Bourgogne.  
 Titre : *Systèmes dynamiques non linéaires, de la biologie à l'électronique.*  
 Rapporteurs : Sylvie RENAUD, Professeur, ENSEIRB<sup>2</sup>, Université Bordeaux 1.  
 Pierre-Olivier AMBLARD, DR CNRS au LIS<sup>3</sup>, INPG<sup>4</sup>.  
 Président : Eric BUSVELLE, Professeur, Université de Bourgogne.  
 Examineurs : Ruedi STOOP, Professeur, EPFZ<sup>5</sup>(Suisse).  
 Vladimir NEKORKIN, Professeur, IPA<sup>6</sup>, Nizhny-Novgorod (Russie).  
 Pierre ATHIAS, Maître de Conférences-Praticien Hospitalier, Université de Bourgogne.  
 Directeur de thèse : Jean-Marie BILBAULT, Professeur, Université de Bourgogne.  
 Co-encadrant : Stéphane BINCZAK, Maître de conférences, Université de Bourgogne.  
 Mention : Très honorable avec les félicitations du jury.
- **2003** : **DEA III**<sup>7</sup>, option **Electronique-Image**, Université de Bourgogne (mention Bien).
- **2002** : **Titre d'Ingénieur-Maître et Maîtrise de GEII**<sup>8</sup>, IUP GIB<sup>9</sup>.
- **1999** : **Deug Sciences de la Vie**, option **Chimie-Biologie**, Université de Bourgogne.

### 1.4 Production et diffusion des résultats de recherche

Revue internationale	26
Chapitres de livre	2
Dépôt de brevet (en cours) et logiciel	2
Conférences internationales	41
Conférences internationales "invité"	4
Conférences nationales	15
Journées et séminaires scientifiques	11

TABLEAU 1.1: Bilan comptable des publications.

#### 1.4.1 Revues internationales avec comité de lecture (R)

- R.1 "Automatic detection of P, QRS and T patterns in 12 leads ECG signal based on CWT", Maxime YOCHUM, Charlotte RENAUD, **Sabir JACQUIR**, Biomedical Signal Processing and Control, 25, pp. 46-52, 2016.
- R.2 "An unsupervised image processing scheme for transistor's photon emission analysis in order to identify defect location", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, Journal of Electronic Imaging, 24(1), 013019, 2015.

2. Ecole Nationale Supérieure d'Electronique, Informatique et Radiocommunication de Bordeaux

3. Laboratoire des Images et des Signaux

4. Institut National Polytechnique de Grenoble

5. Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich

6. Institut de Physique Appliquée

7. Instrumentation, Informatique et Image.

8. Génie Electrique et Informatique Industrielle.

9. Institut Universitaire Professionnalisé de Génie Industriel de Bourgogne.

- R.3 "Experimental active spike responses of analog electrical neuron : beyond "integrate-and-fire" transmission", Aurélien Serge TCHAKOUTIO NGUETCHO, Stéphane BINCZAK, Victor KAZANTZEV, **Sabir JACQUIR**, Jean-Marie BILBAULT, *Nonlinear Dynamics*, 82(3), pp. 1595-11604, 2015.
- R.4 "In vitro arrhythmia generation by mild hypothermia : a pitchfork bifurcation type process", Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Stéphane BINCZAK, Oriol PONT, Hussein YAHIA, *Physiological Measurement*, 36, pp. 579–594, 2015.
- R.5 "Improvement of signal to noise ratio in electro optical probing technique by wavelets filtering", Anthony BOSCARO, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, *Microelectronics Reliability*, 55 (9–10), pp. 1585-1591, 2015.
- R.6 "Unsupervised learning for signal mapping in dynamic photon emission", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, Chee Lip GAN, *Microelectronics Reliability*, 55 (9–10), pp. 1564-1568, 2015.
- R.7 "Analysis of an experimental model of in vitro cardiac tissue using phase space reconstruction", Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Jean-Marie BILBAULT, Stéphane BINCZAK, *Biomedical Signal Processing and Control*, 13, pp. 313-326, 2014.
- R.8 "Pattern image enhancement by extended depth of field", Samuel CHEF, Bastien BILLOT, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, *Microelectronics Reliability*, 54(9-10), pp. 2099-2104, 2014.
- R.9 "Detection of Complex Fractionated Atrial Electrograms (CFAE) using Recurrence Quantification Analysis.", Nicolas NAVORET, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Stéphane BINCZAK, *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, 60(7), pp. 1975-1982, 2013.
- R.10 "Frequency mapping in dynamic light emission with wavelet transform", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, *Microelectronics Reliability* 53(9), pp. 1387-1392, 2013.
- R.11 "Cardiac arrhythmia induced by hypothermia in a cardiac model in vitro", Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Oriol PONT, Hussein YAHIA, *Journal of Electrocardiology*, 46(4), pp.e12, 2013.
- R.12 "Active spike transmission in the neuron model with a winding threshold manifold", Victor KAZANTZEV, Aurélien Serge TCHAKOUTIO NGUETCHO, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, *Neurocomputing*, 83, pp. 205-211, 2012.
- R.13 "A hybrid stimulation strategy for suppression of spiral waves in cardiac tissue", Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Jean-Marie BILBAULT, Stéphane BINCZAK, *Chaos, Solitons and Fractals* 44(8), pp. 633-639, 2011.
- R.14 "Investigation of micro spiral waves at cellular level using a microelectrode array technology", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Binbin XU, Gabriel LAURENT, David VANDROUX, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol 21 (1), pp.1-15, 2011.
- R.15 "Reaction-Diffusion Network For Geometric Multiscale High Speed Image Processing", Stéphane BINCZAK, Tadeusz SLIWA, **Sabir JACQUIR**, Jean-Marie BILBAULT, *Image and Vision Computing*, 28 , pp. 914-926, 2010.

- R.16 "In vitro simulation of spiral waves in cardiomyocyte networks using multi-electrode array technology", **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, David VANDROUX, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Pierre ATHIAS, Archives of Cardiovascular Diseases, 102 (1), pp. S63, 2009, Hypertension, 54 (5), pp. 1184, 2009, European Journal of Heart Failure Supplements, 8 (963), 2009, Fundamental and Clinical Pharmacology, 23 (1), pp. 68, 2009.
- R.17 "Emergence of travelling waves in smooth nerve fibres", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Jean Paul GAUTHIER, Jean-Marie BILBAULT, Journal of Discrete and Continuous Dynamical Systems Series S, AIMS, 1 (2), pp. 263-272, 2008.
- R.18 "Establishing a novel in vitro model for the study of spiral waves during arrhythmia", Gabriel LAURENT, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, David VANDROUX, Olivier BOUCHOT, Jean-Eric WOLF, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, European Heart Journal, 29(166), 2008.
- R.19 "Paired Microelectrodes and Microelectrode Array Analysis of Cardiac Impulse Propagation in Cardiomyocytes Cultures", **Sabir JACQUIR**, Cindy TISSIER, David VANDROUX, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Matthieu ROSSE, Pierre ATHIAS, Fundamental and Clinical Pharmacology, 22(1), pp.51-52, 2008.
- R.20 "A Theoretical Approach of the Propagation through Geometrical Constraints in Cardiac Tissue", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, International Journal of Bifurcation and Chaos, World Scientific Publishing Compagny, 17 (12), pp. 1-8, 2007.
- R.21 "Analytical determination of initial conditions leading to firing in nerve fibers", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, International Journal of Bifurcation and Chaos, World Scientific Publishing Compagny, 17 (10), pp. 3697-3701, 2007.
- R.22 "Excitation spread in cardiac myocyte cultures using paired microelectrode and microelectrode array recordings", Pierre ATHIAS, **Sabir JACQUIR**, Cindy TISSIER, David VANDROUX, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Matthieu ROSSE, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 42, pp. S3, 2007.
- R.23 "Synaptic coupling between two electronic neurons", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Victor KAZANTZEV, Vladimir NEKORKIN, Nonlinear Dynamics Journal, Kluwer-Springer, 44, pp. 29-36, 2006.
- R.24 "Experimental study of electrical FitzHugh-Nagumo neurons with modified excitability", Stéphane BINCZAK, **Sabir JACQUIR**, Jean-Marie BILBAULT, Victor KAZANTZEV, Vladimir NEKORKIN, Neural Networks, Elsevier, 19, pp. 684-693, 2006.
- R.25 "Dependance on the phospholipid polyunsaturated fatty acids of the oxidative injury of isolated cardiomyocytes", Isabelle DUROT, Lisa DEVILLARD, Cindy TISSIER, David VANDROUX, Sophie VOISIN, **Sabir JACQUIR**, Luc ROCHETTE, Pierre ATHIAS, Free Radical Research, Taylor Francis Group, 40 (3), pp. 251-261, 2006.
- R.26 "Spiking dynamics of interacting oscillatory neurons", Victor KAZANTZEV, Vladimir NEKORKIN, Stéphane BINCZAK, **Sabir JACQUIR**, Jean-Marie BILBAULT, Chaos, 15 (1), 2005.

### 1.4.2 Revue nationale et chapitre de livre (RN)

- RN.1 "Détection d'anomalie dans les signaux physiologiques", **Sabir JACQUIR**, Binbin XU, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, livre "Le vivant critique et chaotique", collection "Sciences et Philosophie", Editions Matériologiques, pp. 293-332, ISBN 978-2-919694-93-8, 2015.
- RN.2 "Etude des troubles du rythme cardiaque à l'échelle cellulaire", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Binbin XU, Gabriel LAURENT, David VANDROUX, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, Revue annuelle de la Recherche, 4 , pp. 60-67, Université de Bourgogne, Juin 2009.

### 1.4.3 Brevets et logiciels (Valorisation V)

- V.1 Demande de brevet d'invention FRANCE No.1650784 "Acquisition Comprimée en Laser Voltage Probing", Anthony BOSCARO, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, déposée le 1er février 2016 à l'INPI (Soumission No.1000332950).
- V.2 Dépôt logiciel "EOFM Filtering" à l'Agence pour la Protection des Programmes sous le numéro IDN.FR.001.230012.000.S.P.2016.000.21000, Anthony BOSCARO, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, 27 mai 2016.

### 1.4.4 Conférences internationales avec comité de lecture et actes (CI)

- CI.1 "Control of the One Dimensional Map Dynamics of the Cardiac Action Potential Duration", Mounira KESMIA, Soraya BOUGHABA, **Sabir JACQUIR**, 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Late breaking research posters paper, Milan, Italie, 2015.
- CI.2 "Predictive chaos control for the 1D-map of Action Potential Duration", Mounira KESMIA, Soraya BOUGHABA, **Sabir JACQUIR**, 8th Chaotic Modelling and Simulation International Conference, Paris, France, 2015 (actes à paraître).
- CI.3 "Spatial correction in dynamic photon emission by affine transformation matrix estimation", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Philippe PERDU, Kevin SANCHEZ, Stéphane BINCZAK, 21st IEEE International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA), DOI : 10.1109/IPFA.2014.6898158, pp. 122-126, Singapore, 2014.
- CI.4 "Cluster matching in Time Resolved Imaging for VLSI analysis", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Philippe PERDU, Kevin SANCHEZ, Stéphane BINCZAK, 21st IEEE International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA), DOI : 10.1109/IPFA.2014.6898157, pp.379-382, Singapore, 2014.
- CI.5 "Automatic emission spots identification in Time Resolved Imaging by research of local maxima", Anthony BOSCARO, Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, 40th International Symposium for Test and Failure Analysis (ISTFA), pp.331-335, Houston, USA, ASM Proceeding, 2014.
- CI.6 "Complexity analysis of experimental cardiac arrhythmia", Binbin XU, Stéphane BINCZAK, **Sabir JACQUIR**, Oriol PONT, Hussein YAHIA, IEEE TENSYP 2014, DOI : 10.1109/TENCONSpring.2014.6862991, pp.23-28, Kuala Lumpur, Malaisie, 2014 (**Best Paper Award**).

- CI.7 "Parameters analysis of FitzHugh-Nagumo model for a reliable simulation", Binbin XU, Stéphane BINCZAK, **Sabir JACQUIR**, Oriol PONT, Hussein YAHIA, 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), DOI : 10.1109/EMBC.2014.6944583, pp. 4334-4337, Chicago, USA, 2014.
- CI.8 "Phase space reconstruction of an experimental model of cardiac field potential in normal and arrhythmic conditions", Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Jean-Marie BILBAULT, Stéphane BINCZAK, 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 35, pp.3274-3277, Osaka, Japon, IEEE Proceeding (ISSN 1557-170X), 2013.
- CI.9 "Impact of bipolar electrodes contact on fractionation index measurement.", Nicolas NAVORET, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Stéphane BINCZAK, 35nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 35, pp.4211-4214, Osaka, Japon, IEEE Proceeding (ISSN 1557-170X), 2013.
- CI.10 "Experimental study of arrhythmia due to mild therapeutic hypothermia after resuscitation of cardiac arrest", Binbin XU, Oriol PONT, Gabriel LAURENT, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Hussein YAHIA, 40th International Conference IEEE Computing in Cardiology, pp.1119-1122, Zaragoza, Espagne, IEEE Proceedings (ISBN :978-1-4799-0884-4), 2013.
- CI.11 "New statistical post processing approach for precise fault and defect localization in TRI database acquired on complex VLSI", Samuel CHEF, Philippe PERDU, Guillaume BASCOUL, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Stéphane BINCZAK, 20th IEEE International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA), pp. 136-141, Suzhou, Chine, IEEE Proceedings (ISBN :978-1-4799-1241-4), 2013.
- CI.12 "Analyse de la dynamique de la durée du potentiel d'action cardiaque à travers un modèle itératif", Mounira KESMIA, Souraya BOUGHABA, **Sabir JACQUIR**, Conférence sur les Systèmes Dynamiques Complexes, Alger, Algérie, 2013.
- CI.13 "Filtering and emission area identification in the Time Resolved Imaging data", Samuel CHEF, Sabir JACQUIR, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, 38th International Symposium for Test and Failure Analysis (ISTFA), ASM International, pp. 264-272, Phoenix, États-Unis, 2012.
- CI.14 "Recurrence Quantification Analysis as a tool for complex fractionated atrial electrogram discrimination.", Nicolas NAVORET, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Stéphane BINCZAK, 34nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, 34, pp. 4185-4188, San Diego, USA, IEEE Proceeding (ISBN 978-1-4244-4119-8), 2012.
- CI.15 "Relationship between complex fractionated atrial electrogram patterns and different heart substrate configurations", Nicolas NAVORET, Sabir JACQUIR, Gabriel LAURENT, Stéphane BINCZAK, 39th International Conference IEEE on Computing in Cardiology, pp. 893-896, Krakov, Pologne, IEEE Proceeding (ISBN 978-1-4673-2076-4), 2012.
- CI.16 "Spiral wave induced numerically using electrical stimulation and comparison with experimental results", Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Jean-Marie BILBAULT, Stéphane BINCZAK, 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, 32 , pp. 2650-2653, Buenos Aires, Argentina, IEEE Proceeding (ISBN 978-1-4244-4124-2/10/), 2010.



- CI.17 "Comparison of complex fractionated atrial electrograms at cellular scale using numerical and experimental models", Nicolas NAVORET, Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, 32 , pp. 3249-3252, Buenos Aires, Argentina, IEEE Proceeding (ISBN 978-1-4244-4124-2/10/), 2010.
- CI.18 "A Mixed FES/EMG System for Real Time Analysis of Muscular Fatigue", Maxime YOCHUM, Stéphane BINCZAK, Toufik BAKIR, **Sabir JACQUIR**, Romuald LEPERS, 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, 32 , pp. 4882-4885, Buenos Aires, Argentina, IEEE Proceeding (ISBN 978-1-4244-4124-2/10/), 2010.
- CI.19 "MEA-aided investigation of cardiac arrhythmia induced by electrical stimulation", Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Gabriel LAURENT, David VANDROUX, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, 7th International Meeting on Substrate-Integrated Microelectrode Arrays, 2010, 7 , pp. 113-115, Reutlingen, Allemagne, 2010.
- CI.20 "Active spike responses of analog electrical neuron : Theory and experiments", Stéphane BINCZAK, Aurélien Serge TCHAKOUTION NGUETCHO, **Sabir JACQUIR**, Jean-Marie BILBAULT, Victor KAZANTSEV, IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS), pp. 2550-2553, Paris, France, IEEE Proceeding ( ISBN : 978-1-4244-5308-5), 2010.
- CI.21 "Analysis of Cardiac Cells Field Potentials using Wavelet Transform", **Sabir JACQUIR**, Binbin XU, Toufik BAKIR, Jean-Marie BILBAULT, Stéphane BINCZAK, 36th International Conference IEEE on Computers in Cardiology, IEEE Proceedings (ISSN 0276-6574), Park City, USA, 36, pp. 401-404, 2009.
- CI.22 "Suppression of Spiral Waves by Electric Stimulation : A Simulation Study", Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, 36th International Conference IEEE on Computers in Cardiology, IEEE Proceedings (ISSN 0276-6574), Park City, USA, 36, pp. 469-472, 2009.
- CI.23 "Reconstruction from experimental data of a mathematical model of cardiac tissue : A feasibility study", Toufik BAKIR, Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, 36th International Conference IEEE on Computers in Cardiology, IEEE Proceedings (ISSN 0276-6574), Park City, USA, 36, pp. 185-188, 2009.
- CI.24 "In vitro simulation of spiral waves in cardiomyocytes networks using multi-electrode array technology", **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, David VANDROUX, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Pierre ATHIAS, Heart Failure Congress, Nice, France, pp. 963, 2009.
- CI.25 "Cardiac Arrhythmias Induced by an Electrical Stimulation at a Cellular Level.", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, David VANDROUX, Gabriel LAURENT, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, 35th International Conference IEEE on Computers in Cardiology, IEEE Proceedings (ISSN 0276-6574), Bologna, Italy, 35, pp. 625-628, 2008.
- CI.26 "Establishing a novel in vitro model for the study of spiral waves during arrhythmia", Gabriel LAURENT, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, David VANDROUX, Olivier BOUCHOT, Jean-Eric WOLF, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, European Society of Cardiology, Munich, Germany, 1199, 2008.
- CI.27 "Spiral waves observation in a network of cardiac cells", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Gabriel LAURENT, David VANDROUX, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, 16th Inter-

- national Conference on Nonlinear Dynamics of Electronic Systems (NDES), Nizhny-Novgorod, Russia, 2008.
- CI.28 "Experimental observation of spatiotemporal patterns in cardiomyocyte networks using multi-electrode array technology", Stéphane BINCZAK, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, David VANDROUX, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, 10th Experimental Chaos Conference (ECC), Catania, Italy, 2008.
- CI.29 "Multisite Field Potential Recordings and Analysis of the Impulse Propagation Pattern in Cardiac Cells Culture", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Matthieu ROSSE, David VANDROUX, Gabriel LAURENT, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, 34th International Conference IEEE on Computers in Cardiology , IEEE Proceedings, Durham, USA, 34, pp. 125-128, 2007.
- CI.30 "Computation of the electrical potential inside the nerve induced by an electrical stimulus", **Sabir JACQUIR**, Joan FRUITET, David GUIRAUD, Maureen CLERC, 29th International Conference of the IEEE Engineering in Medecine and Biology Society (IEEE EMBS), IEEE Proceedings, Lyon, France, pp. 1711-1714, 2007.
- CI.31 "Excitation spread in cardiac myocyte cultures using paired microelectrode and microelectrode array recordings.", Pierre ATHIAS, Sabir JACQUIR, Cindy TISSIER, David VANDROUX, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Matthieu ROSSE, XIX World Congress of the ISHR, Bologna, Italy, 2007.
- CI.32 "Identification of unknown functions in dynamic systems", Eric BUSVELLE, Jean Paul GAUTHIER, Stéphane BINCZAK, **Sabir JACQUIR**, 17th International Symposium on Mathematical Theory of Networks and Systems (MTNS), Kyoto, Japon, pp. 2157-2162, 2006.
- CI.33 "Neural computation from cell to small networks", Stéphane BINCZAK, **Sabir JACQUIR**, Jean Paul GAUTHIER, Jean-Marie BILBAULT, AIMS' Sixth International Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, AIMS Proceedings, Poitiers, France, pp 125, 2006.
- CI.34 "Influence of Geometrical Constraints on Propagation in Cardiac Tissue", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Gabriel LAURENT, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, 32nd International Conference on Computers in Cardiology , IEEE proceedings, Lyon, France, 32, pp. 647-650, 2005.
- CI.35 "Analytical determination of initial conditions leading to firing in nerve fibers", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, 13th International Conference on Nonlinear Dynamics of Electronic Systems (NDES), Potsdam, Germany, 2005.
- CI.36 "Influence of the tissu geometry on the impulse propagation in cardiac cells", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, International symposium on Topical problems of Nonlinear Wave Physics(NWP), RAS Edt, Nizhny-Novgorod, Russia , pp. 37-38, 2005.
- CI.37 "Experimental study of electrical MFHN neurons", Stéphane BINCZAK, **Sabir JACQUIR**, Olivier TARLET, Jean-Marie BILBAULT, Proceedings of XIX Conference on Design of Circuits and Integrated Systems , ISBN 2-9522971-0-X, Bordeaux, FRANCE, pp. 293-298, 2004.
- CI.38 "Unilateral coupling between two MFHN electronic neurons", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Victor KAZANTZEV, Vladimir NEKORKIN, International

Conference on Brain Inspired Cognitive Systems (BICS), Stirling, United Kingdom, BICS (5.2), pp. 1-7, 2004.

CI.39 "Study of electronic master-slave MFHN neurons", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Victor KAZANTZEV, Vladimir NEKORKIN, International Conference on Nonlinear Dynamics of Electronic Systems (NDES), Evora, Portugal, pp. 182-185, 2004.

CI.40 "Neuron electronic model with modified FitzHugh-Nagumo equation", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Victor KAZANTZEV, Vladimir NEKORKIN, Geometry of Distributions and Control Systems, Banach Center, Varsovia, Pologne, 2004.

CI.41 "Chaotic regime induced by two electronic neurons in a Master-Slave configuration", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Victor KAZANTZEV, Vladimir NEKORKIN, International Conference : Signaux, Circuits and Systèmes (SCS), Masmoudi, Kamoun, Abid and Alimi Edts, Monastir, Tunisia, pp. 227-230, 2004.

#### 1.4.5 Conférences internationales "invité" (CIinv)

CIinv.1 "Phase Space Reconstruction of an Experimental Cardiac Electrical Signal", **Sabir JACQUIR**, Binbin XU, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Fourth International Conference on Complex Systems and Applications (ICCSA), Satellite Workshop "Dynamics of complex living systems", pp. 382-383 Le Havre, France, 2014.

CIinv.2 "Spiral waves in a reaction-diffusion medium : The cardiac cells example", **Sabir JACQUIR**, Binbin XU, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, International Symposium on Complex Dynamical Systems and Applications, Digha, India, 2009.

CIinv.3 "Experimental study of information transfer in electrical neuron", **Sabir JACQUIR**, Aurélien Serge Tchakoutio NGUETCHO, Stéphane BINCZAK, Matthieu ROSSE, Victor KAZANTZEV, Vladimir NEKORKIN, Jean-Marie BILBAULT, 17th International Conference on Nonlinear Dynamics of Electronic Systems. Proceedings NDES 2009., Rapperswil, Switzerland, 2009.

CIinv.4 "On the Firing in Reaction-Diffusion Systems", Stéphane BINCZAK, **Sabir JACQUIR**, Jean Paul GAUTHIER, Jean-Marie BILBAULT, From Quanta to Life, Honoring the contributions by Willi-Hans Steeb to the world of Mathematics and Physics, Klosters, Switzerland, 2005.

#### 1.4.6 Conférences nationales (CN)

CN.1 "Détection d'arythmie cardiaque à partir de la reconstruction dans l'espace de phase", Hassan Adam MAHAMAT, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, 19ème Rencontre du Non Linéaire, Paris , 16-18 Mars 2016, Non-linéaire publications, Saint-Etienne du Rouvray.

CN.2 "Transmission active d'une impulsion dans un modèle de neurone", **Sabir JACQUIR**, Serge Aurélien TCHAKOUTIO NGUETCHO, Rachid BEHDAD, Stéphane BINCZAK, Victor KASANTSEV, Jean-Marie BILBAULT, 18ème Rencontre du Non Linéaire, Paris , 17-19 Mars 2015, Non-linéaire publications, Saint-Etienne du Rouvray.

CN.3 "Etude expérimentale de neurones de Morris-Lecar (réalisation et couplage)", Rachid BEHDAD, Stéphane BINCZAK, **Sabir JACQUIR**, Matthieu ROSSE, Jean-Marie BILBAULT, 18ème Rencontre du Non Linéaire, Paris , 17-19 Mars 2015, Non-linéaire publications, Saint-Etienne du Rouvray.

- CN.4 "Mise en oeuvre d'une chaîne d'acquisition et de traitement du signal : Application à la mesure du rythme cardiaque en licence 1ère année", Samuel CHEF, Maxime YOCHUM, Romain TROISGROS, Jean-Marie BILBAULT, **Sabir JACQUIR**, 11ème colloque sur l'Enseignement des Technologies et des Sciences de l'Information et des Systèmes (CETSIS), pp.102-106, Besançon, France, 2014.
- CN.5 "Analyse dynamique d'un signal d'un modèle in vitro", Jean-Marie BILBAULT, **Sabir JACQUIR**, Binbin XU, Stéphane BINCZAK, 34ème Séminaire de la Société Francophone de Biologie Théorique (SFBT), Saint-Flour, France, 25-28 mai 2014.
- CN.6 "Semi-automatic image processing for static and dynamic photon emission", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, 13ième Atelier de l'ANADEF, Seignosse, France, Juin 2012.
- CN.7 "Complexité des signaux intra-auriculaires lors de la fibrillation atriale", Nicolas NAVORET, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Stéphane BINCZAK, Biologie, Médecine, Systèmes complexes, Journées d'étude des GDR STIC-Santé et DYCOEC, Rouen, 26-28 Novembre 2012.
- CN.8 "Comparaison des électrogrammes auriculaires complexes fractionnés à l'échelle cellulaire, modèles expérimental et numérique", Nicolas NAVORET, Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Journée Analyse de données et modélisation des oscillations biologiques, Orsay, Paris, 2012 (**Premier Prix Poster**).
- CN.9 "In vitro simulation of spiral waves in cardiomyocytes networks using multi-electrode array technology", **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, David VANDROUX, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Pierre ATHIAS, 4è Congrès de Physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique, Marseille, France, 2009.
- CN.10 "In vitro simulation of spiral waves in cardiomyocytes networks using multi-electrode array technology", **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, David VANDROUX, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Pierre ATHIAS, 25è Congrès du GRRC, Nancy, France, 2009.
- CN.11 "Paired Microelectrodes and Microelectrode Array Analysis of Cardiac Impulse Propagation in Cardiomyocytes Cultures", **Sabir JACQUIR**, Cindy TISSIER, David VANDROUX, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Matthieu ROSSE, Pierre ATHIAS, Congrès de Physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique, Clermont-Ferrand, France, 2008.
- CN.12 "Impulse Propagation Pattern In Cardiomyocyte Culture : Study With Paired Intracellular Microelectrode And Multisite Field Potential Recordings", **Sabir JACQUIR**, Cindy TISSIER, David VANDROUX, Lisa DEVILLARD, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Luc ROCHETTE, Pierre ATHIAS, 23è Congrès du GRRC, Tours, France, 2007.
- CN.13 "Modification géométrique de l'onde cardiaque due à une morphologie particulière du tissu cardiaque", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Gabriel LAURENT, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, Comptes-Rendus de la 9ème Rencontre du Non-Linéaire, M.Lefranc, C.Letellier et L.Pasteur, Paris, France, pp. 141-146, 2006.
- CN.14 "Simultaneous paired intracellular microelectrode study of the impulse propagation in cardiomyocyte culture", **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Cindy TISSIER, David VANDROUX, Lisa DEVILLARD, Amandine BROCHOT, Luc ROCHETTE, Stéphane BINCZAK, Jean-Eric

WOLF, Jean-Marie BILBAULT, Pierre ATHIAS, Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux, 22è Congrès du GRRC, J.B Baillièrè, Strasbourg, France, 98 (4), pp. 392-392, 21 April 2005.

CN.15 "Couplage entre deux neurones électroniques dans une configuration maître-esclave", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Compte-rendus de la 7e Rencontre du Non-Linéaire de l'institut Henri Poincaré, Y. Pomeau et R. Ribotta Edt, Paris, France, pp. 137-142, March 2004.

#### 1.4.7 Journées et séminaires scientifiques (S)

S.1 "Time Resolved Imaging database post processing", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, CCT MCE RT Day on Defect Localization, Toulouse, France, 7 Octobre 2014.

S.2 "Traitement des données issues de l'émission de lumière pour la localisation de défauts dans les circuits intégrés", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, Journée Scientifique Pluridisciplinaire : Traitements statistiques des données spatiales, Université de Bourgogne, Dijon, 26 Septembre 2014.

S.3 "Statistical Analysis of TriD Database - Update, applications and perspectives et Image processing for dynamic photon emission - Spatial correction and image enhancement, Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, Présentation à Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japon, 5 Février 2014.

S.4 "Imagerie dynamique des circuits intégrés par analyse du champ électrique, Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, Journées des Jeunes Chercheurs CNES, Toulouse, France, 7-9 Octobre 2013.

S.5 "Statistical Analysis of TRI Data", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, Présentation à Renesas Electronic Corporation, Tokyo, Japon, 12 Avril 2013.

S.6 "Statistical Analysis of TRI Data et Frequency Mapping with CWT", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, Présentation à Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japon, 9 Avril 2013.

S.7 "Analyse statistique en émission de lumière dynamique", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, Communication au groupe de travail Test Laser Dynamique (TLD) de l'ANADEF, ST Microelectronics, Grenoble, France, 13 Février 2013.

S.8 "Arrhythmia due to mild therapeutic hypothermia - a study in vitro", Binbin XU, Oriol PONT, Gabriel LAURENT, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Hussein YAHIA, Workshop LI-RYC, Bordeaux, France, 2013.

S.9 "Plateforme d'électrophysiologie cardiaque : des ondes spirales à l'arythmie cardiaque", **Sabir JACQUIR**, Binbin XU, Jean-Marie BILBAULT, Stéphane BINCZAK, Pierre ATHIAS, David VANDROUX, Gabriel LAURENT, Journée fibrillation auriculaire du GdR STIC-Santé, 10 octobre 2011.

- S.10 "Comparison of complex fractionated atrial electrograms at cellular scale using numerical and experimental models", Nicolas NAVORET, Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Journée scientifique IFR Santé-Stic de Bourgogne, Dijon, France, 13 Avril 2011.
- S.11 "Plateforme multidisciplinaire de rythmologie théorique, expérimentale et clinique pour la prévention des arythmies dans l'insuffisance cardiaque", **Sabir JACQUIR**, Séminaire de l'axe Instrumentation, systèmes d'information et imagerie médicale de l'IFR Santé-Stic de Bourgogne, Dijon, France, 25 octobre 2007.

#### 1.4.8 Diffusion de connaissances et vulgarisation auprès du grand public

1. Porteur de projets auprès du Centre de Culture Scientifique Technique et Industrielle en Bourgogne (CCSTIB) pour la fête de la Science, animation de vulgarisation auprès du grand public.
  - 2008 : Cellules cardiaques, génératrices de courant électrique.
  - 2012 : Le coeur, quelle énergie.
  - 2014 : Du Silicium monocristallin au circuit intégré, localisation des défauts par le traitement du signal et des images.
  - 2015 : Effet papillon par Lorentz.
2. "Identification de l'activité photoélectrique dans les composants électroniques modernes", Anthony BOSCARO, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, Ma thèse en 5 minutes, journée de rencontres et d'échanges entre les doctorants, les docteurs et les entreprises à l'Atria de Belfort, 18 décembre 2014.

Les communications suivantes ont reçu des prix :

1. 1er prix jeunes chercheurs pour « Comparaison des électrogrammes auriculaires complexes fractionnés à l'échelle cellulaire, modèles expérimental et numériques », Nicolas NAVORET, Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK. Colloque "Analyse de données et Modélisation des oscillations biologiques", 24 mai 2012, Paris, sous l'égide de "l'Association Biologie du Cancer et Dynamiques Complexes".
2. Best award paper de l'article "Complexity analysis of experimental cardiac arrhythmia", Binbin XU, Stéphane BINCZAK, **Sabir JACQUIR**, Oriol PONT, Hussein YAHIA, IEEE TENSYP 2014, DOI : 10.1109/TENCONSpring.2014.6862991, pp.23-28, Kuala Lumpur, Malaisie, 2014.

### 1.5 Activités de formation et d'encadrement de jeunes chercheurs

Ce paragraphe donne un bilan de mon investissement au sein de la formation et de l'encadrement des travaux de recherche à travers les masters et les thèses. Je décrirai plus précisément les travaux de thèse auxquels j'ai participé dans les chapitres suivants.

Thèses soutenues	3
Thèses en cours	2
Masters	8

TABLEAU 1.2: Bilan comptable des activités d'encadrement.

### 1.5.1 Thèses de doctorat co-encadrées

Thèses	Taux encadrement (%)	Date de soutenance	Publications
Binbin Xu	30	12 juillet 2012	3 R : R.7, R.13, R.14 2 Rn : RN.1, RN.2 7 CI : CI.8, CI.10, CI.16, CI.19, CI.21, CI.22, CI.23 2 CInv : CInv.1, CInv.2 1 CN : CN.5 1 S : S.9
Nicolas Navoret	50	26 juin 2013	1 R : R.9 4 CI : CI.9, CI.14, CI.14, CI.15 2 CN : CN.7, CN.8 1 S : S.10
Samuel Chef	50	25 novembre 2014	4 R : R.2, R.6, R.8, R.10 4 CI : CI.3, CI.4, CI.11, CI.13 2 CN : CN.4, CN.6 7 S : S.1, S.2, S.3, S.4, S.5, S.6, S.7
Anthony Boscaro	50	en cours	1 R : R.5 1 CI : CI.5 2 V : V.1, V.2
Hassan Mahamat	50	en cours	1 CN : CN.1

TABLEAU 1.3: Bilan comptable des thèses coencadrées.

#### 1. Thèse de Binbin XU (co-encadrée avec le Pr Stéphane Binczak et le Pr Gabriel Laurent)

Cette thèse, soutenue le 12 juillet 2012, est le fruit des travaux que j'avais initiés en collaboration avec les Docteurs Pierre Athias et Gabriel Laurent du CHU de Dijon. Des résultats prometteurs sur la modélisation des troubles du rythme cardiaque à l'échelle cellulaire ont été présentés à la société Saint Jude Medical (fabricant de défibrillateurs implantables) qui a ainsi décidé de co-financer cette thèse en partenariat avec le Conseil Régional de Bourgogne. Elle a donné lieu aux publications suivantes : trois articles de revues internationales (cf. R.7, R.13, R.14), deux chapitres d'ouvrages collectifs (cf. RN.1, RN.2) sept conférences internationales (cf. CI.8, CI.10, CI.16, CI.19, CI.21, CI.22, CI.23), deux conférences internationales "invité" (cf. CInv.1, CInv.2), une conférence nationale (cf. CN.5) et un séminaire scientifique (cf. S.9).

Cette thèse s'intéresse à l'étude et la modélisation des troubles du rythme cardiaque à l'échelle cellulaire. Ainsi, sa problématique peut être résumée par ces quelques mots clés : système non linéaire, modèles cardiaques, ondes spirales, fibrillation auriculaire (FA)... Une des questions qui a été soulevée est : comment optimiser le processus de défibrillation pour qu'il soit le moins contraignant pour le patient ? Binbin Xu a commencé par s'intéresser à la défibrillation par stimulation électrique. La stimulation externe peut terminer la fibrillation mais peut aussi éventuellement générer de nouvelles ondes dans le tissu cardiaque. Ce dernier effet de stimulation semble inévitable, si l'énergie de stimulation dépasse certains seuils. Nous nous sommes posé alors la question : comment peut-on terminer la fibrillation en appliquant une stimulation sous le seuil pour éviter d'engendrer des problèmes secondaires ? Après quelques pistes de réflexion, nous nous sommes orientés vers une stratégie hybride de stimulation qui permet d'atteindre cet objectif. En parallèle avec ces travaux, nous avons travaillé aussi sur un système expérimental à base de MEA (Multi Electrodes Array). Ce système nous permet d'acquérir des signaux de

cellules cardiaques de rats nouveau-nés en culture *in vitro*. Comme mentionné précédemment, la stimulation peut provoquer de nouvelles ondes dans le tissu, ce qui a été observé expérimentalement sous la forme d'ondes spirales.

De novembre 2012 à décembre 2015, Binbin XU était en post-doc dans l'équipe Geostat de l'INRIA et au LIRYC (L'Institut de RYthmologie et Modélisation Cardiaque) de l'IHU de Bordeaux. Depuis mars 2016, Binbin XU est en post-doc à l'Université de Bâle (Suisse).

2. Thèse de Nicolas NAVORET (co-encadrée avec le Pr Stéphane Binczak)

Cette thèse, soutenue le 26 juin 2013, a été entièrement financée par le Conseil Régional de Bourgogne suite au concours dans le cadre du dispositif "Jeune Chercheur Entrepreneur". Cette thèse a donné lieu aux publications suivantes : un article de revue internationale (cf. R.9), quatre conférences internationales (cf. CI.9, CI.14, CI.14, CI.15), deux conférences nationales (cf. CN.7, CN.8) et un séminaire scientifique (cf. S.10).

La technique d'ablation par radiofréquence des zones du muscle cardiaque qui provoquent les anomalies de conduction est largement utilisée en pratique clinique. Cependant, elle comporte des inconvénients majeurs tels que la localisation précise, impossible actuellement des zones de conduction. En conséquence, le médecin est contraint de procéder à l'ablation par tâtonnement. Cette opération peut être éprouvante aussi bien pour le patient que pour le praticien et peut également s'avérer inefficace suivant les cas dans le traitement de la FA. Des recherches en clinique ont démontré que des électrogrammes auriculaires complexes fractionnés (EACF) ou (« CFAE : complex fractionated atrial electrogram ») améliorent l'ablation de la fibrillation auriculaire (FA). En effet la localisation de ces EACF permettrait de localiser les zones à ablater. Cependant, les caractéristiques (forme, amplitude, fréquence...) de ces EACF ne sont pas clairement définies et sont variables selon les études. Ainsi la thèse de Nicolas Navoret avait comme problématique de développer un algorithme permettant l'analyse des signaux recueillis au niveau du cathéter d'ablation afin de détecter la présence ou non des EACF au niveau des zones du coeur explorées par le cathéter. Un algorithme de détection des EACF basé sur des approches de traitement non linéaire des informations a été développé. Ce dernier s'appuie sur la quantification des propriétés de récurrence des électrogrammes. Des modèles mathématiques sont mis en oeuvre afin de reproduire les mécanismes de la FA. L'acquisition des champs de potentiels est également reproduite à l'aide d'un modèle numérique de cathéter tel que celui utilisé lors des procédures. Les signaux temporels ainsi générés permettent de lier les activations spatiotemporelles au niveau du substrat aux motifs observables dans les EACF. Un modèle expérimental vient compléter la partie modélisation. Les cultures de cellules de rats nouveaux nés sur puces MEA (Micro Electrode Array) permettent de recréer des conditions de fibrillation et d'acquérir des potentiels extracellulaires. Là encore, les électrogrammes sont comparés aux signaux issus des simulations numériques ainsi qu'aux signaux cliniques. L'analyse des séquences de motifs via les trois types de modèles utilisés permet de rattacher les motifs observés dans les électrogrammes aux mécanismes se produisant au niveau du tissu cardiaque lors de la FA. Nicolas Navoret travaille actuellement dans la société de service TNS en tant qu'ingénieur.

3. Thèse de Samuel CHEF (co-encadrée avec le Pr Stéphane Binczak)

Cette thèse, soutenue le 25 novembre 2014, a été co-financée par le Centre National d'Etudes Spatiales de Toulouse et le Conseil régional de Bourgogne. Elle fait suite à une collaboration que j'ai initiée avec le CNES depuis 2010. Cette thèse a donné lieu aux publications suivantes : quatre articles de revue internationale (cf. R.2,R.6,R.8, R.10), quatre conférences internationales (cf. CI.3, CI.4, CI.11, CI.13), deux conférences nationales (cf. CN.4, CN.6) et sept séminaires scientifiques (cf. S.1, S.2, S.3, S.4, S.5, S.6, S.7). Les techniques optiques de localisation/caractérisation de



défauts sont devenues incontournables dans le processus d'analyse de défaillance des circuits intégrés pour les technologies fortement sub-nanométriques (inférieures à la centaine de nanomètre). Elles permettent, entre autres, d'avoir accès aux informations de timing et de niveaux logiques au sein des circuits intégrés. La complexité de ces circuits de technologies avancées a mis en évidence certains verrous physiques et technologiques qui complexifient les analyses réalisées à l'aide de ces outils. Ainsi, le faible rapport signal sur bruit, une résolution spatiale faible et l'énorme quantité de données/signal générée compromettent une approche purement manuelle. Ces travaux de thèse ont pour objectif d'explorer les possibilités offertes par un traitement post-acquisition des observations, dans le but de résoudre ou contourner les problématiques susmentionnées et permettre à l'expert de formuler un diagnostic plus précis. Il s'agit à la fois d'une extraction et d'une synthèse d'informations à partir de signaux de taille importante et fortement bruités. L'étude est restreinte à l'émission de lumière dynamique où les photons générés par une structure CMOS en commutation sont exploités. Deux approches principales ont été développées. La première peut être qualifiée de séquentielle : diverses projections successives des données sont étudiées séparément afin d'offrir la cartographie d'un paramètre électrique. La seconde approche est de nature statistique et tire parti de l'intégralité des dimensions disponibles (x,y,t). Il s'agit de la combinaison d'outils de classification non-supervisée et d'une étude statistique des classes résultantes dans l'optique d'une recherche d'évènements de commutation aux propriétés anormales (suggérant un lien du nœud considéré avec le défaut) ou d'émission manquante ou additionnelle (différence logique entre deux composants).

Depuis mars 2015, Samuel Chef est en post-doc pour une durée de deux ans au NTU (Nanyang Technological University) à Singapour.

#### 4. Thèse d'Anthony BOSCARO (co-encadrée avec le Pr Stéphane Binczak)

Cette thèse, débutée le 1er octobre 2014, est co-financée par le Centre National d'Etudes Spatiale de Toulouse et le Conseil régional de Bourgogne. Cette thèse a donné lieu pour le moment aux publications suivantes : un article de revue internationale (cf. R.5), une conférence internationale (cf. CI.5), un brevet (cf. V.1) et un logiciel (cf. V.2) en cours de dépôt .

L'évolution de la technologie CMOS vers le nanométrique permet de créer des composants électroniques toujours plus performants et intégrés. Ceci permet également de concevoir des systèmes électroniques de plus en plus compacts et complexes. A l'heure actuelle, il existe de nombreuses techniques d'expertise et d'analyse des composants, telles que l'analyse par laser en mode sonde et en mode pompe, l'analyse par émission de lumière statique et dynamique, la thermographie infrarouge, l'analyse avec sonde nanométrique, l'analyse par sonde électronique ou encore le diagnostic électrique. Chacune de ces techniques permet d'acquérir des données spécifiques dont l'interprétation et l'analyse deviennent de plus en plus difficiles à mesure que les composants se complexifient. L'emploi d'une seule technique n'est donc plus suffisant pour mener à bien l'expertise. La combinaison de ces données complémentaires et hétérogènes devient alors nécessaire. Généralement, cette démarche, déjà engagée par les analystes, reste intuitive et empirique. L'approche la plus commune reste séquentielle, chaque analyse est conditionnée par les précédentes mais réalisée de manière dissociée. Dans ce contexte, la problématique de cette thèse consiste à développer une méthodologie de plus haut niveau combinant ces différentes sources de données afin d'extraire de manière synergétique des informations pertinentes permettant d'aboutir à un diagnostic fiable et précis sur ces VLSI modernes.

Avec Anthony, nous avons commencé par le développement de méthodologies afin de traiter des signaux issus de l'analyse laser en mode sonde. Les travaux basés sur l'acquisition comprimée et l'analyse par les ondelettes ont permis d'augmenter le rapport signal sur bruit et de diminuer le

temps d'exposition du CI à la stimulation laser.

5. Thèse de Hassan MAHAMAT (co-encadrée avec le Pr Stéphane Binczak)

Cette thèse, débutée le 1er novembre 2014, est entièrement financée par l'Etat tchadien. Cette thèse a donné lieu pour le moment à une conférence nationale (cf. CN.1). Hassan s'intéresse à un type de trouble du rythme cardiaque appelé la maladie de Wolf Parkinson White (WPW). Elle est due à la présence anormale d'une voie de conduction appelée faisceau de Kent et elle se matérialise au niveau de l'électrocardiogramme (ECG) en rythme sinusal par un intervalle PR raccourci parce que le stimulus arrive plus précocement au ventricule que s'il ne suivait la voie normale. Une onde appelée "Delta" apparaît au début du complexe QRS puisque l'activation ventriculaire s'effectue dans des zones avec peu de fibres de Purkinje, et donc d'une façon lente. L'objectif est de proposer une méthode d'aide au médecin afin de diagnostiquer la maladie de Wolf Parkinson White (WPW). Nous allons développer une méthode permettant la détection de l'onde Delta au niveau du complexe QRS d'un ECG. Puis un algorithme sera proposé afin de permettre de tracer le chemin suivi par le signal électrique cardiaque et ainsi de localiser le faisceau de Kent. Une modélisation de ce trouble sera également proposée à partir d'une reconstruction dans l'espace de phase de sa dynamique.

### 1.5.2 Stages de Master encadrés

1. Samir Raoui (mars 2015 à juillet 2015) « Intégration d'un colorimètre dans un four prototype pour l'analyse de cuisson temps-réel » dans le cadre du projet PSPC Open Food System (Co-encadré avec Jean-Baptiste Thomas du Le2i).
2. Anthony Boscaro (mars 2014 à septembre 2014) « Localisation de défauts dans les VLSI par émission de lumière dynamique et sondage laser ». Anthony Boscaro prépare depuis une thèse de Doctorat avec moi à Dijon.
3. Kevin Melendez (mars 2013 à septembre 2013) « Probing laser appliqué aux composants analogiques ». Kevin Melendez prépare une thèse de Doctorat en Sciences de l'Université de Bordeaux en collaboration avec le CNES.
4. Rachid Behdad (mars 2012 à juillet 2012) « Conception électronique de circuits neuromorphiques – Modèle de Morris-Lecar ». Rachid Behdad a obtenu une thèse de Doctorat en Sciences de l'Université de Bourgogne en 2015.
5. Samuel Chef (mars 2010 à septembre 2010) « Gestion thermique des VLSI pour essai fiabilité hautes températures et hautes fréquences ». Samuel Chef a obtenu une thèse de Doctorat en Sciences de l'Université de Bourgogne en 2014.
6. Anaëlle Mathé (mars 2010 à juin 2010) « Analyse quantitative et qualitative de la répartition du collagène dans les fragments tissulaires d'auricules droites ». Anaëlle Mathé a terminé sa thèse de Médecine et a débuté une thèse en Sciences de l'Université de Bourgogne.
7. Maxime Yochum (mars 2009 à août 2009) « Déverminage dynamique sur FPGAs à base d'anti-fusibles tolérants aux radiations ». Maxime Yochum a obtenu une thèse de Doctorat en Sciences de l'Université de Bourgogne en 2013.
8. Yacine Haddad (mars 2008 à août 2008) « Pré-correction numérique d'un amplificateur de puissance ».

## 1.6 Collaborations scientifiques

### 1.6.1 Collaborations internationales

- Institut de Physique Appliquée de Nizhny-Novgorod, Russie  
Je collabore avec le Pr Vladimir Nekorkin et le Dr Victor Kasantsev sur la modélisation de la propagation neuronale décrite par des systèmes de réaction-diffusion. Cette collaboration a donné lieu aux publications suivantes : cinq articles de revue internationale (cf. R.3, R.12, R.23, R.24, R.26), six conférences internationales (cf. CI.20, CIInv.3, CI.38, CI.39, CI.40, CI.41), une conférence nationale (cf. CN.2).
- Laboratoire Interdisciplinaire des Sciences et Sciences Appliquées du Sahel (LISSAS), Université de Maroua, Cameroun  
Je collabore avec le Dr Aurélien Serge Tchakoutio Nguetcho. Cette collaboration a débuté en 2009 lors de son séjour post-doctoral au sein de notre laboratoire. Nous travaillons sur la conception et la réalisation de systèmes neuromorphiques afin d'étudier la transmission de l'information neuronale. Ces systèmes sont formés de circuits électroniques dans le but de simuler le comportement d'un réseau de neurones. Cette collaboration a donné lieu aux publications suivantes : deux articles de revue internationale (cf. R.3, R.12), deux conférences internationales (cf. CI.20, CIInv.3), une conférence nationale (cf. CN.2).
- Département des Mathématiques de l'Université Mentouri de Constantine, Algérie  
J'ai initié une collaboration avec le Dr Souraya Boughaba en lien avec la thèse de Mme Mounira Kesmia. Cette collaboration porte sur l'étude de la dynamique du modèle itératif de la durée du potentiel d'action (APD) cardiaque et le contrôle de l'APD dans le cas des arythmies cardiaques. Cette collaboration a donné lieu pour le moment aux publications suivantes : trois conférences internationales (cf. CI.1, CI.2, CI.12).
- Laboratoire d'Electronique du Département de Physique de l'Université de Yaoundé I, Cameroun  
J'ai initié une collaboration avec le Dr Jean Sire A. Eyebe Fouda depuis novembre 2015 sur l'analyse de la complexité de l'information. Une description plus détaillée sur ces travaux est fournie dans mes perspectives de recherche.

### 1.6.2 Collaborations nationales

- Laboratoire d'analyse de défaillance de circuits intégrés du CNES, Toulouse  
J'ai initié une collaboration avec le Dr Kevin Sanchez et le Dr Philippe Perdu du Centre National d'Etudes Spatiales sur les problématiques liées à la localisation et l'analyse des défauts dans les circuits intégrés. Cette collaboration fait suite à des appels "Recherche et Technologie des systèmes orbitaux" auxquels j'ai répondu depuis 2010. Elle est dédiée aux développements des méthodes et outils permettant de traiter des données issues des techniques optiques dynamiques. Elle a donné lieu aux publications suivantes : cinq articles de revue internationale (cf. R.2, R.5, R.6, R.8, R.10), cinq conférences internationales (cf. CI.3, CI.4, CI.5, CI.11, CI.13), un brevet V.1 (en cours de dépôt), deux conférences nationales (cf. CN.4, CN.6) et sept séminaires scientifiques (cf. S.1, S.2, S.3, S.4, S.5, S.6, S.7), ainsi que deux thèses (une soutenue, une en cours).
- Equipe INRIA Geostat, Bordeaux  
Je collabore avec le Dr Hussein Yahia sur l'étude des signaux cardiaques avec des outils de dynamique non linéaire. Cette collaboration a débuté suite au recrutement de Binbin XU en tant que post-doctorant au sein de l'équipe Geostat à l'INRIA de Bordeaux. Cette collaboration a

donné lieu aux publications suivantes : deux articles de revue internationale (cf. R.4,R.11), trois conférences internationales (cf. CI.6, CI.7, CI.10) et un séminaire scientifique (cf. S.8).

### 1.6.3 Collaborations locales

- Collaboration avec le Dr Pierre Athias du laboratoire Physiopathologie et Pharmacologie Cardiovasculaire Expérimentales de Dijon, le Dr David Vandroux, président de la société NVH Medicinal et le Pr Gabriel Laurent (PU-PH) du CHU de Dijon  
 Cette collaboration a débuté durant ma thèse et s'est poursuivie suite à mon intégration au laboratoire Le2i. J'ai mis en place une plateforme expérimentale d'exploration de l'activité électrique des cellules cardiaques en culture in vitro. Cette plateforme, unique en France, permet d'étudier la propagation du signal électrique dans une monocouche de cellules cardiaques dans les conditions basales et/ou arythmogènes. La société NVH Medicinal, spécialisée dans le test de molécules pharmacologiques, a ainsi utilisé cette plateforme pour évaluer les effets de certaines molécules anti-arythmiques sur les paramètres électrophysiologiques des cellules cardiaques. Au niveau clinique, des travaux ont été entrepris avec le Pr. Gabriel Laurent dans le but de corréler les observations cliniques des troubles du rythme aux modèles expérimental et mathématique. Les travaux ont donné lieu aux publications suivantes : onze articles de revues internationales (cf. R.7, R.9, R.11, R.13, R.14, R.16, R.18, R.19, R.20, R.22, R.25), seize conférences internationales (cf. CI.8, CI.9, CI.14, CI.15, CI.16, CI.19, CI.22, CI.24, CI.25, CI.26, CI.27, CI.28, CI.29, CI.31, CI.34, CI.36), huit conférences nationales (cf. CN.7, CN.8, CN.9, CN.10, CN.11, CN.12, CN.13, CN.14) et un séminaire scientifique (cf. S.9).
- Collaboration avec le Dr Alain Lalande (Le2i) et le Dr Bertrand Collin (ICMUB)  
 Dans le cadre du projet IMAPPI pour la mise au point d'un protocole complet pour l'étude du remodelage ventriculaire gauche à partir d'imagerie multimodale en pré-clinique, il s'agit de réaliser un système d'acquisition et de traitement de signaux ECG.
- Collaboration avec le Pr Pierre Gouton et le Dr Jean-Baptiste Thomas (membres du Le2i)
  - Dans le cadre du Projet Structurant des Pôles de Compétitivité (AAP PSPC) "Open Food System", il s'agit de développer un capteur d'analyse spectrale et de colorimétrie.
  - Dans le cadre du projet Européen H2020 EXIST : EXtended Image Sensing Technologies, il s'agit de développer une nouvelle architecture de capteur avec des filtres multi-spectraux, développer de nouveaux algorithmes de correction numériques pour l'amélioration de l'image, développer de démonstrateurs avec la mise en œuvre en temps réel de correction numérique.
  - Dans le cadre du projet Européen CISTERN : Cmos Image Sensor TEchnologies' Readiness for Next generation of applications, il s'agit d'augmenter la qualité de la vidéo en utilisant des techniques de déconvolution numérique en temps réel pour corriger les défauts dus au capteur, obtenir des informations de couleur précise.
- Collaboration avec le Pr Tadeus Sliwa (membre du Le2i)  
 Dans le cadre du Défi Imag'In du CNRS 2016, il s'agit de travailler sur des "Approches quantitatives en imagerie de fluorescence de molécules uniques (nanoscopie)".

## 1.7 Animation et responsabilité scientifiques

### 1.7.1 Contrats de recherche

#### 1.7.1.1 Responsable scientifique de projets et de contrats de recherche

- Co-responsable du projet "BioSys : Modèles et Systèmes pour le biomédical" au sein de l'équipe SNL du laboratoire Le2i de 2010 à 2015.
- Porteur du projet « Modélisation théorique, expérimentale et clinique des arythmies cardiaques » au sein de l'axe « Instrumentation, systèmes d'information et Imagerie Médicale » de la SFR Santé-Stic de Bourgogne de 2010 à 2014.
- Responsable de plusieurs contrats "Recherche et Technologie des systèmes orbitaux (R et T CNES)" pour un montant total de 175 Keuros (25 Keuros en 2010, 50 Keuros en 2012, 50 Keuros en 2014, 50 Keuros en 2015). L'objectif est de développer des méthodologies et des outils d'analyse de données issues des techniques optiques dynamiques en vue de caractériser des défauts dans les circuits intégrés. Le CNES a également co-financé avec le Conseil Régional de Bourgogne deux thèses de Doctorat (Samuel Chef, thèse soutenue le 25 novembre 2014 et Anthony Boscaro, thèse en cours).
- Responsable d'un contrat d'étude dans le cadre du Plan d'Action Régional de l'Innovation (PARI Bourgogne) du Conseil Régional de Bourgogne (CRB) : 9 Keuros, 2011-2012. Il s'agit de développer un outil de modélisation et de simulation des arythmies cardiaques.

#### 1.7.1.2 Participation aux projets et aux contrats de recherche

- HCPER (Responsable Dr. Pierre Athias, LPPCE<sup>10</sup>) : 15 Keuros, 2007  
Projet : Origine cellulaire des arythmies cardiaques : modélisation et validation expérimentales intra et extracellulaires multiples des microdiscontinuités de conduction entre cardiomyocytes.
- PEPS CNRS (Responsable Pr Stéphane Binczak, Le2i) : 20 Keuros, 2008-2010  
Projet : Système d'analyse de la physiopathogénèse cellulaire des troubles du rythme cardiaque.
- PICS CNRS Franco-Russe (Responsable Pr Jean-Marie Bilbault, Le2i) : 27 Keuros, 2009-2011  
Projet : Investigation théorique et expérimentale de réseaux électriques excitables bio-inspirés (à partir de neurones) pour un traitement performant d'informations.
- Projet Structurant des Pôles de Compétitivité (AAP PSPC) : Open Food System (Responsables Dr Jean-Baptiste Thomas et Pr Pierre Gouton, Le2i), 270 keuros, 2012-2015  
Ce projet, piloté par la société SEB, inclut 11 entreprises et 15 laboratoires de Recherche académique. Tâche le2i : Développement d'un micro capteur d'analyse spectrale et de colorimétrie.
- BQR (Responsable Dr Alain Lalande, Le2i) : 7 keuros, 2014  
Projet : Mise au point d'un protocole complet pour l'étude du remodelage ventriculaire gauche à partir d'imagerie multimodale en pré-clinique (dans le cadre du projet IMAPPI). Dans ce projet, je développe un système d'acquisition et de traitement de signaux ECG couplé avec des techniques d'imagerie (par exemple scanner). L'objectif est d'obtenir des informations à différentes résolutions spatio-temporelles.

---

10. Laboratoire de Physiopathologie et Pharmacologie Cardiovasculaires Expérimentales

- FUI NUC-TRACK (Responsable Pr Stéphane Binczak, Le2i) : 300 keuros, 2014-2017  
Ce projet, piloté par la société ASSYSTEM, inclut 6 entreprises, 2 laboratoires de recherche et le Pôle Nucléaire de Bourgogne. Projet : Système de suivi de sources radioactives. Notre contribution doit permettre d'identifier et de tracer différentes sources radioactives lors de leur transport. Des approches de type séparation de sources seront mises en oeuvre afin de distinguer les différentes sources.
- Projet Européen H2020 EXIST : EXtended Image Sensing Technologies (Responsables Pr Pierre Gouton, Pr Dominique Ginhac, Dr Jean-Baptiste Thomas, Le2i) : 364 keuros, 2015-2018  
Ce projet, piloté par IMEC (Institut de microélectronique et composants, Belgique) est formé d'un consortium de 17 partenaires. Tâches le2i : développer une nouvelle architecture de capteur avec des filtres multi-spectraux, développer de nouveaux algorithmes de correction numériques pour l'amélioration de l'image, développer de démonstrateurs avec la mise en oeuvre en temps réel de correction numérique.
- Projet Européen CISTERN : Cmos Image Sensor TEchnologies' Readiness for Next generation of applications (Responsables Pr Pierre Gouton, Pr Dominique Ginhac, Le2i), budget en négociation, 2015-2018. Ce projet, piloté par la société GRASS VALEY est formé d'un consortium de 5 partenaires. Tâches le2i : augmenter la qualité de la vidéo en utilisant des techniques de déconvolution numérique en temps réel pour corriger les défauts dus au capteur, obtenir des informations de couleur précise.
- Défi Imag'In CNRS (Responsable Pr Tadeus Sliwa, Le2i) : 75 keuros, mars 2016  
Ce projet est piloté par le laboratoire LASIR (Lille) et inclut les laboratoires IBL PASTEUR (Lille), PAUL PAINLEVE (Lille), l'ERIC (Lyon), MAP5 (Paris), ICB (Dijon) et Le2i (Dijon). Projet : Approches quantitatives en imagerie de fluorescence de molécules uniques (nanoscopie). Dans ce projet, je travaillerai sur l'analyse multirésolution des images et sur l'acquisition comprimée afin d'améliorer la qualité des images.
- Financements de thèses

Thèses	Financements	Périodes
Binbin Xu	CRB (67%) et Société Saint-Jude Medical (33%)	2008-2011
Nicolas Navoret	"Dispositif Jeunes Chercheurs Entrepreneurs", CRB (100%)	2009-2012
Samuel Chef	CRB (50%) et CNES (50%)	2011-2014
Anthony Boscaro	CRB (50%) et CNES (50%)	2014-2017
Hassan Mahamat	Gouvernement du TCHAD (100%)	2014-2017

TABLEAU 1.4: Détail des financements de thèse.

### 1.7.2 Fonction d'expertise

- Expert dans la branche d'activités professionnelles Sciences de l'ingénieur et instrumentation scientifique pour les concours de recrutement des ingénieurs et personnels techniques de recherche et de formation (ITRF) : Besançon (2012 et 2013), Lille (2012), Nancy (2014), Dijon (2014).

### 1.7.3 Relecture d'articles et jury de thèses

- Revues internationaux : Artificial Intelligence in Medicine, Biomedical Signal Processing and Control, Bio-Medical Materials and Engineering, Chaos Solitons and Fractals, Chaos, Computers and Electrical Engineering, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, International Journal of Bifurcation and Chaos, Machine Vision and Applications, Nonlinear dynamics, Nonlinearity Journal.
- Conférences Internationales : IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), IEEE Computing in Cardiology (CinC), Bio and Medical Informatics and Cybernetics (BMIC), Nonlinear Dynamics and Electronic Systems, International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology (ICBEB), World Conference on Complex Systems (WCCS), Complexis.
- Membre de jury de thèse à l'Université de Bourgogne : Binbin Xu (2012), Nicolas Navoret (2013), Samuel Chef (2014).
- Rapporteur de thèses de Doctorat :
  - Mundla Narasimhappa, "Studies on development of adaptive Kalman filter techniques to minimize bias drift and random noise in Fiber Optic Gyroscope for navigation applications", Centre for Advanced Studies in Electronics Science and Technology, School of Physics, University of Hyderabad, Inde, 2016.
  - P. S. Swathy, "Chaos, hyperchaos and synchronization of chaos in SC-CNN based nonlinear oscillators", Centre for Nonlinear Dynamics, School of Physics, Bharathidasan University, Inde, 2016.

### 1.7.4 Membre du comité de programme et organisation de manifestations scientifiques

- Co-organisateur d'une rencontre intitulée « Biologie, Médecine et Systèmes Complexes » du 26 Novembre au 28 Novembre 2012 au laboratoire CORIA à Rouen sous l'égide conjointe du GdR "STIC-Santé" et du GdR "Dynamique et Contrôle des Systèmes Complexes" (DYCOEC). Cette rencontre a réuni une cinquantaine de chercheurs et le principal objectif de ces journées était de stimuler des interactions entre biologistes, médecins, traiteurs de signaux, physiciens et mathématiciens, et entre les deux GdR précédemment mentionnés.
- Co-organisateur des séminaires et journées scientifiques en tant que co-responsable de l'animation scientifique de la Structure Fédérative de Recherche Santé-Stic de Bourgogne (SFR Santé-Stic) de 2010 à 2013.
- Président d'une session à la conférence IEEE TENSYP, Kuala Lumpur, Malaisie en 2014.
- Membre du comité de programme de la conférence "World Conference on Complex Systems (WCCS)" à Marrakech (Maroc) en 2014 et 2015.
- Membre du comité de programme de "COMPLEXIS – The International Conference on Complex Information Systems" à Rome (Italie) en 2016.
- Membre du comité de programme de "ICIC – The First International Conference on Informatics and Computing" à Lombok (Indonésie) en 2016.
- Membre du comité d'organisation du prix de thèse "Signal-Image-Vision" du GDR ISIS, GRETSI et Club EEA depuis 2015 et président en 2016.



- Membre des GdRs ISIS, STIC-SANTE, DYCOEC et de IEEE EMBS.

### 1.7.5 Responsabilités collectives et administratives

- Elu au conseil (depuis 2011) et au bureau (depuis 2013) de l'UFR Sciences et Techniques.
- Membre des commissions de recrutement des enseignants-chercheurs (61ème et 63ème sections) de l'Université de Bourgogne
- Membre du comité de pilotage de la Structure Fédérative de Recherche Santé-Stic de Bourgogne (SFR Santé-Stic) de 2010 à 2014.
- Co-responsable de l'animation scientifique de la Structure Fédérative de Recherche Santé-Stic de Bourgogne (SFR Santé-Stic) de 2010 à 2014.

## 1.8 Activités d'enseignement et de formation

### 1.8.1 Service statutaire

Avoir une certaine vision pédagogique, transmettre à différents niveaux des savoirs et des savoir-faire, s'adapter à différents types de public, sont autant d'aptitudes nécessaires au travail d'un enseignant-chercheur. Ainsi, depuis ma nomination, j'ai eu une activité enseignante diversifiée, pour un volume annuel moyen de 220 h ETD, autant dans le mode d'enseignement (CM, CI, TD, TP) que dans le niveau et le public (Licence (1,2,3), Master (1,2)). Dans les enseignements, je me suis investi dans la préparation, l'organisation ainsi que la correction des examens partiels ou finaux. A titre d'illustration, je donne un récapitulatif des principaux enseignements dispensés, le nombre d'heures moyen et les niveaux concernés.

Années	Matière	Type	Nombre Heures/an	Public
2008-2016	Electronique analogique et numérique	CI	80	L1 STS <sup>11</sup>
2012-2016	Sciences et traitement de l'information	CI	20	L1 STS
2007-2013	Introduction au traitement du signal	TD	10	L2 STS
2007-2013	Introduction au traitement du signal	TP	20	L2 STS
2010-2016	Traitement du signal	CM	30	L3 ESI <sup>12</sup> puis L3 SPI <sup>13</sup>
2008-2016	Traitement du signal	TD	18	L3 ESI puis L3 SPI
2007-2010	Traitement du signal	TP	18	L3 ESI
2007-2009	Propagation guidée	TP	32	L3 ESI
2007-2016	Conception de circuits (CAO)	TP	40	L3 ESI puis L3 SPI
2007-2013	Acquisition et filtrage avancé	TP	16	M1 STIC Electronique
2008-2012	Microélectronique	CM	24	M1 STIC Electronique
2007-2012	Microélectronique	TD	10	M1 STIC Electronique
2007-2012	Microélectronique	TP	16	M1 STIC Electronique
2007-2016	Encadrement projets tutorés	TD	4	M2 STIC EVA <sup>14</sup>
2007-2010	Electronique numérique	TD	6	3ème année Infotronique, ESIREM
2007-2010	Electronique	TP	42	Prépa intégrée GEIPI ESIREM

TABLEAU 1.5: Synthèse des enseignements dispensés. CI : cours intégrés, CM : cours magistraux, TD : travaux dirigés, TP : travaux pratiques.



## 1.8.2 Mise en place de nouveaux enseignements et production de documents pédagogiques

Dans mes activités d'enseignement, j'ai mis à jour des supports pédagogiques (cours, TD et TP) et mis en place de nouveaux enseignements. A titre d'illustration, je donne ci-dessous deux exemples :

### 1.8.2.1 Sciences et Traitement de l'information

La mise en place du système LMD (Licence-Master-Doctorat) a fait que, dans certains cas, les étudiants choisissent des parcours spécialisés dès leur entrée à l'Université. C'est le cas par exemple à l'Université de Bourgogne (UB) en Licence Sciences, Technologies, Santé. Dans les options proposées, le parcours Informatique-Electronique (IE) est très prisé par les primo-entrants. Les étudiants du parcours IE proviennent de divers bacs (bacs généraux et bacs technologiques) et ont un niveau très hétérogène dans les matières scientifiques. Cela se traduit par une disparité de réussite des étudiants au cours de la première année. Ainsi, la mise en place du module « Sciences et Traitement de l'Information » a pour objectif de rendre abordables des notions qui sembleraient abstraites aux yeux des étudiants et ainsi faciliter leur assimilation et donc leur réussite aux examens. L'objectif pédagogique de ce module est de donner aux élèves de 1ère année de Licence un aperçu applicatif de l'électronique et du traitement du signal. Il s'agit en effet de mettre en pratique des notions théoriques abordées dans les modules de l'électronique et de l'informatique à travers la réalisation d'un projet. A titre d'exemple, un système de monitoring de l'activité électrique cardiaque a été réalisé. Les figures suivantes illustrent les développements réalisés : carte d'amplification et de filtrage (Fig. 1.1(a)), platine de développement microcontrôleur (Fig. 1.1(b)), le système complet (Fig. 1.1(c)) et un exemple du signal ECG acquis (Fig. 1.1(d)). Ces développements ont été réalisés avec l'aide et le soutien de l'équipe technique du département pédagogique de l'IEM. Ces travaux ont fait l'objet d'une présentation orale, pratique et d'un article lors de la conférence CETSIS 2014 à Besançon (voir CN.4).

### 1.8.2.2 Electronique analogique et numérique

Dans le cadre du module d'Electronique de la L1 Sciences et Techniques, j'ai mis à jour les supports de TP. Pour la partie analogique, j'ai par exemple mis en place un premier TP d'initiation intitulé "Prise en main du matériel". En effet, l'équipe pédagogique a constaté que certains étudiants n'avaient jamais utilisé du matériel électronique, ils ne connaissaient pas les fonctions et le fonctionnement d'un multimètre, d'un générateur de fonction, d'une alimentation continue ou à tension variable, d'un oscilloscope. Pour la partie numérique, un pupitre de test a été réalisé afin d'étudier des circuits combinatoires (exemple : additionneur) et des circuits séquentiels (compteurs, décompteurs) à l'aide de portes logiques et de bascules. L'objectif est de câbler des montages simulés à l'aide de l'outil Multisim afin de les valider expérimentalement avec des composants réels. A titre d'illustration, une image du pupitre est donnée à la figure 1.2. Le pupitre intègre les différents éléments suivants : des sorties pour récupérer les potentiels de masse et de  $V_{cc}$  (+5 V) afin d'alimenter les composants logiques, une plaque d'essai pour câbler les composants, des indicateurs pour indiquer la valeur de la sortie, des afficheurs afin d'afficher une valeur codée en binaire en une valeur décimale, un réglage de la fréquence des impulsions de l'horloge et récupération du signal de l'horloge au niveau du bornier, des interrupteurs pour générer un 0 ou un 1.

## 1.8.3 Encadrement de projets tutorés de Master

1. Amine Terfi (2015-2016), « Lecture de données à partir d'un colorimètre sous Labview » dans le cadre du projet PSPC Open Food System (Co-encadré avec Jean-Baptiste Thomas du Le2i).

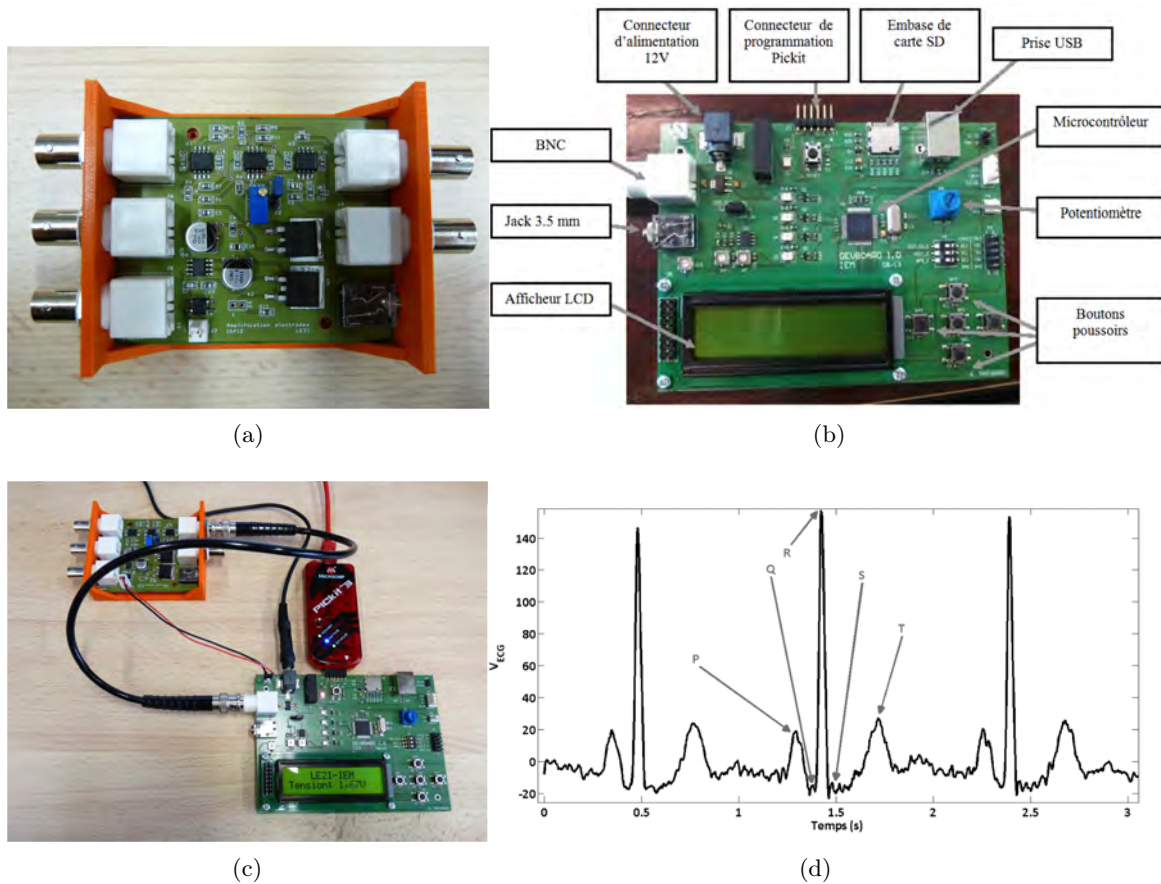


FIGURE 1.1: (a) Carte d'amplification et de filtrage du signal, (b) Platine développement microcontrôleur, (c) Système d'acquisition, (d) Signal ECG acquis.

2. Anthony Boscaro (2013-2014), « Développement d'une méthode de segmentation d'image pour l'émission de lumière dynamique en localisation de défauts dans les circuits intégrés ».
3. Kevin Mélenlez (2012-2013), « Etude physique de l'architecture d'un chip microcontrôleur par techniques optiques de localisation de défauts ».
4. Kode Diasse et Issiaka Toure (2011-2012), « Conception et réalisation d'une bougie d'anniversaire innovante ».
5. Maxime Bordet et Julien Lourds (2010-2011), « Analyse de signaux biomédicaux avec des outils de dynamique non linéaire ».
6. Mohamed Ouldabay et Laurent Patin (2010-2011), « Caractérisation de défauts dans les circuits intégrés en utilisant une technique de stimulation laser continu non invasif ».
7. Jean-Luc Maes et Thomas Buttard (2009-2010), « Reconnaissance automatique de motifs dans le cadre de la rétro-ingénierie des circuits intégrés ».
8. Maxime Yochum et Romain Sueur (2008-2009), « Générateur d'impulsions basse tension ».
9. Xin Guo et Bo Quan (2007-2008), « Génération-Mémorisation des signaux ».

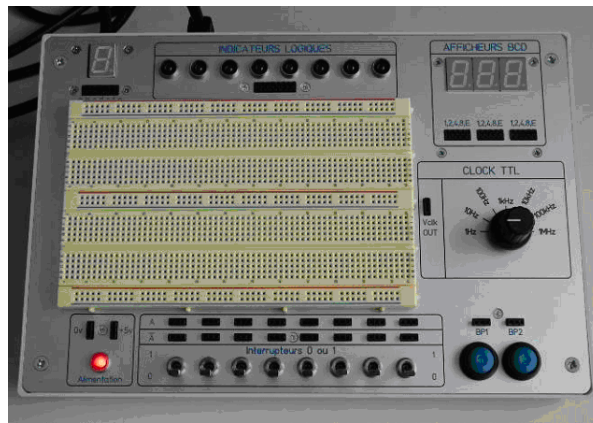


FIGURE 1.2: Pupitre pour l'étude des circuits électroniques combinatoires et séquentiels.

### 1.8.4 Responsabilités pédagogiques

Je suis chargé de l'organisation, du choix des intervenants, de la gestion des heures et des examens (L1 Sciences, Technologies et Santé et L3 Sciences pour Ingénieurs (SPI), parcours Electronique ).

- Directeur des études de la licence L1 Sciences, Technologies, Santé (STS) depuis Septembre 2015.
- Responsable pédagogique de la licence L3 Sciences pour Ingénieurs depuis Septembre 2013.
- Responsable pédagogique des modules d'électronique en L1 et L2 (2007-2013).
- Responsable des modules d'enseignement : électronique analogique-numérique en L1 STS, sciences et traitement de l'information en L1 STS, traitement du signal en L3 Sciences pour Ingénieur.
- Enseignant référent pour les étudiants dans le cadre du « Plan Réussite en Licence » à l'UFR Sciences et Techniques depuis 2007.
- Responsable de la gestion et du renouvellement pédagogique du matériel d'une salle de TP d'Electronique dédiée essentiellement aux enseignements de la L1 et L2 STS.

## 1.9 Contexte général de mes activités de recherche

En septembre 2007, j'ai intégré l'équipe Signal Non Linéaire (SNL) du laboratoire Le2i, équipe au sein de laquelle j'avais réalisé mes travaux de thèse. Une des problématiques de recherche de l'équipe SNL résidait dans l'étude de la dynamique neuronale à travers la conception de circuits électroniques et de réseaux électriques non linéaires. Au même moment, le laboratoire Le2i s'est rapproché du domaine de la santé afin de former un Institut Fédératif de Recherche STIC-SANTE. De ce fait, au sein du laboratoire, de nombreux projets ont été développés afin de favoriser l'interaction entre les sciences biomédicales et les STICs. Dès lors, mes activités de recherche ont été orientées vers la confluence de ces deux domaines : d'une part, autour de l'instrumentation et du génie biomédical et d'autre part autour du traitement et de la transmission non linéaire de l'information. Elles se basent sur la modélisation des signaux à partir de modèles non linéaires (principalement modèles de réaction-diffusion...) continus (EDP) et discrets (numériques). Ainsi, les problématiques constituant le fil directeur de ce manuscrit sont : la modélisation des phénomènes naturels par des approches issues de la théorie des systèmes dynamiques non linéaires, le développement de méthodes ou d'algorithmes

permettant la classification, l'analyse et la reconnaissance de structures ou motifs dans un signal, la conception de circuits ou systèmes électroniques bio-inspirés dédiés au traitement de l'information. D'un point de vue fondamental, des phénomènes dynamiques complexes ou chaotiques sont caractérisés à travers l'analyse des signaux physiologiques ou issus des circuits électroniques. Du point de vue applicatif, la dynamique de la transmission de l'information neuronale est étudiée, des troubles du rythme cardiaque à l'échelle cellulaire sont modélisés et caractérisés, des outils sont développés pour l'analyse et le traitement des données issues de plusieurs modalités physiques utilisées dans le domaine de l'expertise des composants électroniques à forte intégration.

La modélisation des phénomènes naturels par des systèmes non linéaires permet une meilleure connaissance des processus physiques, chimiques, biologiques et autres qui les constituent. Contrairement aux systèmes linéaires, les systèmes non linéaires ont un comportement ne permettant pas d'appliquer le principe de superposition, selon lequel il convient de déterminer des solutions simples pour obtenir les familles de solutions par combinaison linéaire. Ceci a pour conséquence un manque de méthode générale d'analyse et empêche la plupart du temps d'espérer extraire des solutions très spécifiques. Pour pallier cette difficulté mathématique, ces modèles non linéaires sont souvent trop simplifiés d'une façon caricaturale, en ne rendant pas compte de la nature hétérogène des systèmes réels qu'ils modélisent. Cependant, ces imitations de la nature permettent déjà d'appréhender un certain nombre de phénomènes tels que la propagation de l'influx nerveux dans les nerfs, ou encore la propagation de potentiels d'action dans les tissus cardiaques en mettant en évidence les mécanismes non linéaires de ces systèmes, comme par exemple les phénomènes d'excitabilité, de seuil, de bifurcation ou de chaos. En effet, dans les milieux biologiques, relier la modélisation avec les méthodes expérimentales facilite la compréhension des mécanismes de dynamique de fonctionnement et dysfonctionnement tant au niveau macro (les organismes vivants) qu'au niveau micro (cellulaire), en particulier pour l'électrophysiologie. De même, les signaux physiologiques sont des séries temporelles riches en informations. Analyser ces signaux pour extraire ces informations, pour établir un diagnostic ou encore pour prédire une évolution, nécessite des méthodes performantes et adaptées à leurs caractéristiques intrinsèques fortement non linéaires. En effet, le comportement d'un système biologique dépend des variations de très nombreux paramètres, ce qui le rend alors presque imprévisible.

Les méthodes issues de la théorie du chaos et de la dynamique non linéaire apportent des éléments qui permettent de comprendre ce type de comportements, et d'établir ainsi un lien qualitatif avec des modèles mathématiques bio-inspirés ou phénoménologiques. D'une manière générale, un signal peut être représenté par un modèle mathématique et inclut une information. Selon la nature et les caractéristiques du milieu dans lequel ce signal évoluera, il aura une représentation discrète ou continue, un comportement linéaire ou non linéaire, complexe, stationnaire ou non... Dans les problématiques présentées dans ce manuscrit, l'information est matérialisée par un signal électrique, fortement non linéaire et non stationnaire.

Ainsi dans la suite de ce document, je décrirai mes contributions à l'étude de la dynamique de l'information neuronale. Ces travaux sont en continuité de ceux de ma thèse et concernent le développement de circuits électroniques neuromorphiques. Puis je présenterai mes travaux consacrés à la modélisation et l'étude de la dynamique de l'information délivrée par les cellules cardiaques. Ce thème constituera une partie importante du manuscrit car j'ai fortement contribué à son développement depuis mon intégration au sein de l'équipe SNL du Le2i. Ces travaux, qui seront présentés dans les chapitres 2 et 3, m'ont permis d'approfondir mes connaissances dans la modélisation des phénomènes naturels et d'avoir une certaine expérience dans l'analyse et le traitement non linéaire des signaux. Ces acquis m'ont permis d'initier la collaboration avec le CNES, consacrée au développement de méthodologies et d'outils de traitement du signal et des images dans un contexte d'applications industrielles, plus particulièrement dans la détection et la reconnaissance d'activité électrique au sein des circuits intégrés.

Ces travaux seront développés dans le chapitre 4.

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont été essentiellement réalisés en collaboration avec le Pr Jean-Marie Bilbault et le Pr Stéphane Binczak de l'équipe SNL du Le2i.

# Chapitre 2

## La modélisation, l'analyse et la propagation de l'information neuronale

---

<b>2.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>40</b>
<b>2.2</b>	<b>Transmission active d'une impulsion dans un neurone en mode oscillant</b>	<b>42</b>
2.2.1	Modèle de FitzHugh-Nagumo modifié (FHNM)	42
2.2.2	Analyse de différents cas de la transmission active dans un neurone en mode oscillant	46
2.2.2.1	Transformation $N \rightarrow 1$	46
2.2.2.2	Transformation $N \rightarrow M$	46
2.2.2.3	Réponse à une série périodique d'impulsions	48
<b>2.3</b>	<b>Conclusion</b>	<b>49</b>

---

### 2.1 Introduction

Dans ce chapitre, je présente les travaux menés en continuité de ma thèse et dédiés à l'étude des systèmes neuronaux bio-inspirés, et plus spécifiquement à la modélisation, l'analyse et la transmission de l'information neuronale. La modélisation des phénomènes électriques dans les réseaux de neurones permet de comprendre la création et le transfert de l'information neuronale, d'en déduire certains processus de traitement de l'information au niveau cellulaire. Cette étude de la transmission neuronale est abordée à travers la conception de systèmes électroniques bio-inspirés (neurone électronique) et d'approches de modélisation issues de la théorie des systèmes dynamiques non linéaires. Les travaux de ce chapitre sont menés en collaboration avec le Pr Vladimir Nekorkin (Institut de Physique Appliquée de Nizhny-Novgorod, Russie), le Dr Victor Kasantsev (Institut de Physique Appliquée de Nizhny-Novgorod, Russie) et le Dr Serge Tchakoutio Nguetcho (Laboratoire Interdisciplinaire des Sciences et Sciences Appliquées du Sahel (LISSAS), Université de Maroua, Cameroun).

Il est désormais bien établi que les milieux neuronaux sont fortement non linéaires, depuis la description élémentaire de la cellule (la membrane active) jusqu'aux réseaux neuronaux de grande taille. Il faut donc pouvoir analyser les mécanismes neuronaux avec des outils non linéaires, ce qui nous a conduit à éclairer un certain nombre de comportements tels que la synchronisation des neurones, le rôle de la phase des impulsions dans la transmission de l'information neuronale, le comportement chaotique et le rôle de la plasticité synaptique... En effet, la compréhension de la propagation neuronale et son exploitation pour développer de nouveaux systèmes intelligents de traitement et de transmissions d'informations (« neurones électroniques ») constituent la trame des travaux que j'ai menés depuis ma thèse. Depuis plusieurs années, de nombreux circuits électriques modélisant les neurones biologiques sont développés [1–6]. Ils permettent d'étudier expérimentalement les différentes dynamiques d'un système temps réel tout en donnant l'opportunité de contrôler les paramètres du modèle. Les

circuits électroniques sont en effet appropriés dans ce champ de recherche, parce qu'ils permettent des expériences souples, le traitement et l'analyse en temps réel. En tant que systèmes réels, ils ne sont pas idéaux et les constantes de temps des circuits électroniques ne sont pas les mêmes que pour les neurones réels. Par contre, ils incluent du bruit et les incertitudes intrinsèques des paramètres, à l'instar des réseaux neuronaux biologiques. Ces circuits électroniques sont des circuits de faisabilité pour la création de grands réseaux. Ainsi, ces études expérimentales mettent en lumière la robustesse de la dynamique non linéaire. Finalement, un neurone électronique peut être défini en tant que composant de base d'une architecture électronique parallèle dédiée, plus appropriée aux réseaux à grande échelle que le traitement séquentiel traditionnel utilisé lors des simulations numériques.

Les neurones communiquent principalement entre eux par l'intermédiaire des interactions synaptiques chimiques et électriques provoquant les modifications de l'activité d'une cellule à l'autre. Afin de discerner, par une description de la dynamique non linéaire, les mécanismes sous-jacents de ce couplage neuronal, nous considérons un neurone sous une forme épurée telle que seule son activité électrique soit prise en compte. Ce qui amène à la notion de neurone ponctuel. Cette simplification permet une approche ciblée du couplage synaptique.

Durant mes travaux de thèse, un modèle à trois points fixes avec un seuil d'excitation défini par des séparatrices de type point-selle a été considéré. Par la suite, la dynamique d'un système neuronal comportant deux unités avec une interaction unidirectionnelle a été modélisée. L'unité est décrite par le modèle de FitzHugh-Nagumo [7] dont l'excitabilité a été modifiée (FHNM) [8]. Contrairement au modèle classique de FitzHugh-Nagumo typiquement utilisé comme un modèle de membrane de cellules, la dynamique de FHNM comporte un nombre plus important de boucles de bifurcations, essentielles pour l'étude de la dynamique d'une réponse neuronale suite à un stimulus. Le couplage unidirectionnel peut alors être vu comme un outil simple pour modéliser une interaction synaptique. Dans notre modèle, le signal de couplage est continu. Un circuit électronique analogique implémentant le modèle mathématique FHNM a été présenté. Celui-ci reproduit les propriétés essentielles de la dynamique d'un neurone incluant l'excitabilité, la dynamique oscillatoire et la bistabilité. Les bifurcations principales du modèle menant au comportement oscillatoire et excitable ont été analysées expérimentalement [8,9]. La dynamique d'une architecture neuronale simple comportant deux neurones dans une configuration maître-esclave a été étudiée. Une telle interaction peut être une vue « minimaliste » sur une transmission synaptique quand l'impulsion entrante provoque des changements de potentiels (potentiels post-synaptiques) de la cellule réceptrice. Si ce changement dépasse le seuil d'excitation, la cellule réagit par une réponse qui peut être sous forme d'une impulsion. Nous avons montré que les séquences de réponse d'impulsions peuvent être extrêmement diverses. Dans une telle architecture maître-esclave, les propriétés temporelles du signal de stimulation (maître) sont fixées et la réponse est seulement contrôlée par le paramètre de couplage.

Les neurones ont des paramètres très proches, par conséquent, ils fonctionnent dans une échelle temporelle très proche (durée d'impulsion, période des impulsions). Ce modèle donne une vue simplifiée sur la communication entre les neurones de même propriétés. Nous avons montré que la réponse des impulsions peut être approximativement décrite par une carte de phase  $1D$ . La carte montre différentes sortes d'intermittence, d'orbites périodiques complexes, et d'attracteurs chaotiques. Nous avons également décrit comment la réponse d'impulsions pourrait être associée à des séquences numériques. De telles séquences pourraient être vues comme un « code de communication d'impulsions » qui serait utilisé pour la représentation interne d'informations sensorielles dans les systèmes neuronaux. Les résultats expérimentaux obtenus ont confirmé les prévisions théoriques. Les cartes de phase des impulsions d'une structure régulière et chaotique ont été obtenues expérimentalement.

Les travaux présentés dans ce chapitre concernent l'analyse des réponses du neurone FHNM soumis à une stimulation externe lorsque celui-ci présente une dynamique oscillante dans l'espace de phase. Le



neurone FHNM exhibe des réponses de type "integrate and fire" et des réponses résonnantes typiques des cellules neuronales excitables (tout ou rien). La réponse du neurone dépend du nombre et des caractéristiques d'impulsions entrantes (amplitude, largeur, force et fréquence). Pour une gamme de valeurs de paramètres, il est possible de déclencher un train d'impulsions comprenant un nombre fini d'impulsions en réponse à une brève stimulation. Ainsi, la transformation active de  $N$  impulsions entrantes en  $M$  impulsions sortantes ( $M > N$ ) devient possible. La transformation active permet de maintenir un équilibre au niveau de l'activité de génération d'impulsions entre les connexions convergentes et divergentes au sein de grands réseaux neuronaux composés de cellules excitables non-oscillantes.

## Quelques publications relatives aux travaux présentés ci-après et jointes à ce chapitre

1. "Active spike transmission in the neuron model with a winding threshold manifold", Victor KAZANTZEV, Aurélien Serge TCHAKOUTIO NGUETCHO, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Jean-Marie BILBAULT, Neurocomputing, 83, pp. 205-211, 2012.
2. "Experimental active spike responses of analog electrical neuron : beyond "integrate-and-fire" transmission", Aurélien Serge TCHAKOUTIO NGUETCHO, Stéphane BINCZAK, Victor KAZANTZEV, **Sabir JACQUIR**, Jean-Marie BILBAULT, Nonlinear Dynamics, 82(3), pp. 1595-1604, 2015.

## 2.2 Transmission active d'une impulsion dans un neurone en mode oscillant

Une des problématiques liées au fonctionnement du cerveau consiste à comprendre comment les neurones représentent et intègrent l'information sensorielle convergente au cerveau de différents canaux sensoriels [10–12]. En effet, les neurones génèrent une activité électrique et communiquent en utilisant des séquences de « spikes » (impulsions électriques) dont toute l'information est représentée (encodée) dans les caractéristiques des séquences. De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la communication en fonction du code des impulsions [8, 13–16]. Il a été constaté que les propriétés intégratives et résonnantes des neurones en tant que systèmes dynamiques non linéaires sont à la base de la communication interneuronale. En réponse à un stimulus externe, le neurone peut réagir différemment en fonction des caractéristiques du stimulus et son état de dynamique interne.

Du point de vue de la modélisation, la communication interneuronale règle la réponse d'un neurone en fonction des messages d'informations qu'il reçoit [17–21]. En variant la fréquence du message d'entrée, des modes de verrouillage de fréquences d'impulsion et des réponses chaotiques peuvent être observés. Pour les systèmes oscillants, la dynamique peut être caractérisée par des salves successives d'impulsions [17].

### 2.2.1 Modèle de FitzHugh-Nagumo modifié (FHNM)

On considère ici le cas d'un neurone ponctuel dont les caractéristiques spatiales sont réduites à leurs plus simples expressions. Cette description neuronale détermine le « neurone point ». Le modèle étudié est celui développé par FitzHugh et Nagumo [7, 22] dont l'excitabilité a été modifiée. Ce modèle (FHNM) [8] est donné par l'équation ci-dessous :

$$\begin{cases} \dot{V} &= f(V) - W + V_{syn}, \\ \dot{W} &= \varepsilon(g(V) - W - \eta), \end{cases} \quad (2.1)$$



où  $V$  et  $W$  correspondent, en termes biologiques, respectivement au potentiel transmembranaire et à la variable de recouvrement, traduisant la dynamique lente des courants ioniques ;  $\tau$  est le paramètre temporel,  $\varepsilon$  est le paramètre de recouvrement,  $\eta$  est le paramètre de bifurcation et  $f(V) = V - \frac{V^3}{3}$  est une fonction cubique.

La modification essentielle intervient au niveau de la fonction  $g(V)$  qui permet d'avoir une dynamique beaucoup plus riche par rapport au modèle FHN. La fonction  $g(V)$  est une fonction linéaire par parties

$$g(V) = \begin{cases} \alpha V, & \text{if } V < 0, \\ \beta V, & \text{if } V \geq 0. \end{cases}$$

Elle représente qualitativement la forme de la fonction d'activation d'un canal ionique. Le signal  $V_{syn}$  représente une séquence d'impulsions de durée  $\tau$  et de période  $T$  modélisant la stimulation synaptique du neurone contrôlée par la force de couplage  $g_{syn}$ . Ce modèle présente trois points d'équilibre, dont les positions (et donc leurs caractéristiques) sont définies indépendamment les unes des autres, contrairement à FHN, par les paramètres  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\eta$ . S'il n'y a pas de stimulation  $V_{syn} = 0$ , le système (2.1) a une dynamique autonome. En considérant le système (2.1) en tant que modèle de neurone phénoménologique, les travaux présentés dans ce chapitre s'intéressent à la dynamique excitable décrivant la génération d'une impulsion neuronale.

L'analyse de la stabilité de l'équation (2.1) donne plusieurs résultats dépendant de l'emplacement des trois points fixes ( $O_1(V^{(1)}, W^{(1)})$ ,  $O_2(V^{(2)}, W^{(2)})$  et  $O_3(V^{(3)}, W^{(3)})$ ) et des conditions initiales. L'étude complète peut être trouvée dans nos publications suivantes [23–26]. Dans les résultats présentés dans ce chapitre, on se placera dans le cas où le neurone se trouve dans un état excitable avec un seuil d'excitation oscillant. Le point fixe  $O_1(V^{(1)}, W^{(1)})$  représente un foyer stable,  $O_2(V^{(2)}, W^{(2)})$  est un point selle pilotant la dynamique du seuil d'excitation et  $O_3(V^{(3)}, W^{(3)})$  est un foyer instable. Lorsque la condition initiale (ou condition d'excitation) se trouve entre les points  $O_2$  et  $O_3$ , par exemple le point C sur la figure (2.1(A)), le système répond en émettant un train d'impulsions (voir la figure (2.1(B))) et reste sur un cercle limite.

A partir de ce modèle, un circuit électronique constitué d'éléments discrets analogiques classiques a été réalisé. Pour des raisons de traitement temps réel (sans égal par rapport aux simulations numériques) et de choix de composants, la constante de temps du circuit n'a pas de sens biologique. Néanmoins, les résultats présentés ci-après permettent de conclure quant à la faisabilité de concevoir des réseaux de neurones électroniques bio-inspirés.

Le circuit non linéaire (représenté sur la figure (2.2(a)) et la figure (2.2(b))) illustre les nullclines obtenues à partir du neurone électronique. La partie (A) est une association de 3 branches en parallèle dont 2 sont résistives commutées par des diodes silicium ( $V_d = 0.6 V$ ) et la troisième, une résistance négative obtenue avec un amplificateur opérationnel. La commutation des diodes fait que la caractéristique résultante courant-tension ( $I - V$ ) est non linéaire et peut être modélisée par une fonction polynômiale cubique pour un ensemble approprié de paramètres de sorte que

$$I_{NL} = f(U) = \frac{1}{R_0} \left[ U - \frac{\gamma^2 U^3}{3} \right], \quad (2.2)$$

où  $U$  et  $I_{NL}$  sont, respectivement, la tension et le courant correspondant. Les paramètres  $R_0$  et  $\gamma$  sont obtenus par la méthode des moindres carrées.  $R_0$  est une résistance non linéaire.

1) Soit  $I_2 = 0$  et  $U < U_d + E_2$  avec  $U_d$  la tension de seuil de la diode  $D_7$  : en appliquant la loi des noeuds, le courant de la capacité  $C$  est donné par

$$C \frac{dU}{dt} = I_{NL} - I_1 + I_{syn} = \frac{1}{R_0} \left[ U - \frac{\gamma^2 U^3}{3} \right] - I_1 + I_{syn}, \quad (2.3)$$

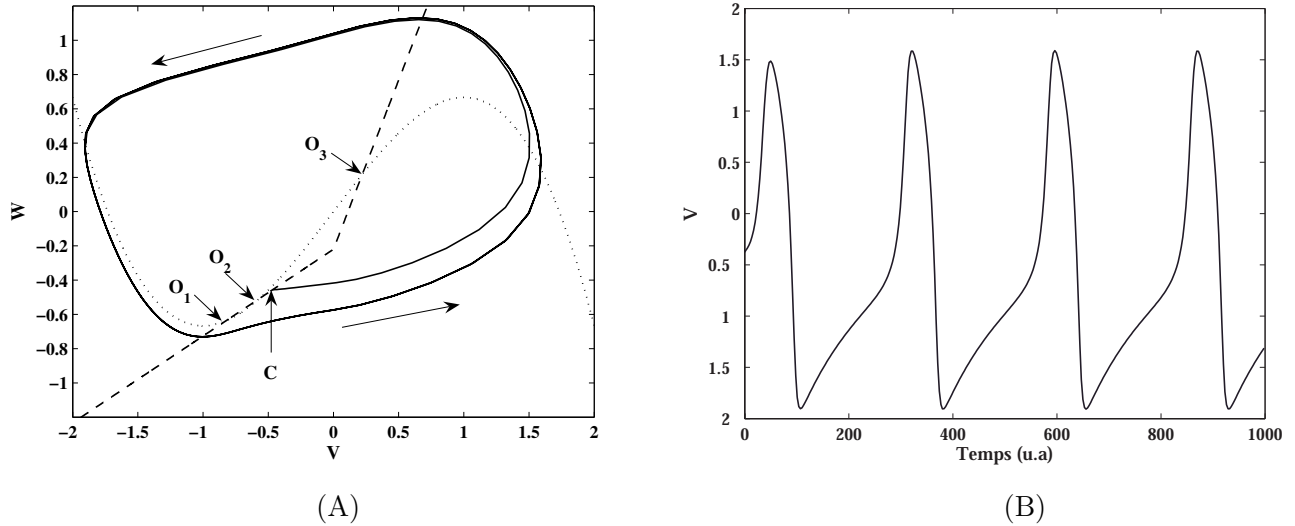


FIGURE 2.1: Résultat de simulation dans le plan de phase (V,W) du modèle FHNM (figure (A)). La réponse du système est un train d'impulsions (figure(B)) correspondant à la trajectoire (trait continu de la figure (A)). Le point C désigne la condition initiale, le trait continu et les flèches indiquent la trajectoire de l'évolution de V dans le plan de phase, le trait discontinu illustre  $g(V)$  et le trait en pointillés illustre  $f(V)$ . Les trois points d'équilibre sont  $O_1$ ,  $O_2$  et  $O_3$  ( $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 1.97$ ,  $\varepsilon = 0.2$  et  $\eta = 0.22$ ).

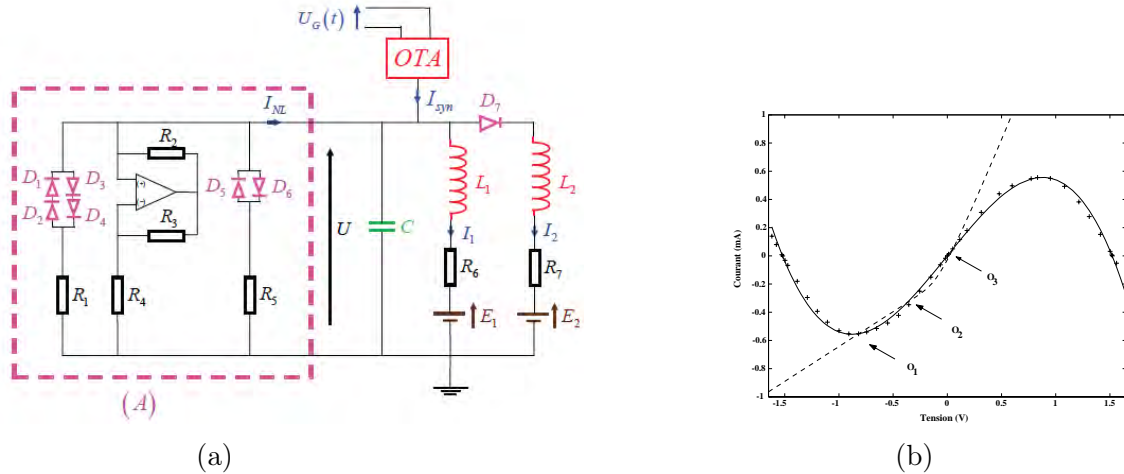


FIGURE 2.2: (a) Schéma du neurone électronique avec  $C = 1.75\mu\text{F}$ ,  $R_1 = 496.6\Omega$ ,  $R_2 = 2020\Omega$ ,  $R_3 = 7987\Omega$ ,  $R_4 = 4020\Omega$ ,  $R_5 = 1252\Omega$ ,  $R_6 = 2030\Omega$ ,  $R_7 = 705\Omega$ ,  $E_1 = 0.32\text{V}$  (pour  $\eta = 0.18$ ) ou  $E_1 = 0.37\text{V}$  (pour  $\eta = 0.21$ ),  $E_2 = -U_d$ ,  $L_1 = 10.15\text{mH}$ ,  $L_2 = 3.40\text{mH}$ . (b) Caractéristique expérimentale  $I - V$  (+) de la partie (A). Trait continu :  $I_{NL} = f(U)$  de l'équation (2.1) avec  $R_0 = 1016\Omega$  et  $\gamma = 1.138\text{V}^{-1}$ . Trait discontinu : Caractéristique expérimentale  $I_1 + I_2 = h(U)$ .

avec  $I_{syn} = g_{syn}U_G$ , le courant généré par un amplificateur OTA (Operational Transconductance Amplifier). Soit  $V = \gamma U$ , en multipliant par  $\gamma$  l'équation (2.3), nous obtenons

$$R_0 C \frac{dV}{dt} = \left[ V - \frac{V^3}{3} \right] - R_0 \gamma I_1 + R_0 \gamma g_{syn} U_G. \quad (2.4)$$

La tension  $U$  est donnée par  $U = R_6 I_1 + L_1 \frac{dI_1}{dt} + E_1$  et  $U = \frac{V}{\gamma}$ , d'où nous pouvons déduire

$$\frac{dI_1}{dt} = \frac{1}{\gamma L_1} V - \frac{R_6}{L_1} I_1 - \frac{1}{L_1} E_1. \quad (2.5)$$

En remplaçant  $t$  par  $\tau = \frac{1}{R_0 C} t$  dans l'équation (2.4), on obtient  $\frac{dV}{d\tau} = \left[ V - \frac{V^3}{3} \right] - \gamma R_0 I_1 + R_0 \gamma g_{syn} U_G$ . Puis en posant  $W = \gamma R_0 I_1$  et  $V_{syn} = R_0 \gamma g_{syn} U_G$ , nous avons

$$\frac{dV}{d\tau} = \left[ V - \frac{V^3}{3} \right] - W + V_{syn}. \quad (2.6)$$

En multipliant l'équation (2.5) par  $\gamma R_0$  et en substituant  $t$  par  $\tau$ , on obtient

$$\frac{dW}{d\tau} = \frac{R_0 R_6 C}{L_1} \left[ \frac{R_0}{R_6} V - W - \gamma \frac{R_0}{R_6} E_1 \right]. \quad (2.7)$$

L'identification de l'équation (2.7) avec le modèle FHNM donne la correspondance entre les paramètres du modèle et les paramètres électriques du circuit (voir la figure (2.2) et le tableau (2.1)). En se référant

Paramètres du modèle	Paramètres électroniques
$V$	$\gamma U$
$W$	$\gamma R_0 (I_1 + I_2)$
$\tau$	$\frac{t}{R_0 C}$
$\varepsilon$	$\frac{R_0 R_6 C}{R_0 R_6 C}$
$\eta$	$\frac{L_1}{R_0} E_1$
$\alpha$	$\frac{R_0}{R_6}$

TABLEAU 2.1: Correspondance entre les paramètres du modèle FHNM et les paramètres du neurone électronique FHNM.

au tableau (2.1), l'équation (2.8) est obtenue

$$\frac{dW}{d\tau} = \varepsilon \left[ g(V) - W - \eta \right]. \quad (2.8)$$

2) Si  $I_2 \neq 0$  avec  $\gamma R_0 (I_1 + I_2)$  alors

$$\begin{cases} \frac{dI_1}{dt} = \frac{1}{L_1} U - \frac{R_6}{L_1} I_1 - \frac{E_1}{L_1} \\ \frac{dI_2}{dt} = \frac{1}{L_2} U - \frac{R_7}{L_2} I_2 - \frac{(E_2 + U_d)}{L_2} \end{cases} \quad (2.9)$$

En additionnant les deux équations du système (2.9) et en sachant que  $\frac{R_6}{L_1} = \frac{R_7}{L_2}$ , l'équation (2.10) est obtenue

$$\frac{dW}{d\tau} = \frac{R_0 R_6 C}{L_1} \left[ \frac{R_0}{R_6} \frac{L_1 + L_2}{L_2} V - W - \gamma \frac{R_0}{R_6} E_1 - \gamma \frac{R_0}{R_6} \frac{L_1}{L_2} (E_2 + U_d) \right]. \quad (2.10)$$

L'identification de l'équation (2.10) avec le modèle FHNM donne  $\beta = \frac{L_1 + L_2}{L_2} \frac{R_0}{R_6}$  et  $E_2 = -U_d$ . Les autres paramètres obtenus sont ceux qui sont donnés par le tableau (2.1).

Après cette brève présentation du modèle et du neurone FHNM, je vais donner à présent quelques résultats que nous avons obtenus.

## 2.2.2 Analyse de différents cas de la transmission active dans un neurone en mode oscillant

### 2.2.2.1 Transformation $N \rightarrow 1$

La première analyse concerne le phénomène d'intégration, i.e. les conditions de génération d'une impulsion neuronale en réponse à une série de stimulations (transformation  $N \rightarrow 1$ ). Par souci de simplification, nous considérons seulement le cas des stimulations excitatrices constituées d'impulsions positives, d'égales amplitudes apparaissant à une échelle temporelle discrète  $t_1, \dots, t_k, \dots, t_N$ . Au début le neurone est au repos, i.e  $V(t) = V^{(1)}$  et  $W(t) = W^{(1)}$  pour  $t < t_1$ . En considérant que l'amplitude de ces stimulations est suffisamment grande, chaque stimulation provoque un saut instantané d'une valeur  $V_p$  horizontalement dans l'espace de phase  $(V, W)$ . Cela signifie que le potentiel de membrane du neurone (variable  $V$ ) est instantanément décalé d'un instant  $t_k$  tant que la variable de recouvrement  $W$  reste inchangée. Durant l'intervalle de temps entre deux impulsions entrantes, pour  $t_k < t < t_{k+1}$  ( $k = 1, \dots, N$ ), la dynamique du système est autonome. Le décalage instantané de  $V(t_k^-) \rightarrow V(t_k^+)$ , appelé  $V_p$ , est contrôlé par la force synaptique des impulsions entrantes  $V_{syn}(t)$ . Les résultats présentés

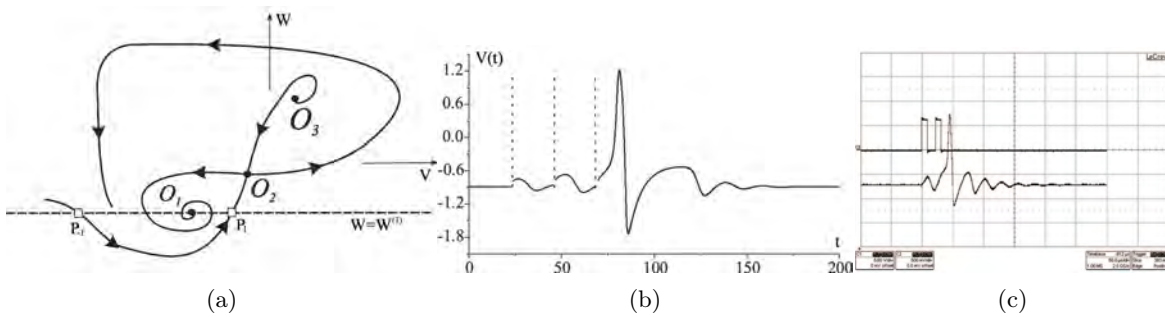


FIGURE 2.3: (a) Portrait de phase qualitatif du système (2.1) dans un état excitable. (b) Réponse du neurone dans le cas de stimulation entrante  $N=3$  (impulsions carrées), résultats de simulation numérique du système (2.1). (c) Réponse du neurone dans le cas de stimulation entrante  $N=2$  (impulsions carrées), résultats expérimentaux obtenus à l'aide du circuit (Fig. 2.2(a)).

dans les figures (Fig.2.3(b) et Fig.2.3(c)) montrent que la génération ou non d'impulsions neuronales (nombre variable) est fonction des paramètres de la stimulation synaptique entrante (amplitude et délai entre les impulsions). En effet, lorsque le neurone se trouve dans l'état de relaxation, le caractère non linéaire du seuil de relaxation fait que des limites complexes existent entre le nombre nécessaire de stimulations entrantes et le délai entre ces stimulations pour générer une impulsion neuronale. Cette hypothèse est illustrée à l'aide des résultats de simulation du système (2.1) (Fig.2.4(a)) et des résultats expérimentaux (Fig.2.4(b)) dans les cas  $2 \rightarrow 1$  et  $3 \rightarrow 1$ .

### 2.2.2.2 Transformation $N \rightarrow M$

Dans le cas d'une réponse active, si le neurone se trouve dans un état excitable et que le seuil d'excitation oscille entre plusieurs points  $P_i$ , il va générer plusieurs impulsions en réponse à une stimulation ou perturbation entrante. Ainsi, en se référant au portrait de phase (Fig.2.5), si la condition suivante est satisfaite :

$$V_{th}(P_i) < V^{(1)} + V_p < V_{th}(P_{i+1}), i = 1, 2, \dots, k \quad (2.11)$$

le neurone génère de multiples réponses  $M = i$  suite aux stimulations séquentielles à partir de  $M \rightarrow 1$  lorsque le temps d'intégration augmente. En s'approchant du point de bifurcation, le nombre de rotations des séparatrices augmente  $k \rightarrow \infty$ , les multiples seuils  $P_i$  sont très proches les uns des autres

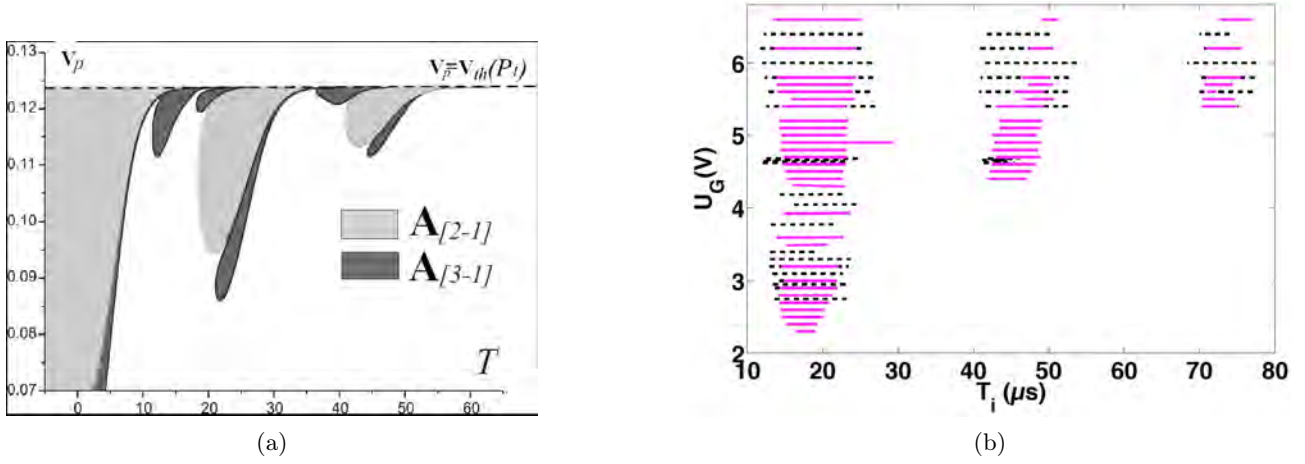


FIGURE 2.4: Régions d'intégration des réponses des stimulations entrantes avec  $N=2$  ( $A_{[2-1]}$  en gris clair (a) et en trait discontinu (b)) et  $N=3$  ( $A_{[3-1]}$  en gris foncé (a) et en trait continu rose (b)) en fonction de l'amplitude et du délai entre les impulsions de stimulation. (a) Résultats de simulation numérique du système (2.1). (b) Résultats expérimentaux obtenus à l'aide du circuit (Fig. 2.2(a)). La largeur de l'impulsion de stimulation est fixée à  $9 \mu\text{s}$ . Les valeurs des paramètres sont :  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.18$ ,  $\epsilon = 0.333$ .

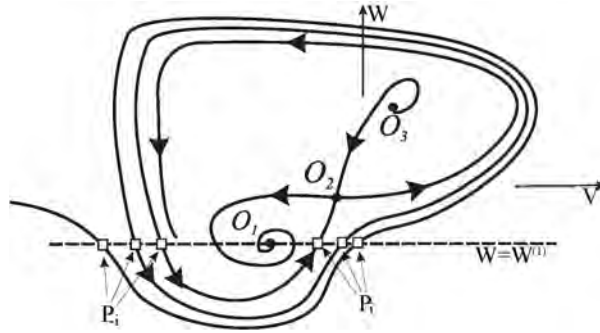


FIGURE 2.5: Portrait de phase qualitatif du système (2.1) dans un état excitable avec un seuil d'excitation oscillant. Les points  $P_i$  correspondent aux multiples seuils.

(voir Fig.2.5). Le nombre de réponses est contrôlé par la valeur  $V_p$ . Cependant le nombre maximal d'impulsions générées  $M = k$  est défini par  $V^{(1)} + V_p > V_{th}(P_k)$ . En associant les propriétés intégratives (vues dans le paragraphe 2.2.2.1) et actives des réponses du neurone avec un seuil oscillant,  $N$  impulsions entrantes peuvent être transformées en un nombre  $M$  d'impulsions sortantes. Autrement dit, une transformation active d'impulsions  $N \rightarrow M$  (avec  $M$  et  $N = 1, 2, \dots, \infty$ ) peut être obtenue à partir du modèle (2.1). La figure (2.6) illustre des résultats obtenus dans le cas  $N = 2$  et  $M = 3$  ((a) résultat de simulation du système (2.1) et (b) résultat expérimental obtenu à partir du circuit (Fig.2.2)).

Dans le cas de la réponse active, les impulsions sont générées avec une augmentation de l'intervalle inter impulsion ("ISI : Interspike Interval") défini par la période d'oscillation des seuils. Ainsi, lorsque les trajectoires s'approchent du point selle, la période augmente monotonement. L'ISI entre deux impulsions voisines dans la séquence de réponse est contraint et défini par le mouvement de la séparatrice. La différence entre deux oscillations successives  $ISI(i+1, i)$  peut être estimée (dans une approximation

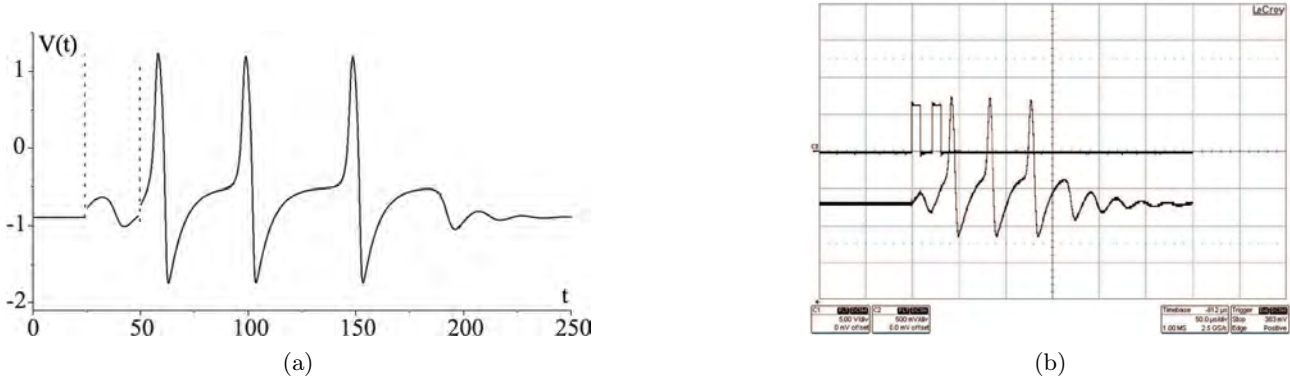


FIGURE 2.6: Stimulations entrantes  $N=2$  (impulsions carrées) et réponses du neurone  $M=3$ . (a) Résultats de simulation numérique du système (2.1). (b) Résultats expérimentaux obtenus à l'aide du circuit (Fig. 2.2(a)). La largeur de l'impulsion de stimulation est fixée à  $9 \mu s$ . Les valeurs des paramètres sont :  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.21$ ,  $\epsilon = 0.333$ , impulsion de stimulation  $5V/div$ , impulsion générée  $500mV/div$ , échelle temporelle  $50 \mu s/div$ .

linéaire) comme le temps passé par la trajectoire correspondante dans le voisinage du point selle  $O_2$  :

$$ISI(i, i-1) - ISI(i+1, i) \simeq \frac{1}{\lambda_2} \ln \frac{V_{th}(P_{i+1}) - V_{th}(P_1)}{V_{th}(P_i) - V_{th}(P_1)}, i = 2, 3, \dots, M-1, \quad (2.12)$$

où le paramètre  $\lambda_2 > 0$  est la valeur propre du point selle  $O_2$ . Le changement d'ISI dans le train d'impulsions de la réponse peut être corrélé aux effets d'adaptation de la fréquence des impulsions neuronales, effets bien connus dans des exemples neurobiologiques [27].

### 2.2.2.3 Réponse à une série périodique d'impulsions

Considérons maintenant le cas où le système (2.1) est stimulé en continu par un train périodique d'impulsions de période  $T_i = 1/f_i$  et analysons les différentes réponses pour différents paramètres d'entrée (amplitude, période). Un exemple obtenu expérimentalement est donné par la figure (2.7). Si

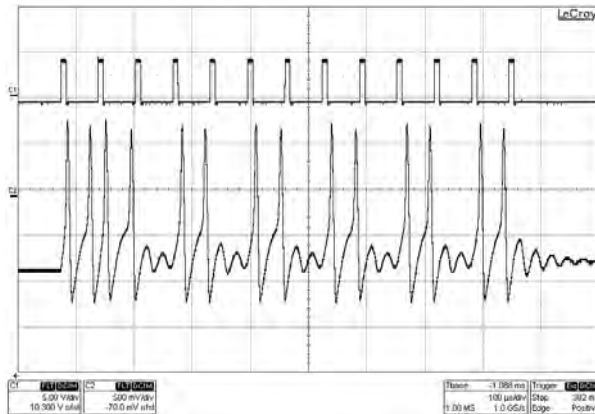


FIGURE 2.7: Réponse du neurone à un train périodique d'impulsions (signaux carrés) à  $T = 36 \mu s$ . La largeur de l'impulsion de stimulation est fixée à  $9 \mu s$ . Les valeurs des paramètres sont :  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.21$ ,  $\epsilon = 0.333$ , impulsion de stimulation  $5V/div$ , impulsion générée  $500mV/div$ , échelle temporelle  $50 \mu s/div$ .

la stimulation arrive dans une phase défavorable, elle inhibe l'activité et le système évolue vers l'état de repos jusqu'à ce que la prochaine impulsion arrive. Les impulsions d'entrée et de sortie dans ce cas



ne sont plus synchronisées. Afin d'étudier le mode de transmission entrée-sortie, la quantité suivante a été définie :

$$K_{trans} = \frac{N_{out}}{N_{in}}, \quad (2.13)$$

où  $N_{in}$  et  $N_{out}$  représentent respectivement le nombre total d'impulsions entrantes et d'impulsions de réponse.  $K_{trans}$  est le coefficient de transmission d'impulsions relatif au modèle (2.1). Il représente le

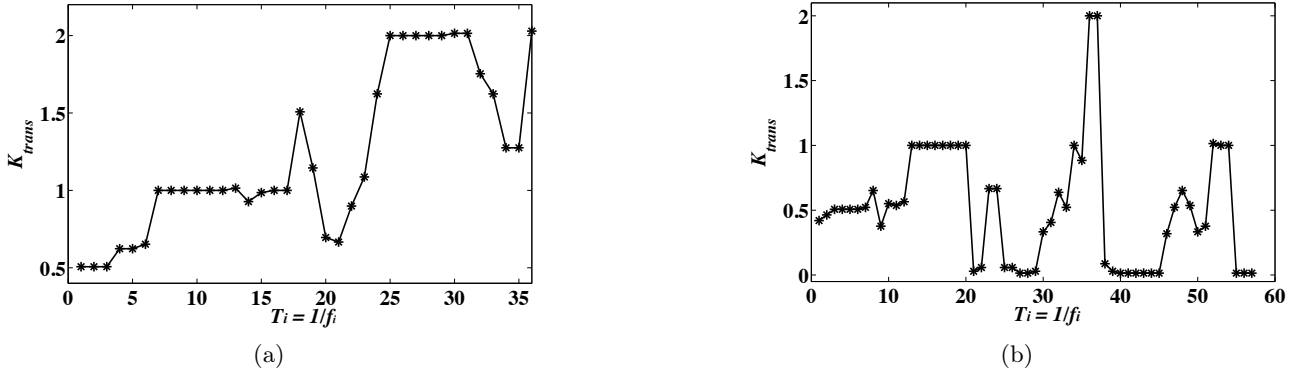


FIGURE 2.8: Coefficient de transmission active expérimental (neurone FHNM électronique) avec les paramètres  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.21$ ,  $\epsilon = 0.333$ . (a) Cas où la force de la stimulation synaptique génère le mode de réponse  $1 \rightarrow 2$ . (b) Cas où la force de la stimulation synaptique est en dessous du seuil de  $1 \rightarrow M$ .

nombre moyen d'impulsions transmises.  $K_{trans}$  représente également le rapport des fréquences d'entrée-sortie et détecte les différents modes de synchronisation possibles entre les trains de potentiels d'entrée et de sortie (voir Fig.2.8). Les résultats expérimentaux présentés dans la figure (2.8) illustrent le cas où la stimulation synaptique correspond aux conditions de génération d'impulsions  $1 \rightarrow 2$  (Fig.2.8(a)) et le cas où la stimulation synaptique est en dessous du seuil de génération d'impulsions  $1 \rightarrow M$  (Fig.2.8(b)). Nous pouvons voir des phénomènes de synchronisation ou de verrouillage de phase matérialisés par des plateaux. Entre ces plateaux, il apparaît des modes irréguliers ou chaotiques matérialisés par un coefficient de transmission  $K_{trans}$  non entier.

## 2.3 Conclusion

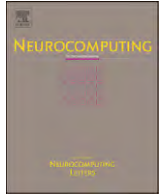
Les travaux présentés dans ce chapitre, en continuité de ceux de ma thèse, sont dédiés à l'analyse des réponses du neurone FHNM soumis à une stimulation externe lorsque celui-ci présente une dynamique oscillante dans l'espace de phase. Le nombre d'impulsions est contrôlé par l'intensité de la stimulation. Il peut être traité comme un mécanisme de codage dynamique qui peut transformer toutes les perturbations entrantes en séquence d'impulsions avec un nombre défini d'impulsions. On peut également noter qu'un tel "code" représente une caractéristique intrinsèque du modèle comme un système dynamique non linéaire avec un seuil oscillant dans l'espace de phase. Afin de générer un train d'impulsions, le modèle a juste besoin d'une stimulation brève une fois que celui-ci évolue dans une dynamique autonome. Cette sensibilité des taux de génération aux fluctuations entrantes dépend de la séparation des échelles de temps entre les variables rapides et lentes dans les neurones isolés [28]. Dans le cas de stimulations contenant un certain nombre d'impulsions, nous pouvons théoriquement penser au "feedforward network" quand la sortie d'un neurone est envoyée à l'entrée d'un autre. Ainsi, si les paramètres sont ajustés correctement, la propagation "synfire" devient possible. Dans une chaîne de "synfire", l'influx nerveux se propage de manière synchrone en avant et en arrière de couche en couche. Ainsi, la présence du seuil oscillant permet une transmission active de la séquence d'impulsions

qui peut être traitée en tant que nouveau mécanisme de communication avec des impulsions, en plus de la transmission "integrate and fire" et la transmission résonnante. Le point fondamental est que le nombre d'impulsions peut être amplifié par l'activité intrinsèque du modèle. Les signaux d'entrée et de sortie peuvent être synchronisés avec différents rapports et démontrer une réponse irrégulière. Il est également possible de filtrer l'arrivée d'impulsions à une phase défavorable. En termes de perspectives, il serait intéressant de montrer que la transmission active fonctionne comme un mécanisme compensatoire pour la dissipation qui peut générer des taux d'homéostasie à des taux inférieurs à la saturation. Dans les réseaux neuronaux, l'équilibre des taux homéostatiques d'impulsions est réalisé par le fractionnement des connexions de sortie et le routage des impulsions sortantes vers des voies différentes de signalisation [29]. Cela nécessite généralement un conducteur excitateur externe, mais avec des synapses électriques, quand la taille du réseau est suffisamment grande, l'activité peut être auto-entretenu sans un conducteur externe [30]. Les neurones "burst" répondent également avec plusieurs impulsions à une stimulation entrante [31, 32]. Ces impulsions se produisent à une fréquence relativement élevée et sont associées à des événements uniques. Le nombre d'impulsions à l'intérieur de la salve peut être fixé (régulier) ou variable (chaotique) en fonction des paramètres du neurone.

## Bilan des publications relatives à ce thème

Publications	Nombre	liste
Revue internationale	7	R.3, R.12, R.17, R.21, R.23, R.24, R.26
Conférences internationales	11	CI.20, CI.32, CI.33, CI.35, CI.37, CI.38, CI.39, CI.40, CI.41, CIinv.3, CIinv.4





## Active spike transmission in the neuron model with a winding threshold manifold

V.B. Kazantsev<sup>a,\*</sup>, A.S. Tchakoutio Nguetcho<sup>b,c</sup>, S. Jacquir<sup>b</sup>, S. Binczak<sup>b</sup>, J.M. Bilbault<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institute of Applied Physics of RAS, 46 Uljanov Street, 603950 Nizhny Novgorod, Russia

<sup>b</sup> Laboratoire LE21 UMR CNRS 5158, Université de Bourgogne, BP 47870, 21078 Dijon Cedex, France

<sup>c</sup> Département des Sciences Physiques, Ecole Normale Supérieure, de Maroua, Université de Maroua, BP 46, Maroua, Cameroun

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 1 December 2010

Received in revised form

20 December 2011

Accepted 24 December 2011

Communicated by W.L. Dunin-Barkowski

Available online 3 January 2012

#### Keywords:

Excitability

Spike transmission

Active response

Spike encoding

Threshold manifold

Nonlinear dynamics

### ABSTRACT

We analyze spiking responses of excitable neuron model with a winding threshold manifold on a pulse stimulation. The model is stimulated with external pulse stimuli and can generate nonlinear integrate-and-fire and resonant responses typical for excitable neuronal cells (all-or-none). In addition we show that for certain parameter range there is a possibility to trigger a spiking sequence with a finite number of spikes (a spiking message) in the response on a short stimulus pulse. So *active transformation of  $N$  incoming pulses to  $M$  (with  $M > N$ ) outgoing spikes* is possible. At the level of single neuron computations such property can provide an active “spike source” compensating “spike dissipation” due to the integrate-and-fire  $N$  to 1 response. We delineate the dynamical mechanism for the  $N$  to  $M$  transformation based on the winding threshold manifold in the neighborhood of big saddle loop bifurcation. Based on the theoretical predictions, a nonlinear electronic circuit is designed implementing the active transmission in physical conditions.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

The principles of inter-neuron communication, representation of sensory information and its processing in neuronal networks still remain among the key problems in understanding brain dynamics and cognitive functions [1–7]. According to many experimental works and theoretical reviews in modern neuroscience, neuronal networks in the brain form spontaneous and stimulus-induced patterns of spiking activity (spiking patterns). Information and functions are believed to be encoded in the dynamical characteristics of the patterns and their evolution. In time such patterns represent spiking sequences with variable inter-spike intervals (ISI). Sensory signals incoming to the brain act as external stimuli allowing the current configuration to adapt to current environmental conditions. Such processes underly many brain functions, for example associative memory formation, learning, perception, motor control, etc. [3].

It is believed that neurons communicate using excitation pulses (spikes) [1,5,6,8–11]. The information can be encoded in the characteristics of spiking sequences including variable inter-spike interval, modulation of spike frequency or spiking phase

relative to an oscillatory drive (rhythm) [12,13]. At the level of a single neuron, the problem of signal processing leads to the analysis of the cell response on different input pulse stimuli. The input pulse can be interpreted either as a single, strong synaptic input or as a packet of synchronously arriving inputs, such as occurs in synfire chains or polychrony. The responses are defined by the dynamics of cell membrane excitability (threshold characteristics, fast and slow time scales, etc.), by the strength and timing of the input. Basic properties of the neuron response include threshold firing by integrating the incoming perturbations (integrate-and-fire) and resonance filtering when the response spikes appear only at favorable frequencies and phases of the incoming signal. Many realistic neuron models have been proposed and explored in detail in a number of previous studies [5,10,11,14–17]. The gallery of the simplest models and their response features compared with electrophysiological recordings from different brain cells has been presented in [5]. When stimulated by periodic pulse signals, the excitable models can generate the response oscillations at a certain level of forcing synchronized (or quasi-periodic) with the input at different phase locking modes ending up with 1:1 response for strong forcing [16]. Many simplified phenomenological neuron models comprising these features have been proposed and used in the large network modeling [18–20]. Due to the excitability at the level of single neuron the number of output spikes,  $M$ , is typically less than the number of integrated inputs,  $N$ ,  $M = 1 \leq N$ .

\* Corresponding author. Tel.: +7 8314164905; fax: +7 8314363792.

E-mail addresses: vkazan@neuron.appl.sci-nnov.ru (V.B. Kazantsev), sjacquir@u-bourgogne.fr (S. Jacquir), sbinc@u-bourgogne.fr (S. Binczak), bilbault@u-bourgogne.fr (J.M. Bilbault).

In this paper we discuss the possibility of *active spike transmission* when the neuron generates a response with arbitrary large number of output spikes,  $M \geq N$ , due to a specific type of excitability with a winding threshold manifold. We consider the complex threshold excitation model (CTE) proposed in [21], implemented with electronic circuits [22] and tested in physical experiments in many configurations [23–26]. The model represents one of the reductions of classical Hodgkin–Huxley equations comprising nonlinear recovery dynamics and three-fixed point kinetics with saddle separatrix accounting for the threshold. Actually, it describes the class of neuronal excitability where the transition from the excitable to oscillatory mode occurs through the big saddle separatrix loop bifurcation. In particular, the properties of the model are similar to the Moris–Lecar [27] one and other models possessing threshold manifolds. We aim to show that CTE property provides *active spike transmission* with  $M \geq N$  spike locking ratios and investigate the dynamical mechanisms underlying this effect using phase space analysis. In neuroscience, the multi-spike response behavior can be incorporated into a model of synfire activity propagation allowing for iterative transformation of spike sequences [20].

The paper is organized as follows: in Section 2 we briefly describe the model and investigate the dynamical mechanisms underlying the integrating and resonant response of the model to input pulse messages. Section 3 is devoted to the mechanisms of active spike generation in the oscillatory threshold modes. In Section 4 we study the transformation of periodic input spike sequences and illustrate the presence of favorable and unfavorable inter-spike interval range facilitating or depressing the transmission. Section 5 contains brief discussion including the illustration of electronic circuit possessing the active spike transmission effect.

## 2. Model and integrating response to incoming pulses

Let us consider the CTE equation set in the following form [21]:

$$\begin{cases} \dot{u} = f(u) - v + g_{syn} I_{syn}(t), \\ \dot{v} = \varepsilon(g(u) - v - \eta). \end{cases} \quad (1)$$

Variable  $u$  describes neuron membrane potential and recovery variable  $v$  corresponds to the dynamics of outward ionic current qualitatively describing channel gating dynamics [5]. Nonlinearity  $f$  has the form  $f(u) = u - u^3/3$  and qualitatively describes  $I-U$  characteristics of the membrane, parameter  $\eta > 0$  controls the depolarization level, parameter  $\varepsilon > 0$  characterizes membrane relaxation time scales. We take the function  $g(u)$  controlling the recovery dynamics in the form

$$g(u) = \begin{cases} \alpha u & \text{if } u < 0, \\ \beta u & \text{if } u \geq 0. \end{cases}$$

It qualitatively describes the shape of channel activation function. Input signal,  $I_{syn}(t)$ , represents the sequence of pulses of duration  $\tau$  and the period of the stimulation signal  $T$  modeling the synaptic input to the neuron controlled by the strength,  $g_{syn}$ .

If no stimulus has arrived,  $I_{syn}(t) = 0$ , Eq. (1) have autonomous dynamics, which have been studied in detail in [25]. A rich variety of dynamical modes is found depending on the control parameter values. Treating Eq. (1) as a phenomenological neuron model, we are interested in its excitable dynamics describing spike generation. Typical phase portrait for the excitable mode is depicted in Fig. 1. There are three fixed points with a rest state corresponding to the stable focus,  $O_1(u^{(1)}, v^{(1)})$ , an unstable “excited” state,  $O_3(u^{(3)}, v^{(3)})$  of unstable focus type and a saddle point,  $O_2(u^{(2)}, v^{(2)})$  driving the threshold dynamics. Incoming separatrix  $W_1(O_2)$  forms the excitation threshold manifold as shown in Fig. 1. According to the bifurcation

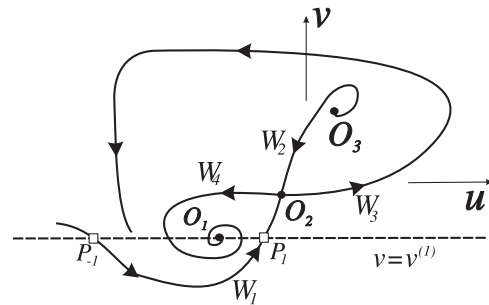


Fig. 1. Qualitative phase portrait of system (1) in its excitable mode.

analysis [25], the separatrices of the saddle  $O_2$  can change their mutual arrangement that leads to big separatrix loop bifurcations and appearance of a limit cycle corresponding to periodic spike generation. We fix control parameters  $(\varepsilon, \eta)$  for excitable dynamics in the neighborhood of this bifurcation.

Let us analyze first the integrating response, i.e. the conditions of a spike generation in response of the input spike message ( $N \rightarrow 1$  transformation). The system starts initially with the neuron at rest fixed point  $O_1(u^{(1)}, v^{(1)})$ . Then, for simplicity, we consider only the case of an excitatory stimulus, that is the incoming spikes will be all positive, of equal amplitude, appearing in discrete times  $t_1, \dots, t_k, \dots, t_N$ . That means that  $u(t) = u^{(1)}$  and  $v(t) = v^{(1)}$  for  $t < t_1$ . We consider also the action of these  $N$  incoming spikes as follows [9,21]. By assuming that the amplitude of these stimuli is large enough, each incoming spike causes an instantaneous jump, of value  $u_p$ , horizontally in phase space  $(u, v)$  as shown in Fig. 1. That means that the membrane potential (variable  $u$ ) is instantaneously shifted at instant  $t_k$

$$\begin{aligned} u(t_k^+) &= u(t_k^-) + u_p = u_k, \\ t_k^+ &= \lim_{\delta \rightarrow 0} (t_k + \delta), \quad t_k^- = \lim_{\delta \rightarrow 0} (t_k - \delta), \quad \delta > 0, \end{aligned} \quad (2)$$

while the recovery variable  $v$  stays unchanged  $v(t_k^+) = v(t_k^-) = v_k$ . During the time interval between two incoming spikes, for  $t_k < t < t_{k+1}$  ( $k = 1, \dots, N$ ), the system evolves autonomously.

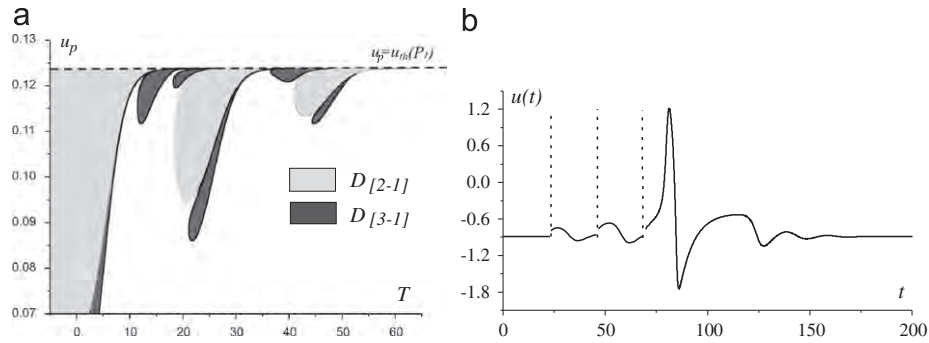
Such simplification can be justified for a short input spike (relative to internal time scale), because the recovery variable  $v$  is quite slow ( $\Delta v \ll \Delta u$ ) comparing to  $u$ . The instantaneous shift of  $u(t_k^-) \rightarrow u(t_k^+)$ , that we have called  $u_p$ , is controlled both by the synaptic strength  $g_{syn}$  and by the amplitude of the incoming spikes.

The excitation threshold is defined by the saddle separatrix  $W_1(O_2)$  (Fig. 1). To get a response spike at the  $N$ th input pulse, the state  $(u_N, v_N)$  should be beyond the threshold. Assuming that there exists function  $W_1(O_2) : v = W(u)$  describing the separatrix shape for  $W_1(O_2)$ , the condition to get a spike as a response to  $N$  input pulses, i.e. for  $N \rightarrow 1$  spike message transformation, can be written as follows:

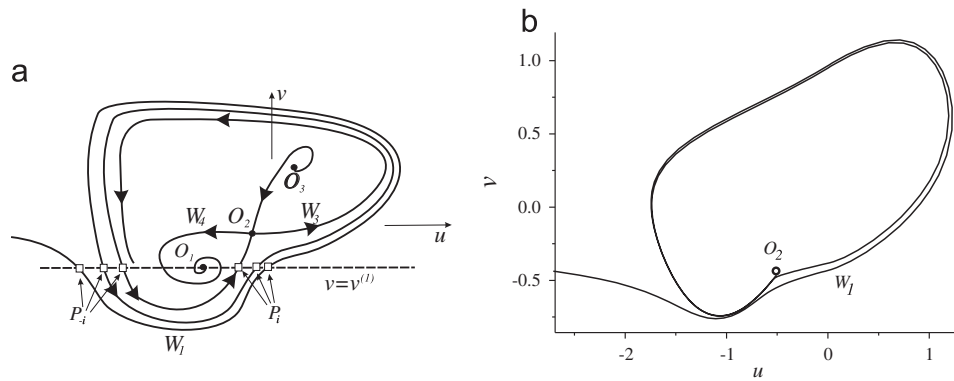
$$\begin{aligned} u(P_{-1}) &< u_1 < u_{th}(P_1), \\ v_k - W(u_k) &> 0, \quad k = 2, \dots, N-1, \\ v_N - W(u_N) &< 0, \end{aligned} \quad (3)$$

where  $P_1$  and  $P_{-1}$  are the  $u$ -coordinates of the right threshold separatrix intersections with the line  $v = v^{(1)}$  as shown in Fig. 1.

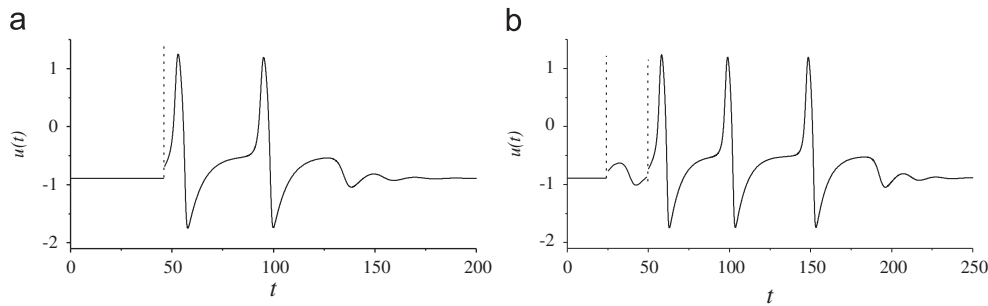
Simulating Eqs. (1) and (2) with conditions (3), we find the parameter regions, i.e. the strength of the input versus the period of the stimulation signal  $T$ , corresponding to the response spike integrating  $N$  input pulses (Fig. 2(a)). Due to the nonlinear character of subthreshold relaxation, the regions have quite complex boundaries. Note, however, that they resemble the integrating property of the response (more pulses are needed to generate a response for increasing the period of the stimulation signal  $T$ ) and the resonant scaling corresponding to the presence of damped subthreshold



**Fig. 2.** (a) Parameter regions of integrating response to input pulse trains with  $N=2$  ( $D_{[2-1]}$ ) and  $N=3$  ( $D_{[3-1]}$ ) excitatory spikes. Parameter values:  $\alpha=0.5, \beta=2, \eta=0.21, \varepsilon=0.3491$ . Threshold value:  $u_{th}(P_1) \approx 0.124$ . (b) Response to three input spikes coming at favorable (resonant) phase for  $u_p = 0.0931, T = 23.24$ . Dashed lines correspond to the input spikes computed according to (2).



**Fig. 3.** (a) Qualitative phase portrait of system (1) in the excitable mode with oscillatory excitation threshold. Multiple threshold points  $P_{\pm i}$  correspond to the intersections of  $W_1(O_2)$  with line  $v = v^{(1)}$ . (b) The threshold separatrix calculated numerically. The number of rotations,  $K=3$ , corresponds to the maximal number of response spikes. Parameter values:  $\alpha=0.5, \beta=2, \eta=0.21, \varepsilon=0.34898$ .



**Fig. 4.** Multiple spike generation. (a) Single perturbation (dashed line) generates multiple spike response,  $N=2$ , for  $\varepsilon=0.349$ . (b) Spike train transformation  $2 \rightarrow 3$  for  $\varepsilon=0.34898, u_p=0.121, T=25$ . Parameter values:  $\alpha=0.5, \beta=2, \eta=0.21$ .

oscillations near the stable focus  $O_1$ . For example, Fig. 2(b) shows typical response on the message with  $N=3$  incoming spikes.

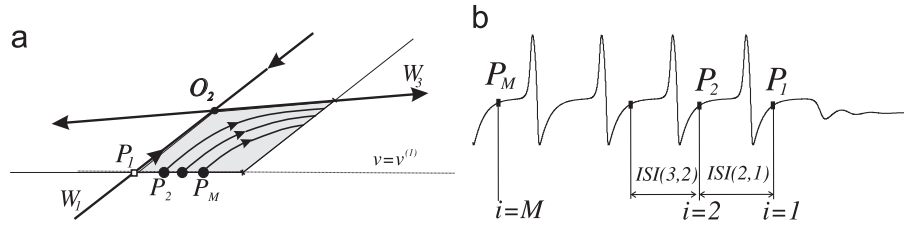
### 3. Active response in the case of rolled-up threshold

When the model parameters approach to the bifurcation point the threshold separatrix loop the threshold manifold  $W_1(O_2)$  tends to the manifold  $W_3(O_2)$  and makes a number of oscillations around the three fixed points as shown in Fig. 3(a). Then, there appear several intersection points,  $P_i$ , of the separatrix,  $W_1(O_2)$ , with  $v = v^{(1)}$ , acting as threshold points. It gives rise to the multi-spike response of model (1) for a single incoming perturbation.

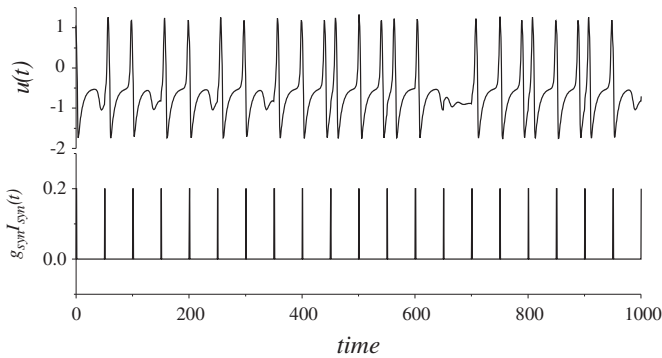
It follows from the phase portrait in Fig. 3(a) that if the condition

$$u_{th}(P_i) < u^{(1)} + u_p < u_{th}(P_{i+1}) \quad (4)$$

is satisfied for some particular  $i = 1, 2, \dots, K$ , the neuron generates a multi-spike response of  $M=i$  sequential excitations. With approaching to the bifurcation point the number of separatrix rotations increases,  $K \rightarrow \infty$ . As shown in Fig. 3(b), the multiple threshold points are located very close to each other. Then, to control the number of response pulses, the input strength,  $u_p$ , should be tuned very precisely. Note, however, that for  $u^{(1)} + u_p > u_{th}(P_K)$ , the response is generated with the maximal number of spikes  $M=K$ . In this case the response is controlled by the parameters of system (1) that can be finely tuned near the bifurcation values even for experimental conditions [22]. The example of active spiking response on a single pulse  $1 \rightarrow M$  is illustrated in Fig. 4(a). Combining the integrating (Section 2) and active response properties we find that, in the case of the rolled-up threshold manifold, the spike messages in the input can be translated to the sequence with any required number of spikes in



**Fig. 5.** (a) Qualitative view of saddle point neighborhood intersected by the threshold separatrix. (b) Illustration of interspike interval measure in the response sequence.



**Fig. 6.** Response of system (1) on a periodic stimulation for the parameters taken in 1→2 response mode. Parameter values:  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.21$ ,  $\varepsilon = 0.349$ ,  $g_{syn} = 0.2$ ,  $T = 50$ .

the train (Fig. 4(b)). In other words, active transformation of spike messages  $N \rightarrow M$  (with  $M$  and  $N = 1, 2, \dots, \infty$ ) can be implemented in the CTE model (1). Note that, in the “active” mode, the response spikes, counted from  $M$  to 1, come with increasing ISIs defined by the periods of the threshold separatrix oscillations. Since with each oscillation the trajectories approach to the saddle fixed point the period will be monotonically increasing. Time difference between two sequential oscillations,  $ISI(i+1, i)$ , can be estimated by the time interval spent by the threshold separatrix in the neighborhood of saddle point  $O_2$  as illustrated in Fig. 5 (we assume that all spikes in the train have equal durations). In linear approximation we can construct local map (Fig. 5(a)) and find that the ISI change is given by the following relation:

$$ISI(i, i-1) - ISI(i+1, i) \approx \frac{1}{\lambda_2} \ln \frac{u_{th}(P_{i+1}) - u_{th}(P_1)}{u_{th}(P_i) - u_{th}(P_1)}, \quad i = 2, 3, \dots, M-1, \quad (5)$$

where the parameter  $\lambda_2 > 0$  is the characteristic eigenvalue for the saddle fixed point  $O_2$ . Note that each consequent rotation brings the trajectory closer to the saddle point, hence slowing down its motion. ISI changes in the response spike train can be referred as spike frequency adaptation effect known in many neurobiological examples [5].

#### 4. Active transmission of periodic spike trains

Let us consider now the case when system (1) is stimulated continuously by a periodic spike train through  $I_{syn}(t)$  and analyze possible ISI response modes in function of the period  $T$  of the stimulation signal. For illustration we set the parameters of the model and the strength of the synaptic input,  $g_{syn}$ , to generate a 1→2 response mode (Fig. 4(a)). It is obvious that for sufficiently large values of  $T \rightarrow \infty$  the model will respond with  $M = 2$  spikes to each input pulse, with a delay of order 40. The dynamics becomes much more complex when the input period is of order of characteristic time scale of the response spike trains (Fig. 6).

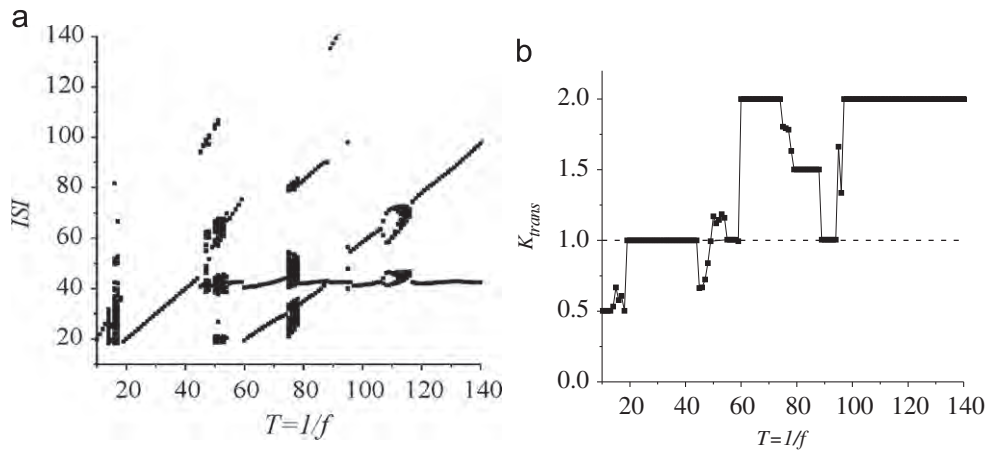
The profile of the signal shows that each input stimulus can activate one or two response spikes. If the stimulation arrives in

an unfavorable phase it inhibits the activity and the system evolves toward the rest state until the next stimulus comes. The input and output signals in this case are not synchronized. To analyze the response dynamics we follow the instantaneous ISIs depending on the period of the stimulation pulse  $T$ . Observed ISI values are plotted by dots in the bifurcation diagram shown in Fig. 7(a). It shows that there is a variety of periodic and irregular response modes. If the period  $T$  of the input stimulus is large enough, two values of ISIs can be distinguished. Let the first one be denoted by  $\theta_1$  and the second one by  $\theta_2$ . When  $\theta_1 = T \sim 40$ , this case corresponds to the interval between the two spikes in the response doublet (see Fig. 4(a)). Note also that this value of  $\theta_1$  corresponds to the time interval of the trajectory excursion in the phase plane tracked by the threshold separatrix (Fig. 1). In this case, the system is in its excitable mode and does not possess a natural frequency. However,  $\theta_1$  defines the intrinsic time scale managing timing properties of the system response. The second ISI value,  $\theta_2$ , defines the interval between the consequent doublets linearly decreasing when  $f$  increases until the resonance conditions. Approaching to the resonance conditions at  $T \sim 3\theta_1 = \sim 120$ , the ISI curves bifurcate leading to an irregular response which can be quasi-periodic or chaotic (we do not analyze the fine structure of those regions focusing in this study on the effects implementable in a physical conditions). Note that other regions of complex dynamics are localized near another frequencies,  $T \sim 50, 75$ . Smaller values of  $T < 40$  correspond to a 1:1 response when the input spikes speed up the second excitation pulse in the doublet. The output ISI linearly decreases with the input frequency increase until the values  $\sim 20$  time units which correspond to the characteristic duration of single excitation cycle, e.g. the spike and the following refractory period. Such linear dependence can be easily explained by the geometry of the excitation trajectories. Their excursions in the phase plane describing the spikes (Fig. 1(a)) are relatively fast in the interval between the two consequent input pulses. Then, evolving in the neighborhood of the rest state, the system can be re-excited by the next incoming pulse since its strength,  $u_p$ , is taken sufficient to overcome the maximal threshold curve (the part of the separatrix passing the  $P_2$  point).

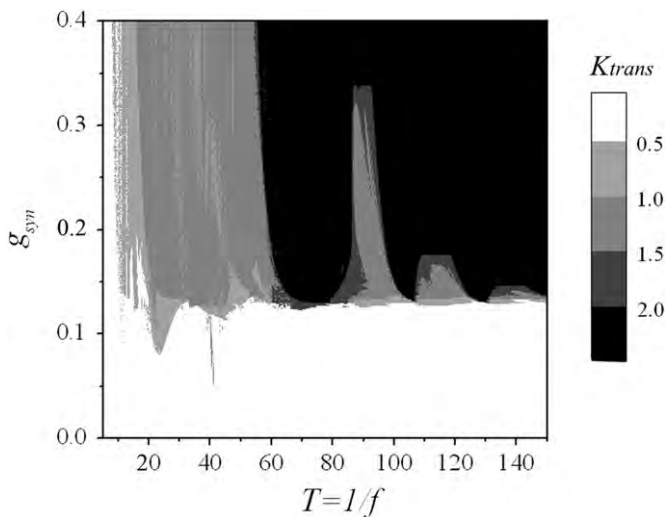
To investigate input–output spike transmission mode we have computed the quantity:

$$K_{trans} = \frac{M}{N}, \quad (6)$$

where  $N$  and  $M$  are the total number of input and response spikes, respectively.  $K_{trans}$  can be treated as the spike transmission coefficient accounted for the average number of spikes transmitted within time window  $\bar{T}$ . In simulations we set  $\bar{T}$  sufficiently large comparing to characteristic ISIs ( $\bar{T} = 10^4$  units of time). Obviously  $K_{trans}$  also accounts the relation of average input–output spike frequencies,  $K_{trans} = f_{in}/f_{out}$  and detects possible synchronization modes between input and output spike trains. If  $K_{trans} < 1$  the neuron operates in its integrate-and-fire (“dissipative” or “passive”) filtering mode when the number of output spikes is less than input ones. For  $K_{trans} > 1$  the number of spikes grows in the output and the neuron can be treated as “active” unit



**Fig. 7.** Active spike transmission. (a) Bifurcation diagram. Instantaneous ISI distribution in the output signals illustrating the possibility of filtering favorable intervals and irregular responses. (b) Spike transmission coefficient ( $K_{trans}$ ) versus  $T = 1/f_{input}$ . The regions located above the dashed curve correspond to *active transmission*. Parameter values:  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.21$ ,  $\varepsilon = 0.349$ ,  $g_{syn} = 0.2$ .



**Fig. 8.** Two-parameter bifurcation diagram of the CTE model showing the regions of spike phase lockings in the active transmission effect. Parameter values:  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.21$ ,  $\varepsilon = 0.349$ .

increasing number of spikes in the output. Fig. 7(b) shows the dependence of  $K_{trans}$  on the input period. One can notice the plateaus corresponding to different synchronization modes. The transitions between different spike locking modes occur through the irregular (chaotic) modes with non-integer values of transmission coefficient. Note that the spike transmission is indeed *active* since there are input frequencies for which  $K_{trans} > 1$ . Note also that for the purpose of our study we have counted only the *spike number* as the spikes are the main information carriers for the transmission problems motivated by neuron network dynamics [8]. We neglect the true frequency ratios between input and output signals that have to include the subthreshold signal frequency as well. The complete picture characterizing the spike transmission is illustrated in the grey scale plot in Fig. 8 showing the values of  $K_{trans}$  depending on both input frequency and synaptic strength parameters,  $T$  and  $g_{syn}$ . One can note the appearance of generalized Arnold tongues. As expected there are regions with different spike phase locking ratios ending up with the black area of 1:2 response. One can note the appearance of smaller scales near the interfaces between different locking modes. Note that complex profile of the frequency locking diagram shows that the response is quite sensitive and selective to timing properties of the spike messages.

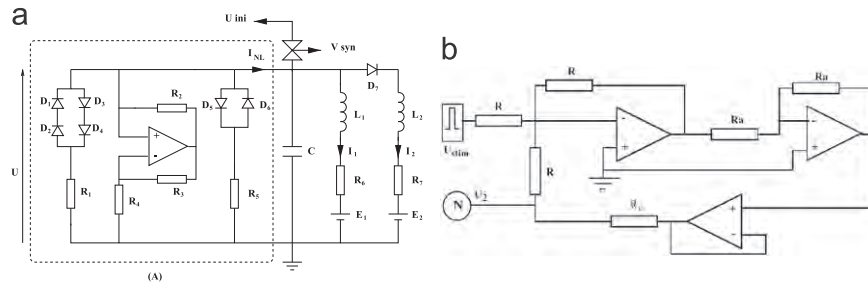
## 5. Conclusion

In conclusion, we have analyzed the nonlinear mechanisms of spike generation in a reduced neuron model with complex threshold excitability. We have shown that due to the oscillations of the threshold manifold in the neighborhood of big separatrix loop bifurcation the model is capable to generate spike trains in the response on external stimuli. The number of the spikes is controlled by the stimulus intensity. It can be treated as a dynamical encoding mechanism that can transform all the incoming perturbations into spiking sequences with definite number of spikes. Note that such a “code” represents an intrinsic feature of the model as a nonlinear dynamical system with oscillatory separatrix threshold. To generate a spike train, the model needs just a short pulse stimulus, after that it evolves according to its autonomous dynamics. This sensitivity of firing rate to input fluctuations depends on time scale separation between fast and slow variables in single neurons [28].

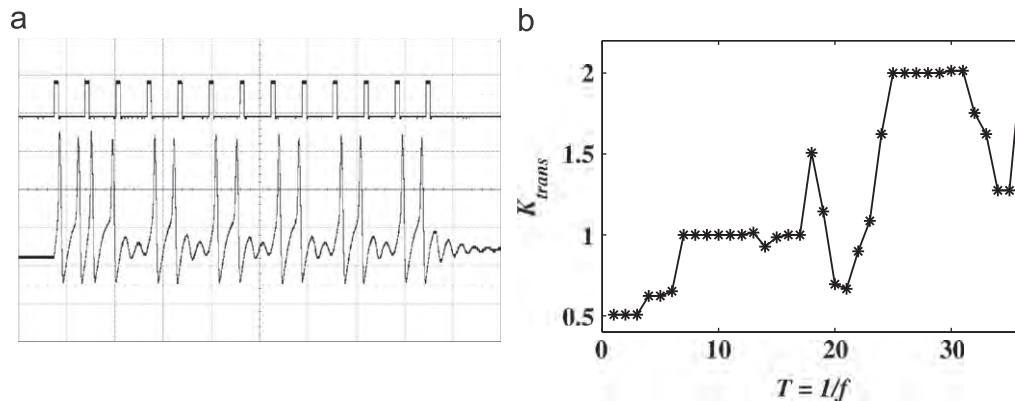
In case of stimuli containing a certain number of spikes we can theoretically think about a feedforward network when the output of one neuron is projected to the input of another one. Then, if the parameters are tuned accordingly the propagation of a complex synfire patterns become possible. In other words, spike sequences with  $N_1 \rightarrow M_1 = N_2 \rightarrow M_3 = N_4 \rightarrow \dots$  with desired values of  $M_i$  and  $N_i$  can be implemented. Such synfire activation is quite similar to what has been recently proposed for bursting neurons [20]. Here, however, the time scale is important since we deal with spiking trains, e.g. the sequence of localized spikes. In terms of phase space dynamics they are associated with oscillations around big separatrix loop involving the hyperpolarization stage and the refractory period. Thus, the presence of the oscillatory threshold makes possible *active* transmission of the spike sequence that can be treated as a novel mechanism of communication with spikes in addition to the well-known integrate-and-fire and resonant transmission. The key point is that the number of spikes can be “amplified” by the intrinsic activity of the system. The input and output signals can be synchronized with different ratios and demonstrate an irregular response. There is also a possibility of filtering the input spikes arriving at an unfavorable phase.

The model has been investigated using analog electronic device reproducing differential equations of the model. The CTE model was implemented using analog electronic device, as sketched in Fig. 9 and described in detail in [22]. We tested experimentally the circuit for the active spike response predicted by the theoretical study. Considering the case when the CTE





**Fig. 9.** (a) Diagram of the nonlinear circuit. (b) Schematic representation of the active spike transmission in the CTE mode. A generator device produces the incoming spike, the electronic neuron is represented by  $N$  and the electrical circuit connects the generator to the electronic neuron.



**Fig. 10.** Experimental results. (a) Response of the CTE neuron on the 13 periodic stimulations (square signal) in the case [ $N = 1$  and the output spike ( $M = 2$ )] at  $T = 36 \mu s$ . The width of the input spike is fixed to  $9 \mu s$ . (b) Transmission coefficient obtained experimentally when the strength of synaptic input is tuned to  $1 \rightarrow 2$  response mode. Parameter values:  $D = 0.086$ ,  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.1775$ ,  $\epsilon = 0.3252$ , input spike  $5 V/div$ , output spike  $500 mV/div$ , timebase  $100 ms/div$ .

neuron (1) is stimulated continuously by the periodic spike train, the possible response modes for different input parameters (ISI,  $T$ ) are analyzed. For illustration we set the parameters of the model and the strength of synaptic input to generate  $1 \rightarrow 2$  response mode. It is obvious that for sufficiently large values of  $T$ , the neuron responds with  $M = 2$  spikes to each input pulse, with a delay. The dynamics becomes much more complex when the input period is of order of the characteristic time scale of the response spike trains, as illustrated in Fig. 10(a). If the stimulation arrives in an unfavorable phase it inhibits the activity and the system evolves toward the rest state until the next stimulus comes. The spike transmission coefficient  $K_{trans}$  for CTE model (1) accounted for the average number of spike transmitted is computed for different values of  $T$  of the input spike. The results obtained experimentally are illustrated in Fig. 10(b). One can notice plateaus corresponding to different synchronization modes. The transitions between different spike locking modes occur through the irregular (chaotic) modes with non-integer values of transmission coefficient. It detects possible synchronization modes between input and output spike trains. Finding the property of active spike transmission may be quite important as a milestone to implement biologically realistic neuronal networks to simulate particular neuronal system or functions. By changing the input–output spike ratio due to nonlinear CTE properties the neuron can balance the homeostatic spiking rate typically decreasing due to the integrate-and-fire property and provide simple computations with spikes. The possibility to control the active transmission effect in the analog electronic circuit can be further used in construction of larger networks when fast real time simulations will be needed.

For further investigation, it would be interesting to show that active transmission will work as a compensatory mechanism for dissipation that can generate self-sustaining rate homeostasis at rates below saturation. In networks the balance of homeostatic spiking rate is achieved by the diverging output connections

splitting and routing the output pulse on different signaling pathways [18]. This generally requires external excitatory drive, but with conductance-based synapses, when the network size is large enough the activity can be self-sustainable without external drive [19]. There are also bursting neurons responding with many spikes on incoming stimuli [5,20]. These spikes, however, occur at a rather high frequency and are associated with single events. The number of spikes within the burst may be fixed (regular) or variable (chaotic) depending on the neuron parameters. Burst generation is associated with a homoclinic bifurcation in the underlying dynamical system which is typically three-dimensional.

## Acknowledgments

This work was supported in part by PICs Russian-French Grant (Nos. 4826 and 09-02-91061), by RFBR grant No. 11-04-12144, by the Russian Scientific-educational Program (Contract no. 652 14.740.11.0075), by the Russian President Grant MD-5096.2011.2, by MCB Program of RAS. V.B.K. acknowledges VIBOT Erasmus Mundus Program and Russian Science Support Foundation for financial support. A.S.T.N. acknowledges VIBOT Erasmus Mundus Program and the Abdus Salam International Centre for Theoretical Physics (ICTP, Trieste, Italy) through the office of external Activities (OEA)-Prj-15 for financial support. The ICMPA is in partnership with the Daniel Iagolnitzer Foundation (DIF), France.

## References

- [1] E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell (Eds.), Principles of Neural Science, third ed., Prentice-Hall Intern. Inc., 1991.
- [2] A. Scott, Neuroscience: A Mathematical Premier, Springer-Verlag, Berlin, 2002.
- [3] R. Llinas, I of the Vortex. From Neurons to Self, The MIT Press, Cambridge, MA, 2002.

- [4] L. Glass, M.C. Mackey, *From Clocks to Chaos: The Rhythms of Life*, Princeton University Press, 1988.
- [5] E. Izhikevich, *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*, MIT, Cambridge, 2006.
- [6] M.I. Rabinovich, P. Varona, A.I. Selverston, H.D.I. Abarbanel, Dynamical principles in neuroscience, *Rev. Mod. Phys.* 78 (4) (2006) 1213.
- [7] J. Rinzel, B.B. Ermentrout, in: C. Koch, I. Segev (Eds.), *Methods in Neuronal Modelling*, MIT Press, Massachusetts, 1998, pp. 251–292.
- [8] N. Brenner, S.P. Strong, R. Koberle, W. Bialek, R.R. de Ruyter van Steveninck, Synergy in a neural code, *Neural Comput.* 12 (2000) 1531–1552.
- [9] E.M. Izhikevich, Polychronization: computation with spikes, *Neural Comput.* 18 (2006) 245–282.
- [10] M.C. Eguia, M.I. Rabinovich, H.D.I. Abarbanel, Information transport and recovery in neural communications channels, *Phys. Rev. E* 62 (2000) 7111–7122.
- [11] T. Nowotny, V.P. Zhigulin, A.I. Selverston, H.D.I. Abarbanel, M.I. Rabinovich, Enhancement of synchronization in a hybrid neural circuit by spike timing dependent plasticity, *J. Neurosci.* 23 (30) (2003) 9776–9785.
- [12] D.A. Henze, G. Buzsáki, Single cell contributions to network activity in the hippocampus, *Int. Congress Ser.* 1250 (2003) 161.
- [13] J.C. Magee, A prominent role for intrinsic neuronal properties in temporal coding, *Trends Neurosci.* 26 (1) (2003) 14–16.
- [14] L. Glass, M.E. Josephson, Resetting and annihilation of reentrant abnormally rapid heartbeat, *Phys. Rev. Lett.* 75 (1995) 2059–2062.
- [15] D.T. Kaplan, J.R. Clay, T. Manning, L. Glass, M.R. Guevara, A. Shrier, Subthreshold dynamics in periodically stimulated squid giant axons, *Phys. Rev. Lett.* 76 (1996) 4074.
- [16] K. Yoshino, T. Nomura, K. Pakdaman, S. Sato, Synthetic analysis of periodically stimulated excitable and oscillatory membrane models, *Phys. Rev. E* 59 (1999) 956.
- [17] D.C. Bell, B. Deng, Singular perturbation of N-front travelling waves in the Fitzhugh–Nagumo equations, *Nonlinear Anal. Real World Appl.* 3 (2002) 515–541.
- [18] N. Brunel, Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons, *J. Comput. Neurosci.* 8 (2000) 183–207.
- [19] A. Kumar, S. Schrader, A. Aertsen, S. Rotter, The high-conductance state of cortical networks, *Neural Comput.* 20 (2008) 1–43.
- [20] J. Teramae, T. Fukai, Complex evolution of spike patterns during burst propagation through feed-forward networks, *Biol. Cybern.* 99 (2008) 105–114.
- [21] V.B. Kazantsev, Selective communication and information processing by excitable systems, *Phys. Rev. E* 64 (2001) 056210.
- [22] S. Binczak, V.B. Kazantsev, V.I. Nekorkin, J.M. Bilbault, Experimental study of bifurcations in modified Fitzhugh–Nagumo cell, *Electron. Lett.* 39 (2003) 13.
- [23] V.B. Kazantsev, V.I. Nekorkin, S. Binczak, J.M. Bilbault, Spiking patterns emerging from wave instabilities in a one-dimensional neural lattice, *Phys. Rev. E* 68 (2003) 017201.
- [24] V.B. Kazantsev, V.I. Nekorkin, S. Binczak, S. Jacquir, J.M. Bilbault, Spiking dynamics of interacting oscillatory neurons, *Chaos* 15 (2005) 023103.
- [25] V.I. Nekorkin, D.S. Shapin, A.S. Dmitrichev, V.B. Kazantsev, S. Binczak, J.M. Bilbault, Heteroclinic contours and self-replicated solitary waves in a reaction–diffusion lattice with complex threshold excitation, *Physica D* 237 (2008) 2463–2475.
- [26] S. Binczak, S. Jacquir, J.M. Bilbault, V. Kasantsev, V. Nekorkin, Experimental study of electrical Fitzhugh–Nagumo neurons with modified excitability, *Neural Networks* 19 (2006) 684–693.
- [27] H. Wang, L. Wang, L. Yu, Y. Chen, Response of Morris–Lecar neurons to various stimuli, *Phys. Rev. E* 83 (2011) 021915.
- [28] B.N. Lundstrom, M. Famulare, L.B. Sorensen, W.J. Spain, A.L. Fairhall, Sensitivity of firing rate to input fluctuations depends on time scale separation between fast and slow variables in single neurons, *J. Comput. Neurosci.* 27 (2009) 277–290.



**Victor Kazantsev** is graduated from the University of Nizhny Novgorod (UNN), Russia (1996). He received his Ph.D. degree in 1999 from the University of Nizhny Novgorod and DrSci degree in physics and mathematics in 2006 from the Institute of Applied Physics of Russian Academy of Science (IAP RAS). Presently he is the head of the Department of Neurodynamics and Neurobiology in UNN (since 2006) and supervises the research laboratory of Nonlinear Processes in Living Systems in the IAP RAS. His main interests include nonlinear dynamics of brain networks, modeling calcium dynamics and neuron–glia interaction, design of neuroanimat robotic systems controlled by living neurons on multielectrode array interface.



**Aurélien Serge TCHAKOUTIO NGUETCHO** studied Physics at the University of Dschang and University of Yaoundé I. He received his Ph.D. in Theoretical Physics at the University of Yaoundé I in 2008. He is a Senior Lecturer at the University of Maroua in Cameroon and associated Researcher with the Laboratory LE2I (“Laboratoire d’Electronique, Informatique et Image”) UMR CNRS 5158 of the University of Burgundy in France. He works on the phenomena of the dynamics of the nonlinear systems (modelling, solitons solutions, and their applications in Biophysics, Neurosciences, Engineering and Telecommunication).



**Sabir Jacquir** received the Ph.D. degree in signal processing and electronic from Burgundy University in 2006. He is currently an associate professor in the Department of Sciences and Technologies at Burgundy University and a research member of the Nonlinear Systems Group of the Laboratory Electronics, Computer Sciences and Imaging (Le2i UMR CNRS 5158). His research interests include neural and cardiac modeling, nonlinear dynamical systems analysis, signal processing and instrumentation applied to neurosciences, cardiac arrhythmia, electronic circuits analysis.



**Stéphane Binczak** received his Ph.D. degree in 1999 from the University of Burgundy, France. Since 2000, he has been an associate professor at the University of Burgundy, France. In 2009, he became full professor at the University of Burgundy. He is also a member of the Nonlinear Systems Group of the Laboratory Le2i (Laboratoire d’Electronique, Informatique et Image) UMR CNRS 5158. His main interests are nonlinear models and electronics, applied to biological and biomorphic systems.



**Jean-Marie Bilbault** is with the University of Burgundy (France). He is an engineer of Ecole Centrale de Paris (1978) and Ph.D. in physics (1980). He defended French Accreditation to Supervise Research (1996). He is now full professor in nonlinear electronics (since 1997) and head of the Laboratory of Electronics, Computer Sciences and Imaging (since 2006).

# Experimental active spike responses of analog electrical neuron: beyond “integrate-and-fire” transmission

Aurélien Serge Tchakoutio Nguetcho ·  
Stéphane Binczak · Victor Borisovich Kazantsev ·  
Sabir Jacquir · Jean-Marie Bilbault

Received: 21 March 2015 / Accepted: 3 July 2015 / Published online: 18 July 2015  
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2015

**Abstract** Using an analog electrical FitzHugh–Nagumo neuron including complex threshold excitation (CTE) properties, we analyze its spiking responses on pulse stimulation. The system is subjected to external pulse stimulus and can generate nonlinear integrate-and-fire and resonant responses which are typical for excitable neuronal cells. Following earlier theoretical

predictions, we found that for certain parameters range, there is a possibility to trigger a spiking sequence with a finite number of spikes in response to a single short stimulus pulse. Hence, active transformation of  $N$  incoming pulses to  $M$  outgoing spikes is possible. We also show that the nonlinear electrical circuit with the CTE feature can be effectively synchronized by a periodic pulse train with 1 to  $M$  spike frequency ratio.

A. S. Tchakoutio Nguetcho is supported by the Service of Cooperation and Cultural Activity (SCAC) of the embassy of France in Cameroon and the Scholar VIBOT7 (European Masters in Computer Vision and Robotics, University of Burgundy, France).

Theoretical part of the work was carried out in Nizhny Novgorod State University and supported by the Federal Target Program “Research and development in priority areas of the development of the scientific and technological complex of Russia for 2014–2020” of the Ministry of Education and Science of Russia (Project ID RFMEFI57814X0074, contract 14.578.21.0074).

A. S. Tchakoutio Nguetcho (✉)  
Laboratoire Interdisciplinaire des Sciences et Sciences  
Appliquées du Sahel (LISSAS), Département de Physique,  
Faculté des Sciences, Université de Maroua,  
BP 46 Maroua, Cameroun  
e-mail: nguetchoserge@yahoo.fr

S. Binczak · S. Jacquir · J.-M. Bilbault  
Laboratoire LE2I UMR 6306, CNRS, Arts et Métiers,  
Univ. Bourgogne Franche-Comté, 2100 Dijon, France  
e-mail: bilbault@u-bourgogne.fr

V. B. Kazantsev  
Neuroscience Center, Nizhny Novgorod State University,  
23 Gagarin Ave., 603950 Nizhny Novgorod, Russia  
e-mail: vkazan@neuron.appl.sci-nnov.ru

**Keywords** FitzHugh–Nagumo model · Phase portrait · Nonlinear electrical circuit · Electrical neuron · Electrical pulse stimulation · Interspike interval · Spikes response · Transmission coefficient

## 1 Introduction

One of the key problems in brain dynamics is to understand how neurons encode and process information [1]. The neuron cells exhibit electrical excitability and communicate using spike messages. The neurons are connected by means of synaptic contacts (chemical and electrical) providing spike transmission from cell to cell and building neuron networks with complex connectivity. Information is transferred using complex pool of synaptic pathways activating different brain functions. However, the problem of the information encoding is still under discussions. Rate code and phase code are believed to be basic mechanisms working at different time scales. Indeed, a number of recent neurophysiological studies of different brain areas have shown that



neuronal information exchange deals with the control of spike timing. Take, for instance, spiking synchrony and reset properties in the olivo-cerebellar dynamics [1–3],  $\Theta$ -oscillation phase response in the thalamo-cortical system, spike timing in cerebellar stellate cells [4],  $\Theta$ -oscillation phase processing in hippocampus [5–7], spike-timing-dependent plasticity [8] and many others. It appears that not only spiking rate, but also spiking phase are important. Many recent works have been devoted to the study of spike communication code [9–15]. It has been found that threshold excitability of neurons as nonlinear dynamical systems underlay the interneuron communication.

Getting external stimuli as its input, the neuron may respond differently depending on both characteristics of the stimulus (single, strong synaptic pulses or pocket of synchronously inputs arriving from many neighbors as in synfire chains or polychrony [16–18]) and its internal dynamical state. From a modeling point of view, the basic concept in this interneuron communication deals with the neuron response (output) on incoming information messages (input). Due to the excitability, for each neuron, it seems obvious that the number of output spikes  $M$  remains less than the number of integrated inputs  $N$ , that is,  $M \leq N$ . To sustain the activity in the network, the balance of the total spike excitations is preserved due to the divergence of output cell connections to the neighbors. Another powerful opportunity to sustain the balance is *active spike transmission* providing the possibility for each neuron to generate an arbitrary large number of output spikes,  $M > N$ . It has been recently shown in Hodgkin–Huxley-like neuron model

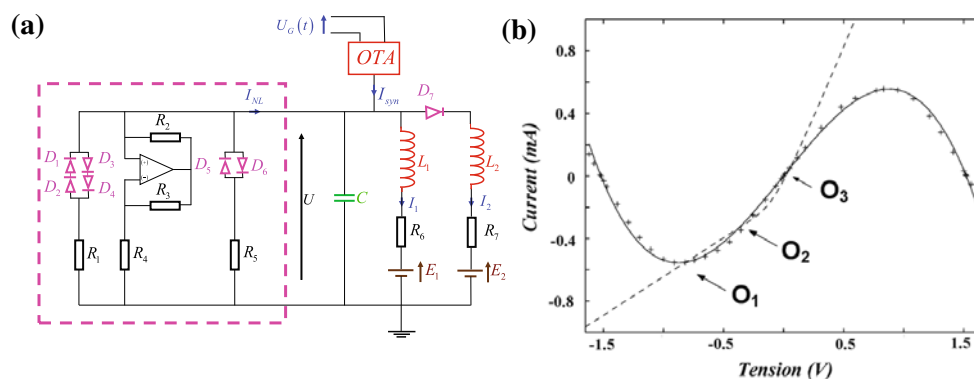
[19]. The multi-spike response was generated due to complex threshold excitability where saddle separatrix accounting for the threshold had a shape of untwisting spiral. Such a dynamics, being mathematically robust, requires quite sharp tuning of the model parameters that may be criticized as unreliable effect to use in technology. However, electronic circuits are known to be helpful to better understand neurons behavior [20–22]. Thus, we propose here an extensive experimental study of active spike transmission that, despite the rather sensitive parameters tuning, yields reproducible and robust results.

In this paper, based on theoretical results [19], we present an extensive experimental study of active spike transmission using our advanced electronic circuits modeling neuron dynamics.

The paper is organized as follows: In Sect. 2, we describe the electrical circuit and equations set that will be normalized in sake of clarity. Section 3 is devoted to the theoretical study of CTE model, as the response to incoming pulses. Section 4 presents the experimental results of our real device in different experimental conditions. Finally, Sect. 5 contains a brief discussion on potential applications.

### 2 Experimental device and equations

The nonlinear circuit, as sketched in Fig. 1, has been partially described in [23,24]. Part (A) is a parallel association of three different branches, two of them being resistive and commuted by silicium diodes ( $U_d =$



**Fig. 1** **a** Diagram of the nonlinear circuit with  $C = 1.75 \mu\text{F}$ ,  $R_1 = 496.6 \Omega$ ,  $R_2 = 2020 \Omega$ ,  $R_3 = 7987 \Omega$ ,  $R_4 = 4020 \Omega$ ,  $R_5 = 1252 \Omega$ ,  $R_6 = 2030 \Omega$ ,  $R_7 = 705 \Omega$ ,  $E_1 = 0.32 \text{ V}$  (for  $\eta = 0.18$ ) or  $E_1 = 0.37 \text{ V}$  (for  $\eta = 0.21$ ).  $E_2 = -U_d$ ,  $L_1 = 10.15 \text{ mH}$ ,  $L_2 = 3.40 \text{ mH}$ . **b** Experimental  $I-U$  charac-

teristic (+ symbols) of Part A. Continuous line  $I_{NL} = f(U)$  from Eq. 1 with  $R_0 = 1016 \Omega$  and  $\gamma = 1.138 \text{ V}^{-1}$ . Dashed line Experimental  $I-U$  characteristic  $I_1 + I_2$  versus cell voltage  $U$

0.6 V) while the third one is a negative resistor obtained with an operational amplifier.

Due to diodes' commuting behavior, the resulting  $I-U$  characteristic is nonlinear and well fitted by a cubic polynomial function for an appropriate set of parameters so that:

$$I_{NL} = f(U) = \frac{1}{R_0} \left( U - \frac{\gamma^2 U^3}{3} \right), \tag{1}$$

where  $U$  and  $I_{NL}$  are, respectively, the voltage and the corresponding current, whereas parameters  $R_0$  and  $\gamma$  are obtained by least mean square method as  $R_0 = 1016 \Omega$  and  $\gamma = 1.138 \text{ V}^{-1}$ .

This nonlinear resistor in part (A) is in parallel with a capacitance and two branches including inductances, resistances and voltage sources, one of them being commuted by another silicium diode. In addition, setting the conditions  $\frac{R_6}{R_7} = \frac{L_1}{L_2}$  and  $E_2 = -U_d$ , then using a piecewise linear  $I-U$  description for diode  $D_7$ , we get from Kirchhoff's law:

for  $U > 0$ ,

$$\frac{d}{dt} (I_1 + I_2) = U \left( \frac{1}{L_1} + \frac{1}{L_2} \right) - \frac{E_1}{L_1} - \frac{R_6}{L_1} (I_1 + I_2), \tag{2}$$

for  $U \leq 0$ ,  $I_2 = 0$  and

$$\frac{d}{dt} (I_1 + I_2) = \frac{U}{L_1} - \frac{E_1}{L_1} - \frac{R_6}{L_1} (I_1 + I_2).$$

In addition, an operational transconductance amplifier (OTA) launches in the circuit an input current  $I_{syn}(t) = g_{syn}U_G(t)$ , controlled by the voltage  $U_G(t)$ . The capacitance  $C$  is then crossed by different currents, such as:

$$C \frac{dU}{dt} = I_{NL} - I_1 - I_2 + I_{syn}. \tag{3}$$

Defining now  $u = \gamma U$  and  $v = \gamma R_0 (I_1 + I_2)$ , Eqs. (2) and (3) give a normalized set of equations (CTE).

$$\begin{cases} \frac{du}{d\tau} = \left( u - \frac{u^3}{3} \right) - v + u_g, \\ \frac{dv}{d\tau} = \varepsilon [g(u) - v - \eta], \end{cases} \tag{4}$$

where  $u$  and  $v$  correspond, in biological terms, to the membrane voltage and the recovery variable, while  $\tau = \frac{t}{R_0 C}$  is a rescaled time,  $\varepsilon = \frac{R_0 R_6 C}{L_1}$  the recovery parameter,  $\eta = \gamma \frac{R_0}{R_6} E_1$  a bifurcation parameter and  $u_g(\tau) = R_0 \gamma g_{syn} U_G(t)$  the controlled excitation. The factor  $g_{syn}$  is set to  $13 \mu\text{A} \cdot \text{V}^{-1}$ .

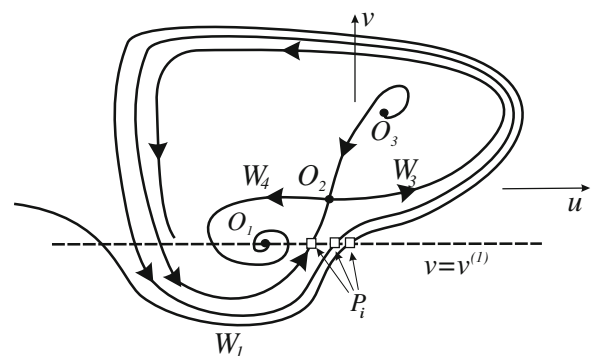
Moreover,  $g(u)$  is a piecewise linear function,  $g(u) = \alpha u$  if  $u \leq 0$  and  $g(u) = \beta u$  if  $u > 0$ , where  $\alpha = \frac{R_0}{R_6}$  and  $\beta = \frac{L_1 + L_2}{L_2} \alpha$ , controlling the shape and location of the  $v$ -nullcline. The voltage source  $E_1$  can be used to change parameter  $\eta$  value. Then, component values of Fig. 1 lead to fix the parameters as:  $\varepsilon = 0.333$  and  $\eta = 0.18$  or  $0.21$ , according to the considered situation.

Therefore, the circuit of Fig. 1 can be used as an experimental field to check both velocity and robustness of CTE model predictions for neuronal transmission of information, as shortly recalled in the next section.

### 3 Theoretical study of CTE model and response to incoming pulses

Let us now investigate the different behaviors of the neuron. If no stimulus has arrived,  $u_g = 0$ , the neuron exhibits complex threshold dynamics [19]. Qualitative phase portrait of system (4) in its complex threshold excitation mode is illustrated in Fig. 2.

There are three fixed points with a rest state corresponding to the stable focus,  $O_1(u^{(1)}, v^{(1)})$ , an unstable "excited" state,  $O_3(u^{(3)}, v^{(3)})$  of unstable focus type and a saddle point,  $O_2(u^{(2)}, v^{(2)})$  driving the threshold dynamics. Incoming separatrix  $W_1(O_2)$  forms the excitation threshold manifold which can have a shape of untwisting spiral as shown in Fig. 2. According to the bifurcation analysis [25], the separatrices of the saddle  $O_2$  can change their mutual arrangement that leads to separatrix loop bifurcations and appearance



**Fig. 2** Qualitative phase portrait of system (4) in the excitable mode with oscillatory excitation threshold. Multiple threshold points  $P_i$  correspond to the intersections of  $W_1(O_2)$  with line  $v = v^{(1)}$ . Parameter values:  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.21$ ,  $\varepsilon = 0.333$

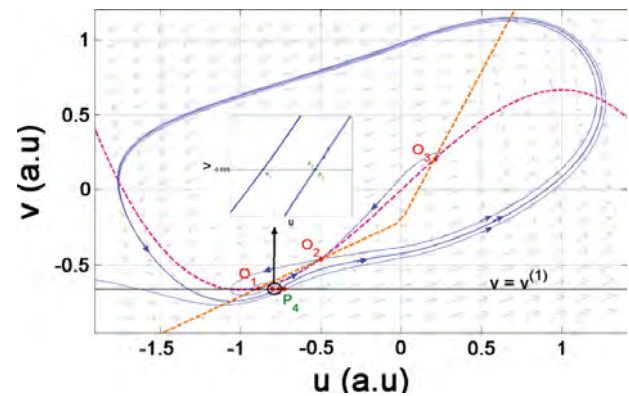
of a limit cycle corresponding to periodic spike generation. We fix control parameters  $(\varepsilon, \eta)$  for excitable dynamics before this bifurcation. Such excitable mode was earlier referred as complex threshold excitability (CTE) [19, 25]. Comparing with standard FitzHugh–Nagumo model, the complexity is provided by one of the incoming saddle separatrix “oscillating” around all the three fixed points. Note that in this mode the neuron does not possess limit cycles describing true oscillations. However, any relatively strong perturbations may lead to quite complex long transients before the system reaches its stable fixed point  $O_1$  as one may observe on the phase portrait in Fig. 2.

Let us consider the response dynamics of the neuron when it is stimulated by impulses. For simplicity, we consider only the case of positive incoming spikes, of equal amplitude, appearing in discrete times  $\tau_1, \dots, \tau_k, \dots, \tau_N$ . The system is initially at rest, which means that  $u(\tau) = u^{(1)}$  and  $v(\tau) = v^{(1)}$  for  $\tau < \tau_1$ . We consider also the action of these  $N$  incoming spikes supplied by the generator as follows. We assume that each incoming spike causes an instantaneous jump, of some value  $u_p$ , horizontally in phase space  $(u, v)$ , due to the fact that  $\varepsilon$  is small. That means that neuron membrane potential (variable  $u$ ) is instantaneously shifted at instant  $\tau_k$  while the recovery variable  $v$  stays unchanged. During the time interval between two incoming spikes, for  $\tau_k < \tau < \tau_{k+1}$  ( $k = 1, \dots, N$ ), the system evolves autonomously. The instantaneous shift of  $u(\tau_k^-) \rightarrow u(\tau_k^+)$ , which we have called  $u_p$ , is controlled by the synaptic strength of incoming spikes  $u_g(\tau)$ .

### 3.1 Multi-spike response

By looking at the case of *active response* in the case of untwisting threshold manifold, when the model parameters approach to the bifurcation of saddle separatrix loop, the threshold manifold  $W_1(O_2)$  tends to the manifold  $W_3(O_2)$  and makes a number of rotations around the three fixed points as shown qualitatively in Fig. 2 and for our experimental setup in Fig. 3.

Then, there appear several (say,  $K$ ) intersection points,  $P_i$ , of the separatrix,  $W_1(O_2)$ , with  $v = v^{(1)}$ , acting as threshold points. It gives rise to the multi-spike response of the model (4) for a single incoming perturbation. It follows from the phase portrait in Fig. 2 that if the condition



**Fig. 3** Phase portrait with experimental setup (calculated numerically). The number of rotations,  $M = 3$ , corresponds to the maximal number of response spikes. Parameter values:  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.21$ ,  $\varepsilon = 0.333$ . The insert shows the intersection points ( $P_1$ ,  $P_2$  and  $P_3$ ) of the threshold separatrix with the line  $v = v^{(1)}$

$$u_{\text{th}}(P_i) < u^{(1)} + u_p < u_{\text{th}}(P_{i+1}), \quad i = 1, 2, \dots, K \quad (5)$$

is satisfied, the neuron generates a multi-spike response of  $M = i$  sequential excitations, numbered from  $M \rightarrow 1$  as time grows. With approaching to the bifurcation point, the number of separatrix rotations increases,  $K \rightarrow \infty$ . As shown in Figs. 2 and 3, the multiple threshold points are located very close to each other. Then, to control the number of response pulses, the input strength,  $u_p$ , should be tuned very precisely. It can be done numerically, but it is difficult to be realized in physiological conditions, and we try to do it in physical model experiments. Note, however, that for  $u^{(1)} + u_p > u_{\text{th}}(P_K)$ , the response is generated with the maximal number of spikes  $M = K$ . In this case, the response is controlled by the parameters of the system (4) that can be finely tuned near the bifurcation values even for experimental conditions.

### 3.2 $N \rightarrow M$ transformation

Combining the properties for the integrating response and the active response with oscillating threshold, we show that the messages of  $N$  spikes in the input can be translated to a sequence with any required number  $M$  of spikes in the output train. In other words, active transformation of spike messages  $N \rightarrow M$  (with  $M$  and  $N = 1, 2, \dots, \infty$ ) takes place. Note that in the active response mode, the output spikes come with increasing

interspike intervals ISI, that is, referred in biophysics as spike frequency adaptation [11]. ISI is defined by the period of the threshold separatrix rotations. Then, for further oscillations, the trajectories approaching to the saddle fixed point, the period will be monotonically increasing. Thus, ISI between neighboring spikes in the response sequence is compelled and defined by the separatrix motion. The difference between two sequential oscillations can be estimated (in a linear approximation) as the time spent by the corresponding trajectory in the neighborhood of the saddle point  $O_2$ :

$$ISI(i, i - 1) - ISI(i + 1, i) \sim \frac{1}{\lambda_2} \ln \frac{u_{th}(P_{i+1}) - u_{th}(P_1)}{u_{th}(P_i) - u_{th}(P_1)}, \quad i = 2, 3, \dots, M - 1, \quad (6)$$

where the parameter  $\lambda_2 > 0$  is the characteristic eigenvalue for the saddle fixed point  $O_2$ . Note that the last spike in the train may appear with an infinitely long time interval if the input perturbation leads the phase trajectory to hit one of the threshold points  $(u_{th}(P_i), v^{(1)})$ .

### 3.3 Response to a periodic spike train

Let us consider at the last, the case when system (4) is stimulated continuously by a periodic spike train,  $u_g(\tau)$ , with period  $T_i = \frac{1}{f_i}$ , and analyze possible response modes for different input parameters (amplitude, period) set. In this case, the dynamics becomes much more complex when the input period is of order of characteristic time scale of the response spike trains. If the stimulation arrives in an unfavorable phase, it inhibits the activity and the system evolves toward the rest state until the next stimulus comes. The input and output signals in this case are not synchronized. To investigate input–output spike transmission mode, we have evaluated the quantity:

$$K_{trans} = \frac{N_{out}}{N_{in}} \quad (7)$$

where  $N_{in}$  and  $N_{out}$  are the total number of input and response spikes, respectively.  $K_{trans}$  can be treated as the spike transmission coefficient for CTE model (4) accounted for the average number of spikes transmitted. Obviously,  $K_{trans}$  also accounts the relation of average input–output frequencies,  $K_{trans} = \frac{f_{in}}{f_{out}}$  and detects possible synchronization modes between input and output spike trains (see Fig. 9).

## 4 Experimental results from the electrical neuron in different modes

According to the theoretical dynamics presented in the previous section, a good match exists between the electronic neuron and the model (4). In the following, we reproduce experimentally the simulation results of this previous section when the neuron is in a CTE mode and incoming spikes disturb it. The aim is to show that these nonlinear behaviors are sufficiently robust to be observed in real experimental systems where nonidealities and perturbations are present, at it could be in real neuron. In this part, we still consider an unique neuron in the CTE mode, but we analyze how it responds to an external input spike sequence.

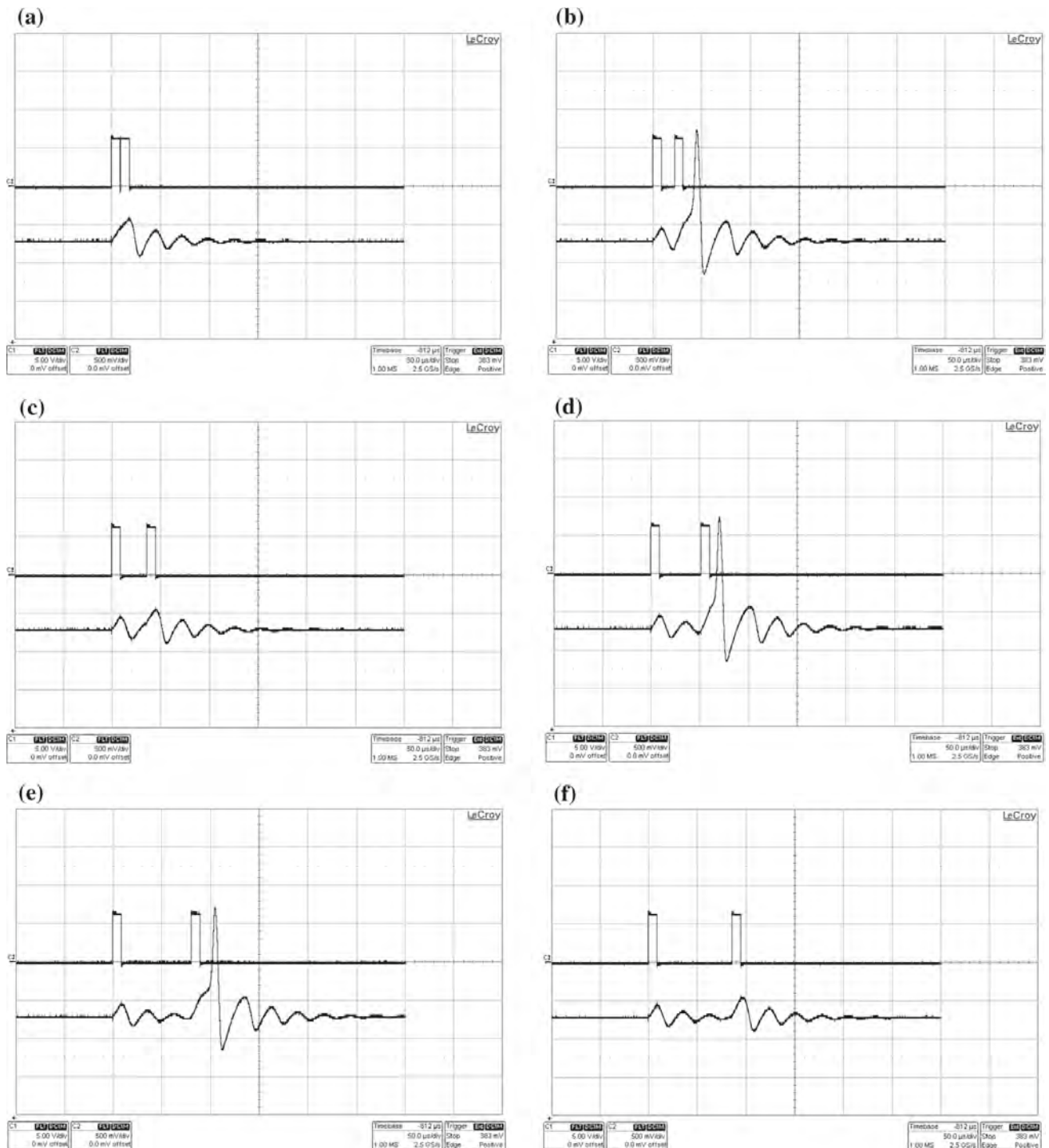
### 4.1 Experimental evidence of case: $N > 1 \rightarrow 1$

We first focus on the conditions leading to spike generation in response of a sequence of  $N$  spikes ( $N \rightarrow 1$  transformation). Then, we fix  $E_1$  such that  $\eta = 0.18$ . The input spike is generated by an external function generator  $U_G(t)$  coupled unidirectionally with the electronic neuron via an OTA. Taking the threshold conditions near the separatrix (see the phase portrait of the system (4) illustrated in the Fig. 3), we find the parameter regions, i.e., strength of the input [amplitude of  $U_G(t)$ ] versus  $T_i$ , corresponding to the response spike integrating  $N$  input pulses. Due to the nonlinear character of subthreshold relaxation, the regions have quite complex boundaries. Figure 4 presents the typical case of the neuron responses for  $N = 2$ .

On one hand, for precise parameter values characterizing the incoming pulses (amplitude and delay), when the delay  $T_i$  between the two impulses is very weak, the system cannot generate spikes, because the neuron always remains at rest (see Fig. 4a). On the other hand, when  $T_i$  increases gradually, we note different values so that a single spike appears (see Fig. 4b, d, e). Otherwise, the neuron remains at rest as shown, for example, in Fig. 4c, f. The appearance (or not appearance) of the output spike depends then strongly on the input signal (amplitude and time delay).

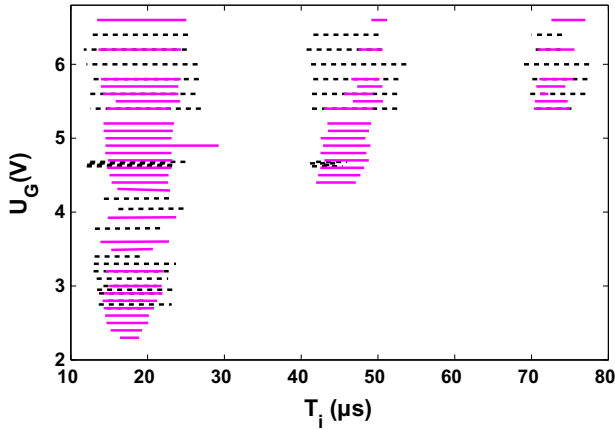
We observed the same phenomenon for three stimuli. The possible cases to get one output spike from two or three stimulations injected at the entry are shown in Fig. 5. It illustrates that the neuron response depends on





**Fig. 4** Response of the neuron for the case  $N = 2$  input spikes (*square signal*) for the output spike  $M = 1$ . For rather small values of the input delay distance  $T_i$ , the neuron stays in the rest **a** ( $T_i = 0.5 \mu\text{s}$ ). When  $T_i$  increases gradually, we can note three various values of  $T_i$  where we observe the appearance of a spike (at **b**  $T_i = 13.1 \mu\text{s}$ , **d**  $T_i = 42.3 \mu\text{s}$ , and **e**  $T_i = 71.7 \mu\text{s}$ ).

Between these three values, the neuron remains insensitive to the delay between input pulses, as well as for  $T$  larger than  $T_i = 76.9 \mu\text{s}$ . Parameters values: The width of the input impulse is fixed to  $9 \mu\text{s}$ ,  $\varepsilon = 0.333$ ,  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.18$  and the amplitude of the stimulus  $U_G$  is  $6 \text{ V}$ . Input spike  $5 \text{ V/div}$ , output spike  $500 \text{ mV/div}$ , timebase  $50 \mu\text{s/div}$



**Fig. 5** Parameter regions of integrating response to input pulse trains with  $N = 2$  ( $A_{[2-1]}$  in dashed line) and  $N = 3$  ( $A_{[3-1]}$  in continuous pink line) depending on the amplitude and the delay between the impulse cycles of the input or excitatory spikes. This diagram corresponds to the experimental results of the system (4). Parameter values:  $\alpha = 0.5$ ,  $\varepsilon = 0.333$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.18$  while the width of the input spike is fixed to  $9 \mu\text{s}$

the value of the parameters ( $U_G$  peaks amplitudes,  $T_i$ ) in the same threshold conditions. These experimental results (Fig. 5) are in accordance with the simulation results presented in [19].

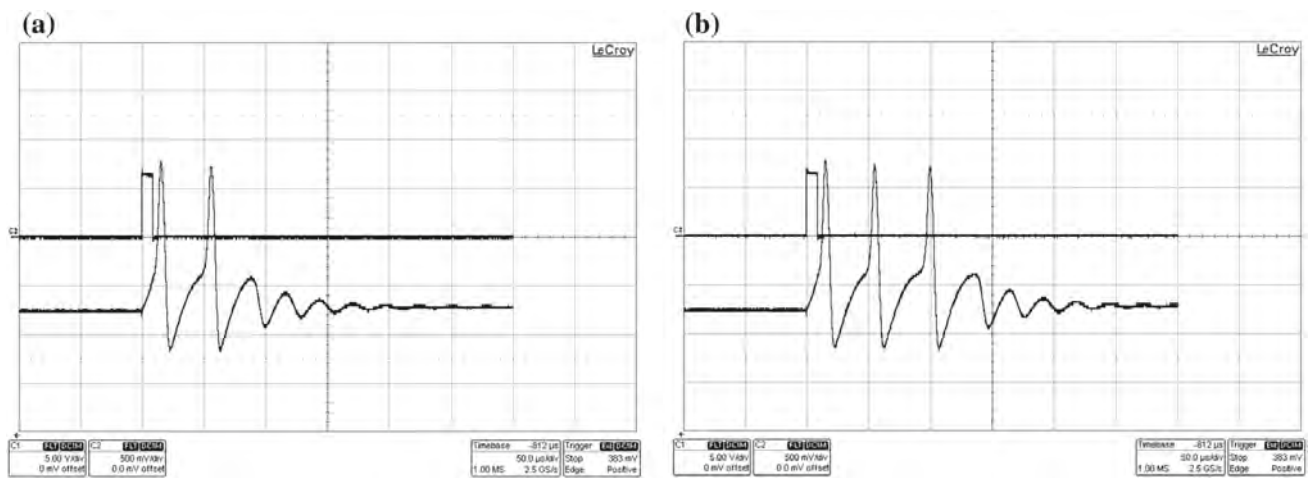
4.2 Experimental evidence of case  $1 \rightarrow M > 1$

After having seen that the number of incoming spikes  $N > 1$  generates one output spike ( $M = 1$ ), we tested experimentally the case where the number of output spikes  $M$  can be 2 or 3, as a response for  $N = 1$  input

pulse, as observed in theoretical results presented in Sect. 3.1. By setting the parameters near the separatrix loop bifurcation and changing initial perturbation ( $E_1$  is now tuned to be close to  $0.37 \text{ V}$ , that is  $\eta = 0.21$ ), the circuit responds with two spikes (see Fig. 6a) or three spikes (see Fig. 6b) accordingly to very sensitive tuning of voltage source  $E_1$ . The electrical noise plays also a role to produce either 2 or 3 spikes. The normalized version of the phase portrait is shown in Fig. 3 with the fixed points  $O_1 (u^{(1)} = -0.89, v^{(1)} = -0.655)$ ,  $O_2 (u^{(2)} = -0.5067, v^{(2)} = -0.4633)$  and  $O_3 (u^{(3)} = 0.2070, v^{(3)} = 0.2040)$ .

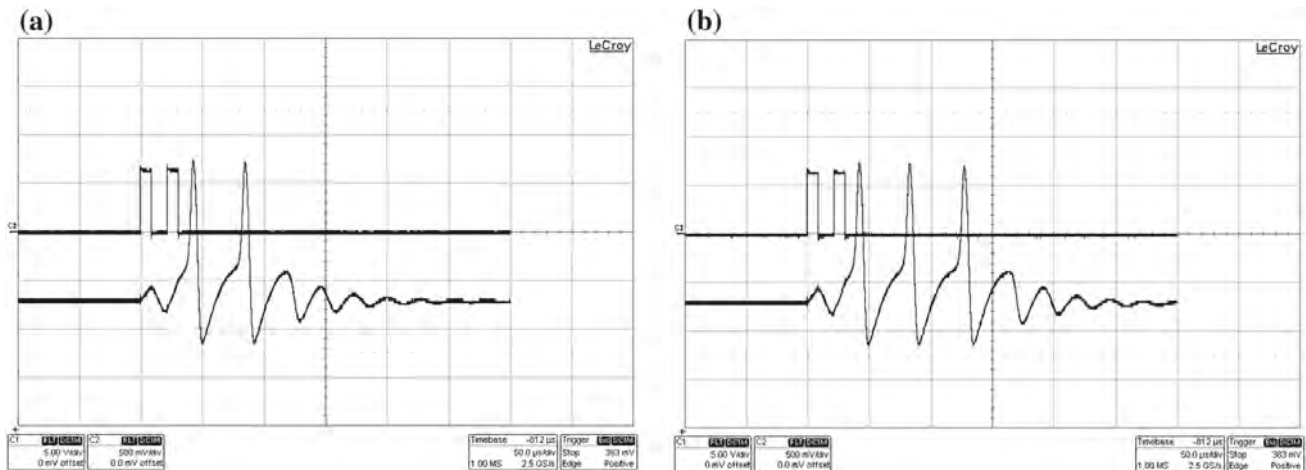
4.3 Experimental evidence of case  $N \rightarrow M$

We tested experimentally the case where two or several input pulses could generate at the exit a number of spikes equal or even greater than the number of input pulses generating them. Figure. 7 highlights the case where two input pulses give two spikes at the output (see Fig. 7a) or three output spikes (Fig. 7b). As for the results of Fig. 6, the number of output spikes depends still on very sensitive tuning of  $E_1$  and unavoidable noise. In the case of three output spikes, we measured  $\text{ISI}(2, 1) = 43.67 \mu\text{s}$  (that is,  $0.0245$  in normalized units) and  $\text{ISI}(3, 2) = 37.75 \mu\text{s}$  (that is,  $0.0212$  in normalized units). With  $\lambda_2 = 1.2174$ , the positive normalized eigenvalue for saddle point  $O_2$  and using (6), we find that  $u_{\text{th}}(P_3) - u_{\text{th}}(P_2) = 0.0038 [u_{\text{th}}(P_2) - u_{\text{th}}(P_1)]$  which is coherent with our observation made on phase portrait (see Fig. 3).



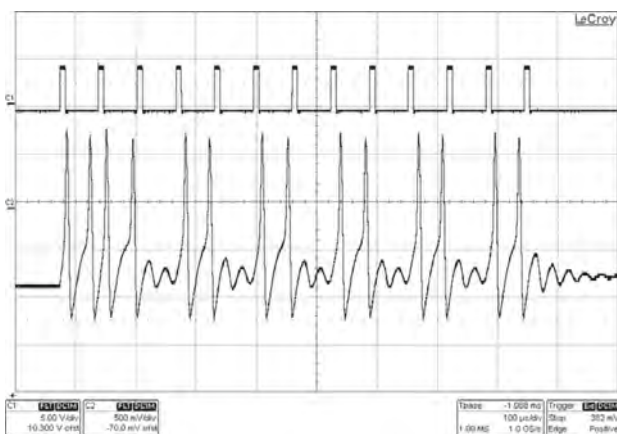
**Fig. 6** Single input spike (square signal)  $N = 1$  and output spikes. The width of the input spike is fixed to  $9 \mu\text{s}$ . Parameter values:  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.21$ ,  $\varepsilon = 0.333$ , input spike

$5 \text{ V/div}$ , output spike  $500 \text{ mV/div}$ , timebase  $50 \mu\text{s/div}$ . **a**  $N = 1$  and  $M = 2$ ; **b**  $N = 1$  and  $M = 3$



**Fig. 7** Input spikes  $N$  (square signal) and the output spikes  $M$  (response of the neuron) for the case  $N = 2$ . The width of the input impulse is fixed to  $9 \mu\text{s}$ ,  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.21$

and  $\varepsilon = 0.333$ . Input spike  $5 \text{ V/div}$ , output spike  $500 \text{ mV/div}$ , timebase  $50 \mu\text{s/div}$ . **a**  $N = 2$  and  $M = 2$ ; **b**  $N = 2$  and  $M = 3$



**Fig. 8** Response of the neuron to a train of thirteen periodic simulations (square signal) at  $T = 36 \mu\text{s}$ . The width of the input spike is fixed to  $9 \mu\text{s}$ . Parameter values:  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.21$ ,  $\varepsilon = 0.333$ , input spike  $5 \text{ V/div}$ , output spike  $500 \text{ mV/div}$ , timebase  $50 \mu\text{s/div}$

#### 4.4 Experimental evidence in the case of an impulse train

Let us look at the case where the electronic neuron is stimulated by a train of pulses and compare the results with the predictions given in Sect. 3.3. Figure 8 is in accordance with these forecasts in theory. It presents rather well the complexity of the response of the neuron when it is stimulated by a train of pulses.

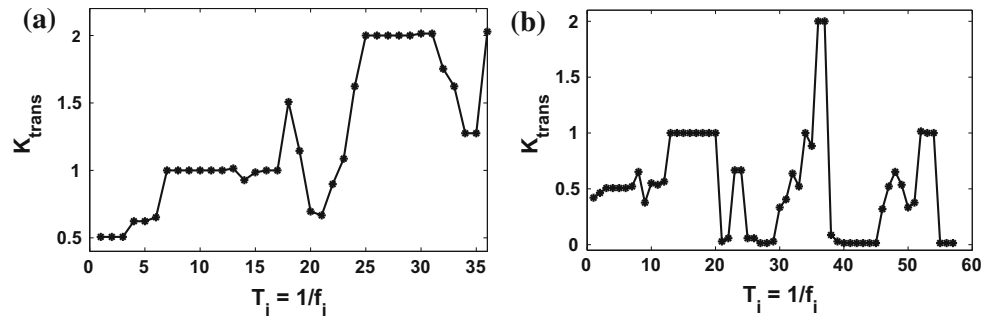
In the same way, by counting the number of output spikes and the number of input stimuli, we can estimate the coefficient of transmission  $K_{\text{trans}}$ . The experimental results are in good agreement with the theoretical

ones, as illustrated in Fig. 9a where the strength of synaptic input corresponds to conditions giving  $1 \rightarrow 2$  spikes generation and in Fig. 9b in the case where the synaptic strength is below the threshold of  $1 \rightarrow$  any  $M$  spikes generation. One can notice plateaus corresponding to different synchronization modes. The transitions between different spike locking modes occur through the irregular (chaotic) modes with noninteger values of transmission coefficient. It detects possible synchronization modes between input and output spike trains. Another interesting feature is the appearance of frequency ranges which seems to be “not transparent” to the spikes. When the synaptic strength is below the threshold of  $1 \rightarrow M$  spike generation, the response appears only when the system accommodates several input stimuli. Figure 9b shows that the transmission characteristic,  $K_{\text{trans}}$ , has a number of not transparent regions with  $K_{\text{trans}} = 0$ . These frequencies are inhibited by the incoherence of the spikes arriving at unfavorable phase of the subthreshold oscillations. Note that the existence of thermal noise, electronic noise and nonidealities imply that the system could become very complicated and unstable, for rather short time of experiment.

## 5 Conclusion

Active spike transmission has been experimentally evaluated by an electronic neuron stimulated by pulsatile synaptic inputs. It has been demonstrated that the neuron can generate multi-spike output with con-

**Fig. 9** Active experimental spike transmission. **a** Case where the strength of synaptic input generates  $1 \rightarrow 2$  response mode. **b** Case where the synaptic strength is below the threshold of  $1 \rightarrow M$ . Parameter values:  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 2$ ,  $\eta = 0.21$ ,  $\varepsilon = 0.333$



trollable number of spikes in the response message. The number of the spikes depends on the stimulus intensity and the delay between the impulses. It is important that such spike trains may be considered as *spike messages* that are quite different from spiking burst typically considered as a single event. The difference is in the interspike interval taking for the spike messages sufficiently larger values separating the spikes as independent events.

Another important feature of the circuit as active transmission system is the increase in the spikes number with predefined interspike interval, e.g., the spiking rate. In other words, the neurons can classify the incoming information by eliciting definite spikelets with different number of spikes. In this context, our system can be treated as processing tool decoding (e.g., filtering and classifying) for the neuron communication.

Finally, we have designed a prototype of electronic device based on principles of neuron communication and employing nonlinear dynamics effects to generate a reliable (e.g., dynamically robust) function of information processing.

## References

- Llinas, R.: *I of the Vortex: From Neurons to Self*. MIT Press, Massachusetts (2001)
- Sugihara, I., Lang, E.J., Llinas, R.: Uniform olivocerebellar conduction time underlies Purkinje cell complex spike synchronicity in the rat cerebellum. *J. Physiol.* **470**, 43–271 (1993)
- Leznik, E., Makarenko, V., Llinas, R.: Electrotonically mediated oscillatory patterns in neuronal ensembles: an in vitro voltage-dependent dye-imaging study in the inferior olive. *J. Neurosci.* **22**, 2804–2815 (2002)
- Suter, K.J., Jaeger, D.: Reliable control of spike rate and spike timing by rapid input transients in cerebellar stellate cells. *J. Neurosci.* **124**, 305–317 (2004)
- Henze, D.A., Buzsáki, G.: Single cell contributions to network activity in the hippocampus. *Int. Congr. Ser.* **1250**, 161–181 (2003)
- Magee, J.C.: A prominent role for intrinsic neuronal properties in temporal coding. *Trends Neurosci.* **26**, 14–16 (2003)
- Melamed, O., Gerstner, W., Maass, W., Tsodyks, M., Markram, H.: Coding and learning of behavioral sequences. *Trends Neurosci.* **27**(1), 11–13 (2004)
- Nowotny, T., Zhigulin, V.P., Selverston, A.I., Abarbanel, H.D.I., Rabinovich, M.I.: Enhancement of synchronization in a hybrid neural circuit by spike-timing dependent plasticity. *J. Neurosci.* **23**, 9776–9785 (2003)
- Brenner, N., Strong, S.P., Koberle, R.: Synergy in a neural code. *Neural Comput.* **12**, 1531–1552 (2000)
- Panchev, C., Wermter, S.: Processing with active dendrites and dynamic synapses. *Neurocomputing* **58**, 365–371 (2004)
- Izhikevich, E.M., Desai, N.S., Walcott, E.C., Hoppensteadt, F.C.: Bursts as a unit of neural information: selective communication via resonance. *Trends Neurosci.* **26**(3), 161–167 (2003)
- Izhikevich, E.M.: Resonate-and-fire neurons. *Neural Netw.* **14**, 883–894 (2001)
- Kazantsev, V.B.: Selective communication and information processing by excitable systems. *Phys. Rev. E* **64**, 056210 (2001)
- Glass, L., Mackey, M.C.: *From Clocks to Chaos: The Rhythms of Life*. Princeton University Press, Princeton (1988)
- Glass, L.: Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature* **410**, 277–284 (2001)
- Aviel, Y., Pavlov, E., Abeles, M., Horn, D.: Synfire chains in a balanced network. *Neurocomputing* **44**, 285–292 (2002)
- Vogels, T.P., Rajan, K., Abbott, L.F.: Neural network dynamics. *Annu. Rev. Neurosci.* **28**, 357–376 (2005)
- Schrader, S., Grün, S., Diesmann, M., Gerstein, G.L.: Detecting synfire chain activity using massively parallel spike train recording. *J. Neurophysiol.* **100**, 2165–2176 (2008)
- Kazantsev, V.B., Tchakoutio Nguetcho, A.S., Jacquir, S., Binczak, S., Bilbault, J.M.: Active spike transmission in the neuron model with a winding threshold manifold. *Neurocomputing* **83**, 205–211 (2012)
- Dahasert, N., Öztürk, I., Kiliç, R.: Experimental realizations of the HR neuron model with programmable hardware and synchronization applications. *Nonlinear Dyn.* **70**, 2343–2358 (2012)
- Wu, X., Ma, J., Yuan, L., Liu, Y.: Simulating electric activities of neurons by using PSPICE. *Nonlinear Dyn.* **75**, 113–126 (2014)



22. Tamaševičius, A., Tamaševičiūtė, E., Mykolaitis, S., Bumelienė, R., Kirvaitis, G., Stoop, R.: Neural spike suppression by adaptive control of an unknown steady state. In *Artificial Neural Networks ICANN 2009. Lecture Notes in Computer Science*, vol. 5768, pp. 618–627 (2009)
23. Kazantsev, V.B., Nekorkin, V.I., Binczak, S., Jacquir, S., Bilbault, J.M.: Spiking dynamics of interacting oscillatory neurons. *Chaos* **15**, 023103–023120 (2005)
24. Binczak, S., Jacquir, S., Bilbault, J.M., Kazantsev, V.B., Nekorkin, V.I.: Experimental study of electrical FitzHugh Nagumo neurons with modified excitability. *Neural Netw.* **19**, 684–693 (2006)
25. Nekorkin, V.I., Shapin, D.S., Dmitrichev, A.S., Kazantsev, V.B., Binczak, S., Bilbault, J.M.: Heteroclinic contours and self-replicated solitary waves in a reaction diffusion lattice with complex threshold excitation. *Phys. D* **237**, 2463–2475 (2008)

## Chapitre 3

# La modélisation, l'analyse et la propagation de l'information cardiaque

---

<b>3.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>68</b>
<b>3.2</b>	<b>Développement d'un modèle in vitro d'onde spirale</b>	<b>71</b>
<b>3.3</b>	<b>Analyse de la dynamique du modèle in vitro</b>	<b>78</b>
<b>3.4</b>	<b>Génération et suppression d'ondes spirales par modélisation mathématique</b>	<b>82</b>
<b>3.5</b>	<b>Modélisation des électrogrammes complexes fractionnés</b>	<b>89</b>
<b>3.6</b>	<b>Analyse et détection des électrogrammes auriculaires complexes fractionnés</b>	<b>90</b>
<b>3.7</b>	<b>Conclusion</b>	<b>97</b>

---

### 3.1 Introduction

Les travaux présentés dans ce chapitre ont été en partie réalisés durant les thèses de Binbin XU et de Nicolas NAVORET. Ils ont été menés en collaboration avec le Dr Pierre Athias du Laboratoire de Physiopathologie et Pharmacologie Cardio-Vasculaire Expérimentales, le Dr David Vandroux de la société NVH Medicinal et se poursuivent à ce jour avec le Pr Gabriel Laurent du Service de Rythmologie du CHU de Dijon.

Parmi les nombreuses maladies cardiovasculaires, la Fibrillation Auriculaire (FA) est la pathologie du rythme cardiaque la plus fréquemment rencontrée. Cette arythmie est caractérisée par une activation anarchique des oreillettes et une contraction irrégulière des ventricules. L'efficacité de pompage du cœur est amoindrie. La qualité de vie des personnes touchées est nettement réduite. En France, plus de 750 000 personnes sont atteintes de fibrillation auriculaire. Même si ces crises n'entraînent pas la mort subite, elles génèrent chez le patient une forte angoisse et ne sont pas sans conséquences. On estime que la FA est impliquée dans environ 15% des AVC<sup>1</sup>. La fibrillation auriculaire représente à elle seule 4% des hospitalisations [33]. L'incidence et la prévalence de la FA augmentent rapidement avec l'accroissement démographique et le vieillissement de la population. Les prévisions épidémiologiques annoncent à l'horizon 2050 près de 5 millions de personnes souffrant de FA aux Etats-Unis et 2 millions en France. La prévalence de la FA augmente majoritairement avec l'âge, pour les hommes comme pour les femmes [34, 35]. Estimée à environ 1% dans la population générale, elle est supérieure à 6% au-delà de 80 ans [36] et atteint 15% au-delà de 90 ans. La prévalence de la fibrillation auriculaire est parfois associée à une pathologie cardio-pulmonaire, cardiopathie structurelle, hypertension artérielle, cardiomyopathie... La FA peut aussi survenir de façon isolée, ce cas de figure représentant 12% à 30% des patients détectés [37].

---

1. Accidents Vasculaires Cérébraux

Les mécanismes à l'origine de la fibrillation auriculaire sont multiples et de nature complexe. La fibrillation est la conséquence d'une stimulation anormale des oreillettes. Les chemins de conduction empruntés par les ondes d'activation sont anormaux, le rythme cardiaque échappe alors à la métronomie du nœud sinusal. Des phénomènes tels que des réentrées d'activités (ondes spirales) ou des foyers ectopiques sont à l'origine d'une fréquence d'activation bien supérieure à la normale. Plusieurs traitements existent contre la fibrillation auriculaire [37, 38] et sont susceptibles de soigner, voire de guérir les patients. Le but de ces traitements est d'améliorer la qualité de vie des patients, d'éviter l'évolution vers une insuffisance cardiaque, de prévenir les accidents thromboemboliques et les cardiomyopathies, de réduire la mortalité.

On distingue 3 types de traitements :

- La cardioversion<sup>2</sup> électrique externe ou interne consiste à administrer un choc électrique pour réorganiser l'activation atriale.
- Les traitements pharmacologiques ; ils demeurent parmi les traitements les plus simples à administrer mais aussi les moins efficaces. Ces traitements comprennent des anti-arythmiques et/ou des anticoagulants. L'inconvénient réside dans le fait qu'ils ne sont pas définitifs et nécessitent une prise régulière.
- Les traitements chirurgicaux. Ces traitements invasifs regroupent plusieurs techniques et consistent à altérer physiquement le tissu cardiaque, siège de l'arythmie.

Ces traitements permettent un taux de succès assez variable, ce qui nécessite de mieux comprendre les processus biophysiques et électrophysiologiques en jeu afin d'améliorer ces approches thérapeutiques. La recherche cardiovasculaire constitue un domaine très vaste avec une évolution importante et rapide, jalonnée par l'émergence de nombreux modèles expérimentaux, conçus pour répondre à des questions spécifiques concernant la biologie et la fonction du myocarde et pour aider à la conception et au développement de nouvelles thérapeutiques. Les travaux auxquels je me suis intéressé s'inscrivent pleinement dans cette démarche scientifique. Ils sont notamment consacrés à l'élaboration de modèles aussi bien expérimentaux que numériques.

Il existe principalement deux manières d'explorer expérimentalement l'activité électrique du tissu cardiaque. La première consiste à étudier le comportement du cœur en tant qu'organe fonctionnel, par le biais de l'ECG par exemple. On peut bien entendu s'intéresser à telle ou telle partie, comme par exemple un ventricule ou une oreillette, mais cela ne peut se faire qu'en incluant également les interactions entre les parties cardiaques distinctes et les autres organes (nerfs, veines . . .). On a une vue globale a contrario d'une exploration fine du tissu à l'étude. Inversement, une autre technique répandue consiste, par l'intermédiaire du patch clamp, à mesurer précisément les courants ioniques transmembranaires. Cette approche permet de mieux comprendre les processus électrophysiologiques à l'échelle d'une cellule cardiaque. Elle permet en outre l'élaboration de modèles mathématiques spécifiques au tissu considéré, que ce soit selon l'espèce ou selon la partie du cœur considérée. Cependant, dans ce cas, c'est l'organisation spatiotemporelle qui n'est pas accessible. Beaucoup moins répandue, une technique intermédiaire a été établie permettant l'exploration, principalement sur culture de cellules cardiaques, d'un tissu isolé constitué de cellules cardiaques couplées. Deux méthodes permettent alors d'enregistrer l'activité électrique, à savoir la méthode par fluorescence et la méthode par réseau de microélectrodes. Ainsi j'ai contribué au développement d'un modèle expérimental basé sur l'utilisation de la technologie MEA (Multi-électrodes array) afin de recréer les conditions d'existence des ondes spirales à l'échelle cellulaire.

Les cultures *in vitro* de cellules cardiaques représentent des modèles intéressants dans l'objectif d'étudier le mécanisme des arythmies au niveau cellulaire. Mais la dynamique de ces modèles expérimentaux ne peut être caractérisée précisément du fait qu'ils incluent un grand nombre de paramètres qui dé-

---

2. Rétablissement d'un rythme du cœur normal.

pendent de conditions expérimentales. Ainsi, une approche permettant l'analyse de la dynamique du modèle *in vitro* a été proposée. Elle se base sur la caractérisation et la reconstruction dans l'espace de phase de la dynamique du modèle. L'espace de phase permet de suivre l'évolution de l'état d'un système physique dans le temps. Dans le cas de séries expérimentales ne pouvant pas être définies par un modèle mathématique, il est quand même possible de reconstruire l'espace de phase. Le principe de cette approche est de transformer les propriétés d'une série temporelle, issue d'un système, en propriétés topologiques d'un objet géométrique immergé dans un espace, permettant de représenter tous les états possibles de ce système sous la forme de points. Mathématiquement, si  $m$  est la dimension (appelée dimension de plongement) de l'espace vectoriel des états d'un système dynamique, chacun de ces états est uniquement caractérisé par  $m$  quantités indépendantes.

L'approche expérimentale, quoique contrôlée, ne permet pas, ou très difficilement de modifier certains paramètres tels que les valeurs biophysiques définissant le milieu. C'est pourquoi, je me suis également intéressé à la mise en œuvre de modèles mathématiques appropriés afin de simuler numériquement la génération d'ondes spirales à l'échelle cellulaire. En effet, la modélisation joue un rôle très important dans l'étude des phénomènes et des processus naturels contribuant ainsi à la création des outils d'ingénierie moderne. Cependant, du fait de la complexité de certains systèmes, il est quasiment impossible de les modéliser fidèlement en répondant à leurs caractéristiques (physiques, géométriques, fonctionnelles . . .). Dans ce cas, les recherches sont plutôt menées sur des modèles mathématiques qui sont basés sur des lois générales connues et inspirés des données expérimentales. Les résultats obtenus permettent ainsi une compréhension plus fine de l'activité électrique des tissus, notamment lorsque des ondes spirales sont présentes. Je me suis également intéressé à la suppression de ces ondes spirales. En effet, à cause du manque de connaissance sur le mécanisme électrophysiologique de la FA, la défibrillation conventionnelle utilise plutôt des chocs électriques assez importants afin de s'assurer que la fibrillation soit terminée. A cause de ces chocs désagréables pour les patients, la défibrillation de la FA par la stimulation électrique est peu utilisée. Depuis quelques années, le concept de stimulation électrique ou stimulation sous le seuil (*subthreshold stimulation*) avec une faible amplitude et une fréquence élevée devient de plus en plus connue et acceptée [39–41]. En 1985, Allesie a proposé dans ses études expérimentales un concept basé sur le fait qu'il existe un nombre critique de micro ré-entrées, en dessous duquel, l'arythmie cardiaque ne peut plus être maintenue et sera transformée en rythme normal [42]. En effet, sous certaines conditions, la stimulation électrique peut modifier la dynamique de ces ondes spirales et les terminer. Par conséquent, la défibrillation de la FA par la stimulation électrique sous le seuil d'excitabilité du tissu cardiaque devient alors envisageable et nous avons essayé de bien la définir.

Parmi l'arsenal thérapeutique dont disposent les spécialistes, la procédure d'ablation par radiofréquence constitue un autre traitement efficace. Cette intervention chirurgicale consiste à brûler à l'aide d'un cathéter, les zones du substrat atrial responsables de l'initiation ou du maintien de la fibrillation. Sa mise en œuvre demande des ressources humaines et matérielles importantes. Le temps consacré à la procédure est, en outre, fortement variable (entre 3 et 5 heures) avec des résultats parfois incertains [43, 44].

Depuis quelques années, des signaux intracardiaques appelés Electrogrammes Auriculaires Complexes Fractionnés (EACF) ont été identifiés comme étant fortement associés au maintien de la FA [45–48]. Les sources à l'origine de ces signaux constituent des cibles de choix ; leur ablation permet de rétablir un rythme cardiaque normal. Les signaux EACF apportent l'espoir d'une procédure d'ablation plus efficace, moins dommageable et plus rapide. Malheureusement la diversité des définitions qui encadrent ces signaux, la complexité des conditions d'apparition ou encore l'instabilité spatio-temporelle en font des indicateurs ambigus. Les définitions de la littérature rassemblent, sous l'acronyme EACF, une infinité de signaux. Une classification commune de ces signaux est nécessaire, plusieurs ayant déjà été

proposées dans la littérature [49–54]. Ainsi, dans les travaux liés à la modélisation et l'analyse des EACF, je me suis intéressé en premier lieu à une approche bottom-up grâce à l'utilisation de modèles expérimental et numérique. L'objectif est de comprendre le phénomène de fractionnement qui conduit à la genèse des EACF, l'influence de la surface de contact entre les électrodes du cathéter et le tissu cardiaque, l'impact de la surface de contact des électrodes, mais cette fois-ci directement sur la mesure réalisée par des indices de fractionnement. Ceci doit être fait pour trois scénarios typiques d'activation des arythmies auriculaires. Un algorithme a été développé pour la détection des EACF. Cet algorithme est capable d'extraire les propriétés de récurrence des zones de type EACF au sein d'un signal temporel.

## Quelques publications relatives aux travaux présentés ci-après et jointes à ce chapitre

1. "Investigation of micro spiral waves at cellular level using a microelectrode array technology", **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, Binbin XU, Gabriel LAURENT, David VANDROUX, Pierre ATHIAS, Jean-Marie BILBAULT, International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol 21 (1), pp.1-15, 2011.
2. "Analysis of an experimental model of in vitro cardiac tissue using phase space reconstruction", Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Jean-Marie BILBAULT, Stéphane BINCZAK Biomedical Signal Processing and Control, 13, pp. 313-326, 2014.
3. "Spiral wave induced numerically using electrical stimulation and comparison with experimental results", Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Jean-Marie BILBAULT, Stéphane BINCZAK, 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, 32 , pp. 2650-2653, Buenos Aires, Argentina, IEEE Proceeding (ISBN 978-1-4244-4124-2/10/), Septembre 2010.
4. "A hybrid stimulation strategy for suppression of spiral waves in cardiac tissue", Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Jean-Marie BILBAULT, Stéphane BINCZAK, Chaos, Solitons and Fractals 44(8), pp. 633-639, 2011.
5. "Comparison of complex fractionated atrial electrograms at cellular scale using numerical and experimental models", Nicolas NAVORET, Binbin XU, **Sabir JACQUIR**, Stéphane BINCZAK, 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, 32 , pp. 3249-3252, Buenos Aires, Argentina, IEEE Proceeding (ISBN 978-1-4244-4124-2/10/), Septembre 2010.
6. "Impact of bipolar electrodes contact on fractionation index measurement.", Nicolas NAVORET, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Stéphane BINCZAK, 35nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 35, pp.4211-4214, Osaka, Japon, IEEE Proceeding (ISSN 1557-170X), 2013.
7. "Detection of Complex Fractionated Atrial Electrograms (CFAE) using Recurrence Quantification Analysis.", Nicolas NAVORET, **Sabir JACQUIR**, Gabriel LAURENT, Stéphane BINCZAK, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, 60(7), pp. 1975-1982, 2013.

## 3.2 Développement d'un modèle in vitro d'onde spirale

Les anomalies de conduction cardiaque peuvent résulter de défauts structuraux liés au remplacement progressif des tissus sains par des tissus gras ou cicatriciels, du tissu fibreux et des calcifications [55, 56]. La présence d'anomalies de la conduction électrique entre cardiomyocytes (CM) adjacents

au sein des oreillettes est à l'origine de la FA. Une de ces anomalies est le phénomène de réentrée. Celui-ci est provoqué par une onde qui reboucle et qui ré-excite la même zone de tissu cardiaque d'une manière répétitive, comparée au fonctionnement normal du cœur où l'onde générée au niveau du nœud sinusal se propage d'une manière planaire. Une des conséquences de la fibrillation est donc l'apparition d'ondes spirales. Ces dernières ont été mises en évidence expérimentalement dans l'oreillette de lapin par Allesie [57], puis par d'autres travaux [58–60]. Plusieurs études ont montré que le maintien de l'arythmie dépend d'une activité périodique d'un petit nombre de rotors ou ondes spirales (OS) [61–63]. Ces OS activent le tissu (oreillettes ou ventricules) à des fréquences extrêmement élevées et entraînent une conduction fibrillaire. L'analyse et la compréhension de l'apparition des OS sont très difficiles pour un certain nombre de raisons. Le cœur est anatomiquement complexe et instable, il est constitué de différentes catégories de tissus. Il est pratiquement difficile de garder le cœur dans un état stationnaire (position anatomique, rythme stable ...) pour une durée assez longue. Les techniques d'imagerie basées sur des colorants fluorescents permettant la visualisation des ondes cardiaques sont invasives, ne permettent pas une étude expérimentale sur une longue période et peuvent modifier la stabilité des tissus. La technique d'imagerie optique par contraste de phase utilisée pour cartographier les activités des cellules cardiaques est non invasive, mais elle rend seulement compte de l'activité des ondes mécaniques et sa résolution spatiale est insuffisante pour une vision microscopique [64–66]. La cartographie par multi-électrodes est une méthode alternative exempte de la toxicité de colorant, mais dans la pratique, sa résolution spatiale est limitée si on considère le cœur entier. Pour contourner les problèmes des études cardiaques *in vivo*, des cultures primaires de cellules cardiaques ont été développées [67]. Ainsi, des études expérimentales systématiques et représentatives statistiquement peuvent être menées. La culture de cellules cardiaques est considérée comme un outil utile pour étudier les bases cellulaires de la conduction cardiaque [68]. Dans diverses conditions pathologiques provoquées *in vitro*, cette préparation peut reproduire des anomalies spécifiques de rythme décrites au niveau du cœur entier [69, 70]. Elle peut être utilisée pour étudier les propriétés fondamentales des OS et des interactions de champ électrique avec la structure des tissus et constitue donc un modèle précieux pour l'étude de la fibrillation et la défibrillation à l'échelle microscopique (cellulaire). Les enregistrements extracellulaires de l'activité électrique à l'aide de matrice MEA permettent un contrôle non invasif, sur une longue durée, de la préparation cardiaque [71–74]. Cependant, nous devons garder à l'esprit que diverses inhomogénéités peuvent être introduites par inadvertance lors de la préparation de la culture et peuvent causer une arythmie.

Les MEAs ont été développées récemment et sont utilisées pour caractériser la propagation de l'impulsion au niveau de coupes de tissus nerveux [75], de culture de neurones [76–78], de culture de cellules cardiaques et pour l'évaluation de molécules pharmaceutiques à l'échelle cellulaire [79–84]. D'autres travaux ont été réalisés plus spécifiquement pour évaluer l'applicabilité des MEAs pour des préparations cardiaques [85]. Ils sont conçus en respectant le principe selon lequel les microélectrodes doivent être espacées d'une certaine distance minimale par rapport au diamètre des microélectrodes pour éviter des artefacts dus à la mesure des signaux [86]. En effet, ils permettent de mesurer des champs de potentiel d'action des cardiomyocytes (enregistrements extracellulaires) en culture *in vitro*. La technologie MEA a une meilleure résolution spatiale que la cartographie optique et est une technique non invasive comparée au patch-clamp ou à l'enregistrement intracellulaire.

Les CM croissent sur une matrice de microélectrodes permettant l'enregistrement simultané de plusieurs champs de potentiels. Le protocole de culture *in vitro* de cellules cardiaques a été développé dans [87]. Un MEA est constitué de 60 microélectrodes réparties sur une grille  $8 \times 8$  avec une distance inter-électrodes de  $200 \mu\text{m}$ . Les microélectrodes ont un diamètre de  $30 \mu\text{m}$  et sont en nitrure de titane (TiN). La figure 3.1 montre une image du MEA utilisé, comportant des microélectrodes de stimulation (M1), dans laquelle des cellules sont en culture. En réalité, les signaux enregistrés par le



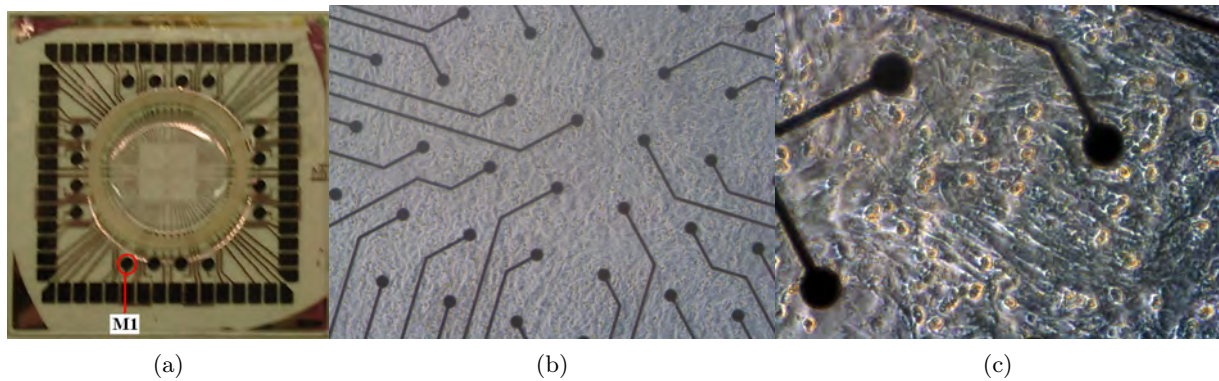


FIGURE 3.1: MEA avec des cellules cardiaques de rats nouveau-nés. (a) est une vue globale du MEA, (b) est une vue microscopique de la matrice de microélectrodes (zoom 10X), (c) est une vue microscopique de la matrice de microélectrodes (zoom 40X).

MEA dépendent de plusieurs facteurs : la culture (conductivité électrique, capacité, homogénéité etc.), le contact entre les cellules et les électrodes de MEA, le MEA lui-même (par exemple, sa géométrie, l'impédance, le bruit etc.) et le système d'acquisition de signaux (le gain, la bande passante, le comportement des fréquences de coupure du système d'acquisition). Du fait que l'amplitude de la tension d'électrode est inversement proportionnelle à la distance de cellule dépolarisée, il est nécessaire que les cellules soient le plus proche possible des électrodes.

Les signaux apparaissant à la surface des cellules ont des amplitudes de l'ordre des dizaines de micro-

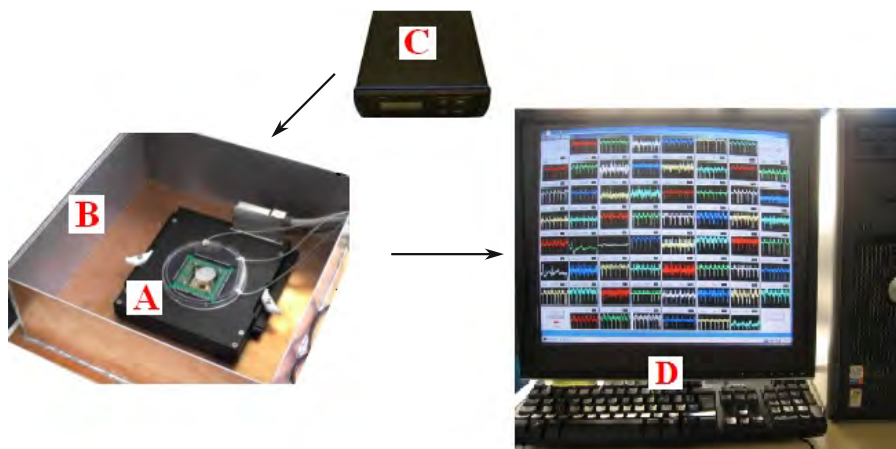


FIGURE 3.2: Plateforme MEA permettant d'enregistrer le champ de potentiel extracellulaire de cellules cardiaques en culture. (A) amplificateur, (B) cage de Faraday, (C) régulateur de température, (D) système d'acquisition de signaux.

volts. Pour les acquérir et les visualiser, une amplification est requise (figure 3.2(A)). La température des MEAs est régulée par un élément chauffant et une sonde de température incorporée dans l'amplificateur MEA 1060 permet l'asservissement avec une correction proportionnelle intégrale-dérivée (figure 3.2(C)). La température de consigne est atteinte en moins de 30 s à 5 minutes, selon la configuration du système. La température du MEA peut être contrôlée dans une gamme allant de 20 °C à 50 °C. Les sorties sont isolées à la terre et n'interfèrent donc pas avec l'installation expérimentale. Pour limiter le bruit lié à l'environnement, la platine d'amplification contenant le MEA est placée à l'intérieur d'une cage de Faraday (figure 3.2(B)). Le MEA est recouvert d'un couvercle d'une boîte de Pétri pour réduire l'évaporation du milieu et la déshydratation des cellules induites par le réchauffement de la platine.

Pour enregistrer et visualiser les champs de potentiel extracellulaire (CPE) issus de 60 électrodes sous

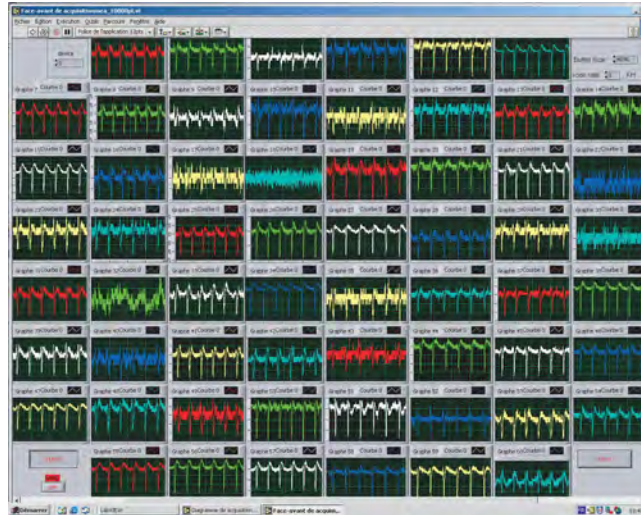


FIGURE 3.3: Interface du programme d'acquisition montrant les 60 voies.

forme d'une cartographie complète des propriétés électrophysiologiques, une interface d'acquisition et de visualisation en temps réel a été développée (figures 3.2(D), 3.3). Avec ce système, la disposition spatiale des électrodes sur le MEA a été reproduite à travers les différentes voies d'acquisition. Grâce à la relation linéaire entre certaines caractéristiques du potentiel extracellulaire et du potentiel d'action (intracellulaire), l'interprétation des résultats concernant les potentiels extracellulaires peut être étendue au potentiel d'action.

Dans le développement de la plateforme expérimentale, les travaux ont été consacrés à la mise en place du protocole de culture sur MEA de cellules cardiaques de rats nouveau-nés en collaboration avec le Dr David Vandroux (NVH Medicinal) et du Dr Pierre Athias (LPPCE). Puis la robustesse du modèle expérimental a été étudiée dans le cas des cardiomyocytes en conditions basales [87–89]. Nous avons ensuite perturbé le modèle afin de générer des ondes spirales à l'échelle cellulaire [90–95]. Il existe deux méthodes *in vivo* / *in vitro* induisant la FA dans le coeur : des drogues spécifiques comme l'aconitine et l'acétylcholine, etc... [42], ou la stimulation vagale ou électrique. Le coeur, en état de santé normal et isolé, ainsi que la culture cardiaque, n'est pas très sensible à l'initiation des tachyarythmies et fibrillations auriculaires. La vulnérabilité à la fibrillation auriculaire (FA) est réduite dans le coeur isolé ou dans les cultures cardiaques en raison de l'absence d'activité du système parasymphatique. Malgré ce facteur limitant, une stimulation rapide de faible énergie peut induire des phénomènes de FA puis les favoriser. La stimulation électrique des cellules nécessite des impulsions électriques de très faible amplitude et un bon rapport signal sur bruit. Un générateur de stimulus offrant des impulsions de très bonne qualité, d'une amplitude variant entre  $10 \mu\text{V}$  et  $1 \text{ mV}$ , avec une fréquence et un rapport cyclique précisément réglables, a été conçu dans ce but. Les cellules cardiaques ont été soumises à une stimulation électrique durant 5 minutes au point M1 de la matrice de microélectrodes (Fig. 3.1). Ce stimulus a la forme d'un train d'impulsions rectangulaires d'amplitude  $200 \mu\text{V}$  et de fréquence  $100 \text{ Hz}$ . La fréquence de stimulation est choisie volontairement plus élevée que la fréquence des ondes dans la culture dans le but de perturber les activités électriques des CM. Ce protocole de stimulation provoque des altérations des activités électriques des CM représentées par des enregistrements irréguliers et désordonnés des champs de potentiels.

L'évolution de la période des CPE en fonction du temps est donnée dans la figure (3.4), et présente un scénario de bifurcation. Le diagramme de bifurcation permet de mieux visualiser l'évolution d'un système dynamique. Une des bifurcations intéressantes est le doublement de période ou au contraire



la réduction de période d'un système. Dans l'espace de phase d'un système dynamique, un nouveau cycle limite (CL) peut émerger à partir d'un CL existant, si la période du nouveau CL est doublée par rapport à celle de l'ancien. Cela signifie que ce système évolue vers le chaos. Dans le cas contraire, où la période du nouveau CL est justement la moitié de celle de l'ancien, le système évolue d'un état chaotique vers un état plus ordonné [96]. Les cellules montrent d'abord un rythme régulier correspondant aux conditions basales avec la période moyenne des CPE :  $T = 0.667s$ . La stimulation est ensuite appliquée par la micro-électrode **M1** à  $t = 0$ , pendant 5 minutes. Les cellules commencent à devenir instables et rentrent dans un état chaotique, une heure après la stimulation, comme illustré par **A** sur la figure (3.4). Un phénomène de doublement de période est observé (**B** pour  $t = 3h$ , et, de manière dégénérée, **C** pour  $t = 3.5h$  sur la figure (3.4)), qui est suivi par un état stable (**D** à  $t = 4h$ ). Cet état critique est cependant un état transitoire, car dans les dernières phases de l'évolution, il devient instable et désordonné. Il est bien connu que les systèmes qui subissent une transition ordre  $\rightarrow$  désordre

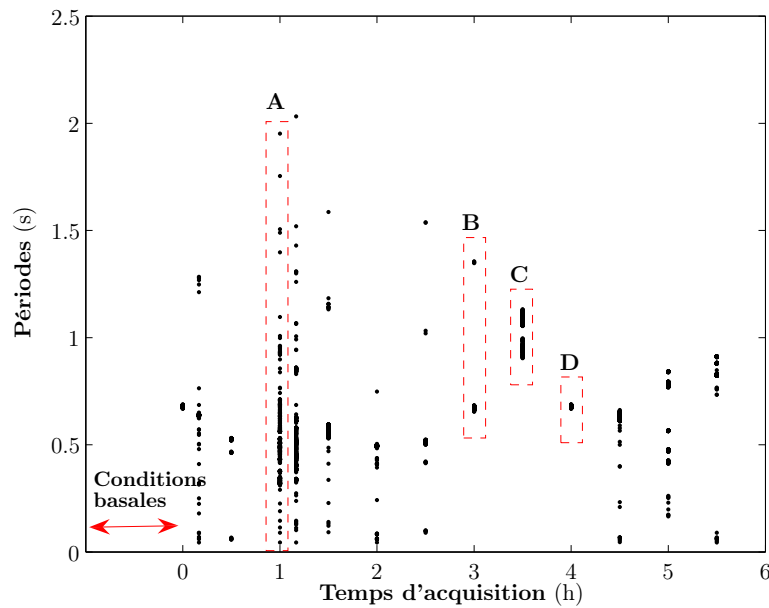


FIGURE 3.4: Le diagramme de bifurcation de période de CPE. Les cellules sont stimulées par l'électrode M1 durant 5 minutes avec un train d'impulsions d'amplitude  $200 \mu V$  et de fréquence 100 Hz. Trois phénomènes particuliers des comportements des cellules : **A** ( $t = 1h$ ) état chaotique, **B** ( $t = 3h$ ) et **C** ( $t = 3.5h$ ) phase de doublement de période, **D** ( $t = 4h$ ) rythme régulier et stable.

par une phase de doublement de période, quelle que soit la nature fonctionnelle exacte de ces systèmes, disposent de propriétés communes. Ces propriétés présentes dans les systèmes dynamiques peuvent être étudiées à l'aide du diagramme de Poincaré. Le diagramme de Poincaré [97] est un outil efficace pour caractériser le chaos, et étudier la dynamique d'un système périodique ou quasi-périodique. Si le système est dans un état aléatoire, la répartition des points sur le diagramme de Poincaré est sans forme. Tandis qu'un système présentant des éléments significativement non aléatoires est dans un état déterministe, c'est à dire que l'état actuel du système est déterminé par les états antérieurs, les points formant souvent une structure distincte. Le diagramme de Poincaré correspondant aux périodes des impulsions des champs de potentiel (période de  $P_{n+1}$  vs  $P_n$ ) a été construit. Avant la stimulation, dans des conditions basales (figure (3.5a)), seuls des points fixes stables sont trouvés sur le diagramme de Poincaré, le nombre des périodes  $n$  étant le même pour toutes les électrodes. Les points (symboles croix dans la figure (3.5)) peuvent être considérés comme des attracteurs stables et décrivent un cycle périodique dans les sections de Poincaré. Dans ce cas, la fréquence de CPE est régulière et stable à

chaque période.

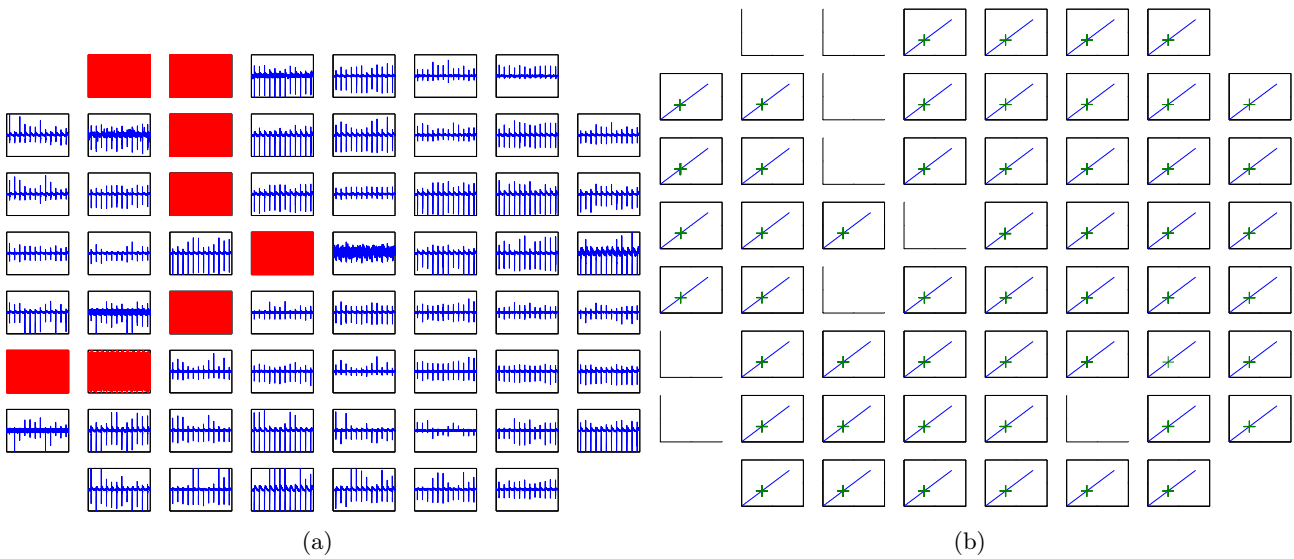


FIGURE 3.5: (a) les signaux dans des conditions basales (signaux corrects en bleu, signaux rejetés en rouge). (b) le diagramme de Poincaré des périodes de ces signaux.

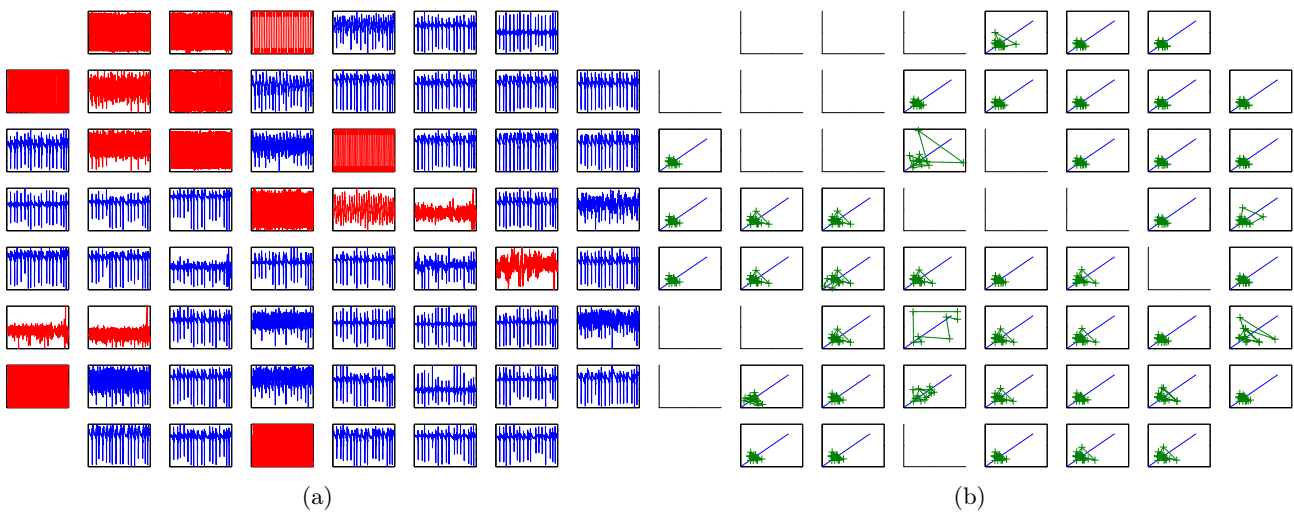


FIGURE 3.6: Les signaux correspondant au **A** dans la figure (3.4). (a) les signaux dans un état chaotique (signaux corrects en bleu, signaux rejetés en rouge). (b) le diagramme de Poincaré des périodes de ces signaux.

Dans l'état chaotique induit par la stimulation électrique (figure 3.6a), le nombre de périodes est différent d'une électrode à l'autre et le nombre d'attracteurs est différent pour chaque électrode. Les attracteurs ne sont pas stables et se trouvent autour de la bissectrice. Pour les événements suivants, les attracteurs se déplacent entre deux positions tout le long de la bissectrice, ce qui correspond à une phase de doublement de période pour le cas **B** de la figure (3.4). Il est à noter que ce doublement de période est un phénomène localisé dans la culture des CM. Toutefois, le rythme des CM ne reste pas dans cet état, il est instable et bifurque rapidement de nouveau vers un état chaotique (voir  $t = 4.5h$ ,  $t = 5h \dots$  dans la figure (3.4)). Ces changements pourraient signifier que les cellules sont dans un état d'arythmie soutenue, mais une transformation transitoire entre cet état et le rythme normal peut se produire. Ces résultats sont conformes à ceux publiés dans [98], où les auteurs ont suggéré que la fibril-

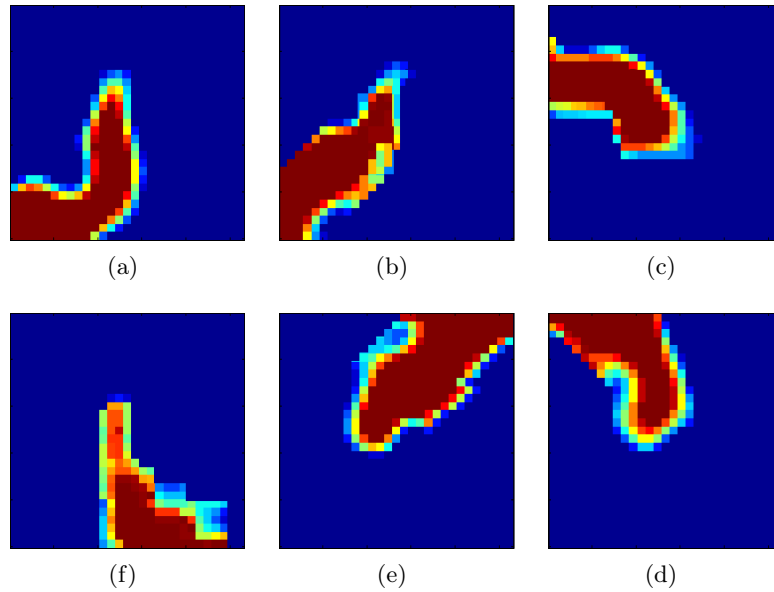


FIGURE 3.7: Rotation d'une spirale pendant une arythmie induite par stimulation électrique externe (rotation de sens horaire, (a)  $\rightarrow$  (f)). Les données expérimentales ont été lissées par une interpolation cubique spline. La première image (a), correspondant au temps 0.482 s, montre l'initiation de spirale, la dernière image (f) est enregistrée au temps 0.676 s. La couleur rouge indique la dépolarisation des cellules et la couleur bleue indique leur période réfractaire. La taille de chaque panneau correspond à la surface d'enregistrement ( $2.5mm^2$ ).

lation auriculaire peut être considérée comme un chaos spatio-temporel déclenché via une transition quasi-périodique. Nos résultats montrent que ce mécanisme est présent à une échelle microscopique. La quasi-périodicité multifréquence est intrinsèquement instable et va se dégrader en chaos [99]. Le scénario quasi-périodique explique l'origine des structures de "ring lake" dans les diagrammes de Poincaré. La description qualitative du comportement fonctionnel de notre modèle expérimental représenté par les diagrammes de Poincaré est confirmée en utilisant les cartes d'activation pour les états de rythme régulier et d'arythmie. Lorsque les cellules battent avec un rythme régulier, les cartes d'activation montrent la propagation des ondes planaires. En revanche, si une arythmie est induite par stimulation électrique, des micro-spirales qui sont relativement stables apparaissent. Dans la figure (3.7), on trouve quelques images correspondant à l'évolution d'une onde spirale à des moments différents. En moyenne, on peut observer  $3 \pm 1$  ondes spirales au sein de la surface d'observation de MEA, soit  $2.5mm^2$ . Au vu de cette taille assez réduite, on considère que ce sont plutôt des micro-spirales. Ces spirales semblent être aléatoires et leurs périodes subissent des fluctuations. Dans nos résultats, le rayon moyen de ces spirales est de  $400 \pm 100\mu m$  avec une vitesse angulaire moyenne de  $300 \pm 50$  rotations par minutes. La collision des fronts d'ondes ré-entrants et instables a également été observée lors d'une arythmie induite par la stimulation électrique. La génération d'ondes spirales a été donc confirmée *in vitro*. Ces résultats sont en accord avec [100] qui a suggéré, que pendant une stimulation rapide, des changements de dynamiques peuvent être produits dans la conduction cardiaque. Cette étude de la dynamique des OS est également abordée dans le paragraphe suivant. Etudier les OS au niveau cellulaire peut conduire à une compréhension plus précise de la manière dont les rotors se stabilisent dans le substrat cardiaque, et peut ouvrir de nouvelles portes pour le développement d'approches novatrices pour la prévention, le diagnostic et le traitement des arythmies.

Ces travaux ont contribué à enrichir l'état de l'art à travers l'article 1 joint à ce chapitre.

### 3.3 Analyse de la dynamique du modèle in vitro

Dans le paragraphe précédent, il a été montré qu'il est possible de générer des ondes spirales par stimulation électrique dans une culture in vitro de cardiomyocytes. Ces résultats sont en accord avec [100] où il a été observé que des stimulations rapides peuvent altérer la conduction cardiaque et ainsi générer des arythmies. Nous avons également analysé la dynamique des CPE et observé des phénomènes de chaos spatio-temporel lors de l'apparition des ondes spirales. Cependant, la dynamique d'un modèle expérimental ne peut être caractérisée précisément, car cela met en jeu un nombre importants de paramètres qui dépendent des conditions expérimentales. Les signaux physiologiques, généralement acquis en tant que série temporelle, ont d'importantes propriétés non linéaires que les méthodes d'analyse classiques, par exemple la recherche de fréquence dominante (DF) [53] ou l'analyse en amplitude [101] échouent souvent à identifier. En fait, le comportement des systèmes biologiques dépend de la variation de nombreux paramètres et devient presque imprévisible. Bien qu'un signal physiologique contienne des motifs non linéaires, rien ne prouve que sa non linéarité soit reflétée dans un signal mesuré. Une des méthodes usuelles pour déterminer la non linéarité d'un signal est l'analyse par données de substitution (*surrogate data analysis*, SDA) [102]. L'idée de SDA est très intuitive. Dans l'hypothèse où le signal cible est linéaire, on effectue des tests de linéarité de ce signal. Si on peut trouver des corrélations dans ce signal, sa linéarité est prouvée. Dans le cas contraire (corrélation nulle), il est très probable que le signal soit non linéaire. La SDA a pour objectif de tester des données de substitution ayant les mêmes moyennes, variances et spectres de puissance, que la série temporelle originale, mais dont les autres propriétés sont aléatoires [103].

Les méthodes issues de la théorie du chaos et de la dynamique non linéaire donnent la possibilité d'étudier des comportements variés et conviennent donc mieux au traitement de signaux physiologiques. Parmi eux, la méthode de reconstruction de l'espace des phases est un outil intéressant pour étudier la dynamique d'un système biologique [104]. L'espace de phase permet de suivre l'évolution de l'état d'un système physique dans le temps. Il permet en effet de représenter un ensemble de trajectoires typiques du système, chaque point correspondant à un état du système. Il donne des informations telles que l'existence d'attracteurs ou de cycles limites en fonction des paramètres. Dans les travaux présentés ci-après, la reconstruction de l'espace des phases des CPE dans les cas normaux et arythmiques sont effectuées après la caractérisation de la non linéarité du modèle, le calcul de la dimension de plongement  $m$  et du décalage temporel  $\tau$ . Cette reconstruction permet de caractériser la dynamique du modèle expérimental.

Dans le cas de séries expérimentales ne pouvant pas être définies par un modèle mathématique, il est quand même possible de reconstruire l'espace de phase. Le principe de cette approche est de transformer les propriétés d'une série temporelle issue d'un système en propriétés topologiques d'un objet géométrique immergé dans un espace, permettant de représenter tous les états possibles de ce système sous la forme de points. Mathématiquement, si  $m$  est la dimension (appelée dimension de plongement) de l'espace vectoriel des états d'un système dynamique, chacun de ces états est uniquement caractérisé par  $m$  quantités indépendantes. Ces  $m$  quantités indépendantes représentent donc les coordonnées de son espace de phase dans une base de dimensions  $m$  :

$$y(t) = (y_1(t), \dots, y_m(t))^T.$$

Cependant, cette représentation n'est pas possible dans le cas d'une série temporelle, puisque les données acquises sont unidimensionnelles. En partant de la conjecture que tous les groupes de  $m$  valeurs devraient donner des résultats équivalents, il est alors possible de construire des  $m$ -vecteurs qui en quelque sorte contiennent les mêmes informations que la série temporelle d'origine. Théoriquement, il existe deux méthodes possibles de reconstruction d'espace de phase :

- Soit en dérivant le signal original par rapport au temps :

$$\vec{X} = [x(t), \dot{x}(t), \ddot{x}(t), \dots], t = 0, 1, 2, \dots \quad (3.1)$$

où  $x(t)$  est la série temporelle, le vecteur  $\vec{X}$  peut représenter chaque état du système. Cependant, on n'a généralement pas de connaissance *a priori* de la dimension  $m$  du système. De plus, d'un point de vue de stabilité numérique, le calcul de reconstruction par dérivées successives est trop sensible aux résultats des différences ou autres erreurs dépendantes des différents algorithmes.

- Soit en décalant temporellement les données des multiples d'un temps  $\tau$  :

$$X(\tau, m) = [\vec{x}(p), \vec{x}(p + \tau), \vec{x}(p + 2\tau), \dots, \vec{x}(p + (m - 1)\tau)], \quad (3.2)$$

où  $X$  contient les vecteurs de l'espace de phase :

- $\vec{x}(p) = (x(0), x(1), x(2), \dots, x(N'))^t$
- $\vec{x}(p + \tau) = (x(\tau), x(1 + \tau), x(2 + \tau), \dots, x(N' + \tau))^t$
- $\vec{x}(p + 2\tau) = (x(2\tau), x(1 + 2\tau), x(2 + 2\tau), \dots, x(N' + 2\tau))^t$
- $\vec{x}(p + (m - 1)\tau) = (x((m - 1)\tau), x(1 + (m - 1)\tau), x(2 + (m - 1)\tau), \dots, x(N' + (m - 1)\tau))^t$

Si les états du système sont représentés par un pas d'échantillon normalisé  $T_s = 1$ ,  $\tau \in \mathbb{N}^*$ , tant que  $p = 0, 1, 2, \dots, N$  sont les indices des valeurs des échantillons successifs de la série temporelle. La dernière coordonnée du vecteur de l'espace de phase dépend de la taille du signal, du décalage temporel  $\tau$  et de la dimension de plongement  $m$ . Elle correspond à  $N' = N - (m - 1)\tau$ . Dans cette deuxième méthode, le système à traiter n'a pas besoin d'être représenté mathématiquement de façon explicite, ce qui s'adapte donc assez bien aux données expérimentales et unidimensionnelles. Les résultats présentés dans cette partie sont donc basés sur cette méthode (décalage temporel des données). C'est le principe de la *méthode de retard* [105] qui prend simplement  $m$  éléments consécutifs de la série temporelle directement comme coordonnées dans l'espace de phase.

Le théorème de Takens a défini des conditions pour lesquelles un système dynamique non linéaire peut être reconstruit à partir d'une séquence d'observation de ses états [105]. Du fait de sa sensibilité aux paramètres  $m$  et  $\tau$ , pour bien construire l'espace de phase, ces deux paramètres doivent être déterminés très soigneusement.

### Dimension de plongement $m$

Comme mentionné précédemment, une dimension de plongement bien définie est essentielle pour un espace de phases afin de décrire temporellement tous les états possibles d'un système dynamique. L'objectif est de garantir que l'espace reconstruit peut bien représenter l'espace original, donc les deux doivent être topologiquement identiques. Puisque la reconstruction d'espace de phases se base sur le principe de relier les points d'état pour créer les trajectoires d'attracteur du système, si  $m$  n'est pas suffisamment élevé, les points d'états sur les trajectoires peuvent être très proches, avec des intersections entre les trajectoires de l'attracteur. L'espace reconstruit serait totalement différent de celui d'origine. Prendre un  $m$  grand, théoriquement, est possible en créant justement un espace plus volumineux qui contient l'espace minimal. Cependant, cela non seulement posera des problèmes de redondance, mais aussi un problème d'efficacité, car cela nécessitera des charges de calcul très élevées et inutiles.

La méthode la plus utilisée pour estimer la dimension de plongement est le faux voisin le plus proche (en anglais : *false nearest neighbor*, FNN) [106]. D'un point de vue géométrique, la série temporelle (les mesures expérimentales) est la projection d'un système de dimension  $m$  sur un espace 1D. Par

conséquent, deux points éloignés dans l'espace  $m$  peuvent devenir deux points très proches, voire même superposés, dans l'espace 1D. Ces points sont appelés des *faux voisins*. D'une autre façon, supposons que nous regardons une trajectoire d'un système dans un espace de dimension  $d_m$ , si on voit un point qui se trouve tout seul, la raison pourrait être que notre espace d'observation  $d_m$  est juste limité et ne peut être considéré que comme une partie de l'espace nécessaire de dimension  $m$  dans lequel toutes les trajectoires sont représentées. La reconstruction d'espace de phase pour les séries temporelles est, en effet, un processus permettant de retrouver les trajectoires dans l'espace  $d_m$ . En augmentant  $d_m$ , les faux voisins sont progressivement éliminés et deviennent de vrais voisins, les trajectoires étant au fur et à mesure révélées.

### Décalage temporel $\tau$

La reconstruction de l'espace de phase dépend également du paramètre de décalage temporel  $\tau$ . Ainsi, tout changement non linéaire des variables d'un système dynamique agira comme une base de coordonnées. Idéalement, cette base doit être indépendante du décalage temporel  $\tau$  choisi. L'objectif est donc de trouver un  $\tau$  qui soit le plus large possible pour que les coordonnées résultantes soient relativement indépendantes. Si  $\tau$  est très petit, les trajectoires de  $\vec{x}(p)$  et  $\vec{x}(p + \tau)$  seront proches l'une de l'autre, impossibles à distinguer, et en créant une redondance des coordonnées. Pour cette raison, le critère de base de choix de  $\tau$  est qu'il doit rendre  $\vec{x}(p)$  et  $\vec{x}(p + \tau)$  indépendants. Inversement, si  $\tau$  est trop important, les deux coordonnées seront statistiquement indépendantes. Cela implique que les projections de trajectoires d'attracteur sur ces deux axes ne sont plus corrélées, qui rend la reconstruction d'espace de phase inutile. En absence de connaissances a priori du système, surtout pour les données expérimentales, il n'est pas évident de bien déterminer  $\tau$ . Dans la littérature, il y a deux types de méthodes, la première méthode suppose que  $\tau$  ne dépend pas de  $m$  et que ces deux paramètres peuvent être choisis indépendamment. On trouve dans cette catégorie : la fonction d'autocorrélation (ACF, Autocorrelation Function) [107], l'information mutuelle (MI, Mutual Information) [108, 109]. La deuxième méthode est basée sur le fait qu'il existe une corrélation entre  $m$  et  $\tau$  [110]. Il faut alors les déterminer en même temps. Nous avons testé ces différentes méthodes (voir la thèse de Binbin Xu [111]), mais je ne présente ici que les résultats donnés par la méthode de la fonction d'autocorrélation (FAC). Une des propriétés statistiques d'importance pour décrire un signal est la fonction d'autocorrélation. La FAC  $C(\tau)$  définit la similarité d'un signal avec lui-même temporellement décalé de  $\tau$ .

### Quelques résultats

Un test statistique non paramétrique (test de Kruskal-Wallis) montre que le décalage temporel  $\tau$  pourrait être utilisé comme un indicateur pour détecter l'arythmie, alors que la dimension de plongement  $m$  n'est pas significativement différente entre le cas normal et le cas arythmique. Dans les deux reconstructions (signaux normaux et signaux arythmiques), nous remarquons que les formes des attracteurs restent globalement similaires, ce qui signifie que le décalage temporel  $\tau$  n'affecte pas la dynamique du modèle. Nous pouvons également noter que pour les signaux normaux, les formes globales des trajectoires sont plutôt triangulaires alors que les largeurs des trajectoires sont compactes. En cas d'arythmie, l'espace de phase reconstruit devient plus perturbé et très dispersé, les attracteurs sont également plus dispersés. Dans la suite, la nature des attracteurs est caractérisée en utilisant la dimension de corrélation. La dimension de corrélation mesure la complexité géométrique d'un attracteur [112]. En général, un attracteur qualifié d'étrange est caractérisé par une dimension de corrélation finie non entière. Plus la dynamique est complexe, plus la valeur de la dimension de corrélation sera grande. Si la dynamique est stochastique,  $D$  tend vers l'infini. D'après [112], la dimension de corrélation donne également le nombre de variables d'état nécessaires pour décrire une dynamique autour de

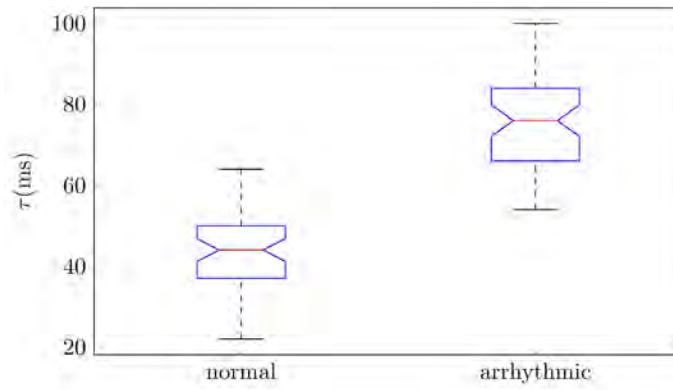


FIGURE 3.8: Distribution de  $\tau$  pour des signaux CPE normaux et arythmiques ( $p = 6.02 \cdot 10^{-18}$ , test de Kruskal-Wallis avec  $n = 52$ ).

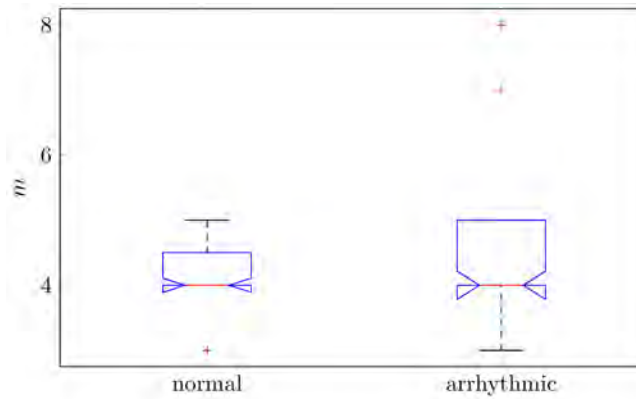


FIGURE 3.9: Distribution de  $m$  pour les signaux CPE normaux et arythmiques ( $p = 0.9651$ , test de Kruskal-Wallis avec  $n = 52$ ).

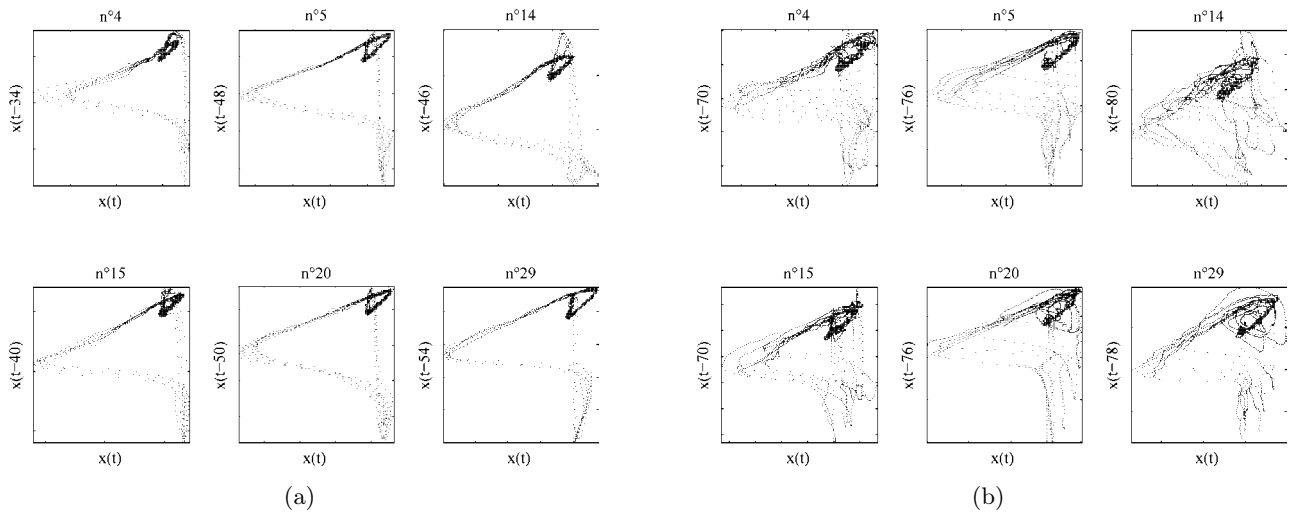


FIGURE 3.10: Exemples de projection 2D de la reconstruction de l'espace de phase pour les électrodes 4, 5, 14, 15, 20, 29 . (a) signaux CPE normaux. (b) signaux CPE arythmiques.

l'attracteur avec un modèle déterministe. La dimension de corrélation est calculée en utilisant l'algorithme de Grassberger-Procaccia (GP) [113], basée sur l'approximation suivante : la probabilité d'avoir un couple de points dans une boîte de taille  $r$  est égale à la probabilité d'avoir un couple de points avec une distance de séparation inférieure à  $r$  lorsque  $r \rightarrow 0$ . La dimension de corrélation est définie



par :

$$D = \lim_{r \rightarrow 0} \left[ \frac{\log(C_m(r))}{\log(r)} \right], \quad (3.3)$$

avec la somme de corrélation approximée par :

$$C_m(r) \approx \frac{2}{N(N-1)} \sum_{p=1, i>p}^N \Theta(r - \|x_p - x_i\|), \quad (3.4)$$

où  $\Theta(x)$  est la fonction d'Heaviside. L'équation (3.4) permet de compter le nombre de paires  $(x_p, x_i)$  pour lesquelles la distance  $\|x_p - x_i\|$  est inférieure à  $r$ . Pour chaque trajectoire reconstruite dans l'espace de phase, les distances entre tous les points sont calculées. En pratique, la dimension de corrélation est estimée à partir du rapport  $\log(C_m(r))$  sur  $\log(r)$ . D'après [114,115], quand  $m$  augmente,

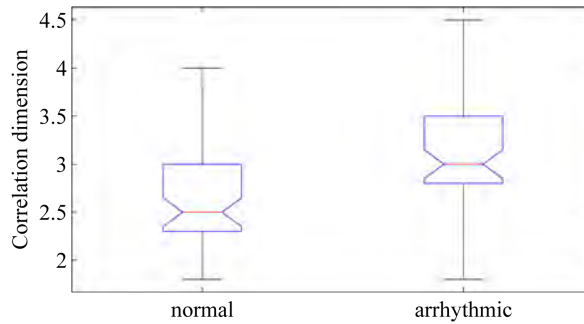


FIGURE 3.11: Distribution de la dimension de corrélation pour les signaux CPE normaux et aryhmiques ( $p = 2.7742 \cdot 10^{-4}$ , test de Kruskal-Wallis avec  $n = 52$ ).

$D$  sature et tend vers une valeur constante qui correspond à la dimension de corrélation. Pour les données présentées dans cette partie, le test statistique de Kruskal-Wallis (Fig.3.11) montre qu'il existe une différence significative entre le cas normal et le cas aryhmique ( $p = 2.7742 \cdot 10^{-4}$ ). Les valeurs de  $D$  obtenues à partir des signaux CPE indiquent que les attracteurs sont étranges. Cela signifie également que la culture *in vitro* de cellules cardiaques exhibe une dynamique dans un chaos de faible dimension ( $D < 5$ ) [112]. La complexité d'un signal temporel peut également être caractérisée par le calcul de la dimension fractale. La reconstruction de l'espace de phase souligne la présence d'attracteurs, dont les dimensions révèlent qu'ils sont étranges, illustrant ainsi une dynamique déterministe de nature chaotique dans notre modèle *in vitro*. Ces travaux ont contribué à enrichir l'état de l'art à travers l'article 2 joint à ce chapitre.

### 3.4 Génération et suppression d'ondes spirales par modélisation mathématique

Dans cette partie, la problématique est de définir une méthode permettant de supprimer les ondes spirales et, par cette même occasion, la fibrillation auriculaire (FA). Un des principaux objectifs du traitement de la FA paroxystique ou persistante est de soulager les symptômes par une stratégie de contrôle du rythme [116]. Puisque les parois endocardiques d'oreillettes sont beaucoup plus fines que leurs homologues des ventricules, la FA peut être considérée comme une arythmie cardiaque *bidimensionnelle*. Pour la FA, la thérapie pour rétablir et maintenir un rythme sinusal normal est multi-modes avec des traitements différents allant de la thérapie pharmacologique à la cardioversion électrique et à l'ablation par radiofréquence [117]. Tandis que le taux de récurrence de FA est élevé, l'efficacité de ces méthodes est limitée par de nombreux effets secondaires [118]. La défibrillation de la FA par la stimulation électrique est peu utilisée à cause du manque de connaissance sur son mécanisme électrophysiologique.

De plus, la défibrillation conventionnelle utilise plutôt des chocs électriques assez importants pour assurer que la fibrillation soit terminée. Lors de la FA, ce genre de méthode pourrait être plus dangereux pour le patient que la FA elle-même. Depuis quelques années, le concept de stimulation électrique ou stimulation sous le seuil (*subthreshold stimulation*) avec une faible amplitude et une fréquence élevée devient de plus en plus connue et acceptée. La défibrillation pour la FA devient alors envisageable. À ce jour, il y a deux concepts connus pour restaurer un rythme sinusal en utilisant la stimulation électrique. Le premier consiste à réinitialiser tout le cœur en appliquant un choc électrique de haute tension, via un dispositif dédié de défibrillation (interne ou externe) afin de supprimer la plupart des fronts d'onde de fibrillation. Cette méthode de défibrillation cardiaque externe ne peut être réalisée très fréquemment car elle doit l'être sous une anesthésie générale. Le maintien du rythme sinusal normal par des chocs de cardioversion interne de manière répétitive via des dispositifs implantés a également été prouvé comme efficace et sûr. Cependant augmenter les seuils de défibrillation est accompagné d'une sensation de douleur accrue, l'intolérance du patient est donc la principale raison de l'arrêt de cette thérapie [119]. La deuxième méthode est basée sur le concept d'Allessie affirmant qu'il existe un nombre critique de micro ré-entrées, en dessous duquel l'arythmie cardiaque ne peut plus être maintenue et sera transformée en rythme normal [42]. D'autres études *in vitro* ont suggéré que le maintien de l'arythmie peut dépendre d'activités périodiques d'un certain nombre de noyaux d'ondes (micro ré-entrées) [61–63]. Ces micro ré-entrées apparaissent sous forme d'ondes spirales (OS). Il est également connu que, sous certaines conditions, les stimulations électriques peuvent modifier la dynamique d'OS [120–122]. Par ailleurs, ce genre de stimuli peut soit terminer les OS, soit empêcher la formation de rotor. Cette hypothèse pourrait expliquer le mécanisme global de défibrillation par stimulation électrique. Notamment, au niveau cellulaire, la propagation des potentiels d'action dans le milieu excitable est contrôlée par les canaux ioniques potentiel-dépendants. Ces canaux sont fermés lorsque le potentiel membranaire est proche du potentiel de repos. Ils commencent à ouvrir rapidement si le potentiel membranaire augmente jusqu'au seuil d'activation. La FA ne peut pas être arrêtée par de simples stimulations appliquées correctement en un seul site sur le tissu ou le cœur [117], cependant une stimulation multifocale peut aider à arrêter les fronts d'onde dans une zone sélectionnée en réinitialisant le potentiel membranaire sous son seuil d'activation. Allessie a montré que, lors de la FA induite électriquement dans des cœurs de chien, il a été possible de contrôler le processus local fibrillatoire par une stimulation focale rapide grâce à une grille d'électrodes à l'appendice auriculaire gauche [123]. Cependant, les résultats n'ont pas été convaincants à cause de la dimension limitée de la zone de contrôle. Afin de terminer le chaos spatio-temporel dans les milieux excitables, d'autres auteurs ont utilisé une matrice de points de contrôle et étudié l'influence de l'amplitude de stimulation [124]. D'autres méthodes de suppression d'OS basées sur les conditions aux bords ou l'inhomogénéité spatiale [39, 40] sont soit difficiles à contrôler du fait de l'hétérogénéité d'un tissu cardiaque, ou sont associées à la génération de nouvelles ondes dans le tissu. Dans [41], un maillage spatialement étendu qui pourrait être plus efficace dans l'élimination de turbulences d'ondes a été mentionné. Mais les paramètres optimaux des signaux de stimulation n'ont pas été définis. En effet, ces techniques sont limitées car elles pourraient régénérer de nouvelles ondes en éliminant les OS. Nos études *in vitro* [94, 95] ont montré que la stimulation électrique peut provoquer également des ondes spirales dans le tissu cardiaque (voir section 3.2). Nous avons constaté pourtant que ces ondes spirales *in vitro* sont occasionnelles et qu'elles sont difficiles à obtenir systématiquement. Il est donc important de savoir pourquoi et comment la stimulation électrique induit les ondes spirales. Afin de répondre à cette préoccupation, l'objectif est d'explorer le mécanisme de formation d'ondes spirales par la stimulation électrique dans le tissu cardiaque [125]. Les études se font avec un modèle cardiaque normalisé à partir d'un modèle ionique générique qui permet d'analyser qualitativement les résultats obtenus.

## Modèle d'excitation et de propagation cardiaque

Dans la littérature, il existe de très nombreux modèles d'excitation cardiaque, par exemple, les modèles de Luo-Rudy 1 et 2 [126,127] ou encore de Ten Tusscher-Noble-Panfilov [128] (une liste exhaustive peut être trouvée dans [111]). Ces modèles sont réalistes et représentent des outils intéressants pour étudier l'activité cardiaque au niveau cellulaire. Cependant, la simulation de ces modèles nécessite une charge de calcul importante, le réglage des paramètres étant très complexe pour certains modèles qui peuvent avoir plus de 100 variables / équations à résoudre. Les modèles analytiques sont au contraire faciles à étudier et simuler. Leur principale inconvénient est que les résultats sont normalisés et ne permettent pas d'observer les phénomènes étudiés de façon quantitative. Afin de combler l'écart entre les modèles réalistes et analytiques, nous allons donc faire une dénormalisation d'un modèle analytique, plus précisément le modèle de FitzHugh-Nagumo vers un modèle ionique générique. Le modèle de FitzHugh-Nagumo (FHN) [129,130] déjà présenté au chapitre 2 conserve malgré sa relative simplicité les propriétés mathématiques essentielles de l'excitation et la propagation qui sont basées sur des propriétés électrochimiques de flux d'ions sodium et potassium. Les principaux avantages du modèle FHN sont sa simplicité et la possibilité de visualiser l'ensemble de ses solutions sur un portrait de phase unique, donnant une explication géométrique à d'importants phénomènes biologiques liés au potentiel d'action. Voici comment obtenir le modèle FHN normalisé en partant d'une équation générique ionique du milieu excitable avec des unités réalistes.

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = C_m d \Delta V(x, y, t) - i_{Na} - i_{other} + i_{stim}, \quad (3.5)$$

où  $C_m$  est la capacité membranaire ( $F \text{ cm}^{-2}$ );  $V(x, y, t)$  est le potentiel transmembranaire à  $(x, y)$  au moment  $t$ ;  $d$  est le paramètre de diffusion ( $\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}$ );  $\Delta$  est l'opérateur de Laplace continu;  $i_{Na}$  est le courant sodique ( $\mu\text{A cm}^{-2}$ );  $i_{other}$  est principalement la somme du courant potassium et du courant de fuite ( $\mu\text{A cm}^{-2}$ ) et  $i_{stim}$  est le courant de stimulation ( $\mu\text{A cm}^{-2}$ ). Les dynamiques des courants dans le modèle FHN peuvent être caractérisées comme "lent-rapide", celle du courant sodique correspondant à la partie rapide et s'exprimant sous la forme :

$$i_{Na} = k \cdot \frac{g_{Na}}{V_d} \cdot V(V - V_a)(V - V_b). \quad (3.6)$$

Biologiquement,  $k$ , terme de pondération, intervient dans le contrôle de la dynamique du courant sodique et la cinétique des canaux sodiques. Dans ce modèle, changer  $k$  entraîne la modification de la dynamique du courant de sodium, la valeur et la position de nullclines dans l'espace des phases.  $g_{Na}$  est la conductance maximale de sodium ( $\text{mS V}^{-2} \text{ cm}^{-2}$ );  $V_a$  et  $V_b$  sont respectivement le potentiel d'activation et d'inactivation.  $V_d$  est un paramètre de pondération ( $V_d = 1/V_{olt}$ ). En remplaçant  $i_{Na}$  dans l'équation Eq.(3.5) par Eq.(3.6), on obtient :

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = C_m d \Delta V - k \cdot \frac{g_{Na}}{V_d} \cdot V(V - V_a)(V - V_b) - i_{other} + i_{stim}. \quad (3.7)$$

On suppose  $v = \frac{V}{V_b}$ ,  $\alpha = \frac{V_a}{V_b}$ , et en convertissant l'opérateur de Laplace continu en l'opérateur de Laplace numérique avec un pas spatial  $\delta h$ , on obtient :

$$\frac{\partial v}{\partial \tau} = D \Delta v - k \cdot v(v - \alpha)(v - 1) - I_{other} + I_{stim}, \quad (3.8)$$

avec :

$$\tau = \frac{g_{Na} \cdot V_b^2}{C_m} \cdot t \quad (3.9)$$

$$D = C_m \frac{1}{g_{Na} \cdot V_b^2 \cdot \delta h^2} \cdot d \quad (3.10)$$

$$I_{others} = \frac{1}{g_{Na} \cdot V_b^3} \cdot i_{others} \quad (3.11)$$

$$I_{stim} = \frac{1}{g_{Na} \cdot V_b^3} \cdot i_{stim} \quad (3.12)$$

où  $\tau$  est le temps normalisé,  $d$  est normalisé en  $D$ , et  $I_{stim}$  est le courant de stimulation normalisé. Le courant  $I_{other}$  dans le modèle FHN est introduit par une variable de recouvrement  $w$  qui indique la capacité du milieu à revenir à son état de repos après la propagation d'impulsions :

$$\frac{\partial w}{\partial \tau} = \varepsilon(v - \gamma w), \quad (3.13)$$

où  $\varepsilon$  et  $\gamma$  sont deux constantes sans dimension.

Les équations ci-dessus nous permettent d'obtenir des valeurs réalistes à partir de celles numériques et vice versa. En général,  $V_b = 122mV$  [131] et la capacité membranaire  $C_m = 10^{-6} F cm^{-2}$  [132, 133]. Cependant, en fonction des études expérimentales, les valeurs du coefficient de diffusion  $d$  et de la conductance maximale du courant sodique  $g_{Na}$  montrent une dispersion importante dans l'état de l'art. En effet, dans les simulations numériques, le coefficient de diffusion  $d$  permet de créer un scénario de propagation d'ondes en rendant les cellules dépendantes les unes des autres. Nous pouvons également simuler la géométrie, l'anisotropie et l'hétérogénéité d'une fibre ou même du tissu de l'oreillette entière par la variation de  $d$  de différentes façons, dans lesquelles le coefficient de couplage de chaque cellule peut être défini. Le coefficient  $d$  varie entre  $0.00025$  et  $1.54 cm^2 s^{-1}$  dans la littérature (voir [111]). L'intérêt est d'étudier la propagation dans le tissu en incluant potentiellement un nombre important d'ondes. Cela implique d'augmenter le nombre de cellules constituant le tissu. Cependant, la quantité de données à prendre en compte lors de l'intégration numérique augmente, les limites en temps de simulation et les ressources mémoires sont rapidement atteintes. Une autre approche consiste à réduire la taille des ondes de propagation. Ainsi, à taille constante de réseau (nombre de cellules constant), on peut obtenir une augmentation du nombre d'ondes en présence. Or, la taille des ondes (c'est à dire la largeur) est proportionnelle au coefficient de couplage  $d$ , c'est pourquoi la valeur de  $d$  utilisée dans l'étude qui suit a été choisie plutôt faible ( $d = 0.026 cm^2 s^{-1}$  et donc  $D = 0.1$  dans l'équation (3.10)) tout en restant dans la fourchette des valeurs biologiques (voir [111]).

La conductance de courants sodium cardiaque est entre  $4 mS V^{-2} cm^{-2}$  et  $150 mS V^{-2} cm^{-2}$  (voir [111]) selon le type de tissu. Dans notre étude où nous nous intéressons à la fibrillation auriculaire, notre choix est alors  $g_{Na} = 23 mS V^{-2} cm^{-2}$  [134], une valeur de référence de la conductance maximale de sodium pour le cœur entier ainsi que pour les oreillettes. Il faut noter avant tout que, compte tenu de la différence de longueurs<sup>3</sup> de potentiels d'action (PA) et des différentes propriétés de modèles cellulaires, cette conversion d'unités ne peut fournir que des informations approximatives d'ordre général.

Afin de s'approcher de la réalité (nos études in vitro), deux catégories de simulation ont été effectuées : la première pour générer des ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu légèrement arythmique, l'autre dans le cas d'un tissu comportant des obstacles.

---

3. Le PA sodique dure moins de 1 ms, celui de courant calcique dure 100 ms ou plus longtemps. Le PA auriculaire humain normal dure en général  $383 \pm 103ms$  [135].

## Génération d'onde spirale par simulation de modèle mathématique

Pour simuler de façon réaliste la génération des ondes spirales dans le tissu cardiaque, nous considérons un tissu à travers lequel les ondes planes se propagent périodiquement comme dans la situation biophysique (en cas d'activité autonome et régulière). Une source d'onde émettant des ondes planaires régulières est placée dans un coin de la grille de cellules. Comme dans nos manipulations expérimentales, une seule électrode est utilisée pour stimuler les CMs.

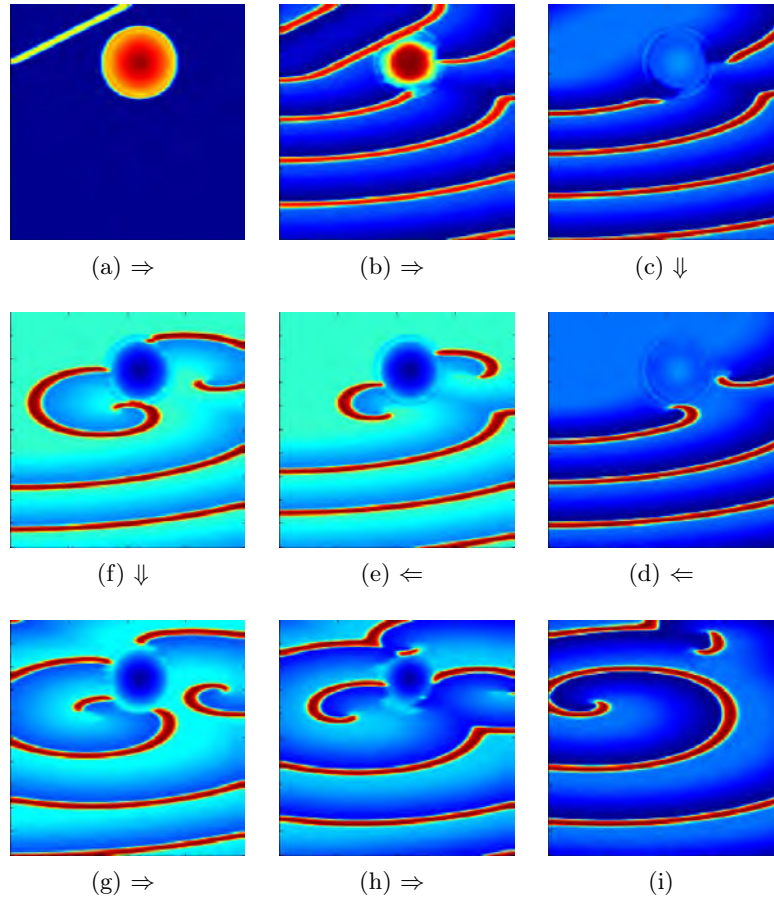


FIGURE 3.12: Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu légèrement arythmique. (a) : la source d'ondes planaires et la zone de stimulation ; (b)  $\Rightarrow$  (c) : la propagation d'ondes planaires ; (d)  $\Rightarrow$  (i) : la génération et l'évolution des ondes spirales. La couleur rouge indique la dépolarisation des cellules et la couleur bleue indique leur période réfractaire.

Par conséquent, dans les simulations numériques, les stimuli sont envoyés par une électrode qui a une zone d'influence circulaire de rayon  $R$ . Puisque la résistance dans le tissu empêche la propagation de courant et que ces résistances sont linéairement distribuées, l'amplitude de ces stimulations dépend de la distance  $r$  à partir du centre de stimulation. Elle est définie comme suit :

$$I_{stim}(r) = \begin{cases} I \cdot \left(1 - \frac{r}{R}\right), & \text{si } 0 \leq r \leq R; \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases}$$

Dans nos simulations préliminaires (conditions basales sur un tissu homogène), quelques soient les paramètres choisis, aucune onde spirale n'a été générée. Puis deux catégories de simulations ont été effectuées afin de se rapprocher des conditions réelles : une avec un tissu homogène dans des conditions de légère arythmie (voir la figure 3.12), l'autre sur un tissu hétérogène (présence d'obstacles) dans des

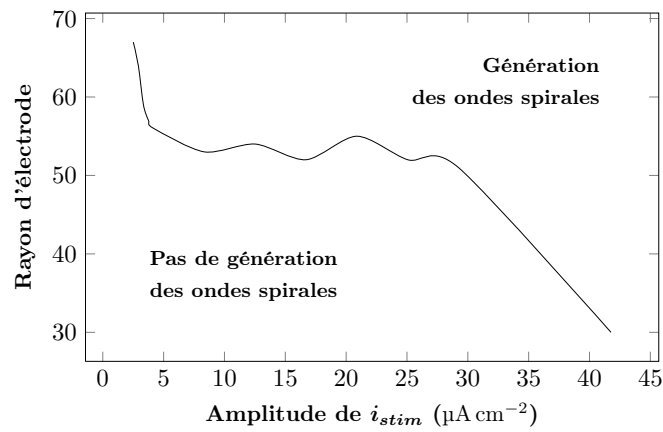


FIGURE 3.13: L'amplitude de stimulation vs. le rayon d'électrode de stimulation.

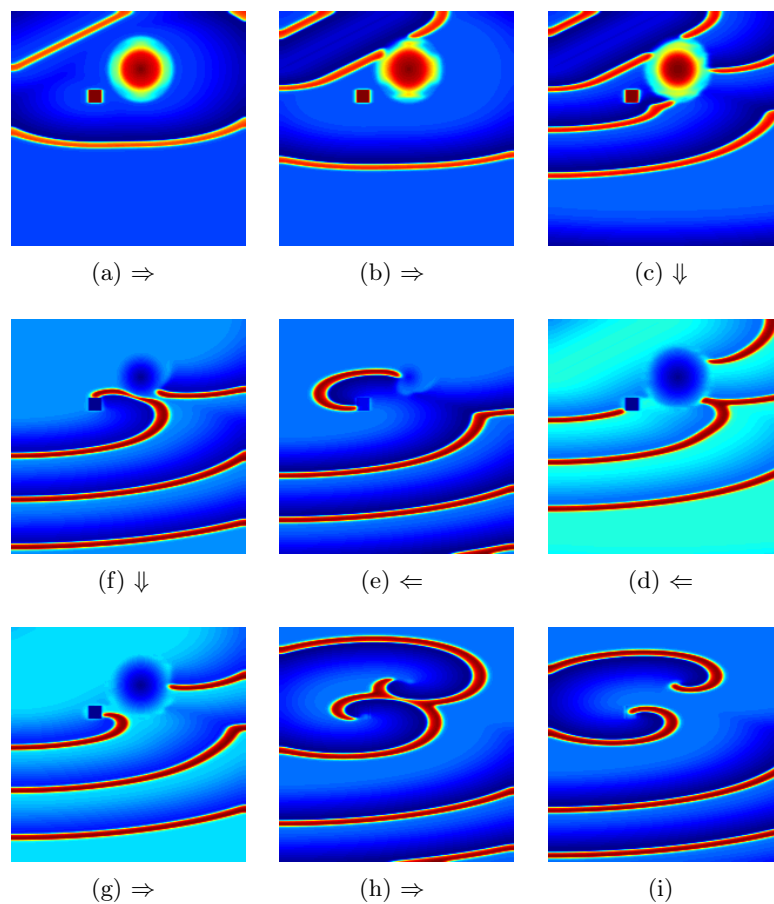


FIGURE 3.14: Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu ayant des obstacles : (a) : la source d'ondes planaires, zone de stimulation et un obstacle rectangulaire ; (b)  $\Rightarrow$  (c) : la propagation d'ondes planaires ; (d)  $\Rightarrow$  (i) : la génération et l'évolution d'ondes spirales. La couleur rouge indique la dépolarisation des cellules et la couleur bleue indique leur période réfractaire.

conditions basales (propagation périodique stable, voir la figure 3.14). Ces simulations ont été effectuées sur un tissu cardiaque composé d'une grille de  $200 \times 200$  cellules et sont basées sur un schéma de Runge-Kutta d'ordre 4. Les paramètres dans ces simulations sont  $d_x = 0.0268 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ ,  $d_y = 0.1342 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ ,  $\epsilon = 0.005$ ,  $\gamma = 0$  et  $\alpha = 0.1$  où  $d_x$  (resp.  $d_y$ ) correspond au coefficient de diffusion suivant l'axe  $x$  (resp.



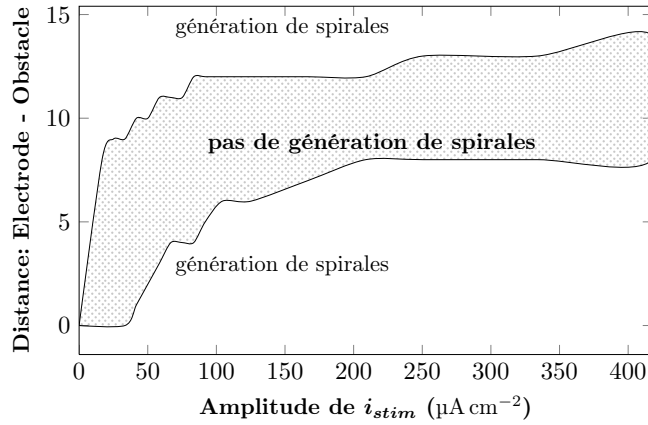


FIGURE 3.15: L'amplitude de stimulation vs. la distance obstacle-électrode.  $R = 30$ .

l'axe  $y$ ). Le système est donc anisotrope, ce qui est le cas dans le tissu cardiaque. La fréquence et le rapport cyclique du signal de stimulation sont respectivement  $F = 10.70$  Hz et  $\theta = 0.5$ .

Une relation entre le rayon de l'électrode de stimulation et l'amplitude de stimulation, permettant la génération d'ondes spirales est obtenue. Les résultats montrent que la génération d'ondes spirales dépend du rayon d'électrode de stimulation, comme illustré à la figure (3.13). La courbe correspond au seuil de génération d'ondes spirales.

Le résultat précédent montre que, dans un état arythmique, une stimulation externe peut provoquer des ondes spirales dans certaines conditions. Dans nos études expérimentales de génération de spirales, le tissu cardiaque peut être dans deux états : soit l'état stable avec un rythme normal ou l'état arythmique. Ainsi le second schéma de stimulation concerne un tissu dans un état normal, mais en présence d'obstacles.

Les obstacles sont souvent modélisés comme des isolants parfaits satisfaisant les conditions aux bords de flux nul. Cette condition a une base physiologique puisque les orifices naturels dans les oreillettes, par exemple, sont enfermées par les tissus. Les résultats montrent que la distance entre les électrodes de stimulation et un obstacle joue un rôle important dans la génération de spirales (voir la figure 3.15).

### Suppression d'onde spirale par stimulation électrique

Après avoir déterminé les conditions de génération d'onde spirale, les travaux ont été menés afin de définir des stratégies permettant de les supprimer par stimulation électrique. La méthode définie pour supprimer les ondes spirales est d'envoyer un train de stimuli monophasiques par un réseau d'électrodes externes. Le tissu cardiaque est couvert par ce réseau d'électrodes. Le courant de stimulation est modélisé et est introduit par la fonction de stimulation  $I_{stim}$ .

$$\begin{cases} I_{stim}(x, y, \tau) = A(x, y) \cdot \text{rect}\left(\frac{F}{\theta}\tau\right) \cdot \sum_{n=0}^N \delta\left(\tau - \frac{n}{F}\right) \\ A(x, y) = \begin{cases} A, & \text{si la cellule en } (x, y) \text{ est stimulée;} \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \end{cases} \quad (3.14)$$

$A(x, y) \cdot \text{rect}\left(\frac{F}{\theta}\tau\right)$  est une impulsion rectangulaire d'amplitude  $A(x, y)$ , de fréquence  $F$ , de rapport cyclique  $\theta$ , de durée  $\frac{\theta}{F}$ , et est centrée au temps  $\tau = 0$ .  $\sum_{n=0}^N \delta\left(t - \frac{n}{F}\right)$  est un Peigne de Diracs correspondant à une série de Diracs avec un intervalle spatial  $\frac{n}{F}$ .



Pour plus de facilité et afin de restreindre le nombre de degrés de liberté des simulations numériques, la taille de chaque électrode est définie comme étant égale à celle d'une cellule cardiaque.

Une stimulation globale est appliquée au tissu. Il s'ensuit une optimisation des paramètres de stimulation : définition d'un nombre de sites nécessaire de stimulation via un réseau d'électrodes ; optimisation de la fréquence et du rapport cyclique de stimulation.

Les résultats ont montré que la suppression au niveau local d'ondes spirales par des stimuli électriques sans engendrer de nouvelles ondes peut être obtenue en modifiant la valeur du paramètre  $k$ . Biologiquement, cela pourrait correspondre à l'utilisation d'agents pharmacologiques dans le but de réduire la conductance des canaux sodiques [117, 136–138]. Cela aboutit à une méthode hybride. Tout d'abord, nos résultats de simulation montrent que, lorsque  $k < 0.73$ , il n'est même pas possible d'exciter le tissu. Les cellules ont seulement des oscillations sous le seuil. Compte tenu du fait que le modèle FHN est un système dynamique "lent-rapide", la vitesse d'onde planaire dépend principalement de la dynamique rapide dans la phase de dépolarisation du potentiel d'action. Dans ce cas, la vitesse est notamment une fonction du seuil non linéaire  $\alpha$  de la conductance du courant sodique et du paramètre de diffusion  $d$  [139]. Elle dépend également de la valeur de  $k$ . Toutefois, il existe un seuil de vitesse, en dessous duquel le système devient instable et les ondes n'arrivent pas à se propager à travers le tissu. Comme  $k$  contrôle la dynamique du courant sodique, il est raisonnable qu'une valeur relativement petite de  $k$  se traduise par une excitabilité trop faible des tissus stimulés, entraînant l'effondrement des ondes.

A travers ces travaux, une stratégie hybride basée sur la stimulation et la modification de la dynamique des canaux sodiques du tissu simulé a été proposée. En augmentant le seuil de génération d'OS, nous avons montré qu'il est possible de protéger le tissu d'une ré-introduction d'arythmies. Nous avons alors cherché à identifier le meilleur équilibre entre le nombre de cellules qu'il est nécessaire de stimuler par rapport au nombre total de cellules simulées et le seuil de génération d'OS.

Ces travaux ont contribué à enrichir l'état de l'art à travers les articles 3 et 4 joints à ce chapitre.

### 3.5 Modélisation des électrogrammes complexes fractionnés

Certains signaux ont été présentés dans la littérature comme particulièrement impliqués dans le maintien de la FA, ce sont les Electrogrammes Auriculaires Complexes Fractionnés (EACF) [45, 46]. Ces signaux sont désormais utilisés dans les procédures d'ablation pour guider le cardiologue à travers les régions auriculaires, pour l'ablation ou pour l'isolement électrique des sources de FA. Cette méthode est appelée *thérapie guidée par électrogrammes* [47, 140]. Les électrogrammes enregistrés à partir des électrodes du cathéter donnent le potentiel électrique de milliers de cellules à un instant donné, l'activité locale du substrat étant moyennée par ce mode d'acquisition. En outre, la pression exercée par la pointe du cathéter sur l'endocarde modifie l'aire de la zone de contact. Pour comprendre et quantifier les mécanismes du substrat arythmogène à partir des électrogrammes en provenance du cathéter, on doit reproduire les conditions d'acquisition. Des mesures fiables nécessitent un processus d'acquisition stable et constant, mais la force d'application du cathéter est différente à chaque nouveau spot. La pression appliquée, l'angle, la surface de contact entre l'électrode métallique et le substrat sont modifiés à chaque battement du cœur. Des recherches dans des domaines médicaux étudient l'impact de la qualité de contact sur l'acquisition des électrogrammes et révèlent qu'il s'agit d'un paramètre important à prendre en considération [141, 142]. Différentes classifications des EACF ont été proposées dans la littérature afin de regrouper la grande variété des signaux intra-auriculaires qui correspondent à leurs définitions. Ces classifications reposent principalement sur la mesure du fractionnement des signaux [143, 144]. L'analyse des EACF à travers l'étude de signaux cliniques présente l'avantage du réalisme mais a l'inconvénient de n'offrir que très peu d'informations sur le scénario d'activation qui se déroule à l'endroit et au moment de l'acquisition. Dans cette partie, une approche *bottom-up* est appliquée grâce à l'utilisation du modèle

expérimental décrit dans la section (3.2) et du modèle numérique (voir section 3.4). Ce dernier permet d'extraire des électrogrammes des activations spatiales et temporelles. Les tracés ainsi obtenus sont directement rattachés aux cartes d'activations. L'objectif est de comprendre les relations existantes entre les ondes spirales et les EACF, le phénomène de fractionnement conduisant à la genèse des EACF. Les travaux ont consisté à comparer des motifs d'électrogrammes générés par le modèle numérique de Fitzhugh Nagumo et des motifs présents dans des électrogrammes issus du modèle expérimental. Les relevés sont réalisés pour des scénarios d'activation typiques des arythmies auriculaires. Le relevé des électrogrammes au cathéter est modélisé sur un substrat numérique animé par le modèle FHN. L'impact de la surface de contact des électrodes directement sur la mesure réalisée par des indices de fractionnement, et ce pour trois scénarios d'activation typiques des arythmies auriculaires, a également été caractérisé. Des indices permettant, malgré les variations de surface de contact, de différencier au mieux des scénarios d'activation ont été définis. Les résultats issus de ces modèles permettent de faire le lien entre activations et électrogrammes, ils sont mis en parallèle avec les électrogrammes en provenance de la base de données cliniques qui sera présentée dans la section (3.6). L'objectif est de pouvoir identifier, à travers les motifs issus des signaux cliniques, les types d'activations à l'origine des EACF en s'appuyant sur les liens établis grâce aux simulations numériques. Ces travaux ont contribué à enrichir l'état de l'art à travers les articles 5 et 6 joints à ce chapitre.

### 3.6 Analyse et détection des électrogrammes auriculaires complexes fractionnés

La littérature médicale montre que les signaux EACF sont fortement impliqués dans le maintien de la FA [45, 46, 140, 145–147]. Ils sont le sujet de nombreuses recherches qui ont pour but de percer les mystères qui persistent autour de leurs propriétés. Leur apparition est conditionnée par la nature du substrat. Les réentrées d'activité, les foyers ectopiques, les turbulences à l'origine des EACF sont autant de mécanismes qui naissent d'un substrat arythmique présentant des hétérogénéités, une masse critique ou encore une hyperexcitabilité. La diversité de ces phénomènes confère à ces signaux une nature complexe, difficile à étudier.

La notion de potentiels fractionnés a été introduite par Konings en 1997 [48], il les définit comme des potentiels présentant au moins deux déflexions sur 50 ms, comme présenté figure 3.16. Le terme

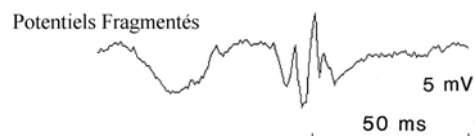


FIGURE 3.16: Potentiels fractionnés unipolaires selon Konings [48].

EACF a été employé pour la première fois par Nadémanée [45], il les définit comme "*des potentiels présentant au moins deux déflexions et/ou des perturbations sur la ligne de base avec des déflexions continues sur une période de dix secondes ou une longueur de cycle inférieure ou égale à 120 ms moyennée sur une période de dix secondes*". Un exemple de signal satisfaisant cette définition est donné figure 3.17.

Une autre définition est proposée par Rostock et Haïssaguerre ainsi que l'introduction du terme EACFmax pour *un signal présentant un potentiel avec des déflexions multiples (au moins trois déflexions) et/ou des potentiels de type activité électrique continue sans ligne isoélectrique. Le terme EACFmax désigne les potentiels ayant la plus grande durée de potentiel fractionné sur une fenêtre d'observation d'une minute* [148]. Un exemple de ce type de signal est présenté figure 3.18.



FIGURE 3.17: Electrogramme auriculaire complexe fractionné selon Nadémanée. Longueurs de cycles inférieures à 120 ms [45].

En dépit des différents types d'EACF, le plus souvent, les praticiens ciblent les EACF peu voltés

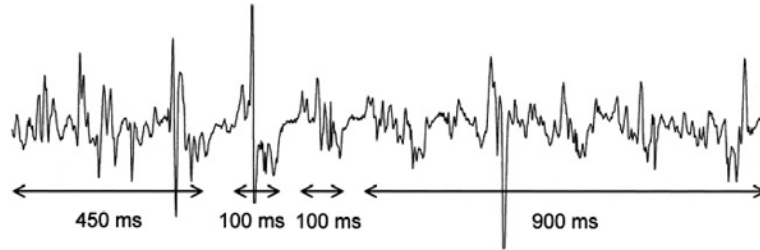


FIGURE 3.18: Electrogramme auriculaire complexe fractionné selon Haïssaguerre [146].



FIGURE 3.19: Exemples de signaux EACF.

et continus. Les signaux EACF sont représentatifs de l'activité qui se produit au niveau du substrat atrial. De nombreux scénarios peuvent être à l'origine de signaux fractionnés, il s'agit pour chaque électrogramme de l'aperçu d'une activité ponctuelle au niveau spatial comme temporel. Les EACF témoignent d'une activité anormale au sein des oreillettes, même s'ils n'offrent qu'une vision très partielle et déformée des mécanismes à l'œuvre. Afin de pouvoir reconnaître les phénomènes d'activation à l'origine des signaux de EACF, il est important d'identifier les conditions d'apparition de ces signaux, au niveau du substrat. On peut remarquer, figure 3.19, la diversité des signaux qui répondent aux définitions de la littérature. Durrer et Al. [149] furent les premiers à décrire la présence d'électrogrammes fractionnés chez l'homme, acquis à l'aide d'électrodes unipolaires et bipolaires sur un coeur ayant subi un infarctus du myocarde chronique. Ils associèrent alors le fractionnement des électrogrammes aux perturbations causées par la zone infarctée dans la propagation des ondes d'activation. Dans des coeurs guéris d'un infarctus, il a été montré l'existence d'une *activité électrique continue* locale, comparable à des réentrées d'activités ou à une arythmie. Ces observations ont construit les hypothèses associant le fractionnement, une certaine hétérogénéité du substrat et

une perturbation de la conduction. Dans l'étude de Konings [48], les Electrogrammes Fractionnés (EF) en provenance de l'oreillette droite ont été enregistrés durant une FA induite avec une grille d'électrodes de haute densité au niveau de la paroi atriale. Le fractionnement des électrogrammes a été principalement observé dans les zones de conduction lente, au niveau des lignes de blocs de conduction, autour de points de pivots, et à la rencontre de deux fronts d'ondes. La figure 3.20, tirée de cette étude, présente quatre conditions principales d'apparition des motifs propres aux signaux fractionnés. Sur la figure 3.20, on peut voir en (a), quatre fronts d'onde (flèches) se percuter au niveau

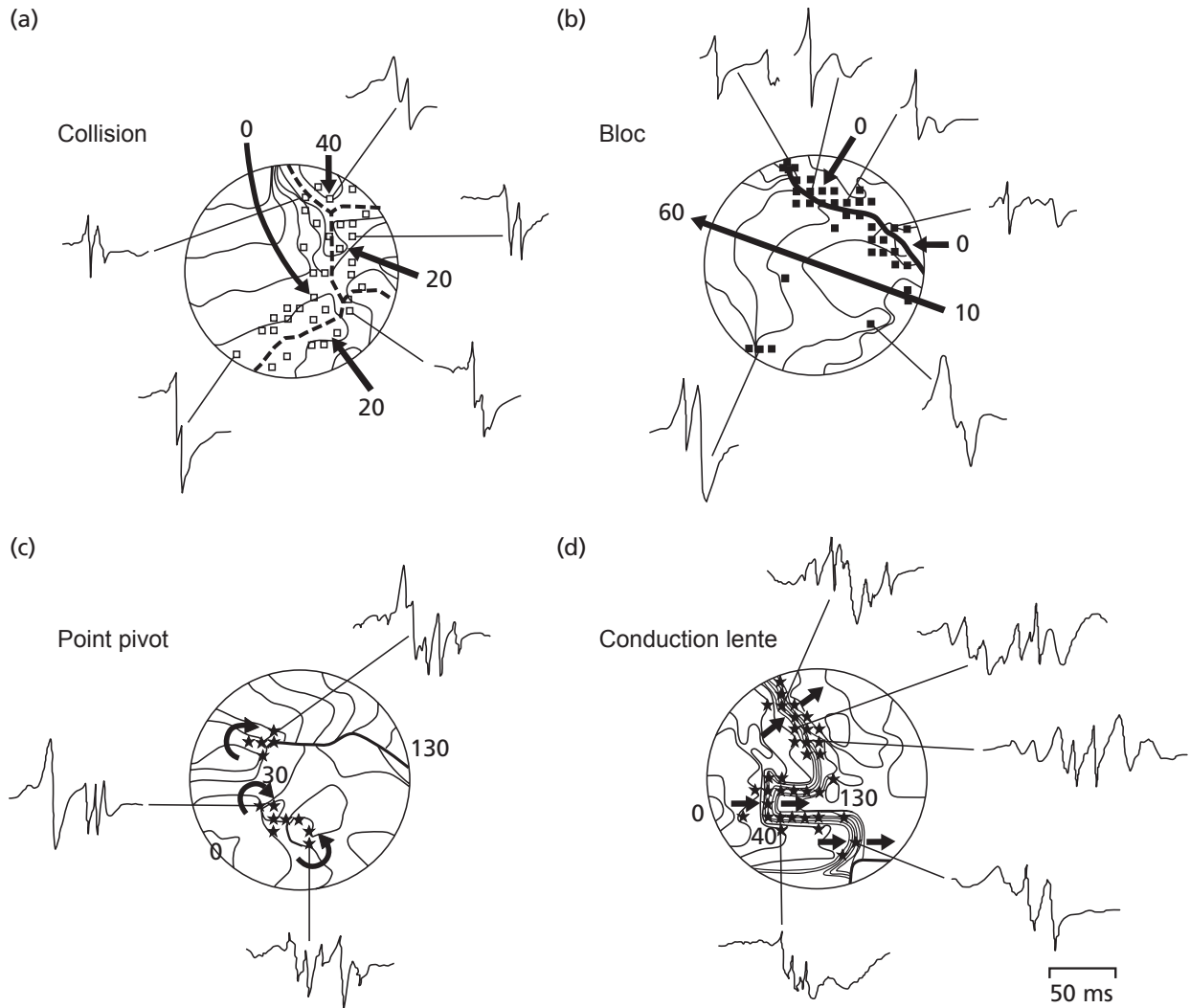


FIGURE 3.20: Collision d'ondes et bloc de conduction, évolution spatiale des potentiels sur le substrat. a) Collision d'ondes, b) Bloc de conduction, c) Pivot, d) Conduction lente. Tirée de [48].

des lignes en pointillées. Des EF avec potentiels de type *double court* ont été enregistrés au niveau des sites de collision. En (b), des potentiels *double longs* ont été enregistrés le long d'une ligne de bloc de conduction fonctionnelle (ligne noire large). En (c) et en (d), des EF complexes ont été enregistrés au niveau de points de pivots (flèches incurvées) et dans les régions de conduction lente. Parmi les motifs d'activation relevés, les *doubles courts* sont typiques des collisions entre ondes de fibrillation (figure 3.20(a)), alors que les *doubles longs* sont associés aux lignes de blocs (figure 3.20(b)). Ces types particuliers d'activation et ces éléments structurels ne causent cependant pas un fractionnement systématique des électrogrammes.

La version la plus simple d'un potentiel fractionné est le *potentiel double* qui contient deux déflexions.

La version la plus complexe de l'électrogramme fractionné est l'activité électrique continue pour toute la durée du cycle où l'on ne peut distinguer de motifs.

Ainsi, en résumé, les EACF peuvent être décrits à travers quatre caractéristiques principales.

**Amplitude** : les définitions données par la littérature situent les EACF dans une gamme d'amplitudes allant de 0.04 à 0.25 mV [45, 49, 150].

**Forme** : ces électrogrammes présentent des fractionnements et sont composés de deux déflexions ou plus et/ou avec une perturbation de la ligne de base avec des déflexions continues partant d'un complexe d'activation prolongé; ou des électrogrammes avec une longueur de cycle très courte (inférieure à 120 ms) avec ou sans potentiels multiples lorsqu'ils sont comparés avec la longueur de cycle atrial enregistrée depuis un autre site de l'oreillette [45].

**Aspect temporel** : les signaux EACF présentent une relative stabilité. Les calculs de stabilité s'appuient sur des mesures répétées de la Longueur de Cycle (LC) des signaux intracardiaques pour un site de mesure donné. [151, 152].

**Aspect fréquentiel** : lorsque l'on filtre ou analyse des électrogrammes de fibrillation, il y a deux types de composantes fréquentielles inhérentes aux signaux auxquelles il faut prêter attention (figure 3.21). La première est la fréquence de la fibrillation, qui peut varier de 3 à 15 Hz. La seconde est la fréquence qui compose chaque pic d'activation. Ces fréquences peuvent être supérieures à 20 Hz. Les EACF sont

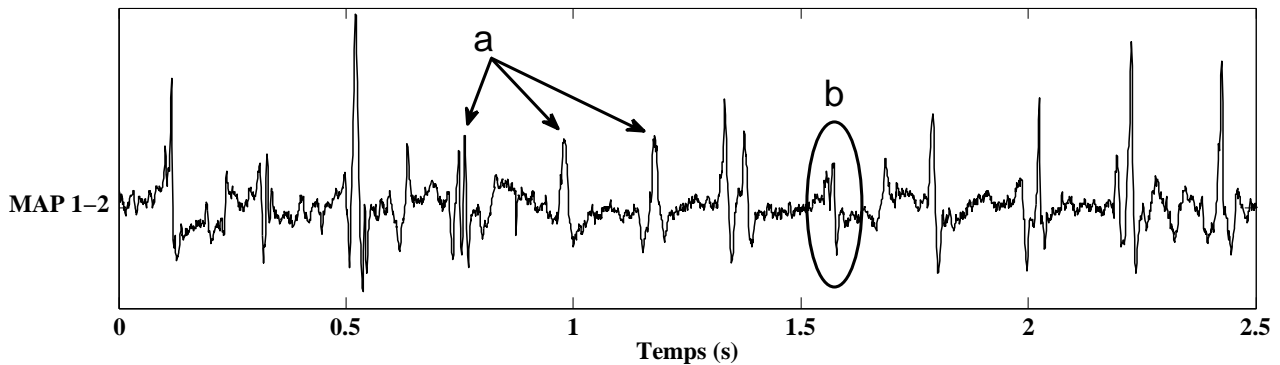


FIGURE 3.21: Un exemple de signal bipolaire. Les fréquences impliquées dans la fibrillation (a) sont différentes des fréquences qui composent la déflexion bipolaire qui indique une activation atriale (b) [153].

caractérisés par des fréquences supérieures aux fréquences maximales mesurées dans un coeur sain [154].

Les praticiens sont dans l'attente d'une méthode de détection et de classification automatique et efficace afin de rendre plus efficaces les procédures d'ablation. La majorité des outils utilisés pour détecter les foyers d'arythmies à partir des électrogrammes s'appuient sur des mesures en fréquence. C'est le cas par exemple de la mesure de la fréquence dominante. Ce type d'outil, relativement simple, est intéressant en première approche, mais ne constitue pas un critère suffisant pour un système de détection ou de classification. D'autres mesures sont l'entropie ou les Indices d'Organisation (IO) et de Régularité (IR) à partir du spectre en fréquences. La théorie de la dynamique non linéaire fournit une nouvelle façon de comprendre le comportement des signaux cardiaques. Des méthodes d'analyses non linéaires telles que l'approche multifractale microcanonique ont prouvé leur efficacité à caractériser la dynamique des signaux de fibrillation auriculaire [155]. Nous avons orienté nos travaux sur la quantification des propriétés de récurrence des signaux EACF. La récurrence est une caractéristique fondamentale de nombreux systèmes dynamiques et a été introduite pour la première fois par Poincaré en 1890 [156]. Les Points de Récurrence (PR), développés en [157], peuvent être appliqués à des données de type série temporelle afin d'apporter des corrélations temporelles d'une manière qui est



immédiatement visible à l'oeil.

### Définition d'une matrice de récurrence

A la différence d'une FFT, les points de récurrence permettent à l'analyste de voir, non seulement les fréquences présentes, mais aussi à quel instant exact elles apparaissent dans le signal. Cet outil d'analyse est donc utile pour des données physiologiques [158, 159] et les systèmes entraînés [160] (entre autres). Il offre également une bonne robustesse au bruit [161]. Ces points (ou tracés) révèlent les relations de distance entre les points d'un système dynamique et fournissent une représentation fidèle des dépendances temporelles (corrélations) contenues dans les données [157]. C'est un outil graphique pour le diagnostic des dérives et des périodicités cachées dans l'évolution temporelle des systèmes dynamiques, qui pourraient ne pas être perçues autrement. La Matrice de Récurrence (MR) est la version seuillée de la matrice des distances. Les vecteurs de phase  $x_i$  et  $x_j$ , reconstruits à partir du signal temporel, sont utilisés pour calculer la matrice des distances (MD). Dans la littérature [162], plusieurs types de distances sont utilisées. Notre choix s'est porté sur le calcul de la distance euclidienne, car elle nous paraît la plus adaptée pour déterminer une convergence ou une divergence des trajectoires des vecteurs de phase.

$$MD = \|\vec{x}_i - \vec{x}_j\| \quad (3.15)$$

La matrice des distances comporte  $W^2$  éléments avec une diagonale centrale où les distances sont nulles. Lors du parcours des trajectoires de phase du système, les états des trajectoires voisines, dans

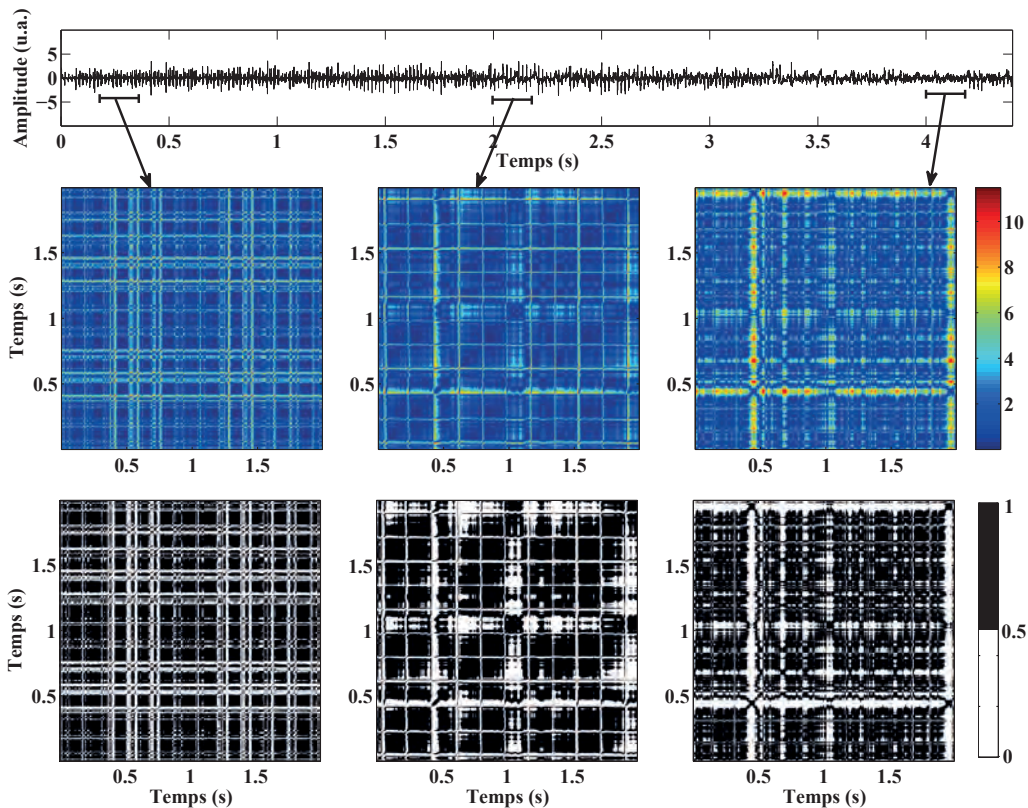


FIGURE 3.22: Matrices des distances et matrices de récurrence seuillées d'un signal intracardiaque.

la limite d'une distance seuil  $\alpha$ , sont marqués d'un **1** dans la matrice des récurrences, les états hors de ce rayon sont représentés par un **0**. La MR peut être définie en calculant la matrice de récurrence  $R$ ,

$$R_{i,j} = \Theta(\alpha - MD), \quad i, j = 1, \dots, N, \quad (3.16)$$

où  $\alpha$  est la distance de coupure et  $\Theta(\cdot)$  est la fonction d'Heaviside. La distance de coupure  $\alpha$  définit une sphère centrée en  $\vec{x}_i$ . Si  $\vec{x}_j$  tombe dans cette sphère, l'état sera proche de  $\vec{x}_i$  et donc  $R_{i,j} = 1$ . La MR obtenue est une matrice binaire, en noir ( $R_{i,j} = 1$ ) et blanc ( $R_{i,j} = 0$ ). La sélection du seuil  $\alpha$  utilisé pour calculer la matrice de récurrence  $R_{i,j}$  est cruciale et complexe, comme décrit dans [162]. Avant de choisir le bon  $\alpha$ , le maximum, la variance, et la moyenne de la distance  $\|\vec{x}_i - \vec{x}_j\|$  de la matrice ont été testés comme valeurs de seuil. Pour ces  $\alpha$ , une analyse par quantification de récurrence a été réalisée. Nous avons remarqué, comme évoqué dans [162], que si  $\alpha$  est trop petit, il n'y a quasiment pas de points de récurrence et nous ne pouvons rien apprendre de la structure de récurrence du système sous-jacent. D'un autre côté, si  $\alpha$  est trop grand, presque tous les points se retrouvent voisins, cela conduit à des artefacts dans la matrice. Ainsi nous avons opté dans cette étude, pour un seuil  $\alpha$  correspondant à la valeur moyenne de la norme Euclidienne entre  $\vec{x}_i$  et  $\vec{x}_j$  pour chaque fenêtre d'analyse. En effet, la durée d'observation des signaux est discutée dans la littérature [163], le plus souvent une fenêtre de 2 à 10 secondes est utilisée pour le calcul d'indices de récurrence. Le calcul des matrices de récurrence demande des ressources informatiques conséquentes qui obligent parfois à réduire le nombre d'échantillons utilisés [164].

### Interprétation de la matrice de récurrence

Les lignes et les motifs renseignent sur les récurrences du système [157]. Les lignes diagonales (non-principales) représentent des instants durant lesquels l'état du système est proche de sa valeur initiale après un certain temps. D'un autre côté, les lignes verticales et horizontales représentent les cas pour lesquels le système n'a quasiment pas changé. Bien sûr, il y a toujours une ligne diagonale principale puisque le système est toujours identique à lui même au même instant.

La base de données testée comprend des EACF qui répondent à plusieurs des définitions données dans la littérature. Certains échantillons correspondent à la définition donnée par Nademanée à savoir des électrogrammes faiblement voltés (gamme de 0.04 à 0.25 mV), composés de deux déflexions ou plus, et/ou qui présentent des perturbations de la ligne de base avec des déflexions continues d'un complexe d'activation prolongé. Parmi les signaux utilisés on compte également des EACF avec une durée de cycle courte (<120 ms) avec ou sans potentiels multiples [45, 49]. D'autres signaux répondent enfin à d'autres définitions comme les EACFmax de Haïssaguerre [46]. La figure 3.23 montre la transition

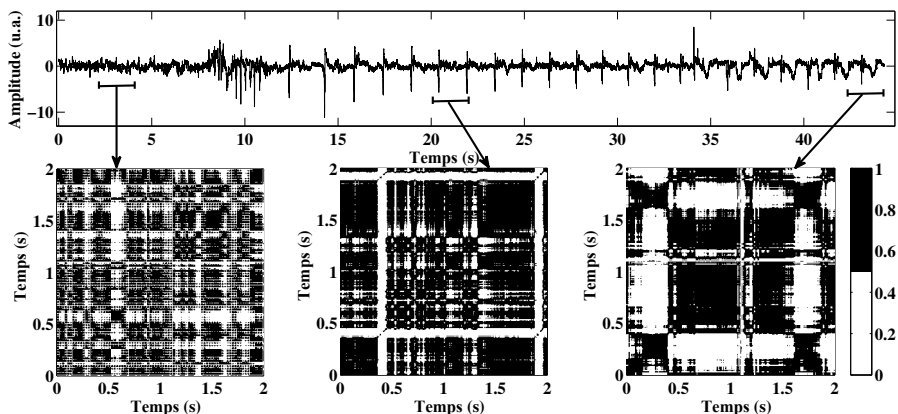


FIGURE 3.23: Trois étapes de l'analyse par matrice de récurrence pour trois instants du signal 1. De gauche à droite, EACF, perablation RF, après l'ablation.

entre la période d'EACF (partie gauche), la période lors de l'ablation (partie centrale) et la partie qui suit l'ablation (partie droite). Cette figure permet de montrer, à travers ces trois états, la sensibilité de l'algorithme à percevoir les changements du signal. Pour la partie EACF, la distribution des points



noirs dans la matrice est diffuse et reflète la faible longueur des récurrences. La matrice qui illustre la procédure d'ablation révèle de larges lignes blanches verticales. Ces motifs sont dus aux pics d'énergie de radiofréquence. La troisième matrice, qui représente le retour progressif au rythme sinusal, a des allures de damier, typique d'un signal périodique ou quasi-périodique. Cela montre la réorganisation de l'activité de l'oreillette. Dans cette figure, les différents changements d'états qui conduisent à la restauration du rythme sinusal démontrent le rôle critique de ce signal EACF dans le maintien de la FA chez ce patient.

La quantification d'une matrice MR peut se faire à travers des descripteurs d'analyse de récurrence *Recurrence Quantification Analysis* (RQA) [161, 162, 165–167]. Les résultats des travaux d'analyse et de quantification ont montré que les cinq quantifieurs suivants permettent de discriminer les EACF :

- **Le taux de récurrence, RR :**

Soit le pourcentage de points dans une matrice MR, donné par

$$RR = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N R_{i,j}. \quad (3.17)$$

- **Le temps de piège, TT :**

La longueur moyenne des lignes verticales, telle que

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{\min}}^N vP(v)}{\sum_{v=v_{\min}}^N P(v)}, \quad (3.18)$$

$P(v)$  est l'histogramme des longueurs  $v$  des lignes verticales et  $v_{\min} = 2$  est la longueur minimale des lignes verticales

- **Le temps de récurrence moyen, RT :**

La distance verticale  $w$  entre les structures dans la matrice MR, telle que

$$RT = \frac{\sum_{w=1}^N wP(w)}{\sum_{w=1}^N P(w)}, \quad (3.19)$$

avec  $P(w)$  le nombre de distances verticales de même longueur  $w$ .

- **L'entropie, ENT :**

L'entropie de Shannon ou la distribution de probabilité des longueurs de lignes diagonales, donnée par

$$ENT = - \sum_{l=l_{\min}}^N P(l) \ln(P(l)), \quad (3.20)$$

$P(l)$  est l'histogramme des longueurs  $l$  des lignes diagonales et  $l_{\min} = 2$  est la longueur minimale d'une ligne diagonale.

- **La longueur, L :**

$L$  est la longueur moyenne des lignes diagonales de la matrice RP

$$L = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N lP(l)}{\sum_{l=l_{\min}}^N P(l)}. \quad (3.21)$$

Ces indices sont utilisés ici dans un processus de détection des zones de EACF au sein de signaux intracardiaques. L'analyse par quantification de récurrence utilise ces différents indices extraits des matrices de récurrence pour montrer certains aspects non linéaires caractéristiques des signaux. L'expérience qui conduit à l'identification des EACF requiert généralement des connaissances particulières sur les mécanismes de la FA, difficiles à modéliser sur des machines. Les valeurs des cinq indices RQA correspondant aux zones EACF taguées par le spécialiste sont isolées afin de construire un groupe de référence à cinq dimensions. Un second groupe a été construit à partir des valeurs RQA des cinq indices provenant des zones non taguées des signaux. Ces deux groupes ont été utilisés pour entraîner deux classifieurs dans le but d'obtenir une détection des périodes d'EACF à cinq dimensions couvrant plusieurs des particularités de récurrence de ces signaux. Cette méthode a montré une bonne sensibilité et une bonne spécificité rendant cet outil fiable. Cependant, les limites de la classification entre EACF et nonEACF dépendent de la qualité des tags, des signaux tagués de manière imprécise réduisant la séparation déjà mince entre les périodes d'EACF et non EACF. Les résultats montrent que l'ensemble des cinq indices RQA combiné avec les classifieurs SVM et KNN offre un outil de détection fiable pour l'exploration des signaux. Une attention particulière doit être accordée aux signaux tagués. Des références imprécises peuvent réduire la qualité de la détection, notamment avec des petits groupes de référence, et donc le potentiel de discrimination de l'algorithme. Néanmoins, nous avons pu constater que les résultats s'améliorent avec le nombre de références utilisées (ou se stabilisent à des hautes valeurs), une base de données plus importante pourrait contribuer à l'amélioration des résultats de détection. La nature particulière des signaux EACF utilisés ici les rend plus rares. Lors de la procédure d'ablation, seulement un faible nombre des signaux enregistrés sont conservés. Une plus grande base de données de référence pourrait lisser l'impact des signaux mal tagués tout en augmentant la gamme des types de EACF détectables. Pour pouvoir implémenter cet algorithme de détection correctement, le choix a été fait de ne conserver que des "vrais EACF", c'est à dire seulement des EACF dont l'ablation a conduit à la restauration du rythme sinusal. Conserver uniquement ce type de signaux permet de s'assurer de l'implication du site isolé ou ablaté dans le maintien de la FA. On ne peut cependant pas ici émettre d'hypothèse sur la nature des EACF. S'agissait-il de signaux actifs ou passifs, l'effet de leur ablation est-il dû à la suppression de la source d'arythmie ou seulement à leur isolation électrique ? Ces travaux ont contribué à enrichir l'état de l'art à travers l'article 7 joint à ce chapitre.

### 3.7 Conclusion

Dans ce chapitre, j'ai présenté les travaux de recherche consacrés aux problématiques des troubles du rythme cardiaque. Des approches aussi bien de modélisation que d'analyse et de traitement du signal sont abordées à travers la simulation numérique et l'expérimentation. La fibrillation auriculaire (FA) est étroitement liée aux ondes spirales qui s'y manifestent. Des travaux ont été consacrés aux études de génération et de suppression d'ondes spirales dans le tissu cardiaque, afin de proposer une stratégie de défibrillation de la FA en utilisant la stimulation électrique avec de faibles amplitudes. Les effets d'une stimulation électrique sur les tissus cardiaques ont été étudiés aussi bien expérimentalement que numériquement. Deux cas dans lesquels la génération d'ondes par la stimulation électrique se produit ont été étudiés : (1) dans un tissu homogène légèrement arythmique (2) dans un tissu hétérogène (en présence d'obstacle), en utilisant une seule électrode de stimulation. Dans le premier cas, les résultats montrent la dépendance de génération d'OS en fonction de la puissance de la stimulation. Afin d'éviter des effets négatifs apportés par la taille de l'électrode et l'amplitude de stimulation, la relation entre l'amplitude de stimulation et la taille de l'électrode a été déterminée. Cela nous permet de définir le seuil d'activation des cellules et également le seuil en amplitude des stimulations. En cas de présence d'obstacles, la génération d'OS est aussi confirmée. L'influence de la distance obstacle-électrode sur la

génération d'ondes spirales a été étudiée. Les résultats montrent qu'il existe juste une région étroite dans laquelle la stimulation électrique ne provoque pas d'OS. Les résultats ont montré qu'il n'est pas possible de supprimer les spirales sans en générer de nouvelles, si on ne joue que sur les paramètres de stimulation (l'amplitude, la fréquence et le rapport cyclique). Afin de s'affranchir de cet obstacle, une méthode hybride, en combinant la stimulation électrique avec un réseau d'électrodes et la modification de canaux sodiques, a été proposée. Un modèle expérimental basé sur la culture *in vitro* de cellules cardiaques a été développé. La culture *in vitro* est réalisée à l'aide d'une plateforme expérimentale basée sur les MEA. La dynamique du modèle expérimental a été étudiée. Puis la génération d'ondes spirales par la stimulation électrique à l'aide de ce modèle expérimental a été confirmée. En moyenne, il y a environ  $3 \pm 1$  ondes spirales au sein de la surface d'observation de MEA. Ces ondes peuvent être qualifiées de micro-spirales comparées aux données de la littérature.

Les électrogrammes intracardiaques offrent une meilleure résolution spatiale des activations des oreillettes. Ce type d'électrogramme aide le cardiologue à détecter les sources d'arythmie lors des procédures d'ablation. Avec de l'expérience, le cardiologue est capable d'interpréter l'apparence de ces signaux en termes de schéma d'activation. Certains motifs temporels sont rattachés à des réentrées d'activité, à des ondes spirales ou encore à des turbulences. Parmi ces signaux, les électrogrammes auriculaires complexes fractionnés ont été identifiés comme étant particulièrement impliqués dans le maintien de la FA. Le phénomène de fractionnement est commun aux substrats arythmiques et des études dans ce domaine présentent des hypothèses sur leurs conditions d'apparition. Un substrat hétérogène, dont la conduction (en particulier transversale) est altérée, où des zones de conduction lente sont présentes, est propice au fractionnement des signaux. Les cardiologues détectent visuellement les signaux EACF et choisissent suivant leur expérience d'ablater les zones présumées arythmogènes. Cette méthode est efficace mais entraîne également des ablations inutiles, dommageables à l'intégrité des oreillettes; le temps de la procédure est de plus très long et gagnerait à être réduit. Les résultats présentés dans la littérature sur l'ablation des EACF sont disparates et il n'existe pas encore de consensus sur la classification de ces signaux, ni-même sur leur interprétation. A travers les travaux étayés dans ce chapitre, nous avons pu constater la complexité de la fibrillation auriculaire. Le nombre conséquent des paramètres à son origine complique la compréhension du phénomène. Ainsi, les causes de la fibrillation sont regroupées en catégories, chacune rattachée à des éléments du coeur. Au niveau de la structure, le remodelage structurel est à l'origine de perturbations dans la propagation des ondes de dépolarisation, potentiellement à l'origine de réentrées d'activité. De même, des propriétés d'excitation du tissu sont susceptibles d'évoluer dans le temps pour devenir propices au maintien de la FA. A partir des électrogrammes, les spécialistes peuvent interpréter les phénomènes provoquant l'arythmie. Mais cette méthode de diagnostic n'est pas parfaite, car le fractionnement des potentiels, aujourd'hui considéré comme symptomatique d'un dysfonctionnement dans la propagation cardiaque, peut également être le simple fait de la mesure au cathéter. Sa fiabilité est toute relative, un tri devant être fait dans le choix des indices utilisés pour détecter et caractériser les électrogrammes fractionnés. L'utilisation d'outils de traitement du signal de type non linéaire s'est montré efficace dans notre cas, il semble que cette approche corresponde mieux à la nature multidimensionnelle de ces signaux, à leur complexité intrinsèque. L'algorithme développé pour la détection des zones EACF dans les électrogrammes intracardiaques fonctionne par apprentissage. Or, dans le cadre de nos travaux, la vision transmise à l'algorithme est celle d'un seul cardiologue. Une base de données plus importante, en provenance de praticiens différents avec chacun leur vision des EACF pourrait enrichir le dispositif pour le rendre capable de détecter un plus grand nombre de ces signaux. L'algorithme de détection pourrait faire l'objet d'une implantation matérielle. En effet, l'utilisation d'une technologie du type FPGA permettrait d'exploiter cet outil comme un support au diagnostic du praticien. Une information en temps réel lui serait transmise sur la nature du signal acquis et sur les chances de cardioversion liée à son ablation.

## Bilan des publications relatives à ce thème

Publications	Nombre	liste
Revue internationale	12	R.4, R.7, R.9, R.11, R.13, R.14, R.16, R.18, R.19, R.20, R.22, R.25
Conférences internationales	26	CI.1, CI.2, CI.6, CI.7, CI.8, CI.9 CI.10, CI.12, CI.14, CI.15, CI.16, CI.17 CI.19, CI.21, CI.22, CI.23, CI.24, CI.25, CI.26 CI.27, CI.28, CI.29, CI.34, CI.36, CInv.1, CInv.2



## INVESTIGATION OF MICRO SPIRAL WAVES AT CELLULAR LEVEL USING A MICROELECTRODE ARRAYS TECHNOLOGY

S. JACQUIR<sup>\*,§</sup>, S. BIN CZAK<sup>\*</sup>, B. XU<sup>\*</sup>, G. LAURENT<sup>\*</sup>,  
D. VANDROUX<sup>†</sup>, P. ATHIAS<sup>‡</sup> and J. M. BILBAULT<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Laboratoire LE2I, UMR CNRS 5158,  
Université de Bourgogne, Dijon, France

<sup>†</sup>NVH Medicinal, Dijon, France

<sup>‡</sup>Institut de Recherche Cardiovasculaire,  
CHU Le Bocage, Dijon, France

<sup>§</sup>sjacquir@u-bourgogne.fr

Received February 4, 2010

During cardiac arrhythmia, functional reentries may take the form of spiral waves. The purpose of this study was to induce spiral waves by an electrical stimulation of cultured neonatal rat cardiomyocytes using a microelectrode arrays technology. In basal conditions, cardiac muscle cells in monolayer culture displayed a planar wavefront propagation. External electrical impulse trains induced severe arrhythmia and spiral waves appeared. This *in vitro* generation of spiral wave opens a new way to test the anti-arrhythmic drugs and for strategies at microscopically scale.

*Keywords:* Spiral wave; microelectrode array (MEA) technology; cardiac cells; fibrillation.

### 1. Introduction

Despite abundant research, the mechanisms of cardiac arrhythmias are still poorly understood. Many studies of cardiac arrhythmia focused on the spatiotemporal propagation of the electrical waves throughout the myocardium [Wang *et al.*, 2003; Winfree, 1994; Agladze *et al.*, 1994; Gray *et al.*, 1995; Gray *et al.*, 1997; Everett *et al.*, 2006]. In particular, the formation of spiral waves (SW) has been suspected to be responsible for fibrillation phenomena. Experimental evidence that functional reentrant SW are present in cardiac tissue was given by some previous reports [Allessie *et al.*, 1973; Davidenko *et al.*, 1990; Davidenko *et al.*, 1992; Pertsov *et al.*, 1993]. Recent *in vitro* studies have suggested that maintenance of arrhythmia may depend on the periodic activity of a

small number of rotors or spiral waves [Jalife, 2003; Laurent *et al.*, 2008a; Laurent *et al.*, 2008b]. These SW activate the tissue substrate (atria or ventricles) at high frequencies and result in fibrillation behavior. However, the analysis and understanding of the SW appearance are very difficult for several reasons. The heart is anatomically complex, composed of different tissues and functionally unstable. In particular, it is hard to maintain the heart in a stationary state (anatomical position, stable rhythm) for a long period. The whole heart imaging techniques based on the use of fluorescent dyes for the visualization of the cardiac activation waves are quite invasive, do not permit long duration observation periods and can affect tissue cells and functions. In addition, applied to heart cell cultures, the observation of the

electrical activation spread with voltage-sensitive dyes is suspected to be rather cytotoxic and limited by its poor spatial resolution [Fast & Kleber, 1995; Lim *et al.*, 2006; Koura *et al.*, 2002].

Multielectrodes investigation is an alternative method that is devoid of the dye toxicity, but the drawback of this approach is limited by its rather rough spatial resolution in the case of the whole heart. To overcome these *in vivo* heart studies limitations, primary cultures of cardiac muscle cells have been developed [Athias *et al.*, 2006]. This cellular preparation gives access to repeated, long term recording duration periods and for easy comparison of experimental data with those of analytical and/or computational studies. Monolayer cultures of cardiac myocytes (CM) represent thus a promising experimental model for the study of cardiac electrophysiology and arrhythmogenesis. It can be used to study the elementary phenomenon at the basis of the activation spread within cardiac muscle and at the origin of the lethal rhythm troubles, such as myocardial fibrillation, reentry with a particular interest with reentrant (spiral) waves. Extracellular recordings of electrical activity with substrate-integrated microelectrode arrays (MEA) enable noninvasive and nontoxic long-term monitoring of contractile multicellular cardiac preparations [Pillekamp *et al.*, 2006; Stett *et al.*, 2003; Banach *et al.*, 2003; Hescheler *et al.*, 2004]. Moreover, the MEA technology has a better spatial resolution than the fluorescence mapping procedure and is a less invasive technique than the conventional electrophysiological methods, i.e. intracellular or patch clamp technique.

In our precedent works, we have validated the use of the MEA technology for the study of the impulse propagation pattern in cardiac cell culture for basal conditions [Athias *et al.*, 2007]. The purpose of the present study was to explore the basal mechanisms of cardiac arrhythmogenesis, and the possible occurrence of elementary SW at the cellular scale using neonatal rat cardiomyocytes in monolayer culture on MEA device. Our preliminary results showed that it was possible to generate arrhythmias and SW by submitting the cell monolayer to external electrical impulse trains [Laurent *et al.*, 2008c; Athias *et al.*, 2009; Jacquir *et al.*, 2009a, 2009b], in agreement with previous reports suggesting that rapid pacing may be able to alter cardiac conduction [Kondratyev *et al.*, 2007]. Studying SW at a cellular scale may lead to a better understanding of the way in which these

microscopic rotors may be able to evolve and to stabilize in the myocardial tissue substrate. It also may be useful for the development of innovative approaches in prevention, diagnosis, and treatment of cardiac arrhythmias.

This paper is organized as follows: Section 2 describes the CM culture preparation, the multielectrode array recording procedure and the stimulus generator device. Section 3 presents the experimental results and their analysis by using nonlinear dynamical system techniques such as bifurcation diagram and Poincaré maps [Garfinkel *et al.*, 1997; Beuter *et al.*, 2003]. A discussion and the conclusion completes this paper.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. *Cardiomyocyte culture preparation*

One of the major requirements of the cell culture techniques is that all stages of the preparation and the growth must be done in strictly sterile conditions. Neonatal myocytes were prepared from 1 to 4 days-old Wistar rats by trypsin-based enzymatic dispersion as described previously [Athias & Grynberg, 1987; Grynberg, 1986]. The cell suspension was preplated twice in Ham's *F10* medium supplemented with fetal calf serum (FCS) and penicillin/streptomycin (100 U/ml) in order to increase cardiomyocyte (CM) proportion. Cardiomyocyte-rich

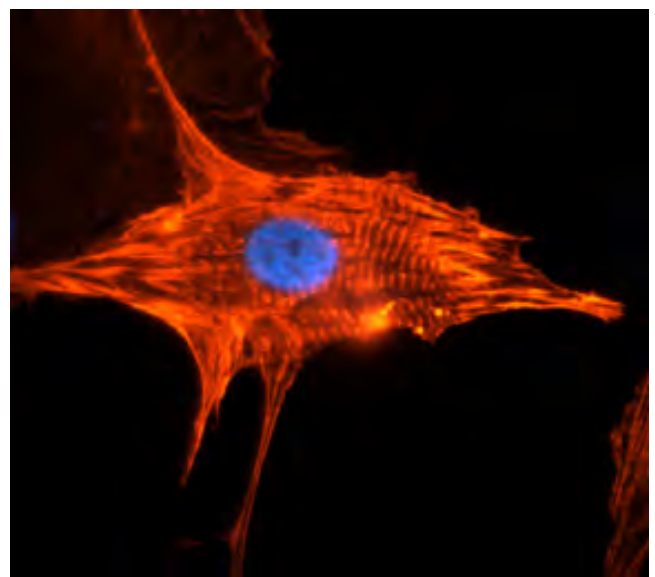


Fig. 1. Cardiomyocyte of new born rat [Athias *et al.*, 2006]. The blue color shows the nucleus and the red color shows the contractile sarcomeric apparatus.



cultures (>90%) were seeded at a final density of  $10^5$  cells per  $\text{cm}^2$  in supplemented Ham's F10 medium. Cultures were incubated in a humidified incubator (95% air, 5%  $\text{CO}_2$  at  $37^\circ\text{C}$ ) and were used after 4–5 days of growth, a step at which confluent and spontaneously beating cell monolayers were obtained. Figure 1 shows a picture of an isolated CM obtained according to this cell culture procedure.

## 2.2. Multielectrode array recordings

CM were grown on multielectrode arrays allowing noninvasive synchronous multifocal field potential (FP) recordings. MEA consists of 60 substrate-integrated microelectrode arrays ( $8 \times 8$  matrix,

$30\ \mu\text{m}$  electrode diameter,  $200\ \mu\text{m}$  inter-electrode distance). Figures 2(a)–2(c) show the MEA supporting a cardiac cell monolayer culture used in our experiments. The MEAs give access to the cellular electrocardiogram (ECG), determined by the transmembrane electrical changes during periodic action potentials in the cardiac muscle cell in contact with each surface microelectrode. MEA allows thus the long term, nontraumatic recording from individual and together with the simultaneous, parallel monitoring of tens of cells in the same MEA dish in an easily controlled environment. This approach permits to evaluate the multifactorial influence — including signal propagation and spatial inhomogeneity — of experimental factors such as drugs and physicochemical stress.

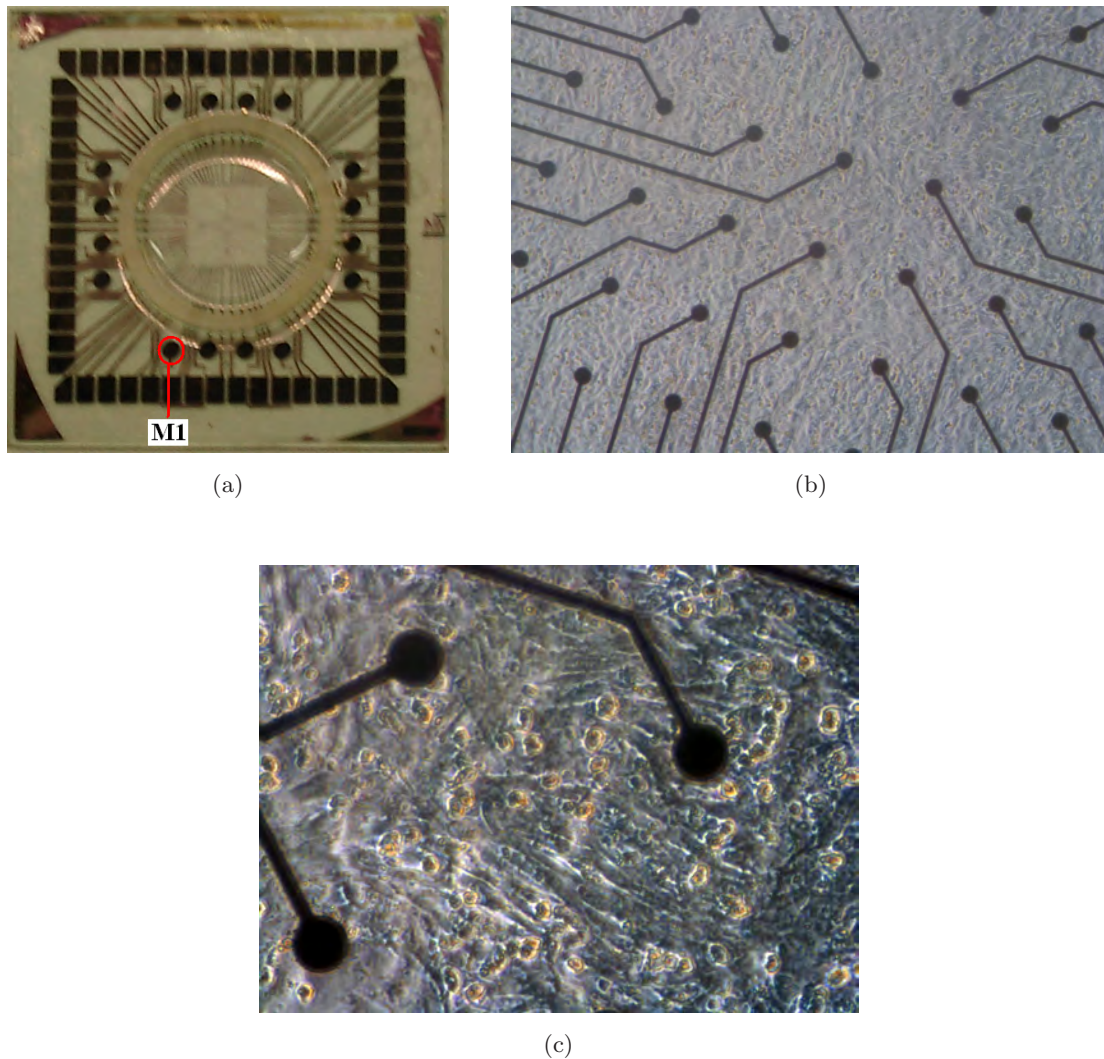


Fig. 2. MEA dish with cardiac cells of newborn rats. (a) A global view of the MEA dish, (b) a microscopic view of the microelectrodes matrix (magn. 10X), (c) a microscopic view of the cardiomyocyte monolayer grown on the microelectrodes matrix (magn. 40X).



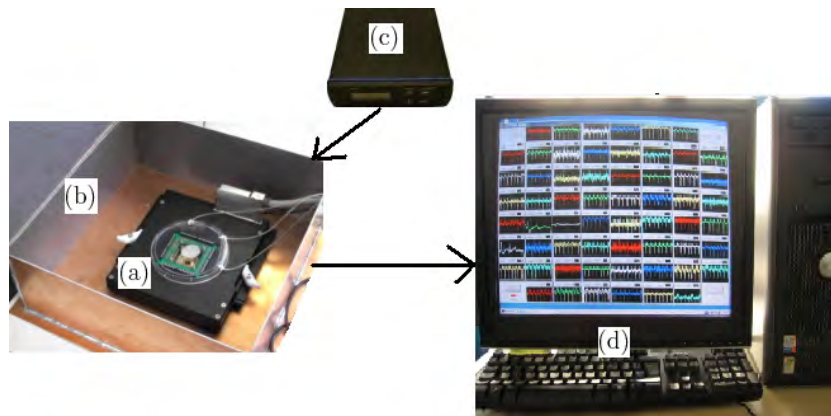


Fig. 3. Setup allowing field potential recordings from cardiac muscle cells in monolayer culture. (a) Amplification device, (b) Faraday enclosure, (c) temperature regulator, (d) acquisition and data processing platform.

The complete experimental setup is shown in Fig. 3. The 60 signals originating from the MEA are acquired with a maximum sampling rate of 50 kHz/channel with a 12-bits resolution. The amplification device containing the MEA [Fig. 3(a)] is placed inside a Faraday enclosure [Fig. 3(b)] to reduce electrical noise and interferences. A separate device [Fig. 3(c)] controls and maintains temperature at 37°C. Data are acquired and analyzed with a customized platform programmed with LABVIEW (National Instruments) and MATLAB (Mathworks) in order to provide two-dimensional

electrophysiological maps derived from these multi-site FP recordings [Fig. 3(d)].

### 3. Results

Each of the 60 microelectrodes embedded in the bottom of MEA dishes allow the long-term recordings of the extracellular electrical activity, that is, field potentials (FP), which reflect the external electrical signal resulting from CM membrane potential changes during the course of each action potential. Recorded data are classified either as normal or

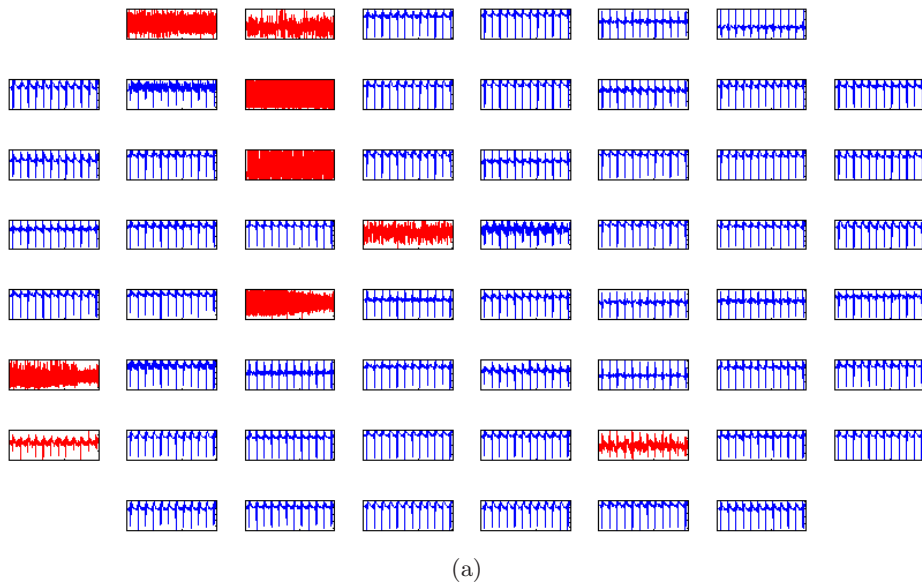


Fig. 4. (a) Field potential time series in basal conditions (correct signal in blue, rejected signals in red). (b) Example of the field potential series corresponding to one microelectrode. The FP period or frequency is computed between two successive spikes. The appearance of the successive FP spike versus time gives the local activation time (LAT). Abscissa: Time (s). Ordinate: Amplitude (V) of the FP.

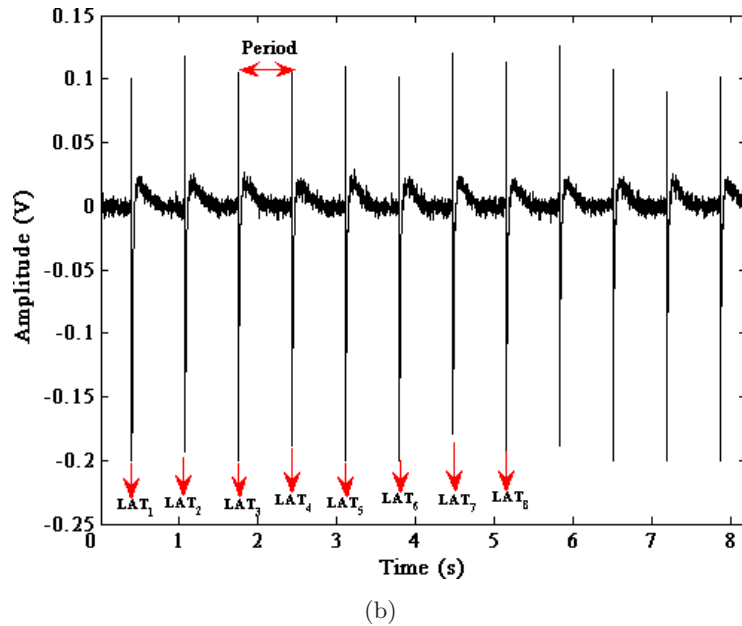


Fig. 4. (Continued)

as abnormal signals using the continuous wavelet transform tools [Jacquir *et al.*, 2009c]. Figure 4(a) displays an example of data resulting from this selection routine.

### 3.1. Propagation of field potential in basal conditions

At first, field potential signals are recorded on basal conditions, which means that cells are not stressed and are in nutritive bath. In this case, the analysis of the spontaneous FP spikes [Fig. 4(b)] indicates that the mean frequency in the case of data presented in Fig. 4(a) corresponds to about 90 beats per minute. In addition, a moderate variability of the FP frequency between electrodes and between each period is observed, which may be due to a remodeling phenomenon of gap junctions [Rohr, 2004], spontaneous fluctuations of the ionic channel function, or random changes in the propagation path. This last hypothesis appears consistent with previous propagation data from intracellular recordings of the action potentials [Athias *et al.*, 2007]. Observing the distribution of the mean period of the FP (Fig. 5), one can conclude that the MEA system is relatively stable and robust.

The local activation time (LAT) corresponds to the FP spike appearance on each electrode on a temporal scale [see an example of FP time series in Fig. 4(b)]. Thus, the LAT is determined for

each FP spike for each electrode. Then a ranking is established by ordering FP spike appearance on the 60 electrodes between each period, which leads to an activation map and enables to display the propagation path followed by the FP spikes during each period. The consecutive period to period activation maps corresponding to the signals shown in Fig. 4(a) are reported in Fig. 6. The number inserted in each colored panel corresponds to the rank of the FP spike activation [refer to Fig. 6(a)].

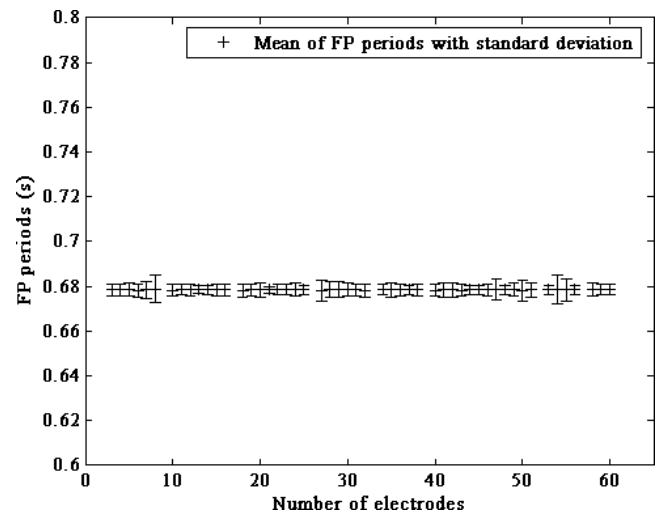


Fig. 5. Distribution of the mean periods of the field potentials (FP) train corresponding to data presented in Fig. 4(a) with the standard deviation. The inaccurate signals are excluded of the calculus.

From the global view of these activation maps, it can be concluded that the FP spikes propagate following a quasi-straight path, materialized by the white arrows in Figs. 6(a)–6(h). However, the examination of the individual rank of order of FP spike activation reveals that the FP spike propagation pathway fluctuates at each period. This might mean that FP cell-to-cell propagation is not

trivial, despite the fact that the overall propagation throughout the multicellular sheet is planar. These field potential mappings confirm thus that the cultured cardiomyocytes display highly synchronous electrical activity and that the FP-derived parameters remain stable and homogeneous, as already described for conventional endocellular recordings [Tissier *et al.*, 2002].

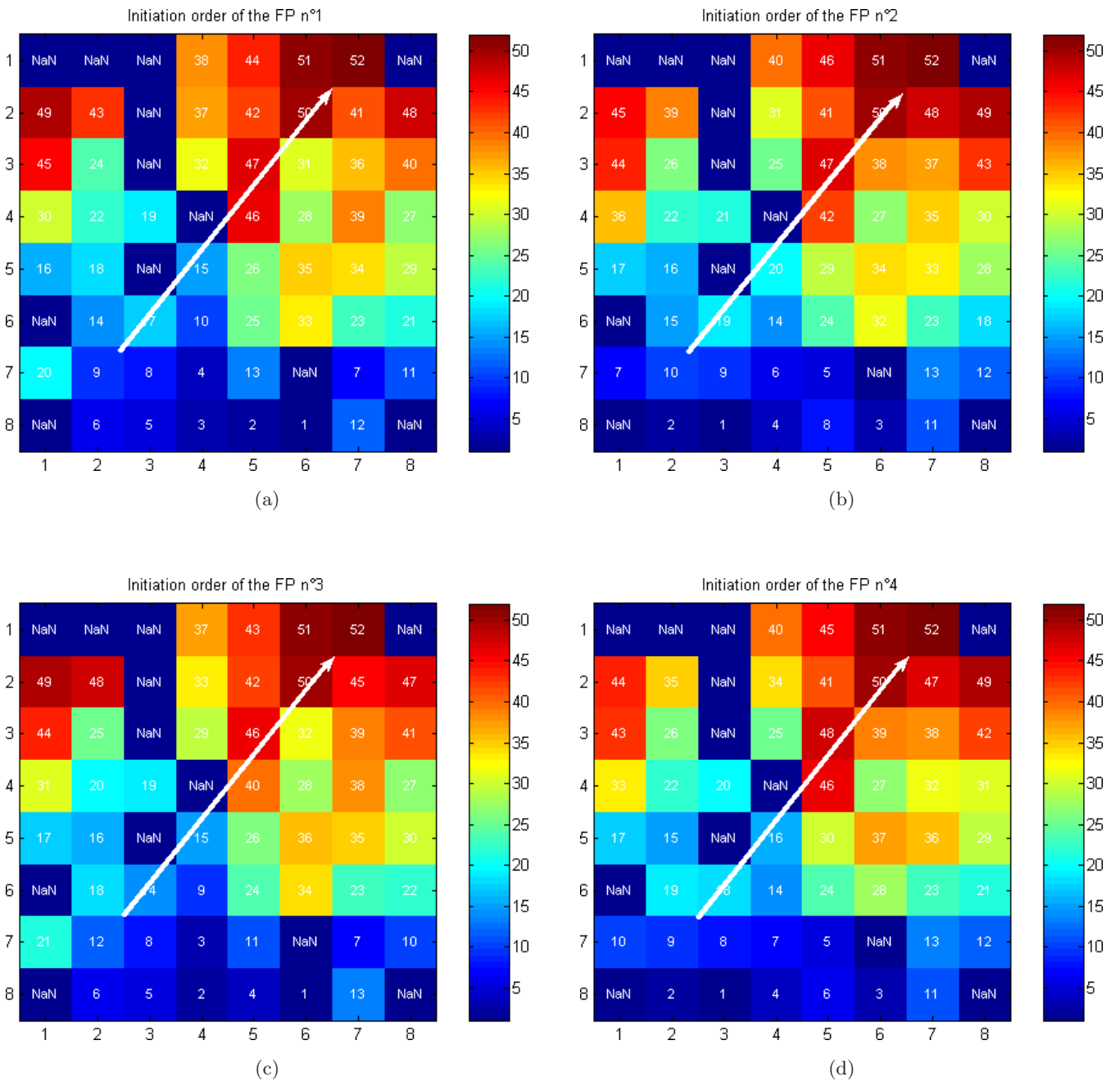


Fig. 6. Local activation maps of the field potentials. The white arrow indicates the direction of FP propagation. Panel (a) corresponds to the appearance of the first FP, while panel (h) corresponds to the appearance of the eighth FP. *NaN* indicates the rejected inaccurate signals.

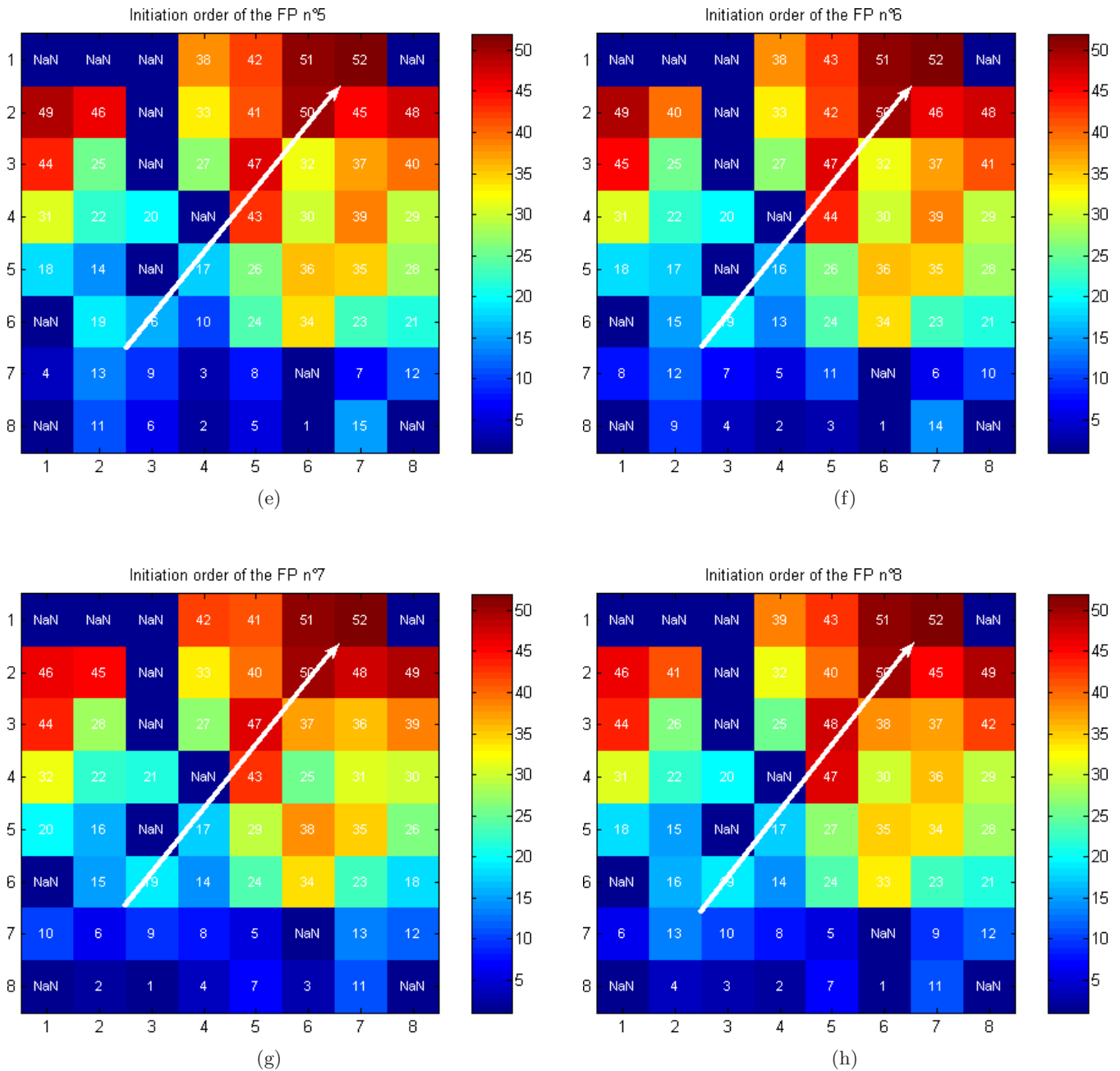


Fig. 6. (Continued)

### 3.2. Field potential analysis in arrhythmia after electrical stimulation

The electrical stimulation of cultured cell stimulation requires electrical pulses with very low amplitude and a high signal to noise ratio. The stimulus generator delivers high quality pulse amplitude ranging between  $10\ \mu\text{V}$  and  $1\ \text{mV}$ , with accurately adjustable frequency and duty cycle. In this case, cardiomyocytes are electrically stressed by external

electrical shocks consisting of stimulation impulse trains (burst of  $200\ \mu\text{V}$  at  $100\ \text{Hz}$  during  $5\ \text{min}$ ) which are applied at one microelectrode  $M_1$  located at the edge of the MEA [see Fig. 2(a)]. The stimulation frequency is chosen intentionally higher than the FP spike frequency in order to disrupt the CM activity. This stimulation protocol causes alterations in CM electrical activity, that is depicted by the recording of irregular and disordered FP. The evolution of the FP period versus time is given in Fig. 7 expressing a bifurcation scenario. At first,

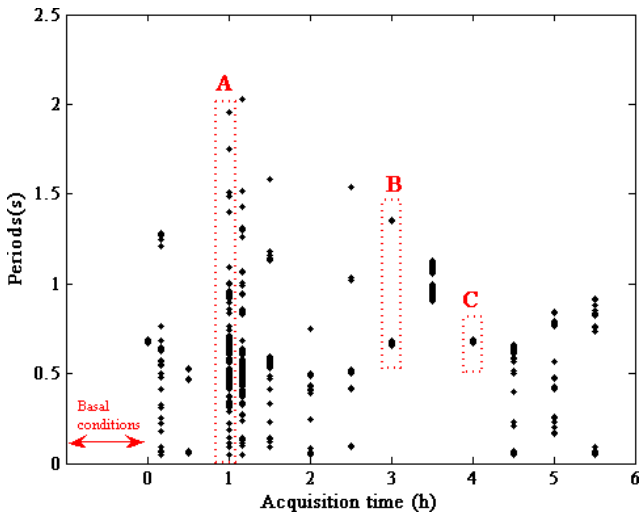


Fig. 7. Bifurcation diagram of the field potential periods  $P$  for the time series given by the 60 microelectrodes. The microelectrode  $M_1$  [see Fig. 2(a)] is used to stimulate electrically the cells in culture during 5 min with a burst of  $200 \mu\text{V}$  of amplitude and 100 Hz of frequency. The cells behavior during time exhibits special features: (A) (at  $t = 1$  hour after stimulation) corresponds to a chaotic state, (B) (at 3 h after stimulation) corresponds to a period doubling phase, (C) (at  $t = 4$  h after stimulation) corresponds to a regular and stable rhythm.

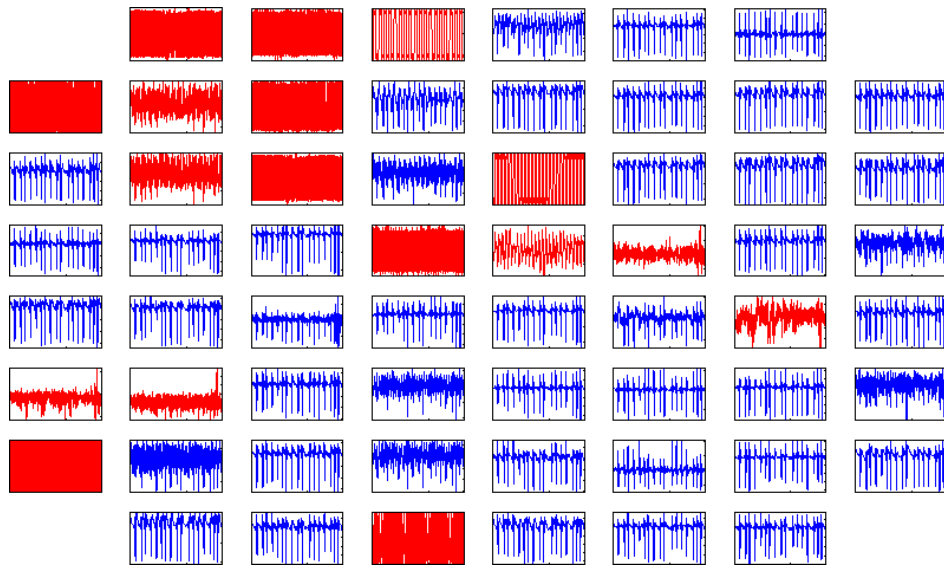
the cells display a regular rhythm corresponding to basal conditions with a FP spikes period  $T = 0.667$  s (cf Sec. 3.1). The stimulation is then applied at the microelectrode  $M_1$  at  $t = 0$  and during 5 min.

The cells become unstable and express a chaotic state one hour after stimulation, as illustrated by event (A) in Fig. 7. Thereafter, a period doubling phenomenon is observed [event (B) for  $t = 3$  h in Fig. 7], then a transitory reversal to a stable state takes place [event (C) at  $t = 4$  h in Fig. 7], and finally a reappraisal of an unstable and disordered state can be observed.

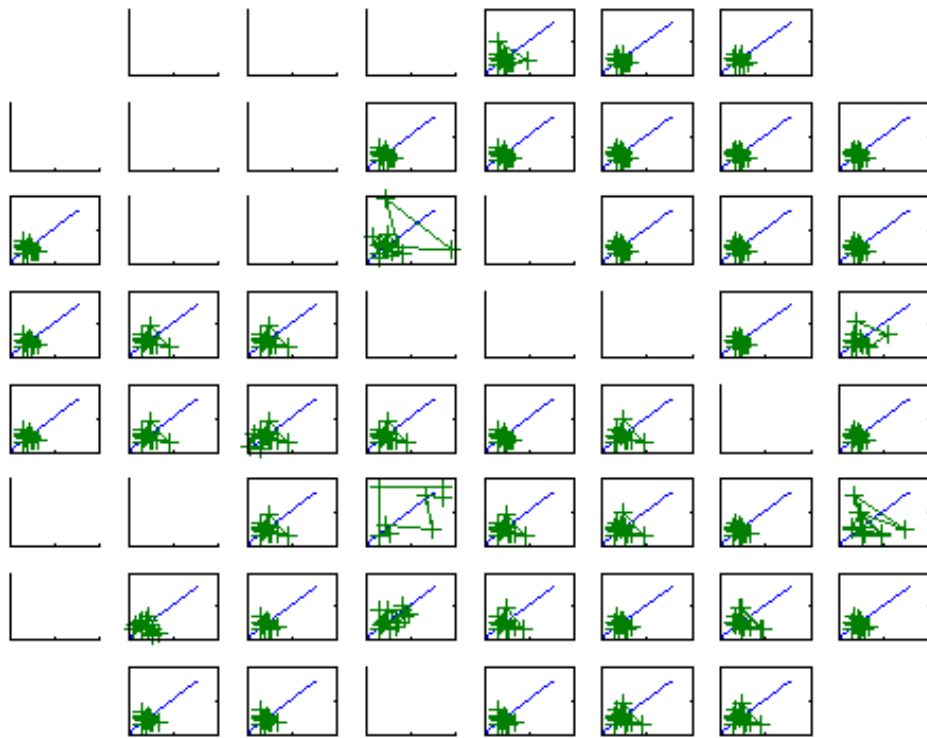
It is well known that any system which makes a transition from order to disorder through the period-doubling phase, whatever the exact functional nature of these systems, displays common properties. These properties found in dynamic systems can be investigated using a Poincaré map tool. In contrast to random behavior, deterministic behavior means that the present state of a system is determined by its previous states. A simple test for such a relationship is a Poincaré plot, in which each successive value of a system variable is plotted against its previous value. For a purely random system, the distribution of points on a Poincaré plot is formless, whereas for a system with significant nonrandom elements, the points often form a distinct structure. Therefore, we constructed Poincaré plots of interactivation intervals (FP period  $P_{n+1}$  versus  $P_n$ ). Before stimulation, for basal conditions [data of Fig. 4(a)], only stable fixed points are found in the Poincaré map for each individual electrode, the number  $n$  of periods being the same for all



Fig. 8. Poincaré map of the FP periods ( $P_{n+1} = f(P_n)$ ) in basal conditions [data presented in Fig. 4(a)].



(a)

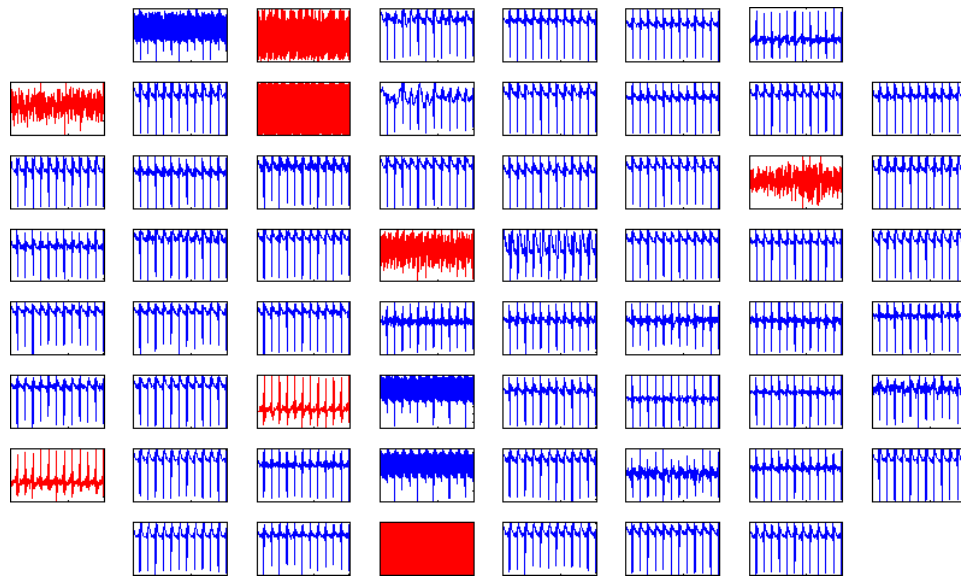


(b)

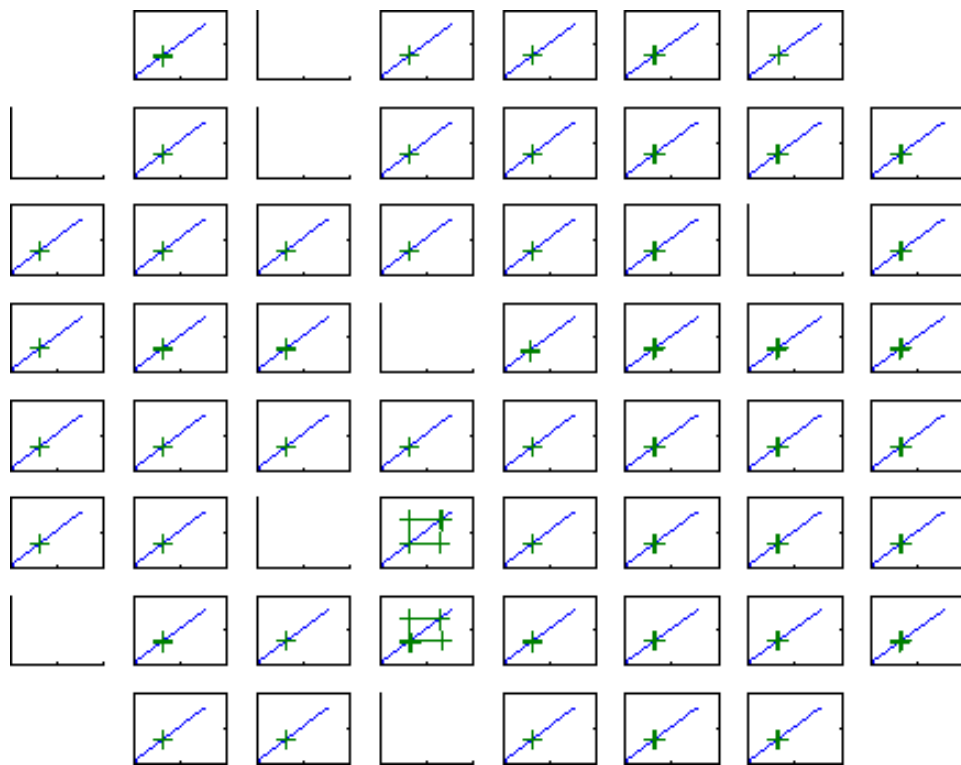
Fig. 9. Example of field potentials in a chaotic phase [event (A) in the bifurcation diagram (Fig. 7)]. Panel (a) shows field potential time series (correct signal in blue, rejected signals in red). Abscissa: Time (s). Ordinate: Amplitude (V) of the FP. Panel (b) shows a Poincaré map of the FP periods ( $P_{n+1} = f(P_n)$ ).

electrodes. Data points (cross symbol in Fig. 8) can be considered as stable attractors and describe a periodic cycle in the Poincaré section. In this case, the FP frequency is regular and stable in the considered period of time.

During atrial, ventricular tachycardia (or bradycardia), interaction intervals (FP periods) are nearly constant, but during fibrillation they become highly irregular, as shown in Fig. 7. Analyzing the time series of the FP at event (A),



(a)



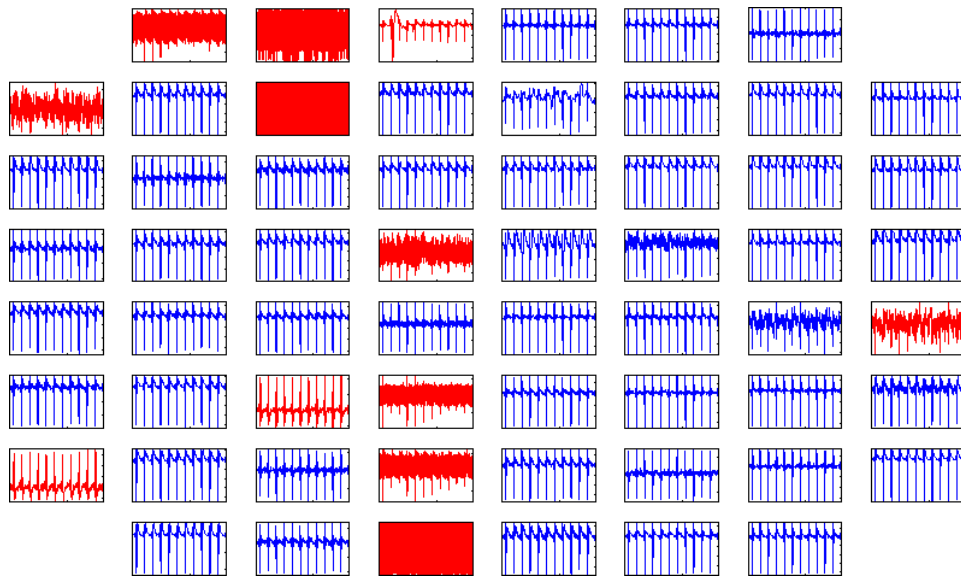
(b)

Fig. 10. Example of field potentials in a period doubling phase [event (B) in the bifurcation diagram (Fig. 7)]. Panel (a) shows field potential time series (correct signal in blue, rejected signals in red). Abscissa: Time (s). Ordinate: Amplitude (V) of the FP. Panel (b) shows a Poincaré map of the FP periods ( $P_{n+1} = f(P_n)$ ).

that is one hour after the stimulation, the arrhythmic periods indicate that the rate is irregular as compared to basal conditions (at  $t = 0$  in Fig. 7). In this electrical shock-induced chaotic state

[Fig. 9(a)], the number  $n$  of periods is different from one electrode to another and the number of attractors is different for each electrode. Attractors are not stable and move around the bisector





(a)



(b)

Fig. 11. Example of field potentials in a stable rhythm phase [event (C) in the bifurcation diagram (Fig. 7)]. Panel (a) shows field potential time series (correct signal in blue, rejected signals in red). Abscissa: Time (s). Ordinate: Amplitude (V) of the FP. Panel (b) shows a Poincaré map of the FP periods ( $P_{n+1} = f(P_n)$ ).

[Fig. 9(b)]. For the following events, the attractors move between two positions along the bisector which correspond to the period doubling phase [see Figs. 10(b) for event (B) in Fig. 7]. Note that

this period doubling is a localized phenomenon in the CM culture. Four hours after stimulation, the CM spontaneous rhythm became normal again and stable [see event (C) in the bifurcation diagram

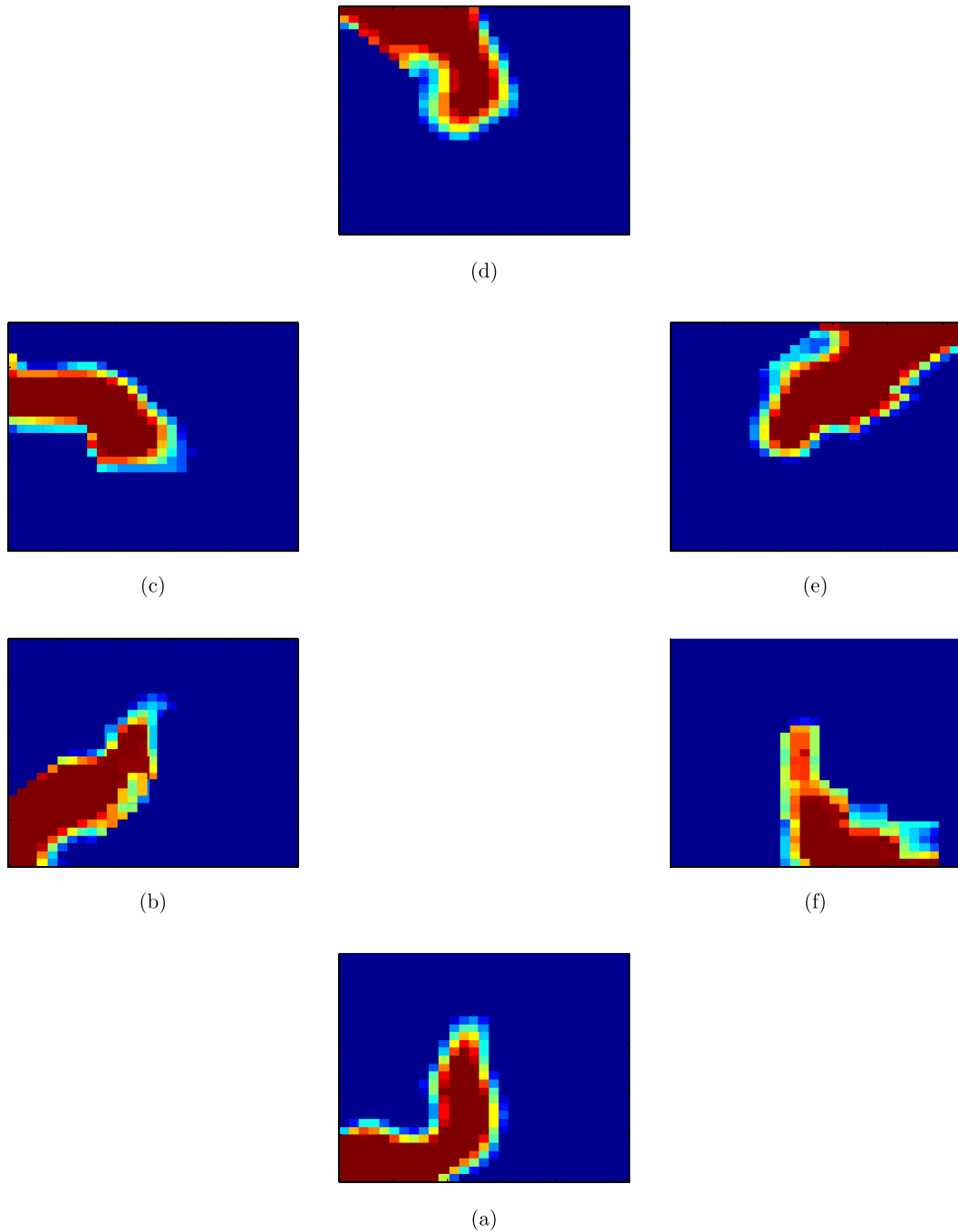


Fig. 12. Visualization of a relatively stable counter-rotating spiral wave during a sustained induced arrhythmia episode induced by external electrical stimulation [the letters ((a)  $\rightarrow$  (b)  $\rightarrow$  (c)  $\rightarrow$  (d)  $\rightarrow$  (e)  $\rightarrow$  (f)) indicate the clockwise rotation]. Experimental data were smoothed using a cubic spline interpolation. The first image [item (a) corresponding to time 0.482 s] shows the initiation and the last image [item (f) corresponding to time 0.676 s] illustrates the termination of the SW. The red color indicates the depolarization of cells and the blue color indicates the refractory period. The size of each panel corresponds to the recording area surface ( $2.5 \text{ mm}^2$ ).

(Fig. 7), the time series and the Poincaré map corresponding to this event are depicted in Fig. 11]. However, CM did not stay in this state since they bifurcate afterwards again to a chaotic state (see  $t = 4.5 \text{ h}$ ,  $t = 5 \text{ h}, \dots$  in Fig. 7). These changes

might mean that the cells are in a state of a sustained arrhythmia, but transitory switches between the basal rhythm and unstable rhythms may occur.

Our results are in accordance with [Garfinkel *et al.*, 1997], where the authors suggested that the

fibrillation is a form of spatiotemporal chaos arising via a quasiperiodic transition. Our results suggest that this mechanism is present at a microscopic scale. The idea that multifrequency quasiperiodicity is inherently unstable and will degenerate into chaos was first suggested by Ruelle and Takens [1971]. The quasiperiodic scenario explains the origin of the ring-like structures seen in the Poincaré plots. The qualitative description of the functional behavior of our experimental model depicted by the Poincaré maps is confirmed using the activation maps during a period of regular rhythm and during an arrhythmic state. Activation mapping during regular rhythm reveals a planar propagation wavefront (see Fig. 6). In contrast, the activation maps reveal the occurrence of relatively stable counter-rotating micro spiral waves during a sustained induced arrhythmia episode induced by external electrical stimulation. For the visualization, a real time movie is realized and some snapshots corresponding to the evolution of one of the displayed SW at different moments are given in Fig. 12. This is an example of SW obtained from the data depicted in Fig. 9. In this case, an average of  $3 \pm 1$  SW is observed within the surface explored by the microelectrodes array, that is  $2.5 \text{ mm}^2$ ; due to their smallness, they are rather micro SW, and they could be a sign of a chaotic state of the system. These rotation waves appear to be random and could be submitted to period-to-period fluctuations. They are able to translocate, since they can move within or away from the recording area. They have a mean radius of  $400 \pm 100 \mu\text{m}$  and a mean angular velocity of  $300 \pm 50$  rotations per minute. Unstable reentrant and colliding wavefronts are also observed during an arrhythmic episode.

#### 4. Discussion and Conclusion

Concerning the origin of the myocardial fibrillation phenomena, and in opposition to the multiple wavelets theory [Moe *et al.*, 1964], the SW model implies the existence of localized and stable high frequency areas. Primary cultures of cardiac cells on MEA constitute an emerging experimental model for studying cardiac electrophysiology and arrhythmia at the cellular scale and in highly controllable conditions. In addition, this model system permits to develop electrical shock-induced simulation of cardiac arrhythmia and the experimental data collected with this model may be compared with those of analytical and/or computational studies.

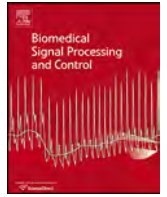
Extracellular recordings of electrical activity with substrate-integrated MEA enable indeed true non-cytotoxic and noninvasive long-duration monitoring of spontaneously contracting sheets of cultured cardiac muscle cells. This method features a better spatial and time resolution than the optical mapping techniques and is much less hurtful than the conventional endocellular electrophysiological technique. The present data from *in vitro* MEA exploration confirm that monolayer cultures of cardiac muscle cells beat at very stable and regular rate and that this spontaneous electromechanical activity propagates along linear pathways throughout the cellular sheet. Laterally-imposed low-voltage electrical impulse trains cause highly disordered electrical activity and severe irregularities of the endogenous rhythm and of the propagation process, mimicking myocardial fibrillation. During these experimentally-induced arrhythmic episodes, the unprecedented observation of micro SW has been realized. They can be accurately quantified in terms of size, rotational speed, duration and displacement. These data could be related, for mechanistic and understanding purpose, to the other FP (cellular ECG) parameters, i.e. duration, rising and falling deflection speed, deflection polarity and local propagation speed. This novel *in vitro* model of experimentally-induced sustained arrhythmias, mimicking fibrillation patterns, may be helpful in the comprehension of cardiac arrhythmogenesis in clinical situations and may be useful to provide an experimental basis of new treatments and prevention strategies. Therefore, although the limitations of the model should be taken into account, related to its simplified 2D geometry and the absence of neural and hormonal influences, the MEA technique applied to monolayer cultures cardiac muscle cells is a new, promising and controlled experimental model that will be helpful for further study on the cellular fundamental aspects of cardiac fibrillation and defibrillation, specially for the investigation of the nonlinear inherent mechanisms in the fibrillation phenomena. A next interesting study would be to perform a mathematical modeling of the cardiac cell activities using experimental data from the MEA.

#### References

- Agladze, K. I., Keener, J. P., Müller, S. C. & Panfilov, A. V. [1994] "Rotating spiral waves created by geometry," *Science* **264**, 1746–1748.

- Allessie, M. A., Bonke, F. I. M. & Schopman, F. J. G. [1973] "Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia," *Circul. Res.* **33**, 54–62.
- Athias, P. & Grynberg, A. [1987] "Electrophysiological studies on heart cells in culture," *The Heart Cells in Culture*, ed. Pinson, A., pp. 125–158.
- Athias, P., Vandroux, D., Tissier, C. & Rochette, L. [2006] "Development of cardiac physiopathological models from cultured cardiomyocytes," *Ann. Cardiol. Angeiol.* **55**, 90–99.
- Athias, P., Jacquir, S., Tissier, C., Vandroux, D., Binczak, S., Bilbault, J. M. & Rossé, M. [2007] "Excitation spread in cardiac myocyte cultures using paired microelectrode and microelectrode array recordings," *J. Molec. Cellul. Cardiol.* **42**, S3.
- Athias, P., Jacquir, S., Laurent, G., Vandroux, D., Binczak, S. & Bilbault, J. M. [2009] "*In vitro* simulation of spiral waves in cardiomyocyte networks using multi-electrode array technology," *European J. Heart Failure Suppl.* **8**, 963.
- Banach, K., Halbach, M. D., Hu, P., Hescheler, J. & Egert, U. [2003] "Development of electrical activity in cardiac myocyte aggregates derived from mouse embryonic stem cells," *Amer. J. Physiol. Heart Circul. Physiol.* **284**, H2114–H2123.
- Beuter, A., Glass, L., Mackey, M. C. & Titcombe, M. S. [2003] "Nonlinear dynamics in physiology and medicine," *Mathematical Biology* (Springer).
- Davidenko, J. M., Kent, P. F., Chialvo, D. R., Michaels, D. C. & Jalife, J. [1990] "Sustained vortex-like waves in normal isolated ventricular muscle," *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **87**, 8785–8789.
- Davidenko, J. M., Pertsov, A. M., Salomonsz, R., Baxter, W. & Jalife, J. [1992] "Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle," *Nature* **335**, 349–351.
- Everett, T. H., Wilson, E. E., Verheule, S., Guerra, J. M., Foreman, S. & Olgin, J. E. [2006] "Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: A comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling," *Amer. J. Physiol. Heart Circul. Physiol.* **291**, 2911–2923.
- Fast, V. G. & Kleber, A. G. [1995] "Cardiac tissue geometry as a determinant of unidirectional conduction block: Assessment of microscopic excitation spread by optical mapping in patterned cell cultures and in a computer model," *Cardiovascular Res.* **29**, 697–707.
- Garfinkel, A., Chen, P. S., Walter, D. O., Karagueusian, H. S., Kogan, B., Ewans, S. J., Karpoukhin, M., Hwang, C., Uchida, T., Gotoh, M., Nwasokwa, O., Sager, P. & Weiss, J. N. [1997] "Quasiperiodicity and chaos in cardiac fibrillation," *J. Clin. Invest.* **99**, 305–314.
- Gray, R. A., Jalife, J., Panfilov, A. V., Baxter, W. T., Cabo, C., Davidenko, J. M. & Pertsov, A. M. [1995] "Mechanisms of cardiac fibrillation," *Science* **270**, 1222–1223.
- Gray, R. A., Pertsov, A. M. & Jalife, J. [1997] "Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation," *Nature* **392**, 75–78.
- Grynberg, A. [1986] "Primary rat cardiac cell culture: Diet of the mother rats as a determinant parameter of cardiomyoblast production from neonates," *Biol. Cell* **57**, 89–92.
- Hescheler, J., Halbach, M., Egert, U., Lu, Z. J., Bohlen, H., Fleischmann, B. K. & Reppel, M. [2004] "Determination of electrical properties of ES cell-derived cardiomyocytes using MEAs," *J. Electrocardiol.* **37**, 110–116.
- Jacquir, S., Tissier, C., Vandroux, D., Binczak, S., Bilbault, J. M., Rossé, M. & Athias, P. [2008] "Paired microelectrodes and microelectrode array analysis of cardiac impulse propagation in cardiomyocyte cultures," *Fund. Clin. Pharmacol.* **22**, 51–52.
- Jacquir, S., Laurent, G., Vandroux, D., Binczak, S., Bilbault, J. M. & Athias, P. [2009a] "*In vitro* simulation of spiral waves in cardiomyocyte networks using multi-electrode array technology," *Arch. Cardiovascul. Dis.* **102**, S63.
- Jacquir, S., Laurent, G., Vandroux, D., Binczak, S., Bilbault, J. M. & Athias, P. [2009b] "*In vitro* simulation of spiral waves in cardiomyocyte networks using multi-electrode array technology," *Fund. Clin. Pharmacol.* **23**, 68.
- Jacquir, S., Xu, B., Bakir, T., Bilbault, J. M. & Binczak, S. [2009c] "Analysis of cardiac cells field potentials using wavelet transform," *36th Int. Conf. IEEE Computers in Cardiology, IEEE Proc.* **36**, 401–404.
- Jalife, J. [2003] "Rotors and spiral waves in atrial fibrillation," *J. Cardiovascul. Electrophysiol.* **14**, 776–780.
- Kondratyev, A. A., Ponard, J. G. C., Munteanu, A., Rohr, S. & Kucera, J. P. [2007] "Dynamic changes of cardiac conduction during rapid pacing," *Amer. J. Physiol. Heart Circul. Physiol.* **292**, H1796–H1811.
- Koura, T., Hara, M., Takeuchi, S., Ota, K., Okada, Y., Miyoshi, S., Watanabe, A., Shiraiwa, K., Mitamura, H., Kodama, I. & Ogawa, S. [2002] "Longitudinal to transverse with increasing age optical mapping: Preferential direction of conduction block changes from anisotropic conduction properties in canine atria analyzed by high-resolution," *Circulation* **105**, 2092–2098.
- Laurent, G., Moe, G. W., Hu, X., Pui-Sze So, P., Ramadeen, A., Howard, L.-P., Dumanovskaia, L., Konig, A., Trogadis, J., Courtman, D., Strauss, B. H. & Dorian, P. [2008a] "Simultaneous right atrioventricular pacing: A novel model to study atrial remodeling and fibrillation in the setting of heart failure," *J. Card. Failure* **14**, 254–262.

- Laurent, G., Moe, G., Hu, X., Howard, L.-P., Connelly, K. A., So, P. P., Ramadeen, A., Doumanovskaia, L., Konig, A., Trogadis, J., Courtman, D., Strauss, B. & Dorian, P. [2008b] "Experimental studies of atrial fibrillation: A comparison of two pacing models," *Amer. J. Physiol. Heart Circul. Physiol.* **294**, H1206–H1215.
- Laurent, G., Jacquir, S., Binczak, S., Vandroux, D., Bouchot, O., Wolf, J. E., Athias, P. & Bilbault, J. M. [2008c] "Establishing a novel *in vitro* model for the study of spiral waves during arrhythmia," *European Heart J.* **29**, 166.
- Lim, Z. Y., Maskara, B., Aguel, F., Emokpae, R. & Tung, L. [2006] "Spiral wave attachment to millimeter-sized obstacles," *Circulation* **114**, 2113–2121.
- Moe, G. K., Rheinboldt, W. C. & Bildskov, J. A. [1964] "A computer model of AF," *Amer. Heart J.* **67**, 200–220.
- Panfilov, A. V. & Pertsov, A. M. [2001] "Ventricular fibrillation: Evolution of the multiple wavelet hypothesis," *Philos. Trans. Roy. Soc. A* **359**, 1315–1325.
- Pertsov, A. M., Davidenko, J. M., Salomonsz, R., Baxter, W. & Jalife, J. [1993] "Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle," *Circul. Res.* **72**, 631–650.
- Pillekamp, F., Reppel, M., Brockmeier, K. & Hescheler, J. [2006] "Impulse propagation in late-stage embryonic and neonatal murine ventricular slices," *J. Electrocardiol.* **39**, 425, e421–424.
- Rohr, S. [2004] "Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential," *Cardiovasc. Res.* **62**, 309–322.
- Ruelle, D. & Takens, F. [1971] "On the nature of turbulence," *Commun. Math. Phys.* **20**, 167–192.
- Stett, A., Egert, U., Guenther, E., Hofmann, F., Meyer, T., Nisch, W. & Haemmerle, H. [2003] "Biological application of microelectrode arrays in drug discovery and basic research," *Anal. Bioanalyt. Chem.* **377**, 486–495.
- Tissier, C., Bes, S., Vandroux, D., Fantini, E., Rochette, L. & Athias, P. [2002] "Specific electromechanical responses of cardiomyocytes to individual and combined components of ischemia," *Canadian J. Physiol. Pharmacol.* **80**, 1145–1157.
- Wang, T. J., Larson, M. G., Levy, D., Vasani, R. S., Leip, E. P., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Murabito, J. M., Kannel, W. B. & Benjamin, E. J. [2003] "Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham Heart Study," *Circulation* **107**, 2920–2925.
- Winfree, A. T. [1994] "Electrical turbulence in 3-dimensional heart muscle," *Science* **266**, 1003–1006.



# Analysis of an experimental model of in vitro cardiac tissue using phase space reconstruction



Binbin Xu<sup>a,b</sup>, Sabir Jacquir<sup>c,\*</sup>, Gabriel Laurent<sup>c</sup>, Jean-Marie Bilbault<sup>c</sup>, Stéphane Binczak<sup>c</sup>

<sup>a</sup> INRIA Bordeaux Sud-Ouest, Campus Bordeaux 1, 33405 Talence, France

<sup>b</sup> LIRYC, L'Institut de Rythmologie et modélisation Cardiaque, Bordeaux, France

<sup>c</sup> LE2I CNRS UMR 6306, Université de Bourgogne, Dijon, France

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 20 March 2014

Received in revised form 16 May 2014

Accepted 5 June 2014

Available online 28 June 2014

### Keywords:

Phase space reconstruction

Experimental cardiac model

Strange attractors

Time lag

Embedding dimension

MEA

## ABSTRACT

The in vitro cultures of cardiac cells represent valuable models to study the mechanism of the arrhythmias at the cellular level. But the dynamics of these experimental models cannot be characterized precisely, as they include a lot of parameters that depend on experimental conditions. This paper is devoted to the investigation of the dynamics of an in vitro model using a phase space reconstruction. Our model, based on the heart cells of new born rats, generates electrical field potentials acquired using a micro-electrode technology, which are analyzed in normal and under external stimulation conditions. Phase space reconstructions of electrical field potential signals in normal and arrhythmic cases are performed after characterizing the nonlinearity of the model, computing the embedding dimension and the time lag. A non-parametric statistical test (Kruskal–Wallis test) shows that the time lag  $\tau$  could be used as an indicator to detect arrhythmia, while the embedding dimension is not significantly different between the normal and the arrhythmia cases. The phase space reconstructions highlight attractors, whose dimension reveals that they are strange, depicting a deterministic dynamics of chaotic nature in our in vitro model.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

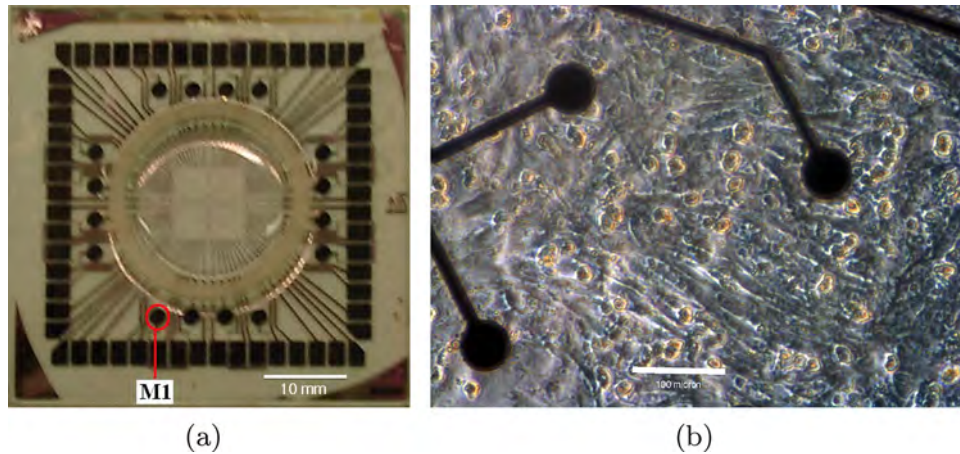
World Health Organization expects that the annual deaths due to cardiovascular diseases will increase from 17 million in 2008 to 25 million in 2030 in the world [1]. Among them, cardiac arrhythmias are known to be responsible for many cardiovascular deaths, while atrial fibrillation plays specifically a major role in arrhythmic disorders. Although there exists a rich body of literature studying cardiovascular diseases, a limiting factor is the poor availability of experimental models to reproduce arrhythmias, which could help to understand the triggering mechanisms at the cellular level. In order to overcome the limitations of in vivo heart studies (availability, heart beating, etc.), cultures from cardiac muscular cells were developed [2]. This kind of in vitro cardiac cultures keeps the general properties of the heart (electrophysiological, mechanical, etc.) and represents thus a promising experimental model for the studies of cardiac electrophysiology and arrhythmia. For example, it can be used to study the mechanism of action potential propagation phenomena in cardiac tissue and leads to study how and why

disorders of the lethal rhythm take place, as the cardiac fibrillation, the reentry, etc. Moreover, the extracellular recording of electric activity of such cultures with the MEA (multi-electrodes array or micro-electrodes array) makes possible to monitor the contractile cardiac preparations for a longer time. In addition, applied to the cardiac cultures, the MEA technology has a better spatial resolution than the mapping procedure by fluorescence and is less invasive than the conventional electrophysiology methods (intracellular recording or by patch-clamp) [3–6]. In our previous works, we validated [7–9] the use of MEA technology to study the electrical impulse propagation (extracellular field potential, EFP) in cardiomyocytes culture under normal conditions. Specifically, our preliminary results showed that it is possible to generate arrhythmias (spiral waves SW) in culture by electrical stimulations [10,11], in agreement with results in [12] observing that rapid stimulations could alter cardiac conduction and thus induce arrhythmia. However, one question rises to be answered: Is the experimental model stable under electrical stimulations? Our objective is therefore to study the dynamics of the experimental model by characterizing acquired signals from cardiac cell cultures in normal conditions and in case of cardiac arrhythmia. In addition, a qualitative assessment of the robustness of the model to noise and to measurement error is provided. The physiological signals, generally acquired as

\* Corresponding author. Tel.: +33 380395886.

E-mail address: [sjacquir@u-bourgogne.fr](mailto:sjacquir@u-bourgogne.fr) (S. Jacquir).





**Fig. 1.** MEA with cardiac cellular culture of newborn rats. (a) MEA in vitro, stimulation electrode located at M1; (b) single-layer cardiomyocytes culture on the MEA, with 40 $\times$  zoom.

time series, have significant nonlinear characteristics that conventional analysis methods (dominant frequency (DF) [13], amplitude analysis [14], wavelet transform (WT) [15]) often fail to identify. In fact, the behavior of biological systems depends on many parameters variations and becomes almost unpredictable. Methods from chaos theory and nonlinear dynamics give the possibility to study these special behaviors and are therefore suitable for physiological signal processing. Among them, the phase space reconstruction method is a valuable tool to study this kind of dynamical systems [16]. The phase space consists of a set of typical trajectories of the system, each point corresponding to a system state. It gives information such as the existence of attractors or limit cycles for selected parameters values.

In this paper, we will use phase space reconstruction to study the stability of the cardiomyocytes experimental model under electrical stimulations. The paper is organized as follows. In Section 2, we present the cardiomyocytes culture and we describe the electrical stimulation process to obtain arrhythmic phenomenon. In Section 3, the nonlinearity of the experimental data is investigated, the reconstruction of phase space is discussed, including how to define and evaluate the corresponding parameters. Finally, the main conclusions are summarized in Section 4.

## 2. Materials

### 2.1. Extracellular field potentials

The MEA can be used to record extracellular field potential (EFP) of cardiac cells which are grown directly on it (Fig. 1, more details of culture preparation of the cardiac cells of the newborn rats are in [2]). The region of interest of a typical MEA is about 700  $\mu\text{m}$  to 5 mm long. In this area, 60 electrodes are aligned in a matrix form with an inter-electrodes distance of 100  $\mu\text{m}$ . The planar electrodes have a diameter of 30  $\mu\text{m}$ . There are also eight pairs of electrodes devoted to the electrical external stimulation. The first experiments are carried out in normal conditions, which means that the cells are in the nutrient medium and are not stimulated (see signals from extracellular field potential in Fig. 2(a)). Each of 60 EFP signals is acquired with a maximum sampling frequency of 50 kHz per channel and a 12 bits resolution. The recorded data are then reconstructed as 2D activation maps to study the field potential, then placed according to their current position on the MEA (8  $\times$  8 form).

### 2.2. Arrhythmic signal generation by electrical stimulation

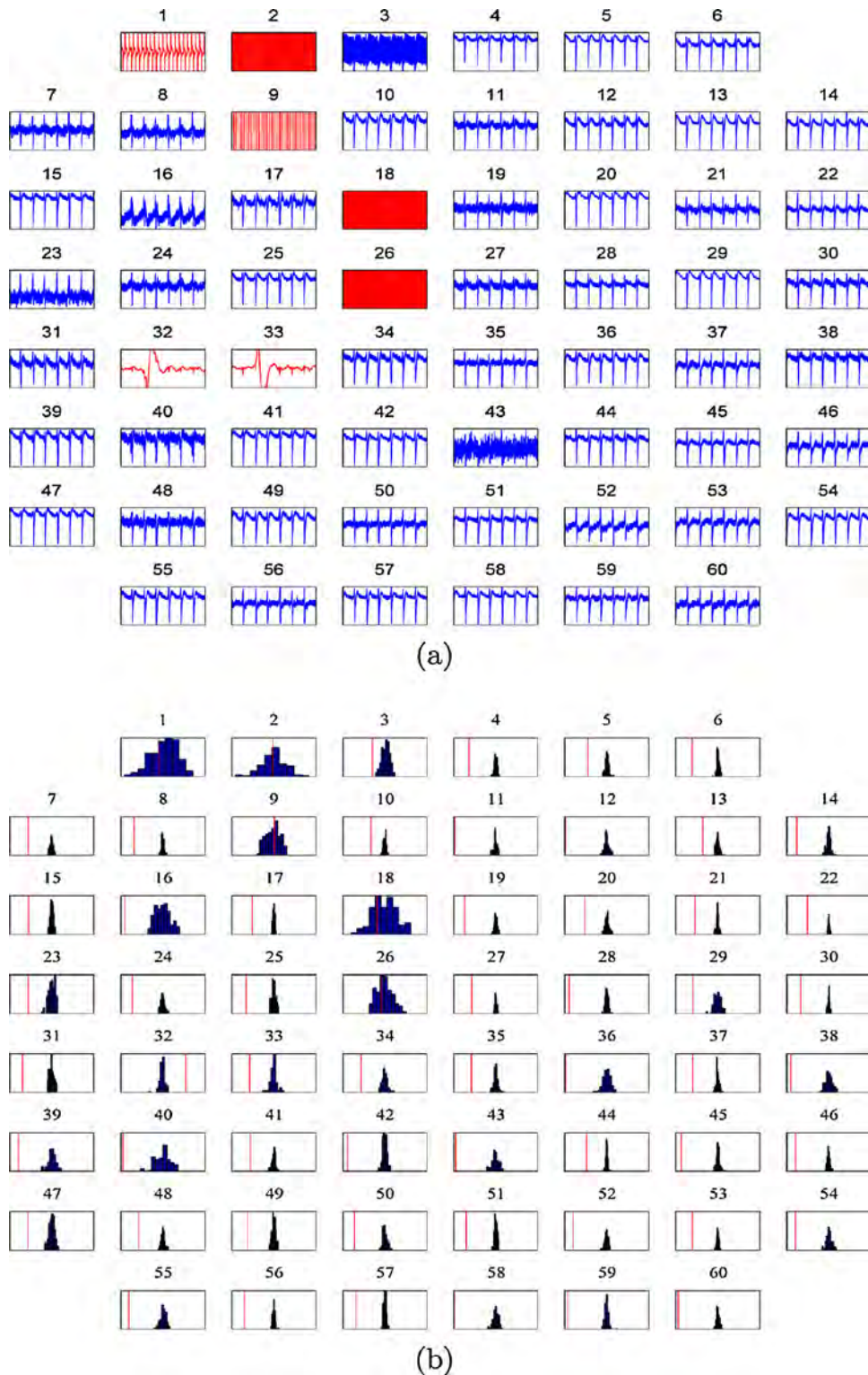
Two methods are generally used to induce arrhythmic signals in heart or in cardiomyocytes culture: injection of specific drugs such as aconitine and acetylcholine [17] or by vagal or electrical stimulation [18]. In this work, the arrhythmia has been caused by electrical stimulation. The isolated healthy heart is not very sensitive to the initiation of tachyarrhythmia and atrial fibrillation. Namely, the vulnerability to atrial fibrillation is reduced in the isolated heart or cardiac cultures, which is caused by the lack of activity of the parasympathetic system. Despite this limiting factor, rapid pacing (even with low energy levels) can alter cardiac conduction and induce arrhythmia [12,19–21]. In fact, the electrical stimulation can also be an efficient method of atrial defibrillation. In recent years, the concept of electrical stimulation or sub-threshold stimulation with low amplitude and high frequency became more and more known and accepted [22–24]. It would be interesting to test this concept on an experimental model, nevertheless, it requires to qualify the behavior of the experimental model under electrical stimulation. The culture is stimulated by a pulse train (amplitude 200  $\mu\text{V}$ , frequency 100 Hz, excitation duration 5 min), sent by an electrode located at the edge of the MEA. The pacing is carefully chosen higher than the natural frequency (1.5 Hz) of the cardiac cell of the newborn rats, in order to disrupt its electrical activities. This stimulation protocol impairs the electrical activity of cardiomyocytes represented by recorded irregular and disordered field potentials (see Fig. 3(a)).

## 3. Results

### 3.1. Nonlinearity of EFP by surrogate data analysis

Often, for phenomena involved in biological systems, biological or physiological time series exhibit nonlinear features, but, even if a signal contains nonlinear characters, its nonlinearity is not necessarily reflected in its measure. As a result, conventional linear methods may fail to characterize this signal. Nonlinear tools are more relevant in this case, for example those from chaos theory. Therefore, the first step consists of verifying the nonlinear signature to justify the use of nonlinear methods. One popular method to check the nonlinearity of a signal is surrogate data analysis (SDA) [25,26]. Starting first from the target signal, a surrogate signal is generated with same key features (mean, variance and power spectra, etc.) as those extracted from the original

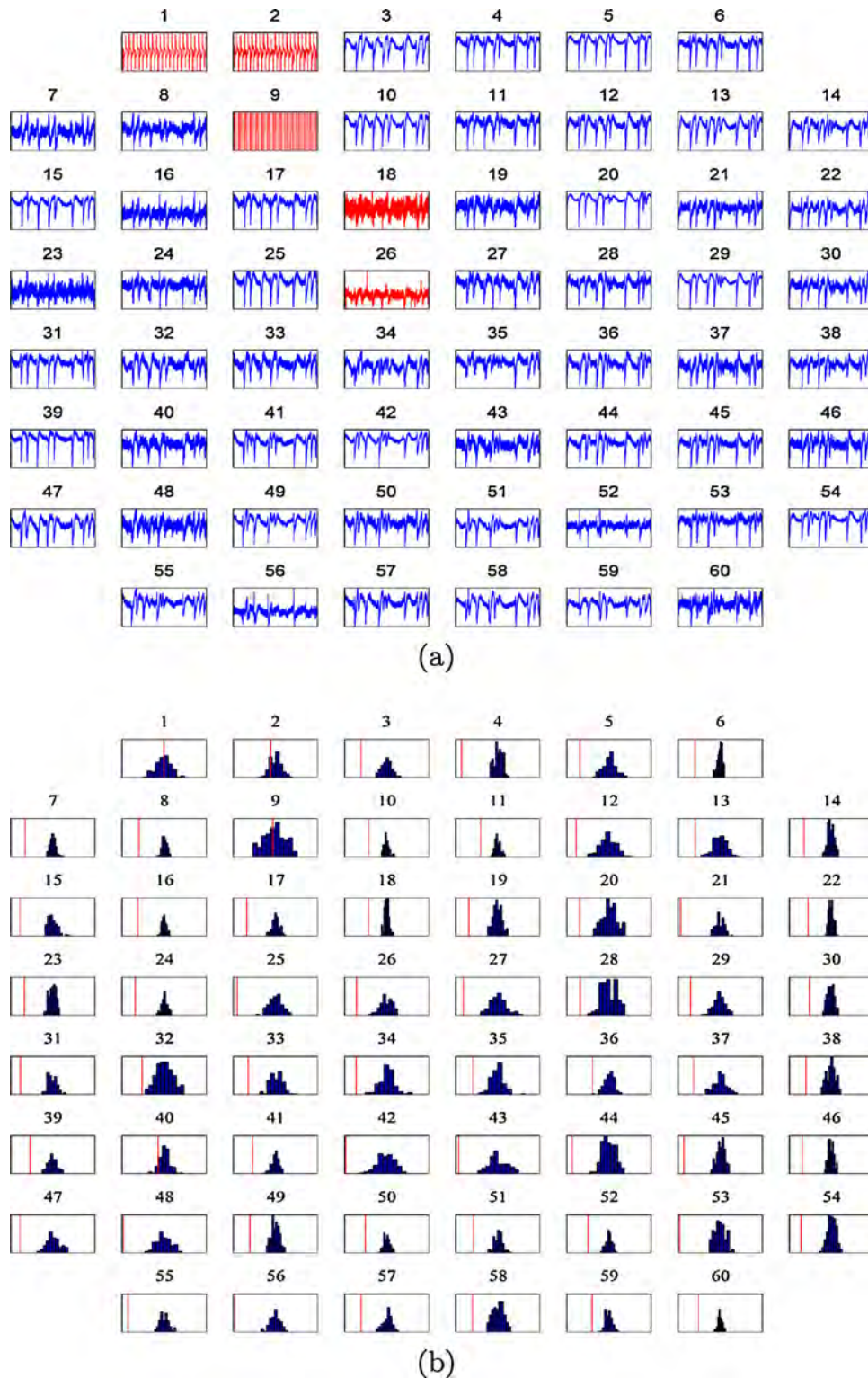




**Fig. 2.** SDA test on normal EFP signals. (a) Original signals, (b) histogram of surrogate data, the vertical red line denoting the statistical value of the original signal. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

signal. Then one performs linear tests for these surrogate data. In our case, we use the time-reversal asymmetry (TRA) method [27]. If comparing both signals gives any correlation, the linearity of the target signal is highlighted. In the opposite case (zero correlation), it is very likely that the target signal is nonlinear. Here, SDA is applied to EFP signals corresponding to two cases: normal signals (Fig. 2(a)) and arrhythmic signals (Fig. 3(a)). The normal

case corresponds to the signals with a constant EFP frequency (for the data presented in Fig. 2(a), the frequency is equal to 1.5 Hz). The arrhythmic case corresponds to the signals with a variable EFP frequency (Fig. 3(a)). In Fig. 2(b) (resp. Fig. 3(b)), the dark blue distributions are histograms of SDA data for normal (resp. arrhythmic) case. The vertical red lines indicate the values of the TRA descriptor of the original signals. If the red lines drop in the distribution,



**Fig. 3.** SDA test on arrhythmic EFP signals. (a) Original signals, (b) histogram of surrogate data, the vertical red line denoting the statistical value of the original signal. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

original signal can be considered as linear. For example, recordings from electrodes providing periodic rectangular signals on one hand (identified by red color in Figs. 2(a) and 3(a)) are false signals, that is, they correspond to noisy signals, saturation of the amplifier, or a bad contact between cells and electrode and can be considered as linear signals. For normal extracellular signals on the other

hand, the red lines being almost all outside the linear distributions, their nonlinearity is depicted. In general, nonlinearity of EFP signals is then confirmed except for the some false signals. All other acquired signals are marked by their nonlinearity. We will therefore use nonlinear methods to process these signals in the next section.

**Table 1**

$\tau$  values expressed in ms obtained by ACF for EFP signals. Six electrodes have been randomly chosen as examples.

Electrode numbers	Normal EFP signals	Arrhythmic EFP signals
4	34	70
5	48	76
14	46	80
15	40	70
20	50	76
29	54	78

3.2. Phase space reconstruction

Having addressed the nonlinear feature of EFP signal, we now investigate the dynamic of the EFP signal using the phase space reconstruction method. The reconstructed space is characterized by only  $m$  independent quantities representing the coordinates of a point in  $m$ -dimensional phase space. The challenge is to find the appropriate number  $m$ , such as the properties of the initial time series are kept in the reconstructed space. Theoretically, there are two possible methods of phase space reconstruction. The first one consists of differentiating the original signal with respect to time and considering

$$x(t), \frac{dx}{dt}, \frac{d^2x}{dt^2}, \dots, \frac{d^{m-1}x}{dt^{m-1}}.$$

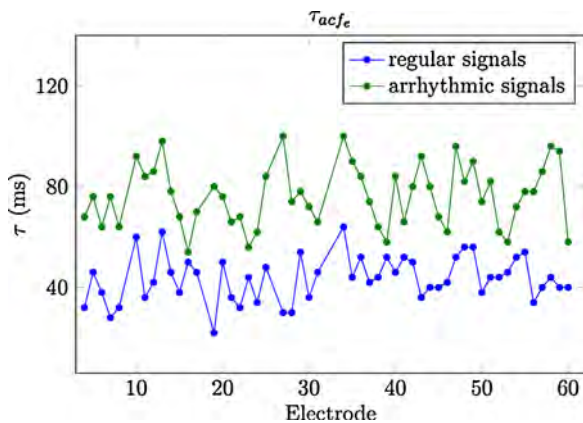
For numerical computation, the derivative calculation is too sensitive to differences and errors which depend on the different algorithms. The second method consists of building a  $m$  dimensional system from a one dimensional time series with a fixed delay to shift the original data (time lagged method) [28]. In this case, the time lag  $\tau$  must be evaluated. This second method does not require mathematically explicitly defined system, so it fits quite well with experimental data and one-dimensional time series. For these reasons, we choose this method and represent the system states with a normalized sample step  $T_s = 1$ ,  $\tau \in \mathbb{N}^*$ , while  $p = 0, 1, 2, \dots, N$  are the indices of the successive samples values of the time series:

$$X(\tau, m) = [\bar{x}(p), \bar{x}(p + \tau), \bar{x}(p + 2\tau), \dots, \bar{x}(p + (m - 1)\tau)],$$

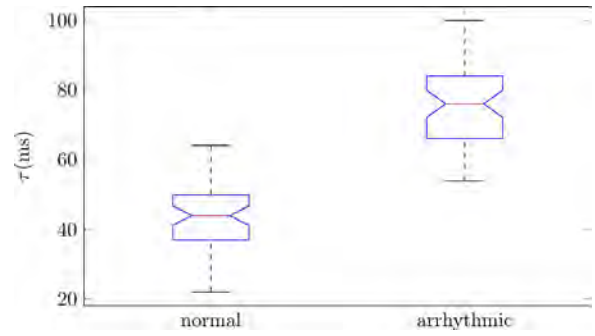
where  $X$  contains the phase space vectors:

- $\bar{x}(p) = (x(0), x(1), x(2), \dots, x(N'))^t$
- $\bar{x}(p + \tau) = (x(\tau), x(1 + \tau), x(2 + \tau), \dots, x(N' + \tau))^t$
- $\bar{x}(p + 2\tau) = (x(2\tau), x(1 + 2\tau), x(2 + 2\tau), \dots, x(N' + 2\tau))^t$
- $\bar{x}(p + (m - 1)\tau) = (x((m - 1)\tau), x(1 + (m - 1)\tau), x(2 + (m - 1)\tau), \dots, x(N' + (m - 1)\tau))^t$

The last coordinate of the phase space vector depends on the length of the signal, the time lag  $\tau$  and the embedding dimension



**Fig. 4.** Comparison of  $\tau$  for two types of EFP signals: normal and arrhythmic.



**Fig. 5.** Distribution of  $\tau$  for normal and arrhythmic EFP signals ( $p = 6.02 \times 10^{-18}$ , Kruskal–Wallis test with  $n = 52$ ).

**Table 2**

Embedding dimension  $m$  obtained by FNN, for the same electrodes as in Table 1.

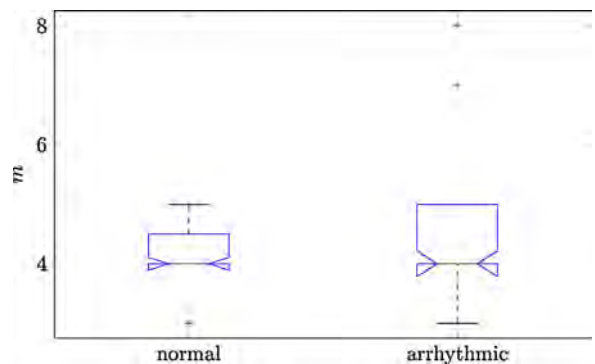
Electrode numbers	Normal EFP signals	Arrhythmic EFP signals
4	5	5
5	4	7
14	4	3
15	4	5
20	4	5
29	5	4

$m$ . Namely, it corresponds to  $N' = N - (m - 1)\tau$ . Moreover, Takens theorem [28] gives conditions under which a nonlinear dynamical system can be reconstructed from a sequence of observation of its states. Both parameters  $m$  and  $\tau$  should be determined very carefully in order to build a correct phase space, as follows.

3.2.1. Time lag  $\tau$

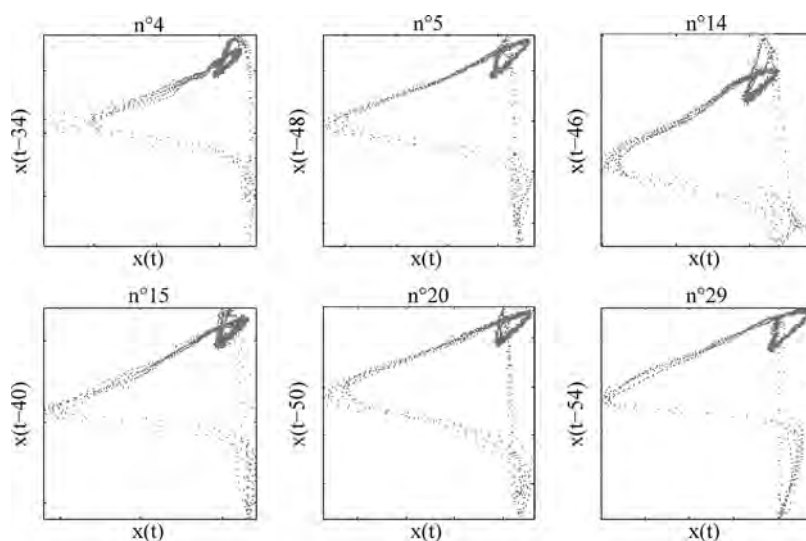
The parameter time lag  $\tau$  influences the phase space reconstruction. If  $\tau$  is too small, the trajectories of  $\bar{x}(p)$  and  $\bar{x}(p + \tau)$  are too close and can even be indistinguishable, creating redundant coordinates. On the other hand if  $\tau$  is too large, the two coordinates are statistically independent. This implies that the trajectories of attractor projected on the two axes are not correlated, which makes the reconstruction phase space useless. The goal is to find the smallest

value of  $\tau$  so that the resulting coordinates are independent. Without an a priori knowledge of the system, especially for experimental data, it is not obvious to properly determine this parameter. The

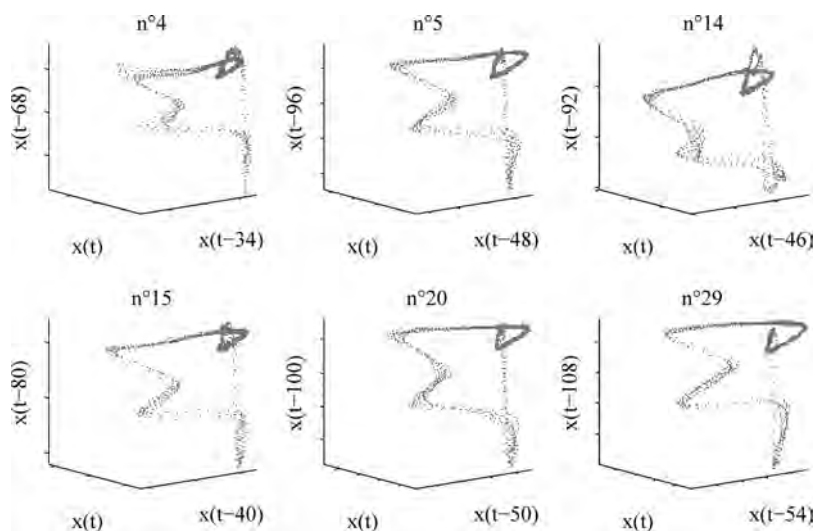


**Fig. 6.** Distribution of  $m$  for normal and arrhythmic EFP signals ( $p = 0.9651$ , Kruskal–Wallis test with  $n = 52$ ).

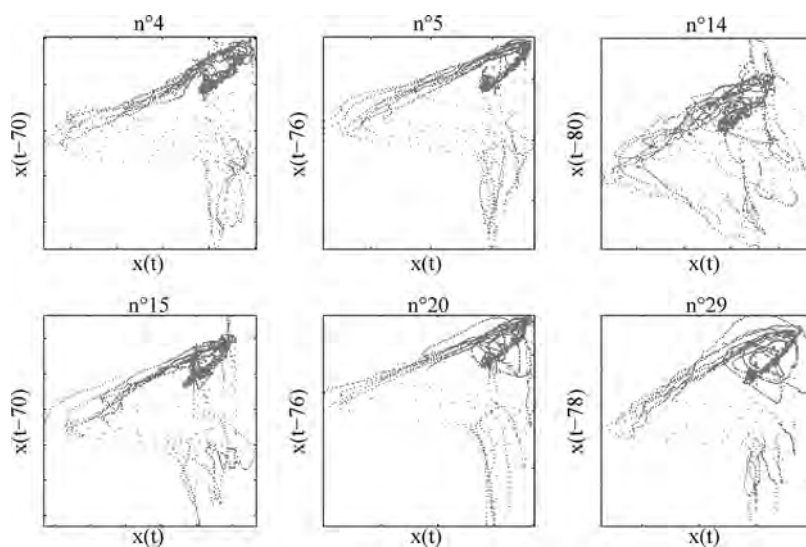




**Fig. 7.** Examples of 2D projection of the phase space reconstruction for normal signals. The electrode numbers are 4, 5, 14, 15, 20, 29.



**Fig. 8.** Examples of 3D projection of the phase space reconstruction for normal signals. The electrode numbers are 4, 5, 14, 15, 20, 29.



**Fig. 9.** Examples of 2D projection of the phase space reconstruction for arrhythmic signals. The electrode numbers are 4, 5, 14, 15, 20, 29.

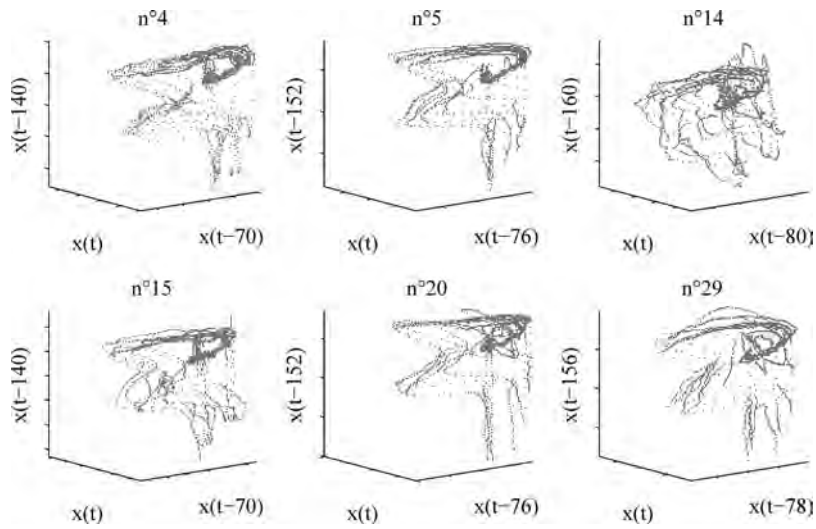


Fig. 10. Examples of 3D projection of the phase space reconstruction for arrhythmic signals. The electrode numbers are 4, 5, 14, 15, 20, 29.

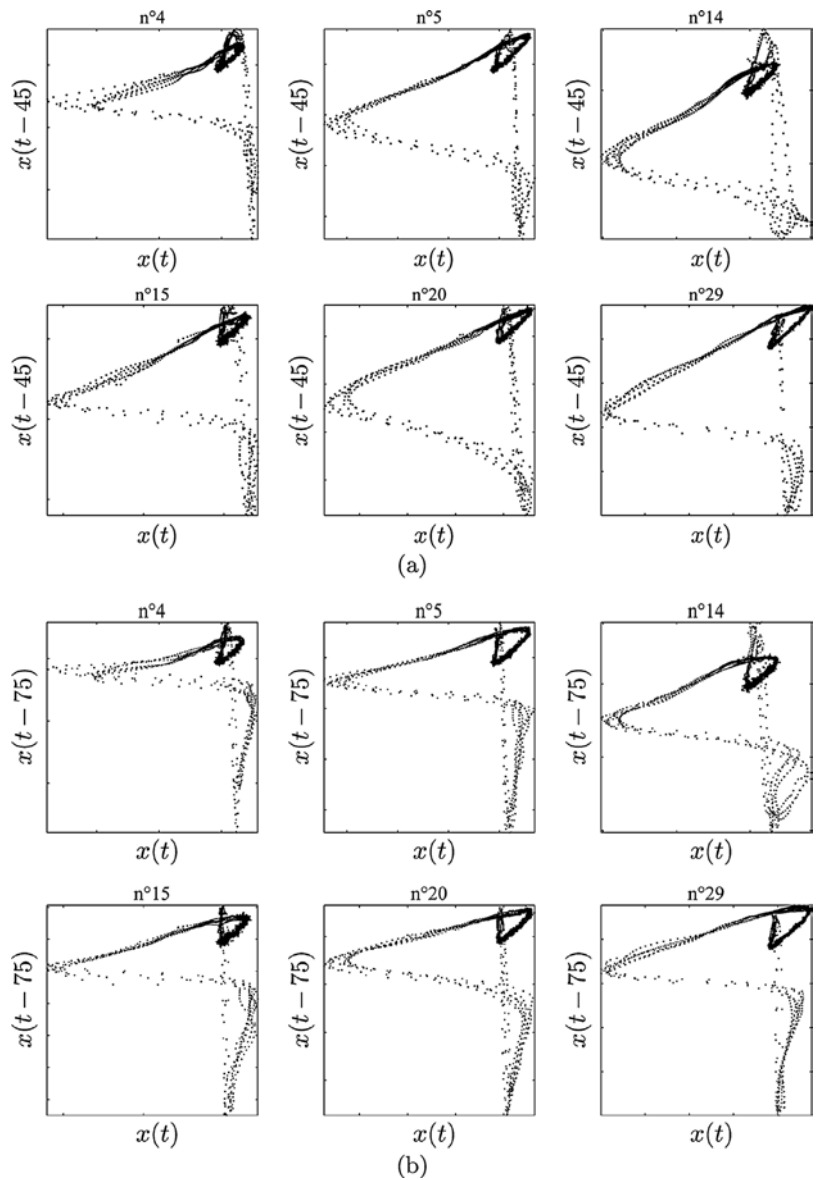
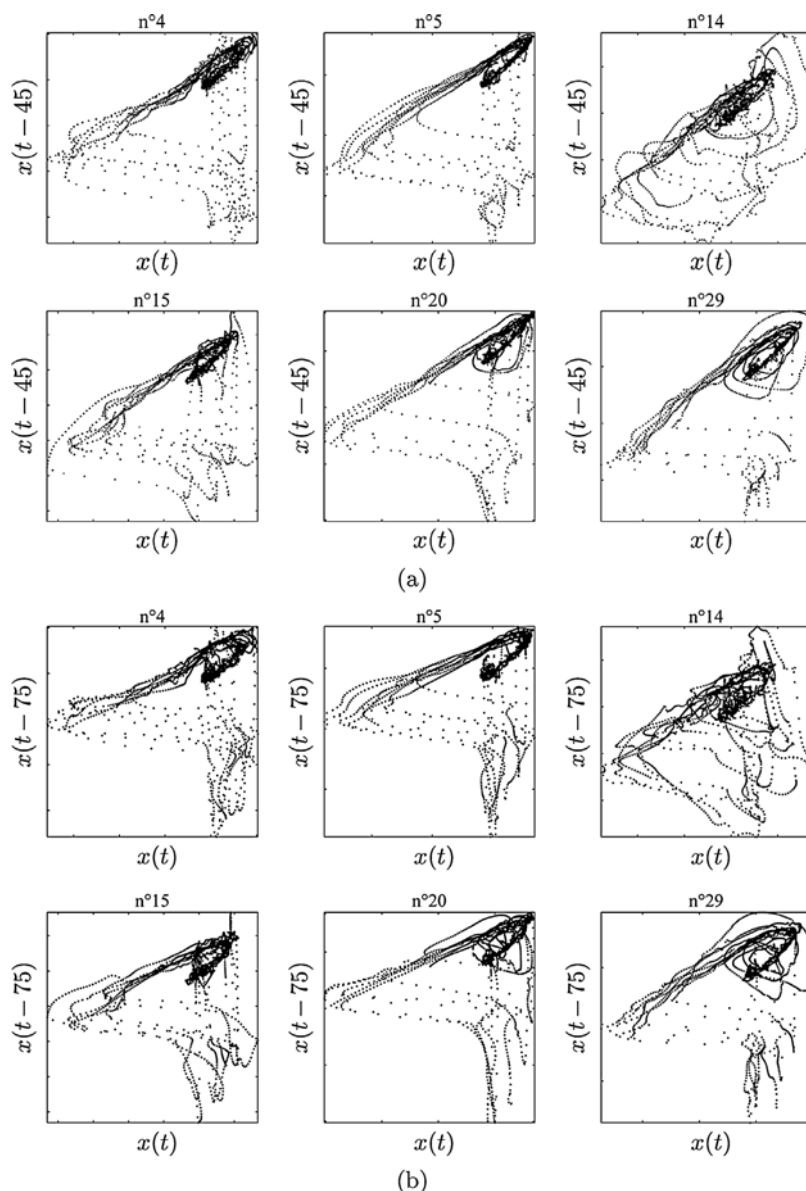


Fig. 11. Examples of 2D projection of the phase space reconstruction for normal signals. The electrode numbers are 4, 5, 14, 15, 20, 29. (a)  $\tau=45$  and (b)  $\tau=75$ .



**Fig. 12.** Example of 2D projection of the phase space reconstruction for arrhythmic signals. The electrode numbers are 4, 5, 14, 15, 20, 29. (a)  $\tau = 45$  and (b)  $\tau = 75$ .

method of autocorrelation function (ACF) [29] is used here. The ACF is defined as

$$C(\tau) = C(0)e^{-k\tau}, \quad (1)$$

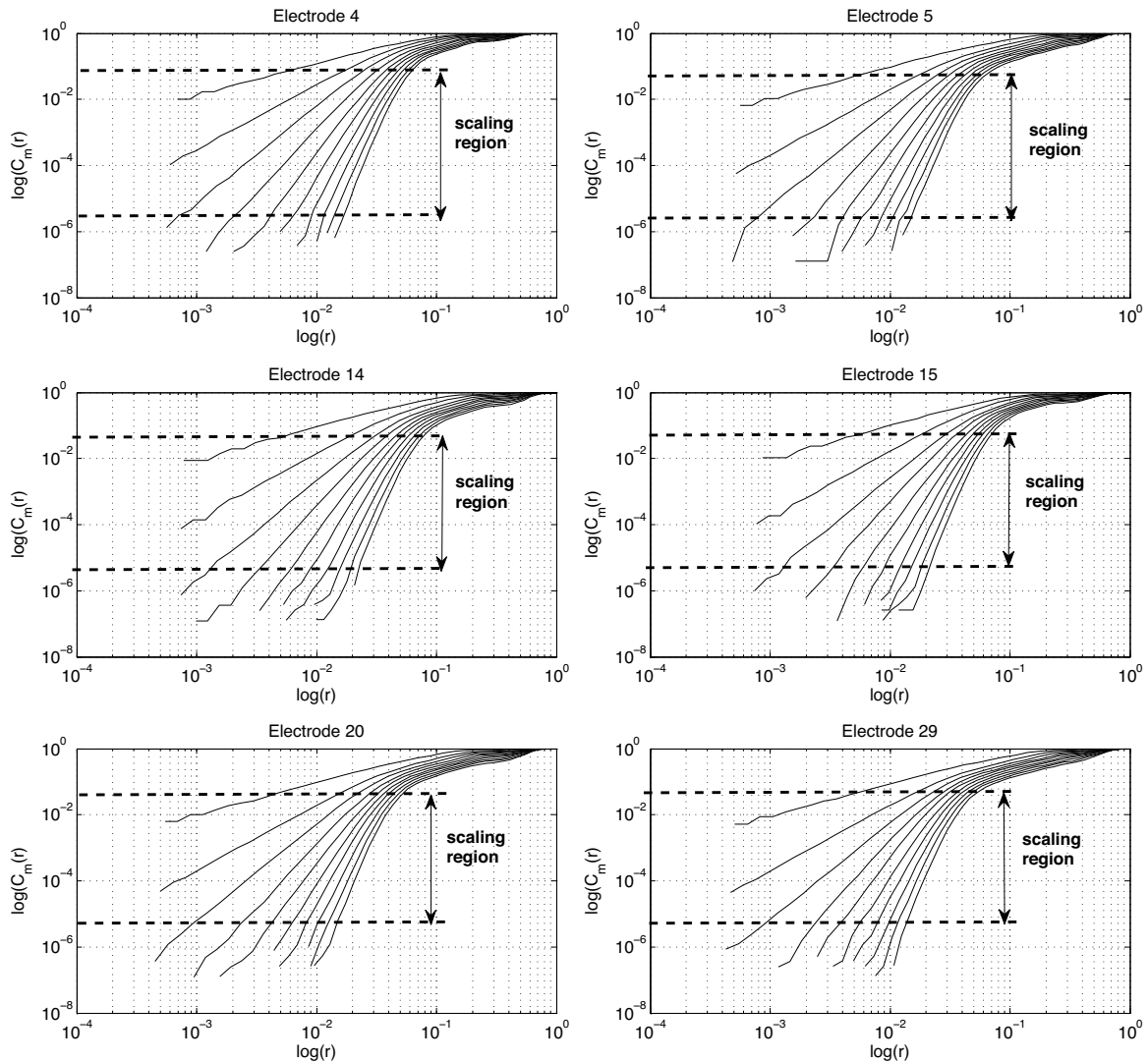
where  $C(0)$  is calculated without lag.  $\tau$  is obtained when  $C(\tau) = C(0)/e$ , that means  $k = 1/\tau$ . It corresponds to the time required for the autocorrelation function (ACF) to decrease to  $1/e$  of its original value [29]. By comparing results of  $\tau$ , as reported in Table 1, we find that the values of  $\tau$  are higher for arrhythmic signals than for normal signals (Fig. 5). The mean time lag for normal signals is  $44 \pm 10$  ms. When arrhythmia happens,  $\tau$  increases to  $78 \pm 16$  ms. A Kruskal–Wallis test has been performed in order to show that the parameter  $\tau$  may serve as an indication of arrhythmia (Fig. 4). As the  $p$ -value for the time lag being equal to  $6.02 \times 10^{-18}$ , we can conclude that the time lag is significantly higher for arrhythmic signals than for normal signals.

### 3.2.2. Embedding dimension $m$

As previously mentioned, a well-defined embedding dimension is essential to a phase space in order to temporally describe all

possible states of a dynamic system. For experimental data, the dimension of the studied system is not known a priori. The aim is to ensure that the reconstructed space may well represent the original one, that is, both must be topologically identical. The phase space reconstruction is based on the principle of connecting the state points to create attractor trajectories of the system. If  $m$  is not large enough, the state points on the trajectories could be very close, and there will be intersections between the trajectories of the attractor. The reconstructed space is then totally different from the original one. A higher value of  $m$ , theoretically, is possible by just creating a larger space that contains minimal space. However, this will not only cause redundant problems, but also be an inefficiency issue, as it requires important computation power. The most common method used to estimate the embedding dimension is the False Nearest Neighbor (FNN) [30], where the best value of  $m$  corresponds to the minimum value of  $m$  for which the FNN is close to zero. From a geometrical point of view, the time series (experimental measurements) is the projection of a  $m$  dimensional system to a one-dimensional space. Therefore, two points in  $m$  dimension space, even far from each other, could be very close





**Fig. 13.** Normal EFP signals: correlation integral  $C_m(r)$  from a EFP time series. The correlation integral is plotted at embedding dimension  $m=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$  (top to bottom curves).

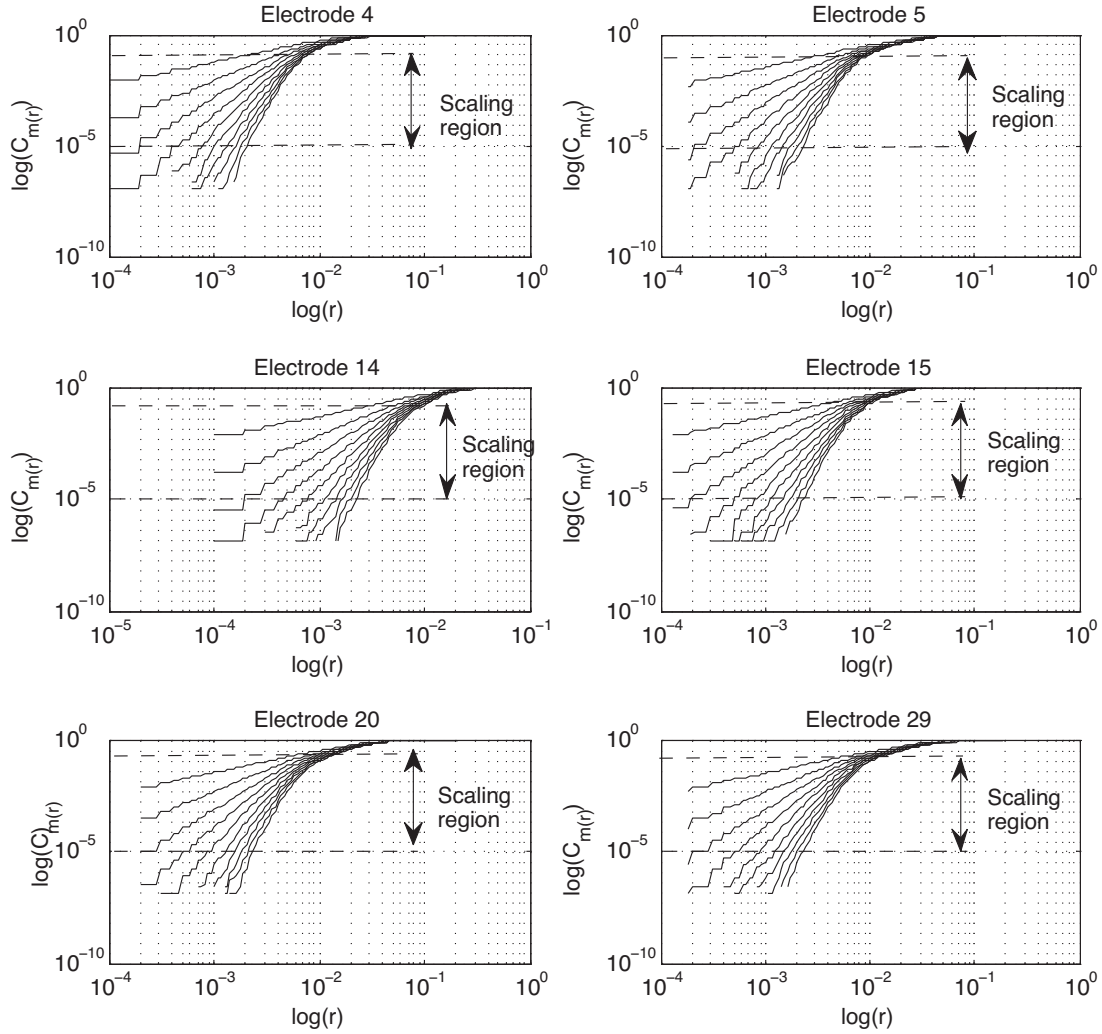
(and even be superimposed) in original 1D space. These points are called *false neighbors*. Results examples for both cases (normal and arrhythmic), corresponding to the experimental data presented in this paper, are shown in Table 2. A statistical test (Kruskal–Wallis test) has been performed in order to show that there is no significant difference between the embedding dimension of normal and arrhythmic signals (Fig. 6). The  $p$ –value for the embedding dimension being equal to 0.9651 ( $p > 0.001$ ), we can conclude that there is no significant difference between the embedding dimension of normal signals and arrhythmic signals. The values of  $m$ , reported by our study, are in the range of embedding dimensions reported by other studies for cardiac signals [31–34]. Even though it is often necessary to use high-dimensional numerical models to represent the cardiac cell/tissue, the global dynamics seem to remain low-dimensional. This happens for many biological/physiological systems, as for heart rate variability [35], electroencephalogram (EEG) [36], etc.

### 3.2.3. Phase space reconstruction

Using the parameters  $m$  and  $\tau$  computed previously, the phase space is reconstructed for the electrodes taken as examples. Although the embedded dimensions are greater than 3, for graphical convenience, we present only 2D and 3D projections

(Figs. 7 and 8) for normal and for arrhythmic signals (Figs. 9 and 10). The trajectories of the normal signals illustrate the existence of attractors in their phase spaces. The global forms of these trajectories are rather triangular, the widths of the trajectories being compact, which means that the correlation between the trajectories is strong (Figs. 7 and 8). In case of arrhythmias (Figs. 9 and 10), the reconstructed phase space becomes more disturbed and very scattered. We can also note that the arrhythmic signal's attractors are more scattered. The time lag of arrhythmic signals (resp. normal signals) has also been used to reconstruct the phase space of normal signals (resp. arrhythmic signals). We remarked that the attractor shapes remain globally similar, meaning that the time lag  $\tau$  does not affect the dynamics of the model.

In addition, if one wants to compare the attractors in the phase space reconstruction, then it would be worthwhile that the parameters used ( $m$  and  $\tau$ ) to reconstruct the arrhythmic and normal signals be consistent. For instance, one can reconstruct the phase space using the same parameters for all signals in order to demonstrate if there are any significant differences between attractors of arrhythmic and normal signals. From the box plots, the mean value of  $m$  for both groups are roughly the same (around 4) while the mean value of  $\tau$  is approximately 45 for normal signal and 75 for arrhythmic signals. The phase space reconstruction have been



**Fig. 14.** Arrhythmic EFP signals: correlation integral  $C_m(r)$  from a EFP time series. The correlation integral is plotted at embedding dimension  $m = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$  (top to bottom curves).

realized in two cases ( $m=4, \tau=45$  and  $m=4, \tau=75$ ), as illustrated in Fig. 11 for normal signals and Fig. 12 for arrhythmic signals. In the two reconstructions (for normal and for arrhythmic signals), we remarked that the attractor shapes remain globally similar, meaning that the time lag does not affect the dynamics of the model. We can also note that for normal signals, the global forms of the trajectories are rather triangular, the widths of the trajectories are compact. In case of arrhythmias, the reconstructed phase space becomes more disturbed and very scattered, the attractors are also more scattered.

In the following section, we characterize the attractor features using the correlation dimension.

3.2.4. Characterization of attractors

The correlation dimension  $D$  measures the geometrical complexity of an attractor [37]. It is associated with the organisation of points in phase space. In general, a strange attractor is characterized by a finite non-integer correlation dimension. More complex dynamics will result in a larger value of the correlation dimension. If the dynamics is stochastic,  $D$  tends to infinity. An alternative worthwhile interpretation mentioned in [37] is that the correlation dimension gives the number of state variables needed to describe the dynamics around the attractor with a deterministic model.

Here, the correlation dimension is determined using the Grassberger–Procaccia (GP) method [38], based on the following

approximation: the probability of having a couple of points in a box of size  $r$  is equal to the probability of having a couple of points with separation distance less than  $r$  when  $r \rightarrow 0$ . The correlation dimension is defined by:

$$D = \lim_{r \rightarrow 0} \left[ \frac{\log(C_m(r))}{\log(r)} \right], \tag{2}$$

where the correlation integral  $C_m(r)$  is approximately given by:

$$C_m(r) \approx \frac{2}{N(N-1)} \sum_{p=1, i>p}^N \Theta(r - \|x_p - x_i\|), \tag{3}$$

where  $\Theta(x)$  is the Heaviside step function. The summation counts the number of pairs  $(x_p, x_i)$  for which the distance  $\|x_p - x_i\|$  is less than  $r$ . For each reconstructed phase space trajectory (Figs. 7 and 9), the distances between all points in the trajectory are calculated and the logarithm of the smallest distance (represented by  $r_{min}$ ) and the logarithm of the largest distance (represented by  $r_{max}$ ) are computed. A series of bins is then created to record the correlation sum,  $C_m(r)$ , which is the normalized number of couples of points with a separation distance less than a specified distance  $r$ . The process of depositing counts of data into bins is analogous to recording counts of the occurrence of events within data in a frequency histogram. In this study, an arbitrary number of 32 bins is used and the width of each bin is set to  $(r_{max} - r_{min})/32$ . Thus, from first to last,

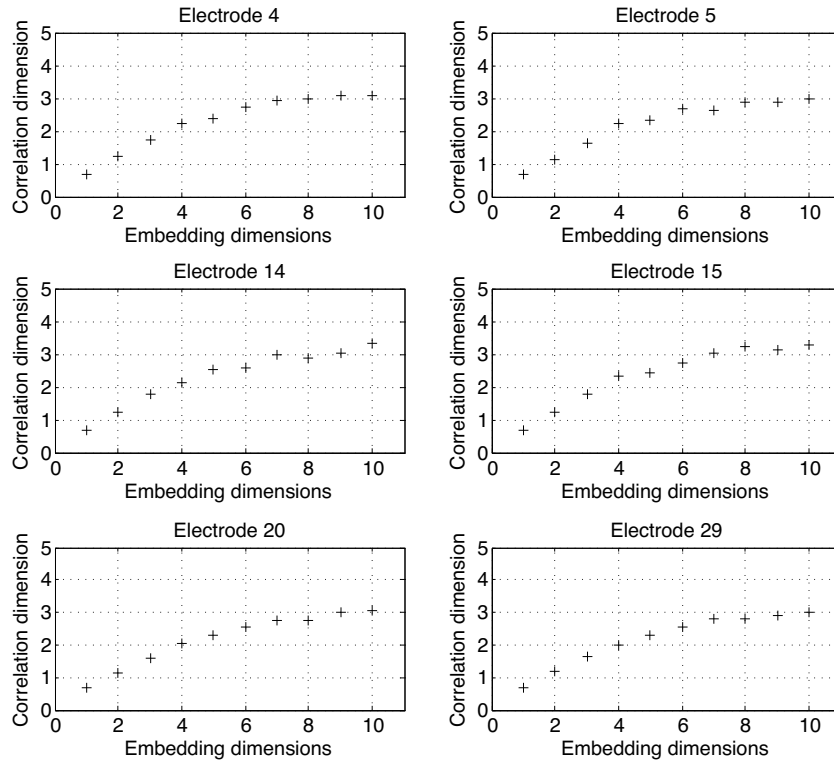


Fig. 15. Normal EFP signals: correlation dimension  $D$  function of embedding dimension  $m$ .

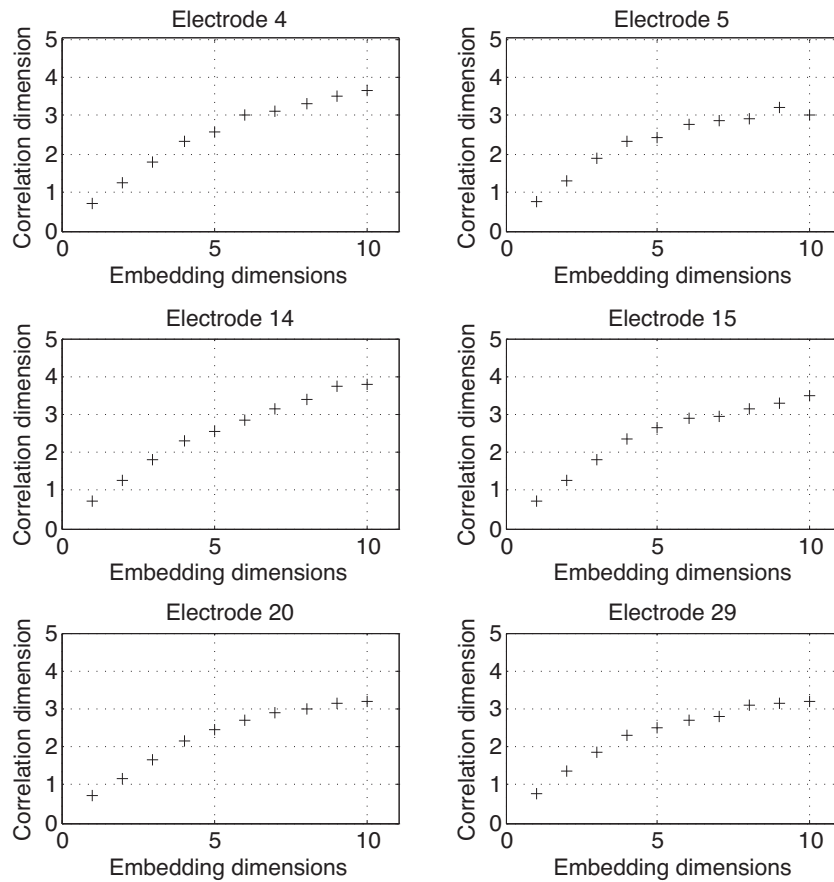


Fig. 16. Arrhythmic EFP signals: correlation dimension  $D$  function of embedding dimension  $m$ .

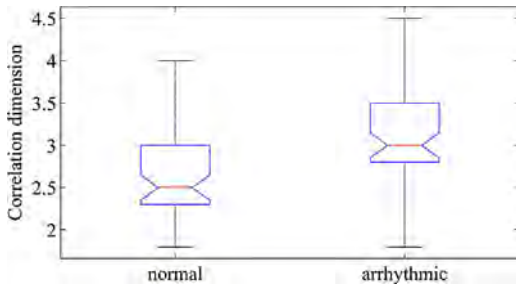


Fig. 17. Distribution of correlation dimension for normal and arrhythmic EFP signals ( $p = 2.7742 \times 10^{-4}$ , Kruskal–Wallis test with  $n = 52$ ).

the separation distances  $r_n = r_{min} + n(r_{max} - r_{min})/32$ , where  $n = 1-32$  are considered. In practice, the correlation dimension is obtained from the slope of  $\log(C_m(r))$  versus  $\log(r)$ . Several  $C_m(r)$  are computed for increasing values of the embedding dimension  $m$ , and the slopes are determined from a scaling region of the log–log plot, as shown in Figs. 13 and 14 (see [38] for the scaling region determination). As shown by [39,40], when  $m$  increases,  $D$  tends to a constant value of saturation corresponding to the correlation dimension (Figs. 15 and 16). For the data presented in this paper, a statistical test (Kruskal–Wallis test) (Fig. 17) shows that there is a statistically significant difference between normal and arrhythmic cases ( $p = 2.7742 \times 10^{-4}$ ). The  $D$  values obtained from the EFP signals indicate that the attractors are strange. That means also the in vitro culture of cardiac cells performs in a low-dimensional chaos ( $D < 5$ ) [37].

### 3.2.5. Fractal dimension

The complexity of time series is quantified by computing a fractal dimension  $d$ . Among the fractal dimension estimators in the literature, the results given by three methods are presented in this paper:

**3.2.5.1. Fractal dimension by Box-count estimator.** Box-count estimator [41] is the most popular method to estimate fractal dimension. Suppose that the original time series graph is fully covered by a box. Then this box is divided into four sub-boxes for example. The number of boxes needed to cover the whole time series is counted. Following the same rule, these sub-boxes are divided into smaller boxes. The different box sizes  $\epsilon$  (or called scale) and the number  $N$  of validated boxes are recorded. The slope of the curve  $\log N(\epsilon)$  versus  $\log \epsilon$  gives the fractal dimension.

$$FD_{box} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log N(\epsilon)}{\log(1/\epsilon)}. \quad (4)$$

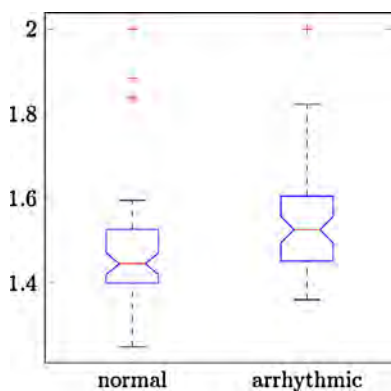


Fig. 18. Distribution of fractal dimension (estimated from Boxcount) for normal and arrhythmic EFP signals ( $p = 0.0006332$ , Kruskal–Wallis test with  $n = 52$ ).

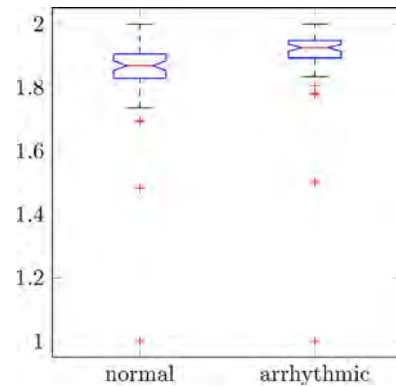


Fig. 19. Distribution of fractal dimension (estimated from Hall–Wood) for normal and arrhythmic EFP signals ( $p = 5.6226 \times 10^{-6}$ , Kruskal–Wallis test with  $n = 52$ ).

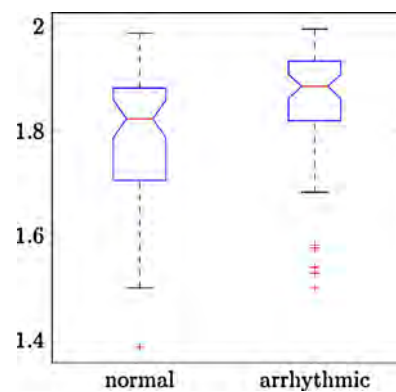


Fig. 20. Distribution of fractal dimension (estimated from Variogram) for normal and arrhythmic EFP signals ( $p = 0.0006334$ , Kruskal–Wallis test with  $n = 52$ ).

**3.2.5.2. Fractal dimension by Hall–Wood estimator.** In 1993, Hall and Wood found that, if the time series is modeled by a Gaussian process, concise formula may be developed for asymptotic bias and variance of box-counting estimators [42]. This gives a new version of fractal dimension by box-counting. It operates on the smallest  $\epsilon$ . Instead of estimating the slope of  $\log N(\epsilon)$  versus  $\log \epsilon$ ,  $FD_{hw}$  used another parameter  $A(\epsilon)$ . It denotes the total area of the recovered boxes at scale  $\epsilon$  and  $A(\epsilon) \propto N(\epsilon)\epsilon^2$ . So,

$$FD_{hw} = 2 - \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log A(\epsilon)}{\log \epsilon}. \quad (5)$$

**3.2.5.3. Fractal dimension by Variation estimator.** A way to estimate the fractal dimension is to compute a “Variation estimator” which is based on the 2nd order Variogram of a stochastic process [43,41].

As shown in Figs. 18–20, the normal EFP signals have a smaller fractal dimension than arrhythmic ones. This means that graphs from normal EFP signals are more likely to be smooth. Our results show also that Fractal dimension could also be used as a classification feature and it is an interesting result.

## 4. Conclusion

In our previous works, cardiac arrhythmias have been performed using an electrical stimulation [11,44]. Starting from the presence of chaos in the bifurcation diagram for the periods of EFP signals [11], in the current work, the main objective is to study the possibility to reconstruct a mathematical model from experimental data in order to be able to characterize it from a dynamical point of view. The comparison of two specific cases (normal and arrhythmic ones) has been performed in order to verify that the embedded

dimension was robust against perturbation and to study its effect on other parameters such as the time delay. Our study shows that the time delay can be used as a feature to classify arrhythmic and normal signal, while the embedding dimension remains unchanged and therefore cannot be used for classification purposes. The phase space reconstruction has shown that the dynamics of the model present significant behavioral changes between normal and arrhythmic cases. Furthermore, for each case, all the electrodes have given the same qualitative results, even if intrinsic and extrinsic noise is present. The nonlinearity of the model is confirmed by surrogate data analysis for normal and for arrhythmic cases. In a phase space, the arrhythmic signals are marked by strongly disturbed trajectories, unlike those in the normal case that are regular. However, the global dynamics of the arrhythmic signals remains unchanged, which is reflected by attractors in phase space. The values of the correlation dimension qualify the attractors as strange. The statistical test of the fractal dimension shows a difference between the normal and arrhythmic EFP signals. The fractal dimension has been computed using three methods (Box-count, Hall–Wood and Variogram). We should emphasize the significance of this result, showing that our *in vitro* model underscores a deterministic chaotic dynamics. In summary, the external electrical stimulation is used to perturb the system but not sufficiently to modify its dimension. Nevertheless, it affects the temporal dynamics of the electrical activity of the tissue. Therefore, it leads to a change of time delay as the frequencies of the signals are modified. We can conclude that the external perturbations imply only a change of trajectories in the same embedded space. The experimental model based on the MEA technology provides a robust tool for studying the mechanism of cardiac arrhythmia and the defibrillation by sub-threshold electrical stimulation [45]. Finally, the phase space reconstruction is a useful tool to study the dynamics of time series given by an experimental model, and may further be used for classification purposes [16]. It could also allow the asymptotic identification of state variables of a theoretical model knowing an a priori embedding dimension and a time lag.

## Acknowledgements

B. Xu is financially supported by the French IHU in cardiac rhythmology *L'Institut de rythmologie et modélisation cardiaque* LIRYC and the regional council of Aquitaine. The authors would like to thank also the Council of Burgundy (Dijon, France) for financial support.

## References

- [1] World Health Organization (Ed.), World Health Statistics 2012, World Health Organization, 2012.
- [2] P. Athias, D. Vandroux, C. Tissier, L. Rochette, Development of cardiac physiopathological models from cultured cardiomyocytes, *Ann. Cardiol. Angeiol.* 55 (2) (2006) 90–99.
- [3] F. Pillekamp, M. Reppel, K. Brockmeier, J. Hescheler, Impulse propagation in late-stage embryonic and neonatal murine ventricular slices, *J. Electrocardiol.* 39 (4) (2006) 425e1–425e4.
- [4] A. Stett, U. Egert, E. Guenther, F. Hofmann, T. Meyer, W. Nisch, H. Haemmerle, Biological application of microelectrode arrays in drug discovery and basic research, *Anal. Bioanal. Chem.* 377 (2003) 486–495.
- [5] K. Banach, M.D. Halbach, P. Hu, J. Hescheler, U. Egert, Development of electrical activity in cardiac myocyte aggregates derived from mouse embryonic stem cells, *Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol.* 284 (6) (2003) H2114–H2123.
- [6] J. Hescheler, M. Halbach, U. Egert, Z.J. Lu, H. Bohlen, B.K. Fleischmann, M. Reppel, Determination of electrical properties of ES cell-derived cardiomyocytes using MEAs, *J. Electrocardiol.* 37 (Supplement 1) (2004) 110–116.
- [7] G. Laurent, S. Jacquir, S. Binczak, D. Vandroux, O. Bouchot, J. Wolf, P. Athias, J.M. Bilbault, Establishing a novel *in vitro* model for the study of spiral waves during arrhythmia, *Eur. Heart J.* 29 (2008) 166.
- [8] P. Athias, S. Jacquir, C. Tissier, D. Vandroux, S. Binczak, J.M. Bilbault, M. Rossé, Excitation spread in cardiac myocyte cultures using paired microelectrode and microelectrode array recordings, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 42 (6) (2007) S3.
- [9] S. Jacquir, C. Tissier, D. Vandroux, S. Binczak, J.M. Bilbault, M. Rossé, P. Athias, Paired microelectrodes and microelectrode array analysis of cardiac impulse propagation in cardiomyocyte cultures, *Fundam. Clin. Pharmacol.* 22 (1) (2008) 51–52.
- [10] P. Athias, S. Jacquir, G. Laurent, D. Vandroux, S. Binczak, J.M. Bilbault, *In vitro* simulation of spiral waves in cardiomyocyte networks using multi-electrode array technology, *Eur. J. Heart Fail. Suppl.* 8 (2009) 963.
- [11] S. Jacquir, S. Binczak, B. Xu, G. Laurent, D. Vandroux, P. Athias, J.M. Bilbault, Investigation of micro spiral waves at cellular level using a microelectrode array technology, *Int. J. Bifurc. Chaos* 21 (2011) 1–15.
- [12] A.A. Kondratyev, J.G.C. Ponard, A. Munteanu, S. Rohr, J.P. Kucera, Dynamic changes of cardiac conduction during rapid pacing, *Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol.* 292 (4) (2007) H1796–H1811.
- [13] S. Narayan, M. Wright, N. Derval, A. Jadidi, A. Forclaz, I. Nault, S. Miyazaki, F. Sacher, P. Bordachar, J. Clémenty, et al., Classifying fractionated electrograms in human atrial fibrillation using monophasic action potentials and activation mapping: evidence for localized drivers, rate acceleration, and nonlocal signal etiologies, *Heart Rhythm* 8 (2) (2011) 244–253.
- [14] M. Wood, P. Moskovljevic, B. Stambler, K. Ellenbogen, Comparison of bipolar atrial electrogram amplitude in sinus rhythm, atrial fibrillation, and atrial flutter, *Pacing Clin. Electrophysiol.* 19 (2) (1996) 150–156.
- [15] R. Houben, N. de Groot, M. Allesie, Analysis of fractionated atrial fibrillation electrograms by wavelet decomposition, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 57 (6) (2010) 1388–1398.
- [16] M. Chena, Y. Fanga, X. Zhengc, Phase space reconstruction for improving the classification of single trial EEG, *Biomed. Signal Process. Control* 11 (2014) 10–16.
- [17] M. Allesie, W. Lammers, F. Bonke, J. Hollen, Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation, in: *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, Grune & Stratton, New York, 1985, pp. 265–276.
- [18] Y. Yeh, K. Lemola, S. Nattel, Vagal atrial fibrillation, *Acta Cardiol. Sin.* 23 (1) (2007) 1–12.
- [19] M. Allesie, C. Kirchhof, G. Scheffer, F. Chorro, J. Brugada, Regional control of atrial fibrillation by rapid pacing in conscious dogs, *Circulation* 84 (4) (1991) 1689–1697.
- [20] G. Laurent, G. Moe, X. Hu, H. Leong-Poi, K.A. Connelly, P.P.-S. So, A. Ramadeen, L. Doumanovskaia, A. Konig, J. Trogadis, D. Courtman, B. Strauss, P. Dorian, Experimental studies of atrial fibrillation: a comparison of two pacing models, *Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol.* 294 (3) (2008) H1206–H1215.
- [21] G. Laurent, G.W. Moe, X. Hu, P. Pui-Sze So, A. Ramadeen, H. Leong-Poi, L. Doumanovskaia, A. Konig, J. Trogadis, D. Courtman, B.H. Strauss, P. Dorian, Simultaneous right atrioventricular pacing: a novel model to study atrial remodeling and fibrillation in the setting of heart failure, *J. Card. Fail.* 14 (3) (2008) 254–262.
- [22] G. Osipov, B. Shulgin, J. Collins, Controlled movement and suppression of spiral waves in excitable media, *Phys. Rev. E* 58 (6) (1998) 6955–6958.
- [23] H. Zhang, B. Hu, G. Hu, Suppression of spiral waves and spatiotemporal chaos by generating target waves in excitable media, *Phys. Rev. E* 68 (2) (2003) 26134.
- [24] T.K. Shajahan, A.R. Nayak, R. Pandit, Spiral-wave turbulence and its control in the presence of inhomogeneities in four mathematical models of cardiac tissue, *PLoS ONE* 4 (3) (2009) 4738.
- [25] T. Schreiber, A. Schmitz, Improved surrogate data for nonlinearity tests, *Phys. Rev. Lett.* 77 (4) (1996) 635–638.
- [26] J. Mazaraki, Dynamical methods for analysing and forecasting chaotic data (Honours thesis), University of New South Wales, 1997.
- [27] T. Schreiber, A. Schmitz, Discrimination power of measures for nonlinearity in a time series, *Phys. Rev. E* 55 (5) (1997), 5443–.
- [28] F. Takens, Detecting strange attractor in turbulence, in: D. Rand, L.-S. Young (Eds.), *Dynamical Systems and Turbulence*, Lecture Notes in Mathematics, Springer, Berlin, Heidelberg, 1981, pp. 366–381.
- [29] A.M. Albano, J. Muench, C. Schwartz, A.I. Mees, P.E. Rapp, Singular-value decomposition and the Grassberger–Procaccia algorithm, *Phys. Rev. A* 38 (6) (1988) 3017–3026.
- [30] M.B. Kennel, R. Brown, H.D.I. Abarbanel, Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction, *Phys. Rev. A* 45 (6) (1992) 3403–3411.
- [31] J. Fell, K. Mann, J. Röschke, M.S. Gopinathan, *Nonlinear Analysis of Continuous ECG During Sleep I. Reconstruction*, vol. 82, Springer-Verlag, 2000, pp. 477–483.
- [32] J. Fell, K. Mann, J. Röschke, M.S. Gopinathan, *Nonlinear Analysis of Continuous ECG During Sleep II. Dynamical Measures*, vol. 82, Springer-Verlag, 2000, pp. 485–491.
- [33] K. Antanavičius, A. Bastys, J. Blužas, L. Gargasas, S. Kaminskienė, G. Urbonavičienė, A. Vainoras, Nonlinear dynamics analysis of electrocardiograms for detection of coronary artery disease, *Comput. Methods Programs Biomed.* 92 (2) (2008) 198–204.
- [34] O. Mironyuk, A. Loskutov, Detection of cardiac pathologies using dimensional characteristics of RR intervals in electrocardiograms, *Biophysics* 51 (1) (2006) 115–119.
- [35] J.-F. Casties, D. Mottet, D. Le Gallais, Non-linear analyses of heart rate variability during heavy exercise and recovery in cyclists., *Int. J. Sports Med.* 27 (10) (2006) 780–785.
- [36] A. Celletti, A. Villa, *Low-dimensional Chaotic Attractors in the Rat Brain*, vol. 74, Springer-Verlag, 1996, pp. 387–393.
- [37] B. Hoekstra, C. Diks, M. Allesie, J. DeGoede, Nonlinear analysis of epicardial atrial electrograms of electrically induced atrial fibrillation in man, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 6 (1995) 419–440.
- [38] P. Grassberger, I. Procaccia, Characterization of strange attractors, *Phys. Rev. Lett.* 50 (5) (1983) 346–349.



- [39] M. Ding, C. Grebogi, E. Ott, T. Sauer, J. Yorke, Estimating correlation dimension from chaotic time series: when does plateau onset occur? *Physica D* 69 (1993) 404–424.
- [40] M. Ding, C. Grebogi, E. Ott, T. Sauer, J. Yorke, Plateau onset for correlation dimension: when does it occur? *Phys. Rev. Lett.* 70 (25) (1993) 3872–3875.
- [41] T. Gneiting, H. Sevcikova, D.B. Percival, Estimators of fractal dimension: assessing the roughness of time series and spatial data, *Stat. Sci.* 27 (2) (2012) 247–277.
- [42] P. Hall, A. Wood, On the performance of box-counting estimators of fractal dimension, *Biometrika* 80 (1) (1993) 246–251.
- [43] R.J. Adler, Sample function erraticism and Hausdorff dimension, in: *The Geometry of Random Fields*, John Wiley & Sons Ltd., 1981, pp. 184–252 (Chapter 8).
- [44] B. Xu, S. Jacquir, G. Laurent, J.M. Bilbault, S. Binczak, Spiral wave induced numerically using electrical stimulation and comparison with experimental results, in: *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*, 2010, pp. 2650–2653.
- [45] B. Xu, S. Jacquir, G. Laurent, J.M. Bilbault, S. Binczak, A hybrid stimulation strategy for suppression of spiral waves in cardiac tissue, *Chaos Soliton. Fract.* 44 (8) (2011) 633–639.



# Spiral wave induced numerically using electrical stimulation and comparison with experimental results

Binbin Xu, Sabir Jacquir, Gabriel Laurent, Jean-Marie Bilbault, Stéphane Binczak

**Abstract**—Experiments *in vitro* on a Microelectrode Array (MEA) platform show that electrical stimulation can provoke the generation of spiral waves in cardiac tissue. Nevertheless, the conditions leading to this artificial fibrillation state remain unclear. In order to have a better understanding of this phenomenon, a numerical simulation study has been conducted. The results obtained with a two-dimensional FitzHugh-Nagumo model proved that it is possible to create spiral waves by adding a stimulation current under certain conditions, which are made explicit.

## I. INTRODUCTION

Spiral waves (SW) in excitable media often cause some undesirable effects. Spiral waves in cardiac tissue have been considered to play an important role in cardiac arrhythmia, such as ventricular fibrillation. It has been also observed that they involve in atrial fibrillation. If spiral waves are terminated, with the help of heart muscle's excitable characteristics, the heart's function could be restored. This provides a potential way of defibrillation. Electrical stimulation is widely accepted as a method of defibrillation. However, our precedents work showed that spiral waves can also be induced by electric stimulation in cardiac cells *in vitro* culture [1-4]. So, before using this defibrillation method, it is important to know why and how electrical stimulation induces spiral waves. Otherwise, instead of terminating spiral waves, if an electrical stimulation brings more spiral waves, it would be useless to apply this method.

We found that these spiral waves *in vitro* are occasional and difficult to be systemically obtained. The results are often different even with the same stimulation parameters and carefully chosen cardiac culture. Then understanding the mechanism of spiral wave, especially the generation of spiral wave by stimulation is medically important.

So the goal of this work is to explore the mechanism of spiral wave generation by electrical stimulation in a cardiac tissue. We base our numerical simulations on experimental studies to verify if it is possible to induce spiral waves in a cardiac tissue model with regular plane waves by electrical stimulation and to determine corresponding parameters. A two-dimensional FitzHugh-Nagumo model is used for our investigation. Stimulation impulses are sent to modeled tissue by one electrode. In order to better match our experiments *in vitro*, two corresponding categories of simulation have been performed. Finally, the relationship between the

radius of stimulation electrode and the stimulation amplitude, which permit the generation of spiral waves, is given.

## II. EXPERIMENTAL MODEL AND RESULTS

### A. Experimental Model

1) *Cardiac monolayer model*: Neonatal ventricular myocytes were prepared from 1 to 4 days-old Wistar rats by trypsin-based enzymatic dispersion as described previously [5]. The cell suspension was preplated twice in the culture medium composed of Ham's F10 medium supplemented with fetal calf serum (FCS) and penicillin/streptomycin (100 U/ml) in order to increase cardiomyocyte proportion. Cardiomyocyte-rich cultures (> 90%) were seeded at a final density of  $10^5$  cells per  $cm^2$  in the cultured medium. Cultures were incubated in a humidified incubator (95% air, 5%  $CO_2$  at 37° C) and were used after 4-5 days of growth, a step at which confluent and spontaneously beating cell monolayers were obtained.

2) *Multielectrode array recordings*: Cardiomyocytes (CM) were grown on multielectrode arrays (MEA) allowing non-invasive synchronous multifocal field potential (FP) recordings. The MEA consists of 60 substrate-integrated microelectrode arrays ( $8 \times 8$  matrix, 30  $\mu m$  electrode diameter, 200  $\mu m$  inter-electrode distance). Data were acquired and analyzed with a customized platform programmed with Matlab (Mathworks) in order to provide two-dimensional electrophysiological maps derived from these multisite FP recordings.

### B. Experimental Results

1) *Spiral wave generation by electrical stimulation*: The electrical stimulation of cultured cell requires electrical pulses with very low amplitude and a high signal to noise ratio. The stimulus generator delivers high quality pulse amplitude ranging between in 10  $\mu V$  to 1 mV, with accurately adjustable frequency and duty cycle. In this case,

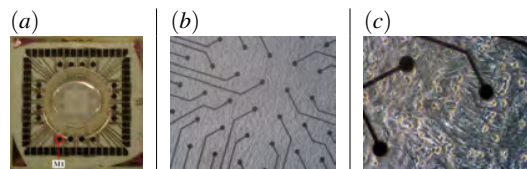


Fig. 1. MEA dish with cardiac cells of newborn rats. (a) is a global view of the MEA dish, (b) is a microscopic view of the microelectrodes array (magn. 10X), (c) is a microscopic view of the monolayer cardiomyocyte grown on the microelectrodes matrix (magn. 40X).

B. Xu, S. Jacquir, G. Laurent, J-M. Bilbault and S. Binczak are with the Laboratoire LE2I UMR CNRS 5158, Université de Bourgogne, 9 avenue Alain Savary, BP47870, 21078 Dijon, France stbinc@u-bourgogne.fr

cardiomyocytes are electrically stressed by external electrical shocks consisting in stimulation impulse trains (burst of 200  $\mu\text{V}$  at 100 Hz during 5 minutes) which are applied at one microelectrode located at the edge of the MEA (see Fig. 1).

The stimulation frequency is chosen purposely higher than the FP spike frequency in order to disrupt the CM activity. This stimulation protocol causes alterations in CM electrical activity, that is depicted by the recording of irregular and disordered FP [6].

The activation maps reveal the occurrence of relatively stable counter-rotating micro spiral waves during a sustained induced arrhythmia episode induced by external electrical stimulation. For the visualization, a real time movie is realized and some snapshots corresponding to the evolution of one of the displayed SW at different moments are given in Fig. 2.

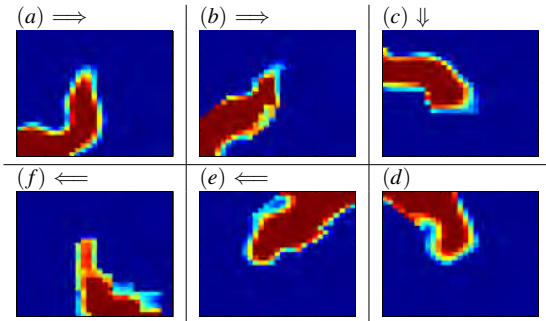


Fig. 2. Visualization of a relatively stable counter-rotating spiral wave during a sustained induced arrhythmia episode induced by external electrical stimulation (the letters ((a)  $\rightarrow$  (b)  $\rightarrow$  (c)  $\rightarrow$  (d)  $\rightarrow$  (e)  $\rightarrow$  (f)) indicate the clockwise rotation). Experimental data was smoothed using a cubic spline interpolation. The first image (item (a) corresponding to time 0.482 s) shows the initiation and the last image (item (f) corresponding to time 0.676 s) illustrates the termination of the SW. The red color indicates the depolarization of cells and the blue color indicates the refractory period. The size of each panel corresponds to the recording area surface ( 2.5 mm<sup>2</sup>).

So the spiral waves generation is confirmed *in vitro*. As above-mentioned, the generation of spiral wave is not always reproductive, therefore, we have investigated a corresponding numerical model and have explored the origin of spiral wave's generation by electrical stimulation.

### III. NUMERICAL MODEL AND RESULTS

#### A. Numerical Model

Since years, many cardiac excitation models have been developed [7-11]. Even though some of these models are more realistic and an interesting tool for the investigation of heart activity at cellular level, they need a rather important computational effort and the parameters tuning is quite complex. In 1960, FitzHugh simplified the Hodgkin-Huxley model of spike generation in squid giant axons [12]. This model keeps the essential mathematical properties of excitation and propagation from the electrochemical properties of sodium and potassium ion flow. Its main advantages are the simplicity and the possibility to view the entire solutions on a single phase portrait, leading to obtain a geometrical

explanation of important biological phenomena related to action potential [13]. This model has also been proposed by Nagumo [14] et al. and then became the FitzHugh-Nagumo (FHN) model. It can be represented by the following coupled differential equations:

$$\begin{cases} \frac{\partial V}{\partial t} = D\Delta V - f(V) - W \\ \frac{\partial W}{\partial t} = \varepsilon(V - \gamma W), \end{cases} \quad (1)$$

with  $V$ , the membrane potential, i.e. the potential difference across the membrane;  $W$ , the recovery variable which indicates the medium's capacity of reverting to its resting state after the passage of impulsions;  $D$ , the diffusion parameter (in a two-dimensional case, it is a matrix);  $\Delta$ , the Laplacian operator and  $f(V) = V(V - \alpha)(V - 1)$  a nonlinear function of the potential modeling the electrochemical properties of sodium ion flow. The model is integrated numerically on a two-dimensional array of  $N \times N$  cells with no-flux boundary conditions.

A train of monophasic stimuli from external electrode is then sent to the tissue. This process is introduced by a stimulus function  $I_{stim}$  in the model (1). The new scheme of the model is given as:

$$\begin{cases} \frac{\partial V}{\partial t} = D\Delta V - f(V) - W + I_{stim}(x, y, t) \\ \frac{\partial W}{\partial t} = \varepsilon(V - \gamma W) \\ I_{stim}(x, y, t) = A(x, y) \text{rect}\left(\frac{F}{\theta}t\right) * \sum_{n=0}^{\infty} \delta\left(t - \frac{n}{F}\right) \end{cases} \quad (2)$$

$F$  and  $\theta$  are respectively the frequency and the duty cycle of stimulation signal.  $A(x, y) \cdot \text{rect}\left(\frac{F}{\theta}t\right)$  is a rectangular pulse with amplitude  $A(x, y)$ , a duration  $\frac{\theta}{F}$ , and centered in time  $t = 0$ . When the cell  $(x, y)$  is stimulated,  $A(x, y) = A$ ; otherwise,  $A(x, y) = 0$ . The function  $\sum_{n=0}^{\infty} \delta\left(t - \frac{n}{F}\right)$  is a Dirac comb corresponding to an infinite series of Dirac delta functions spaced at intervals of  $\frac{n}{F}$ .

#### B. Numerical Results

Simulations were performed on a cardiac tissue composed of a  $200 \times 200$  cell grid and are based on a Runge-Kutta scheme. The parameters used during our simulations are  $D_x = 0.1$ ,  $D_y = 0.5$ ,  $\varepsilon = 0.005$ ,  $\gamma = 0$  and  $\alpha = 0.1$ , where  $D_x$  (resp.  $D_y$ ) corresponds to the diffusion coefficient along the  $x$ -axis (resp.  $y$ -axis). Note that as  $D_x \neq D_y$ , the system is anisotropic as it is usually the case in cardiac tissue. The parameters of stimulation impulsions are so that frequency is set as  $F = \frac{1}{32}$  and the duty cycle is 0.5. (*Parameters units are arbitrary.*)

To realistically simulate the spiral waves generation in cardiac tissue, we consider a tissue through which plane waves are periodically traveling as it is in biophysical situation (in case of autonomous activity). A wave source is placed at the corner of the cell grid and emits regular plane waves. As in our experimental manipulations, only one electrode is

used to stimulate the CM. So in the numerical simulations, the stimuli are sent also by an electrode which has a circular influence region of radius  $R$ . Since the resistance in the tissue prevents the current from propagating and given that these resistances are linearly distributed, the stimuli amplitude depends then on the distance  $r$  from the stimulation center. It is defined as :

$$I_{stim}(r) = \begin{cases} I \cdot \left(1 - \frac{r}{R}\right), & \text{if } 0 \leq r \leq R; \\ 0, & \text{otherwise.} \end{cases}$$

In our preliminary simulations (basal conditions on a homogeneous tissue), no matter which parameters are taken, no spiral waves are generated. In this case, two categories of simulation have been conducted: One in a slightly arrhythmic conditions on a homogeneous tissue and the other one in basal conditions (stable periodic activity of the source) on a heterogeneous tissue (locally presence of obstacles).

1) *Spiral wave generation by electrical stimulation in a slightly arrhythmic tissue:* In this section, our simulation shows that it is possible to turn plane waves into spiral waves in a slightly arrhythmic tissue. In case of arrhythmia, the time interval between two action potential could randomly change, either extended or shortened. Considering a case where this

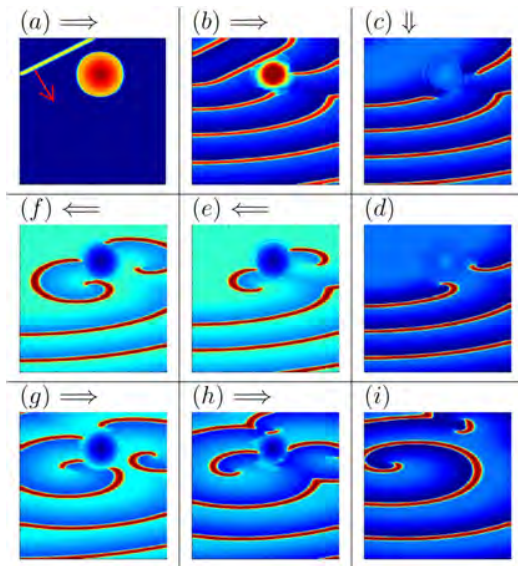


Fig. 3. Generation of spiral waves from plane waves in a slightly arrhythmic tissue. (a): plane wave source and stimulated region. red arrow indicates the direction of traveling plane waves. (b)  $\rightarrow$  (c) : plane waves traveling; (d)  $\rightarrow$  (i) : generation and evolution of spiral waves. The red color indicates the depolarization of cells and the blue color indicates the refractory period.

time interval is longer than a normal one, if stimulation is applied during this time, the existing plane wave would meander around the electrode. Once a spiral core is formed, a spiral wave will be generated. Colliding with new arriving plane waves, this spiral wave will continue to exist or be turned into a new spiral wave rather than disappear. (Fig. 3)

Simulations results show that the generation of spiral waves depends on the radius of stimulation electrode, as illustrated in Fig. 4, where the curve corresponds to the threshold of spiral wave generation.

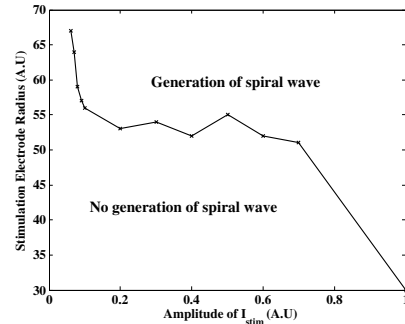


Fig. 4. Amplitude of stimulation vs. Radius of stimulation electrode

2) *Spiral wave generation by electrical stimulation in a tissue with presence of obstacle:* The precedent result shows that in a arrhythmic condition, an external stimulation can provoke spiral waves in certain conditions. In our experimental study, the cardiac tissue can be in two states : either stable rhythmic state or arrhythmic state. So the second stimulation scheme is designed for a tissue in rhythmic condition, but with obstacles.

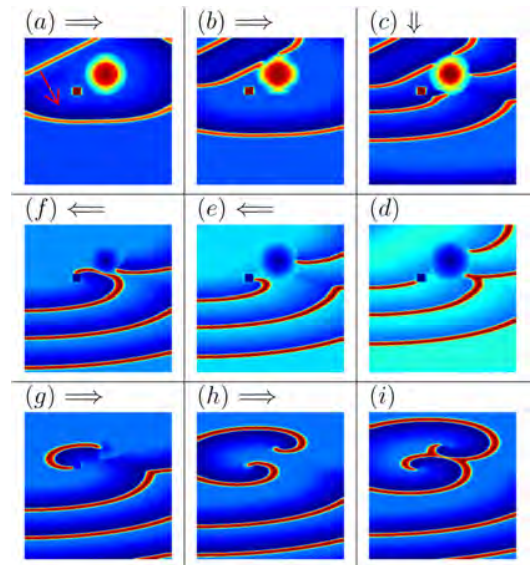


Fig. 5. Generation of spiral waves from plane waves in a tissue with presence of obstacle : (a): plane wave source, stimulated region and small square obstacle. red arrow indicates the direction of traveling plane waves; (b)  $\rightarrow$  (c) : plane waves traveling; (d)  $\rightarrow$  (i) : generation and evaluation of spiral waves. The red color indicates the depolarization of cells and the blue color indicates the refractory period.

Obstacles to propagation are often modeled as perfect insulators satisfying no-flux boundary conditions. No-flux obstacles have a physiological basis since natural orifices in the atria, for instance, are surrounded by non-conductive



connective tissue. In our model, we consider that these obstacles with square forms are unable to conduct current. To well study the effect of obstacle on spiral waves generation, only one obstacle (size  $10 \times 10$ ) is put in the modeled tissue. The electrode radius is chosen as  $R = 30$ .

Firstly we found that the distance between stimulation electrode and obstacle ( $d_{eo}$ ) influences greatly the generation of spiral waves. So the second step is to investigate the relationship between this distance and the stimulation amplitude.

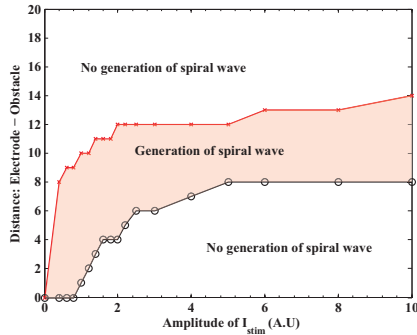


Fig. 6. Amplitude of stimulation vs. Distance between borders of stimulation electrode and obstacle ( $d_{eo}$ ).  $R = 30$ .

Fig. 5 illustrates the process of spiral waves generation. From Fig. 6 we can see that with a fixed radius, system is sensible to weaker amplitude. When the amplitude is superior to 2, the threshold changes little. There exists actually a region where spiral waves could be generated. This region is relatively small compared to the size of electrode and the tissue. This result corresponds well to our experimental results: the tissue is alive and its propriety and activity changes along the time course, so tuning the correct parameters to get some correct configuration to generate spiral waves is delicate and difficult.

#### IV. CONCLUSIONS AND FUTURE WORKS

Spiral waves generation by electrical stimulation is investigated and confirmed *in vitro*. The numerical simulations proved that electrical stimulation can provoke spiral waves in cardiac tissue model, which matches experimental results. Bigger electrode can more easily generate spiral waves, but it should stimulate most of the tissue. To obtain the same result, smaller electrode needs an amplitude much stronger. This could bring more harm to the stimulated region on the tissue. So it is necessary to choose a compromised value to avoid the negative effect brought by the size of electrode. With the presence of obstacle on the tissue, this process is different. The existence of the narrow band region reveals that the distance between the electrode and the obstacle plays an important role. This would explain why we can not observe often spiral waves in our *in vitro* experiments.

Note that in our *in numero* experiments, only one obstacle is considered. In a real cardiac tissue, there would be much more and could be randomly distributed on the tissue. So in

future work, the effect of multi-obstacles will be studied. We found that the shape of obstacles is also important for spiral waves generation. So this will be taken into account as well.

Another study reported by Bub G. et al. [15] showed that it is possible to generate spiral waves in chick heart cells. Despite the fact that they used a pharmacological agent to lower the cell-cell connectivity without any external stimulation which means to change the propriety of cells and to create some kind of arrhythmia, their result provides one of the possible origins of spiral wave generation. A combination of pharmacological agent and electrical stimulation is then considered for our next work. At the same time, theoretical studies of these phenomena are also necessary in order to provide a better understanding of spiral wave generation in cardiac tissue by electrical stimulation.

#### V. ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge the NVH Medicinal (Dr. David VANDROUX, Dijon, France) for our collaboration in the experimental data gathering.

#### REFERENCES

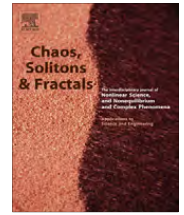
- [1] S. Jacquir, S. Binczak, D. Vandroux, G. Laurent, P. Athias, and J. Bilbault, "Cardiac arrhythmias induced by an electrical stimulation at a cellular level," *Computers in Cardiology*, 2008, pp. 625–628, 2008.
- [2] G. Laurent, S. Jacquir, S. Binczak, D. Vandroux, O. Bouchot, J. Wolf, P. Athias, and J. Bilbault, "Establishing a novel in vitro model for the study of spiral waves during arrhythmia," *European Heart Journal*, vol. 29, p. 166, 2008.
- [3] S. Jacquir, G. Laurent, D. Vandroux, S. Binczak, J. Bilbault, and P. Athias, "In vitro simulation of spiral waves in cardiomyocyte networks using multi-electrode array technology," *Archives of Cardiovascular Diseases, Elsevier*, vol. 102, no. 1, p. S63, 2009.
- [4] P. Athias, S. Jacquir, G. Laurent, D. Vandroux, S. Binczak, and J. Bilbault, "In vitro simulation of spiral waves in cardiomyocyte networks using multi-electrode array technology," *European Journal of Heart Failure Supplements*, vol. 8, p. 963, 2009.
- [5] A. Grynberg, M. Degois, L. Guenot, and P. Athias, "Primary rat cardiac cell culture: diet of the mother rats as a determinant parameter of cardiomyoblast production from neonates.," *Biology of the cell/under the auspices of the European Cell Biology Organization*, vol. 57, no. 1, p. 89, 1986.
- [6] S. Jacquir, S. Binczak, B. Xu, G. Laurent, D. Vandroux, P. Athias, and J. Bilbault, "Investigation of micro spiral waves at cellular level using a microelectrode arrays technology," *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2010.
- [7] D. Noble, "A modification of the hodgkin-huxley equations applicable to purkinje fibre action and pacemaker potentials," *The Journal of Physiology*, vol. 160, no. 2, p. 317, 1962.
- [8] J. Murray, "Mathematical biology, biomathematics 19," 1989.
- [9] J. Keener and J. Sneyd, "Mathematical physiology, interdisciplinary applied mathematics 8," 1998.
- [10] A. Scott, *Nonlinear science: emergence and dynamics of coherent structures*. Oxford University Press, USA, 2003.
- [11] A. Kleber and Y. Rudy, "Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias," *Physiological reviews*, vol. 84, no. 2, p. 431, 2004.
- [12] A. Hodgkin and A. Huxley, "A quantitative description of ion currents and its applications to conduction and excitation in nerve membranes.," *Journal of Physiology*, vol. 117, no. 4, pp. 500–544, 1952.
- [13] R. Fitzhugh, "Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane.," *Biophysical Journal*, vol. 1, no. 6, pp. 445–466, 1961.
- [14] J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, "An active pulse transmission line simulating nerve axon.," *Proceedings of the IRE*, vol. 50, no. 10, pp. 2061–2070, 1962.
- [15] G. Bub, A. Shrier, and L. Glass, "Spiral wave generation in heterogeneous excitable media," *Physical review letters*, vol. 88, no. 5, p. 58101, 2002.



Contents lists available at ScienceDirect

# Chaos, Solitons & Fractals

Nonlinear Science, and Nonequilibrium and Complex Phenomena

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/chaos](http://www.elsevier.com/locate/chaos)

## A hybrid stimulation strategy for suppression of spiral waves in cardiac tissue

Binbin Xu\*, Sabir Jacquir, Gabriel Laurent, Jean-Marie Bilbault, Stéphane Binczak

LE2I, CNRS UMR 5158, Université de Bourgogne, Dijon, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 11 June 2010

Accepted 23 May 2011

Available online 7 July 2011

### ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia whose mechanisms are thought to be mainly due to the self perpetuation of spiral waves (SW). To date, available treatment strategies (antiarrhythmic drugs, radiofrequency ablation of the substrate, electrical cardioversion) to restore and to maintain a normal sinus rhythm have limitations and are associated with AF recurrences. The aim of this study was to assess a way of suppressing SW by applying multifocal electrical stimulations in a simulated cardiac tissue using a 2D FitzHugh–Nagumo model specially convenient for AF investigations. We identified stimulation parameters for successful termination of SW. However, SW reinduction, following the electrical stimuli, leads us to develop a hybrid strategy based on sodium channel modification for the simulated tissue.

Crown Copyright © 2011 Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Although human data support the idea that rotors are a crucial mechanism for fibrillation maintenance in both atria and ventricles, there are clear differences between the 2 chamber types. Ventricular fibrillation (VF), responsible for sudden cardiac death, can be considered as a lethal “three-dimensional” cardiac arrhythmia with multiple micro re-entries located deep inside the endocardial muscle [1]. VF has been widely studied [2–4], but because of electrophysiological characteristics, the only treatment available is indeed an electrical defibrillation via automated external defibrillators (AED), or via implantable cardiac defibrillators (ICD). Conversely, most of “two-dimensional” macro re-entry ventricular tachycardia (VT) can be stopped by rapid burst of stimulations delivered by an ICD via a single right ventricular lead [5].

As opposed to VF, atrial fibrillation (AF) is associated with a better outcome but it is by far the most frequently diagnosed cardiac arrhythmia affecting, for example,

approximately 1% of the adult population of the United States. Recent clinical trial evidence suggests that the presence of AF is an independent predictor of morbidity and mortality. One of the primary goals of paroxysmal and persistent AF treatment is to relieve symptoms by a rhythm control strategy [6].

Endocardial walls of the atria are much thinner than their ventricular counterparts, therefore AF may be considered as a “two-dimensional” cardiac arrhythmia. Specifically, therapy for restoring and maintaining a normal sinus rhythm is multidimensional with treatment options spanning from pharmacologic therapy to electrical cardioversion and catheter-based radiofrequency ablation [7]. But even combined, these methods have limited efficacy as the AF recurrence rate is high, and are limited by numerous side effects [8]. To date, there are two known concepts to restore a normal sinus rhythm by using electrical stimulation. The first one is to “reset” the whole heart by applying high voltage via a dedicated defibrillation device (internal or external) in order to extinguish most of the fibrillatory wavefronts. External cardiac defibrillation cannot be realized very often as it has to be done under general anesthesia. Maintenance of normal sinus rhythm using repeated internal cardioversion shocks via implanted

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [xubinbin@hotmail.fr](mailto:xubinbin@hotmail.fr) (B. Xu), [sjacquir@u-bourgogne.fr](mailto:sjacquir@u-bourgogne.fr) (S. Jacquir), [stbinc@u-bourgogne.fr](mailto:stbinc@u-bourgogne.fr) (S. Binczak).

devices has also been shown to be effective and safe, however increase in defibrillation thresholds and patient intolerance due to the pain were the main reasons for discontinuation of this therapy [9]. The second way of suppressing AF is based on Allesie's concept asserting that there is a critical number of micro-reentries below which the cardiac arrhythmia can self terminate [10].

Micro-reentries can be observed experimentally or numerically as spiral waves (SW). The rotors of SW, defined as rotating motors that give rise to the spiraling wavefronts, gyrate at relatively high frequencies [11]. From such rotors, SW propagate throughout the myocardium in very complex ways [3], for example SW meandering and drifting, whose dynamics have been well studied [12–14]. It is known that, under certain conditions, electrical stimuli can modify SW dynamics [15–17]. Moreover, they can terminate SW either by preventing rotor formation and maintenance, by re-driving/ pacing SW [18] or by feedback control [19]. This hypothesis could explain the global mechanism of defibrillation by electrical stimulation. Namely, at cellular level, the propagation of action potential in excitable medium is controlled by voltage-gated ion channels in cells. These channels are shut when the membrane potential is near the resting potential. They rapidly begin to open if the membrane potential increases to the threshold value. However, as opposed to VT, AF can not be stopped by single site burst stimulations via a pacing lead [7], but a multifocal and simultaneous stimulation may help to extinguish most or all fibrillatory wavefronts in a selected area by resetting cellular membrane potential under its threshold value.

This approach has already been investigated in previous studies. Allesie has shown that, during electrically induced AF in chronically instrumented conscious dogs, it was possible to control the local fibrillatory process by rapid focal pacing through a grid of electrodes at the left atrial appendage [20]. However, this method failed to terminate AF as the area under control was very limited. Other authors have used an array of control points in order to terminate spatiotemporal chaos in excitable media and focused mainly on the stimulation amplitude [21]. However, we strongly believe that there are many other parameters to be taken into account.

Other methods to suppress SW based on boundaries conditions or spatial inhomogeneity [22,23] are either difficult in controlling the inhomogeneity of a real cardiac tissue, or are associated with the generation of new waves. In [24], a spatially extended mesh which could be more successful in the elimination of spiral turbulence has been mentioned. But the optimal parameters of the controlling signals have not been defined. Moreover, these techniques have strong limitations as they not only eliminate SW, but also reinduce new ones.

In fact, the ideal atrial stimulation/defibrillation method should suppress enough SW in a dedicated region for the whole heart to stop fibrillating, but without generating new ones.

In order to address this major concern, we studied two different options by using 2D numerical simulations of the model, as described in Section 2. Then, we optimized the stimulation parameters (Section 3). For example, we

defined the number of required stimulated sites via an electrode array; we optimized the frequency and duty cycle of the stimulation, and the output amplitude which has to be set as low as possible to prevent from new SW and to protect the whole heart from arrhythmia re-introduction. But this minimal amplitude being still too large, we investigated then a second option, in developing a hybrid strategy based on a sodium channel modification of the simulated tissue. By increasing the threshold of new SW generation, we showed that it is possible to protect the tissue from arrhythmia re-induction. We sought to identify the best balance between cells number needed to be stimulated compared to the number of total cells simulated and the SW generation threshold. In the last Section 4, we concluded this paper and gave some future prospects of this work.

## 2. Model and methods

In literature, there are many cardiac excitation models, for example, Luo–Rudy 1 and 2 models [25,26], Ten Tusscher–Noble–Panfilov model [27]. These models represent an interesting way to investigate the heart activity at cellular level, but the control of their parameters is quite complex. The FitzHugh–Nagumo (FHN) model [28,29] remains simple and keeps the essential mathematical properties of excitation and propagation from the electrochemical properties of sodium and potassium ion flows. FHN model is then used to study the ionic current of nerve or cardiac membrane [30,31], completed by adding terms to a nonlinear “relaxation oscillators” dimensionless equation. We start from the generic ionic equation of excitable medium with realistic units,

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = C_m d \Delta V(x, y, t) - i_{Na} - i_{other} + i_{stim}, \quad (1)$$

where  $C_m$  is the membrane capacitance;  $V(x, y, t)$  is the transmembrane potential at location  $(x, y)$  at time  $t$ ;  $d$  is the diffusion parameter;  $\Delta$  is the continuous Laplace operator;  $i_{Na}$  is the sodium current;  $i_{other}$  is the sum of other ionic currents and  $i_{stim}$  is the stimulus current.

The dynamics of the currents in FHN model are characterized as Fast–Slow ones, where the sodium one is the fast part and is expressed as

$$i_{Na} = k \cdot g_{Na} \cdot V(V - V_a)(V - V_b). \quad (2)$$

Biologically,  $k$  intervenes in the control of the sodium current dynamics and kinetics of sodium channels. In this model, changing  $k$  results in modifying the dynamics of sodium current, then the value and the position of nullclines in the phase space.  $g_{Na}$  is the maximum sodium conductance;  $V_a$  and  $V_b$  are respectively the activation and inactivation potential;

Substituting Eq. (2) into Eq. (1), we obtain:

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = C_m d \Delta V - k \cdot g_{Na} \cdot V(V - V_a)(V - V_b) - i_{other} + i_{stim}. \quad (3)$$

Setting that  $v = \frac{V}{V_b}$ ,  $\alpha = \frac{V_a}{V_b}$  and converting the continuous Laplace operator to discrete Laplace operator with spatial step  $\delta h$ , yields:



$$\frac{\partial v}{\partial \tau} = D\Delta v - k \cdot g_{Na} \cdot v(v - \alpha)(v - 1) - I_{other} + I_{stim}, \quad (4)$$

with:

$$\tau = \frac{g_{Na} \cdot V_b^2}{C_m} \cdot t \quad (5)$$

$$D = C_m \frac{1}{g_{Na} \cdot V_b^2 \cdot \delta h^2} \cdot d \quad (6)$$

$$I_{stim} = \frac{1}{g_{Na} \cdot V_b^3} \cdot i_{stim} \quad (7)$$

where  $I_{stim}$ , the normalized stimulus current, is defined by:

$$\begin{cases} I_{stim}(x, y, \tau) = A(x, y) \text{rect}\left(\frac{\tau}{\theta}\right) * \sum_{n=0}^N \delta\left(\tau - \frac{n}{F}\right) \\ A(x, y) = \begin{cases} A, & \text{if cell } (x, y) \text{ is stimulated;} \\ 0, & \text{otherwise.} \end{cases} \end{cases} \quad (8)$$

$A(x, y) \cdot \text{rect}\left(\frac{\tau}{\theta}\right)$  is a rectangular pulse with amplitude  $A(x, y)$ , frequency  $F$ , duty cycle  $\theta$ , duration  $\frac{\theta}{F}$ , and centered in time  $\tau = 0$ . The function  $\sum_{n=0}^N \delta\left(t - \frac{n}{F}\right)$  is a Dirac comb corresponding to a series of Dirac delta functions spaced at intervals of  $\frac{n}{F}$ .

The current  $I_{other}$  in FHN model is introduced by a recovery variable  $w$  which indicates the capacity of the medium to revert to its resting state after the propagation of impulses:

$$\frac{\partial w}{\partial \tau} = \varepsilon(v - \gamma w) \quad (9)$$

where  $\varepsilon$  and  $\gamma$  are dimensionless constant parameters.

The above equations allow us to obtain the realistic values from numerical ones and vice versa. Some typical values for the realistic parameters are used here:  $C_m = 10^{-6} \text{ F cm}^{-2}$ ,  $g_{Na} = 23 \text{ mS V}^{-2} \text{ cm}^{-2}$ ,  $V_b = 122 \text{ mV}$  ([30,32]),  $d = 0.026 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ . However, considering the difference of action potentials (AP) lengths<sup>1</sup> and the different properties of cell models, this conversion can only provide some qualitative features.

The method used to suppress SW is obtained by sending a train of monophasic stimuli from external electrodes distributed periodically in the system. The cardiac tissue is covered by an electrodes network. The size of each electrode is set to be the same as a cardiac cell's. The electrodes network has a square grid form but other patterns and sizes could be considered.

### 3. Optimization of parameters and results

Simulations were performed with an isotropic cardiac tissue of  $200 \times 200$  cells grid ( $\delta h = 280 \mu\text{m}$ ,  $\varepsilon = 0.005$ ,  $\gamma = 0$  and  $\alpha = 0.1$ ) and implanted with a Runge–Kutta scheme including Neumann boundary conditions. For the readability of our results, we call Stimulation Rate (SR) the ratio between the number of cells under stimulation and the total cell number in the cardiac tissue. SR = 100% corresponds to the case where all cardiac cells are

stimulated. An illustration of the suppression process of SW corresponding to a case SR = 2.1%, is shown in Fig. 1 with the parameter  $k = 1$ .

Three categories of simulations have been carried out to optimize the suppression of SW: global stimulation, wave generation threshold by stimulation and hybrid stimulation.

#### 3.1. Global stimulation

In the global stimulation case, the effects of the parameters of the stimulation signal on the suppression of SW are investigated. Under the hypothesis that there are SW evolving on the tissue, the whole tissue is stimulated. The results are presented by the relationship between the SR and  $I_{stim}$  parameters (amplitude, frequency and duty cycle), as shown in Figs. 2–4.

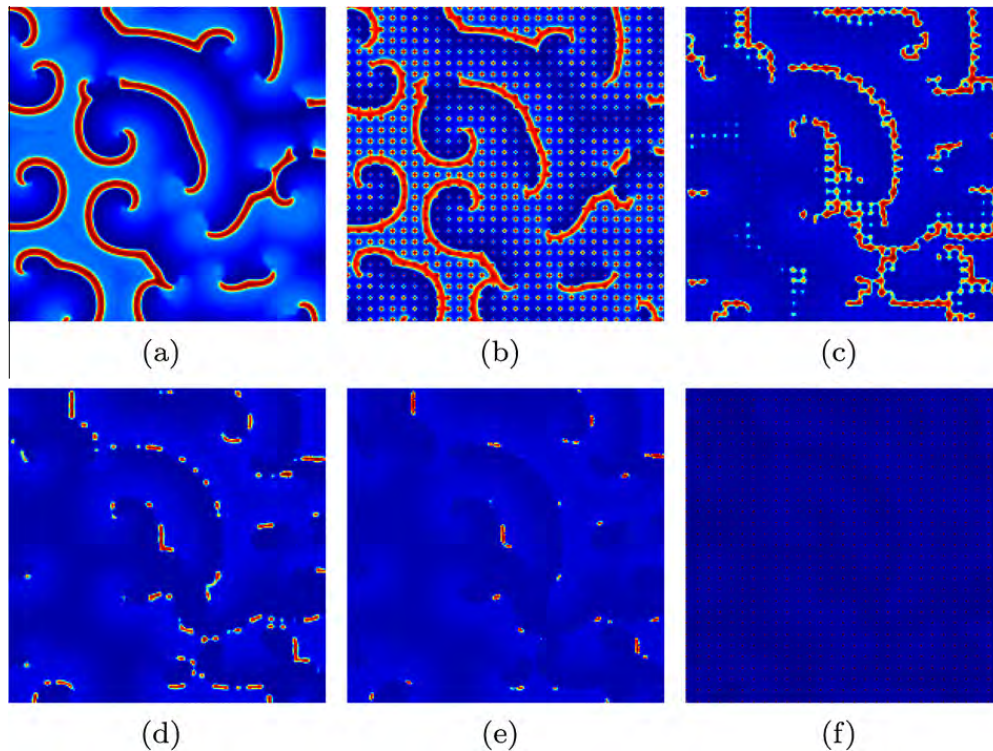
There is a decreasing relationship between SR and each of these stimulation parameters. Indeed, the larger the applied energy is, the smaller the number of stimulated cells can be. However, there exists asymptotically a minimal stimulated cells number needed in the SW suppression process, whatever are the amplitude, frequency or duty cycle of the stimulus, which is in agreement with [20]. The slope is very important for smaller amplitudes, lower frequencies and smaller duty cycles. This means that in these regions, small variations of amplitude or frequency could greatly change the result of suppression process of SW. Furthermore, decreasing too much both parameters would increase SR which is contradictory to our main goal: stimulating less cells. As a consequence, a reasonable compromise should be taken. In following simulations, we take  $A = 83.53 \mu\text{A cm}^{-2}$ ,  $F = 21.40 \text{ Hz}$ ,  $\theta = 50\%$  as our benchmark parameters.

Observing these results, it seems possible to suppress SW by choosing the appropriate parameters, but this is valuable only if the stimulation grid covers the whole tissue. This global stimulation is not possible in the clinical case, because it is difficult to stimulate the whole cardiac tissue. If this grid covers just a localized area of the tissue, SW can actually be suppressed in this area, but outside this area the stimulation provokes other waves (see wave fronts in Fig. 5c and d, propagating with a growing rough square shape outwards the stimulated area). In certain conditions, for instance: with local inhomogeneity, presence of obstacles or collision of waves, the new generated wave could be transformed into spiral waves. This implies that the amplitude of  $I_{stim}$  is above the threshold of new wave generation. Consequently this kind of stimulation cannot be considered as a real suppression of SW. As a result, it is necessary to determine this threshold as described in the following subsection.

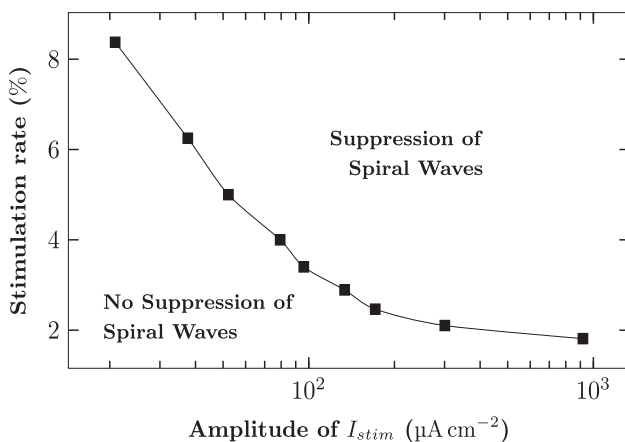
#### 3.2. Wave generation threshold

Let us consider a tissue initially in a resting state and stimulated by an electrodes grid with fixed frequency and duty cycle values and let us investigate the influence of the variation of  $k$  on the generation of waves. Fig. 6 shows the minimum values of SR above which waves are generated ( $k = 1$  and  $k = 0.75$ ) versus the amplitude of  $I_{stim}$ .

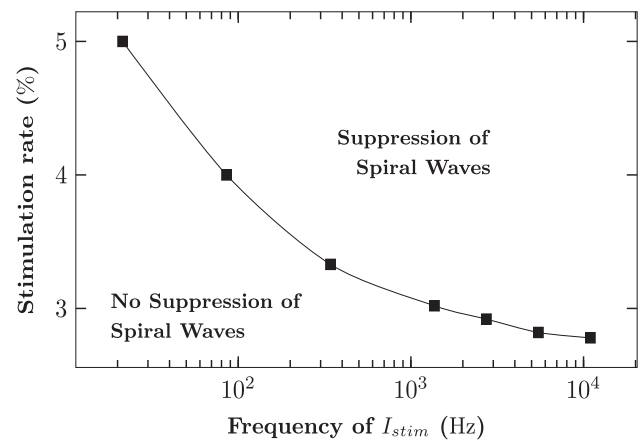
<sup>1</sup> Sodium-based AP lasts for less than 1 ms, calcium-based AP lasts for 100 ms or longer and normal human atrial AP lasts usually for  $383 \pm 103 \text{ ms}$  [33].



**Fig. 1.** Suppression of SW at different times: (a)  $t = 0$  ms; (b)  $t = 26.29$  ms; (c)  $t = 181.11$  ms; (d)  $t = 219.09$  ms; (e)  $t = 265.82$  ms; (f)  $t = 391.43$  ms. (Tissue size  $200 \times 200$  cells grid,  $k = 1$ ,  $A = 375.88 \mu\text{A cm}^{-2}$ ,  $F = 21.40$  Hz,  $\theta = 50\%$ , SR = 2.1%.)



**Fig. 2.** SR vs. amplitude of stimulus ( $F = 21.40$  Hz,  $\theta = 50\%$ ,  $k = 1$ ).



**Fig. 3.** SR vs. frequency of stimulus ( $A = 83.53 \mu\text{A cm}^{-2}$ ,  $\theta = 50\%$ ,  $k = 1$ ).

Compared to Fig. 2, when  $k = 1$ , the threshold allowing to generate waves is therefore much smaller than the necessary amplitude to suppress SW. It is thus impossible to eliminate SW without generating new waves in this case. When  $k = 0.75$ , the threshold of wave generation is shifted and the amplitude of  $I_{stim}$  is increased considerably. Thus, decreasing the value of  $k$  may provide a potential way to suppress SW without generating new ones.

In order to investigate the influence of  $k$  on wave generation, stimulations with a single electrode injected to the tissue initially in resting state have been performed. As shown in Fig. 7, the minimum amplitude of  $I_{stim}$  leading to wave generation can reach  $A = 2.09 \text{ mA cm}^{-2}$  when  $k = 0.75$ , which is 238 times larger than what is needed

for  $k = 1$  ( $A = 8.77 \mu\text{A cm}^{-2}$ ). So, in the next subsection, the effect of the modification of the parameter  $k$  combined to the SW suppression is studied.

### 3.3. Hybrid stimulation

From precedent results, we know that suppressing locally SW by electrical stimuli without generating new waves may be obtained by modifying the value of the parameter  $k$ . Biologically, it could correspond to use pharmacological agents in order to reduce the conductance of the sodium channels. This yields a hybrid method. First, our simulation results show that when  $k < 0.73$ , it is even not possible to excite the tissue. The cells have only

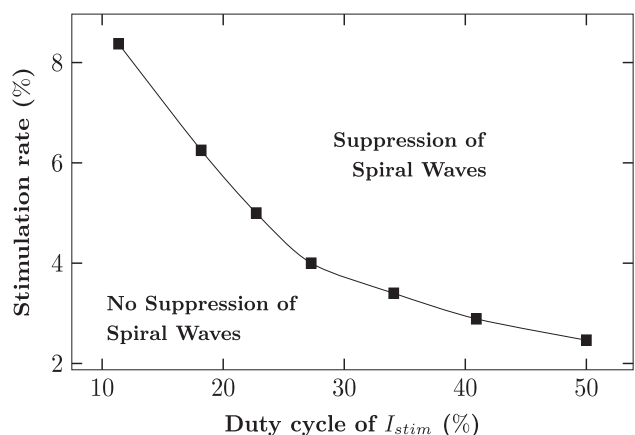


Fig. 4. SR vs. duty cycle of stimulus ( $A = 83.53 \mu\text{A cm}^{-2}$ ,  $F = 21.40 \text{ Hz}$ ,  $k = 1$ ).

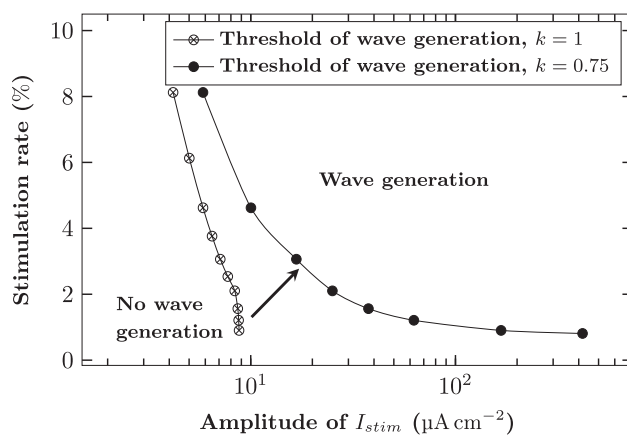


Fig. 6. Comparison of thresholds of wave generation for  $k = 1$  and  $k = 0.75$  ( $F = 21.40 \text{ Hz}$ ,  $\theta = 50\%$ ).

sub-threshold oscillations even if the stimulation strength becomes substantial. Namely, considering the fact that FHN model is a fast-slow dynamical system, the velocity of traveling wave depends mainly on the fast dynamics *i.e.* on the depolarization phase of the action potential. In this case, the front velocity value is mainly a function of the nonlinear threshold  $\alpha$  of the sodium conductance and the diffusion parameter  $D$  [34,35] and depends also on the value of  $k$ . There exists a velocity threshold, below which the system is unstable and waves fail to propagate through the tissue [30]. Since  $k$  controls the dynamics of

sodium current, it is clear that a relatively small value of  $k$  will result in a too low excitability of stimulated tissue and the collapse of the waves.

The results of the hybrid stimulation are shown in Figs. 8–10. As  $k$  decreases, two curves are getting nearer to each other: the wave generation threshold increases and the spiral wave suppression threshold decreases. When  $k = 0.75$  (Fig. 10), they are totally reversed compared to those when  $k = 1$  (Fig. 8). It can be observed that in the regions *B* and *E*, SW cannot be suppressed and propagate as other new waves provoked by the stimulation in the tissue.

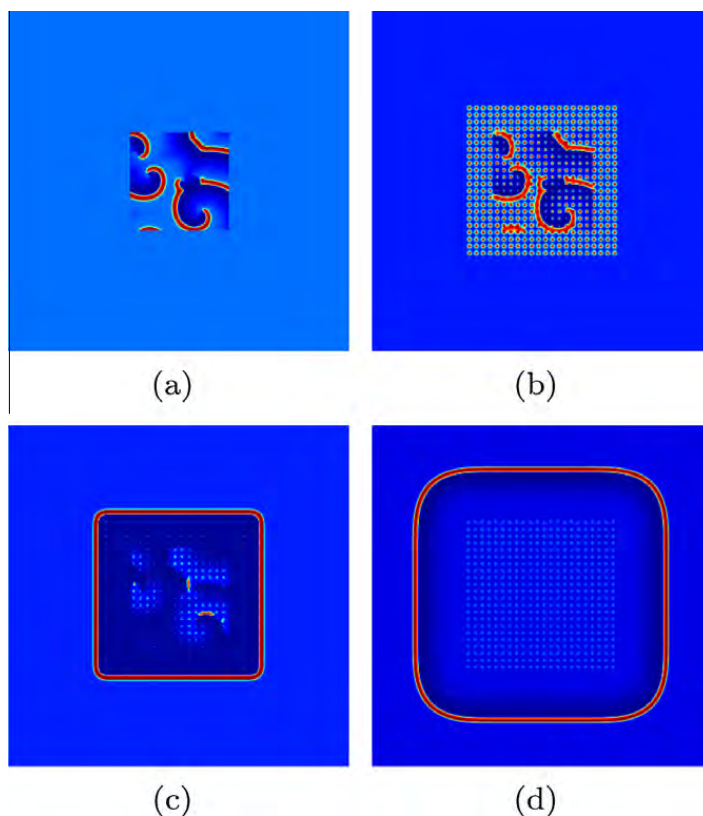
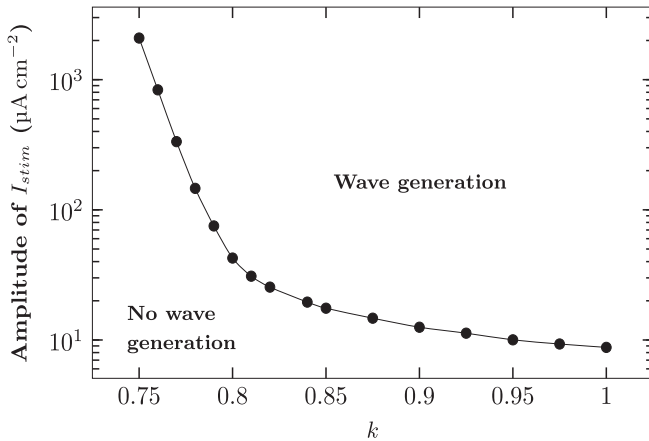
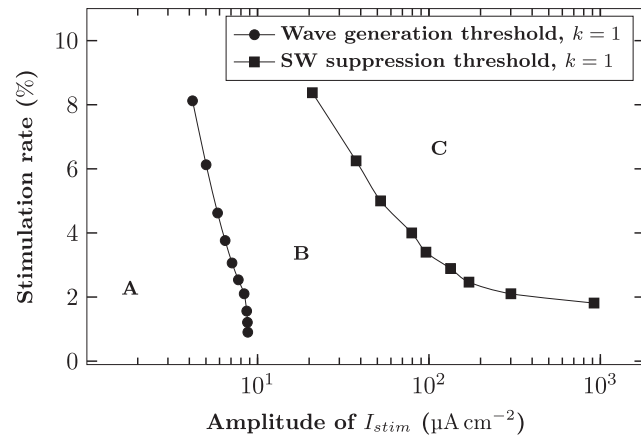


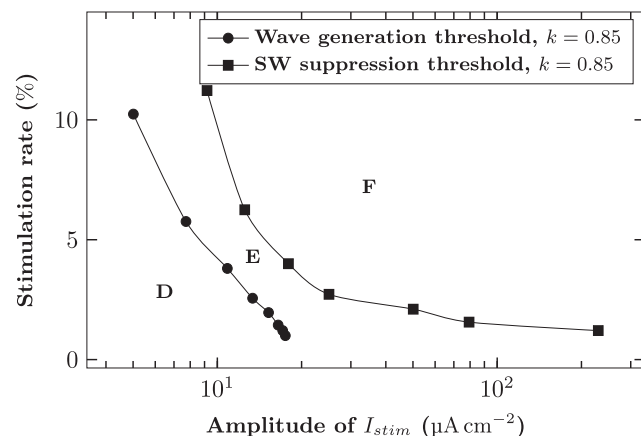
Fig. 5. New waves generated outside the stimulated region in the SW suppression process. Tissue size:  $350 \times 350$ , stimulated region  $150 \times 150$ , spiral waves in the center  $100 \times 100$ . (a)  $t = 0 \text{ ms}$ ; (b)  $t = 27.00 \text{ ms}$ ; (c)  $t = 261.73 \text{ ms}$ ; (d)  $t = 1123.80 \text{ ms}$  ( $k = 1$ ,  $A = 83.53 \mu\text{A cm}^{-2}$ ,  $F = 21.40 \text{ Hz}$ ,  $\theta = 50\%$ ,  $\text{SR} = 1.96\%$  in spiral waves region).



**Fig. 7.** Amplitude of stimulus vs. parameter  $k$  characterizing the threshold of waves generation using one stimulating electrode ( $F = 21.40$  Hz,  $\theta = 50\%$ ).

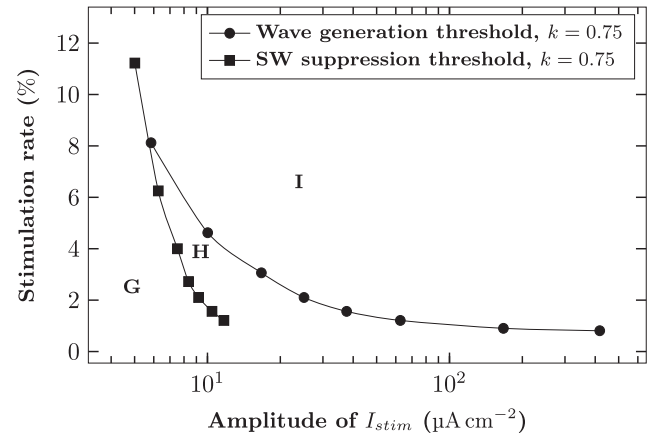


**Fig. 8.** Comparison of the waves generation threshold and the SW suppression threshold with  $F = 21.40$  Hz,  $\theta = 50\%$ ,  $k = 1$ .



**Fig. 9.** Comparison of the waves generation threshold and the SW suppression threshold with  $F = 21.40$  Hz,  $\theta = 50\%$ ,  $k = 0.85$ .

The suppression can be performed in C, F and I regions, but the stimuli generate also new waves. Nothing happens (no suppression of SW and no generation of waves) in A, D and G, the stimulation process does not influence the dynamics



**Fig. 10.** Comparison of the waves generation threshold and the SW suppression threshold with  $F = 21.40$  Hz,  $\theta = 50\%$ ,  $k = 0.75$ .

of the tissue. In the last region H, SW can be suppressed without yielding new waves and the tissue is still excitable after the suppression of SW. This region is interesting in the optimization of the stimulation process.

#### 4. Conclusion and discussion

It is well known that atrial fibrillation (AF) begets AF [36]. However, according to Allesie's concept, AF can also self terminate if the spiral waves (SW) number is not enough to self maintain this cardiac arrhythmia [10]. In fact, the ideal atrial stimulation/defibrillation method should be able to suppress enough SW in a dedicated region to stop fibrillating for the whole heart, but without generating new ones. In this intend, we studied here a simulated tissue of cardiac cells using FHN model. Compared to other some realistic ionic models, the FHN model is usually considered as a simple one and has its shortcomings. However, we adopted it because it seems to be well adapted for modeling the main dynamics of ion channels we needed in our study.

In this numerical model study, we showed that it may be possible to suppress spiral waves (SW) inside a local area by using a hybrid strategy. This strategy combined the optimization of multifocal stimulations delivered via a grid of electrodes, and simulated sodium channel modification of the cardiac tissue. Although this strategy may only be a local and temporary solution (the confined area may be colonized by outside wandering SW), we believe that it could be of interest to restore the normal sinus rhythm under certain conditions considering for example Allesie's concept. In our study, we took into account physical parameters like the size and geometry of the electrode network as well as the number of the stimulating electrodes needed. We also identified some ideal pacing parameters in order to prevent from SW reinduction. However, in order to address this last issue, one of the options available is to modify the action potential dynamics (we choose here the sodium channel modification) in a simulated cardiac tissue.

In clinical practice, it is well known that antiarrhythmic drugs can optimize atrial defibrillation success rate.  $Na^+$



channel blockers are commonly used to control the cardiac rhythm, and especially during AF [7,37–39]. Whereas, their use can be limited by potentially serious side effects like other antiarrhythmic drugs, they remain at the first line therapy in AF treatment [40].

In summary, we showed that a hybrid strategy applied to the FitzHugh–Nagumo model helped to identify specific regions where it was possible to suppress SW without provoking new reentries. In order to confirm these encouraging results, it would be of interest to apply the same strategy to more realistic ionic models. The next step could also be to use in vitro culture of cardiomyocytes [41–43]. The MEA (Microelectrode Array) technology could be a useful tool in testing the role of multifocal stimulation strategies on induced SW. As a clinical perspective, we may infer that resetting one or more local regions of the left atrium via implanted array of electrodes connected to a dedicated pacing device may help to eradicate enough SW to get back to normal sinus rhythm.

## References

- [1] Nanthakumar K, Jalife J, Massé S, Downar E, et al. Optical mapping of langendorff-perfused human hearts: establishing a model for the study of ventricular fibrillation in humans. *Am J Physiol Heart Circulatory Physiol* 2007;293(1):H875–80.
- [2] Wellens HJJ, Brugada P, Farre J. Ventricular arrhythmias: mechanisms and actions of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 1984;107(5, Part 2):1053–7.
- [3] Moreno J, Warren M, Jalife J. Ionic currents and ventricular fibrillation dynamics. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(1):69–79.
- [4] White RD. Ventricular fibrillation and defibrillation: contemporary understanding of mechanisms. *Anaesth Pain Intensive Care Emergency (A.P.I.C.E.)* 2007:215–24.
- [5] Mirowski M. The automatic implantable cardioverter-defibrillator: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(2):461–6.
- [6] Patel C, Salahuddin M, Jones A, Patel A, Yan G-X, Kowey PR. Atrial fibrillation: pharmacological therapy. *Curr Prob Cardiol* 2011;36(3):87–120.
- [7] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
- [8] Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57(2):160–6.
- [9] Geller J, Reek S, Timmermans C. Treatment of atrial fibrillation with an implantable atrial defibrillator-long term results. *Eur Heart J* 2003;24(23):2083–9.
- [10] Allesie M, Lammers W, Bonke F, Hollen J. Experimental evaluation of moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Cardiac Electrophysiol Arrhyth. New York: Grune and Stratton; 1985* [p. 265–276].
- [11] Jalife J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electr* 2003;14(7):776–80.
- [12] Fenton FH, Cherry EM, Hastings HM, Evans SJ. Multiple mechanisms of spiral wave breakup in a model of cardiac electrical activity. *Chaos* 2002;12(3):852–92.
- [13] Hakim V, Karma A. Spiral wave meander in excitable media: the large core limit. *Phys Rev Lett* 1997;79(4):665–8.
- [14] Henry H. Spiral wave drift in an electric field and scroll wave instabilities. *Phys Rev E* 2004;70(2):026204–8.
- [15] Krinsky V, Biktashev V, Pertsov A. Autowave approaches to cessation of reentrant arrhythmias. *Ann NY Acad Sci* 1990;591:232–46. *Mathematical Approaches to Cardiac Arrhythmias*.
- [16] Davidenko J, Salomonsz R, Pertsov A, Baxter W, Jalife J. Effects of pacing on stationary reentrant activity: theoretical and experimental study. *Circ Res* 1995;77(6):1166.
- [17] Kamjoo K, Uchida T, Ikeda T, Fishbein M, Garfinkel A, Weiss J, et al. Importance of location and timing of electrical stimuli in terminating sustained functional reentry in isolated swine ventricular tissues: evidence in support of a small reentrant circuit. *Circulation* 1997;96(6):2048.
- [18] Stamp AT, Osipov GV, Collins JJ. Suppressing arrhythmias in cardiac models using overdrive pacing and calcium channel blockers. *Chaos* 2002;12(3):931–40.
- [19] Panfilov AV, Müller SC, Zykov VS, Keener JP. Elimination of spiral waves in cardiac tissue by multiple electrical shocks. *Phys Rev E* 2000;61(4):4644–7.
- [20] Allesie M, Kirchhof C, Scheffer G, Chorro F, Brugada J. Regional control of atrial fibrillation by rapid pacing in conscious dogs. *Circulation* 1991;84(4):1689–97.
- [21] Sridhar S, Sinha S. Controlling spatiotemporal chaos in excitable media using an array of control points. *Europhys Lett* 2008;81:50002.
- [22] Osipov G, Shulgin B, Collins J. Controlled movement and suppression of spiral waves in excitable media. *Phys Rev E* 1998;58(6):6955–8.
- [23] Zhang H, Hu B, Hu G. Suppression of spiral waves and spatiotemporal chaos by generating target waves in excitable media. *Phys Rev E* 2003;68(2):26134.
- [24] Shajahan TK, Nayak AR, Pandit R. Spiral-wave turbulence and its control in the presence of inhomogeneities in four mathematical models of cardiac tissue. *PLoS ONE* 2009;4(3):4738.
- [25] Luo C, Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ Res* 1991;68(6):1501.
- [26] Luo C, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res* 1994;74(6):1071.
- [27] Ten Tusscher K, Noble D, Noble P, Panfilov A. A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286(4):H1573.
- [28] Fitzhugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys J* 1961;1(6):445–66.
- [29] Nagumo J, Arimoto S, Yoshizawa S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc IRE* 1962;50(10):2061–70.
- [30] Scott A. *Neuroscience: a mathematical primer*. Springer Verlag; 2002.
- [31] Kogan B. *Introduction to computational cardiology*. New York Inc.: Springer-Verlag; 2009.
- [32] Clayton R, Panfilov A. A guide to modelling cardiac electrical activity in anatomically detailed ventricles. *Prog Biophys Mol Biol* 2008;96(1-3):19–43.
- [33] Dawodu AA, Monti F, Iwashiro K, Schiariti M, Chiavarelli R, Puddu PE. The shape of human atrial action potential accounts for different frequency-related changes in vitro. *Int J Cardiol* 1996;54(3):237–49.
- [34] Binczak S, Sliwa T, Jacquir S, Bilbault J. Reaction-diffusion network for geometric multiscale high speed image processing. *Image and Vision Comput* 2010;28(6):914–26.
- [35] Binczak S, Bilbault JM. Experimental propagation failure in a nonlinear electrical lattice. *Int J Bifurcation Chaos* 2004;14:1819–30.
- [36] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92(7):1954–68.
- [37] Goldin AL. Resurgence of sodium channel research. *Annu Rev Physiol* 2001;63(1):871–94.
- [38] Kneller J, Kalifa J, Zou R, Zaitsev AV, Warren M, Berenfeld O, et al. Mechanisms of atrial fibrillation termination by pure sodium channel blockade in an ionically-realistic mathematical model. *Circ Res* 2005;96(5):35–47.
- [39] Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, Belardinelli L, Antzelevitch C. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation* 2007;116(13):1449–57.
- [40] Trial C. Investigators. preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321(6):406–12.
- [41] Jacquir S, Binczak S, Vandroux D, Laurent G, Athias P, Bilbault J. Cardiac arrhythmias induced by an electrical stimulation at a cellular level. *IEEE Proc – Comput Cardiol* 2008:625–8.
- [42] Jacquir S, Laurent G, Vandroux D, Binczak S, Bilbault J, Athias P. In vitro simulation of spiral waves in cardiomyocyte networks using multi-electrode array technology. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102(1):S63.
- [43] Jacquir S, Binczak S, Xu B, Laurent G, Vandroux D, Athias P, et al. Investigation of micro spiral waves at cellular level using a microelectrode array technology. *Int. J. Bifurcation Chaos* 2011;21(1):209–23.

# Comparison of complex fractionated atrial electrograms at cellular scale using numerical and experimental models

Nicolas Navoret, Binbin Xu, Sabir Jacquir, Stéphane Binczak

**Abstract**— This study investigates the existence of the pseudo complex fractionated atrial electrogram (CFAE) at cellular level. Our assumptions are based on the fact that CFAEs are linked to the generation of the spiral waves. These are created using a numerical model and an experimental model of in vitro culture of neonatal rats cardiac cells. Pseudo bipolar electrograms resulting from these two models are compared qualitatively and some patterns could be identified as CFAE signature.

## I. INTRODUCTION

Recent studies prove that Complex Fractionated Atrial Electrograms are strongly involved in atrial fibrillation (AF) [1-4]. However the reasons of its occurrence and its particular characteristics remain unknown. It seems at first that CFAEs could result from re-entrant activity induced by spiral waves (SW) on the cardiac substrate. One of the treatment of AF is a radiofrequency ablation of the CFAE focus. Nowadays, cardiologists have learned to recognize CFAEs visually, and use different ablation strategies like pulmonary vein isolation (PVI) [5-7] for paroxysmal AF or defragmentation for persistent AF. The visually recognition is not precise and the ablation process can be painful for patients. It should be interesting to recognize the CFAE patterns more precisely in the cardiac tissue and to reduce ablated areas for better results. By studying spiral waves, we hypothesize that CFAEs characteristics can be linked to spiral wave behaviour. Such a correlation would allow determining the wave shape or the re-entrant activity core from electrograms analysis. In this study, our aim is to compare qualitatively the pseudo bipolar electrogram resulting from the SW between a mathematical and an experimental models. This comparison shows the existence of some patterns near the core of the SW which could be identified as CFAE signature. A FitzHugh-Nagumo (FHN) [8] model is used to generate SW in a bidimensional network mimicking a piece of cardiac tissue using a numerical simulation scheme. This model keeps the essential (excitation and propagation) mathematical properties from the electrochemical properties of sodium and potassium ion flow; it has proved its reliability and gives us the possibility to work on a cellular scale despite the fact that this model is a non dimensional model and can not represent the real dynamics of the cardiac tissue compared to the ionic models [9, 10]. The experimental model is complementary in the sense that it can also reproduce the heart dynamics at microscopic level. The cardiac cells in in vitro culture

represents a small and specific piece of heart tissue (for example atrial tissue) in simplified conditions. The methods and the models are described in the section II. The results are given in the section III, and a brief conclusion finishes this paper.

## II. METHODS

### A. FHN Model

This model allows to view the entire solution on a single phase portrait and to obtain a geometrical explanation of important biological phenomena related to action potential [8], it can be represented by the following coupled differential equations:

$$\begin{cases} \frac{\partial V}{\partial t} = D\Delta V - f(V) - W \\ \frac{\partial W}{\partial t} = \varepsilon(V - \gamma W), \end{cases} \quad (1)$$

where  $V$  is the membrane potential, i.e. the potential difference across the membrane;  $W$ , called recovery variable, indicates the capacity of the medium to revert to its resting state after the propagation of impulsions.  $D$  is a diffusion parameter;  $\Delta$  is the continuous Laplace operator.  $f(V) = V(V - \alpha)(V - 1)$  is a cubic nonlinear function modeling the electrochemical properties of sodium ion flow. It permits the system to produce regenerative selfexcitation via a positive feedback. This system is completed by the Neumann boundary conditions at the outer boundary so that:  $\frac{\partial V}{\partial n} = 0$ , where  $\frac{\partial V}{\partial n}$  denotes the outer normal derivative at the boundary of the bounded domain.

### B. Experimental model

Neonatal myocytes were grown on multielectrode arrays (MEA) allowing non-invasive synchronous multifocal field potential (FP) recordings. The MEA consists of 60 substrate-integrated microelectrode arrays ( $8 \times 8$  matrix,  $30 \mu\text{m}$  electrode diameter,  $200 \mu\text{m}$  inter-electrode distance). Data were acquired and analyzed with a customized platform programmed with Matlab (Mathworks) in order to provide two-dimensional electrophysiological maps derived from these multisite FP recordings.

## III. RESULTS

### A. Numerical results

1) *Spiral wave generation*: At first, spiral waves have been generated by using a model depicted by (1) and by

N. Navoret, B. Xu, S. Jacquir, and S. Binczak are with the Laboratory LE2I UMR CNRS 5158, Université de Bourgogne, 9 avenue Alain Savary, BP47870, 21078 Dijon, France [sjacquir@u-bourgogne.fr](mailto:sjacquir@u-bourgogne.fr)



simulating it in a 2D isotropic and homogeneous bounded domain. The simulation begins with a traveling plane wave initiated on the left side of the domain. Once it is approximately halfway in the domain, the upper half of the voltage  $V$  and the recovery variable  $W$  are set to zero. Depending on models parameters and initial conditions, SW could arise or not. An example of SW which is stable and turns around a core has been chosen to study the complex fractionated electrograms. According to [11, 12], the transmembrane potential  $V$  given by the model (1) are derived temporally to obtain extracellular potentials which could be closer to the experimental extracellular recordings such as in (III.B).

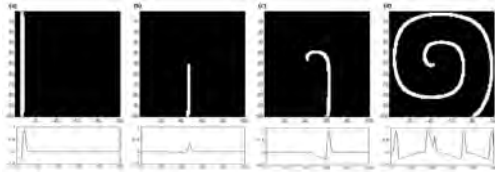


Fig. 1. Snapshots of spiral wave generation with (a)  $t = 85$  ua; (b)  $t = 505$  ua; (c)  $t = 660$  ua; (d)  $t = 2040$  ua. Grid composed of  $100 \times 100$  cells. The upper figure shows a 2D view of the wave propagation and the lower figure shows the value of potential  $V$  along a line of cells.

2) *Complex fractionated electrogram in the case of stable rotor*: The analysis is focused near the core of the SW (see Fig. 2) and we hypothesize that the complex fractionated electrogram exists near or in the core of the SW. A set of nine measurement points localized near or in the core of SW has been chosen and some electrograms have been plotted (see Fig. 3).

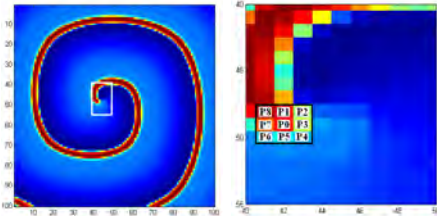


Fig. 2. Snapshot of a stable rotor (left figure). Focused area for electrogram recording (right figure), 9 fixed points have been chosen. Simulation parameters are:  $D = 0.05$ ;  $\alpha = 0.25$ ;  $\varepsilon = 0.001$ ;  $\gamma = 0.003$ .

3) *Complex fractionated electrogram in the case of wave break or wave collision*: Initial conditions have been changed to induce multiple spiral waves and multiple rotors. The first simulation configuration is a map of potential containing several cores (see Fig. 4). Many waves appeared from these conditions, most of time a wave is broken when it reaches another wave, so this configuration is called breaking waves. Figure 4 shows a multiple SW screenshot and the focused area containing the nine measurement points as for the previous stable rotor configuration.

In Fig. 5 some electrograms are presented corresponding to this case.

4) *Numerical complex fractionated electrograms analysis*: In the two cases of SW (stable rotor and wave collision),

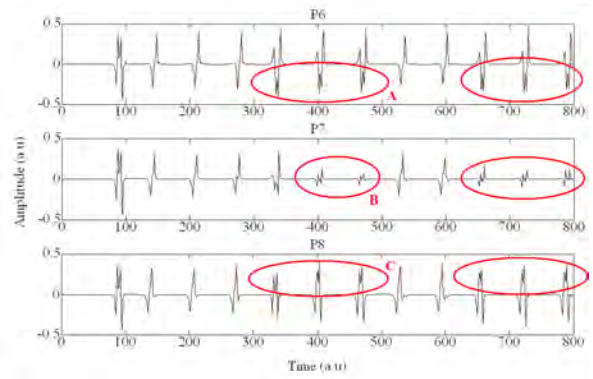


Fig. 3. Pseudo-bipolar electrograms from spiral waves. Electrograms are differential, with P0 as reference. CFAE patterns are highlighted with red ellipses.

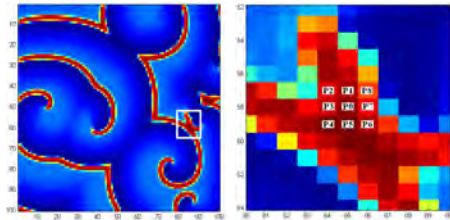


Fig. 4. Wave collision configuration, left figure shows multiple SW, right figure shows the focused area with the nine measurement points.

some patterns can be distinguished in electrograms. These patterns have been classified in four categories: Pattern A shows a negative polarisation, fragmented in two peaks, these peaks are preceded and followed by positive asymmetrical peaks (see electrogram P6 in the Fig. 3). Pattern B is composed of a negative peak followed by 2 positive peaks, the magnitude is quite weak compared with others patterns (see electrogram P7 in Fig. 3). Pattern C is an opposite of pattern A, a 2 peaks fragmentation happened during the positive polarisation, before and after it, there are 2 negative peaks. Pattern D (see electrogram P5 in Fig. 5) is quite similar to pattern B in the negative values but it is very weak so it can be classified as simple noise. Patterns C and D compared to patterns A and B reveal a symmetry in the behaviour. All these patterns appear intermittently as described in [13]: CFAE signature could be related to an intermittent phenomenon. In the following, some experimental results obtained from an in vitro cardiac cells culture are presented.

### B. Experimental results

Cardiomyocytes (CM) are electrically stressed by external electrical shocks consisting in stimulation impulse trains (burst of  $200 \mu\text{V}$  at  $100 \text{ Hz}$  during 5 minutes) which are applied at one microelectrode located at the edge of the MEA (see Fig. 6(a)). The stimulation frequency is chosen purposely higher than the FP spike frequency in order to disrupt the CM activity. This stimulation protocol causes alterations in CM electrical activity, that is depicted by the

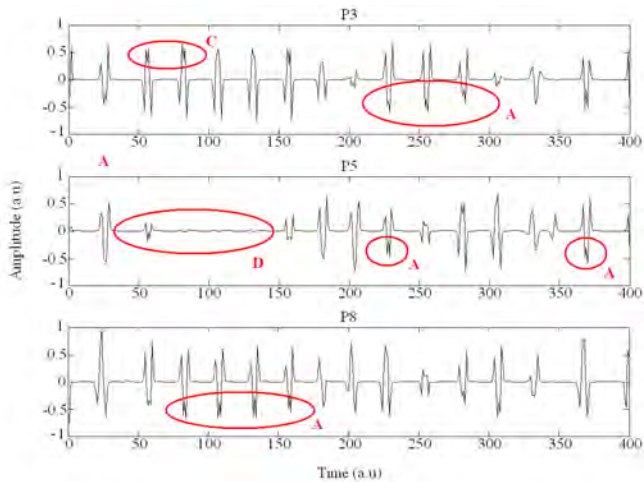


Fig. 5. Pseudo-bipolar electrograms from breaking waves.

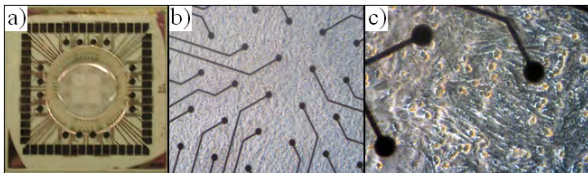


Fig. 6. MEA dish with cardiac cells of newborn rats. (a) is a global view of the MEA dish, (b) is a microscopic view of the microelectrodes matrix (magn. 10X), (c) is a microscopic view of the cardiomyocyte monolayer grown on the microelectrodes matrix (magn. 40X).

recording of irregular and disordered FP.

In the following, the activation maps corresponding to different experiments are depicted.

1) *Complex fractionated electrogram in the case of a stable rotor*: In this case, the activation map reveals the occurrence of a relatively stable rotor during a sustained induced arrhythmia episode induced by external electrical stimulation. For the visualization, a real time movie is realized and some snapshots corresponding to the evolution of the rotor at different moments are given in Fig. 7. The rotor is attached to a core and rotates in the anticlockwise direction. The extracellular unipolar electrogram is measured from the experimental data, so the pseudo-bipolar electrogram results from the difference between two unipolar electrograms.

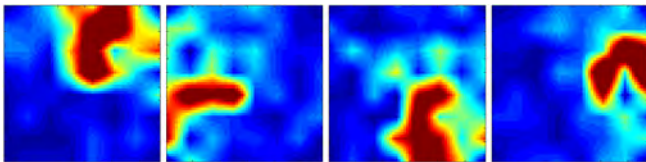


Fig. 7. Snapshot of a stable rotor observed in an in vitro culture of cardiac cells at different moments.

One can see that patterns A and B (see electrogram P53-P27 in the Fig. 8) which have been obtained numerically, are quite different here. The magnitude is lower, but negative and positive fragmentations occurred several times

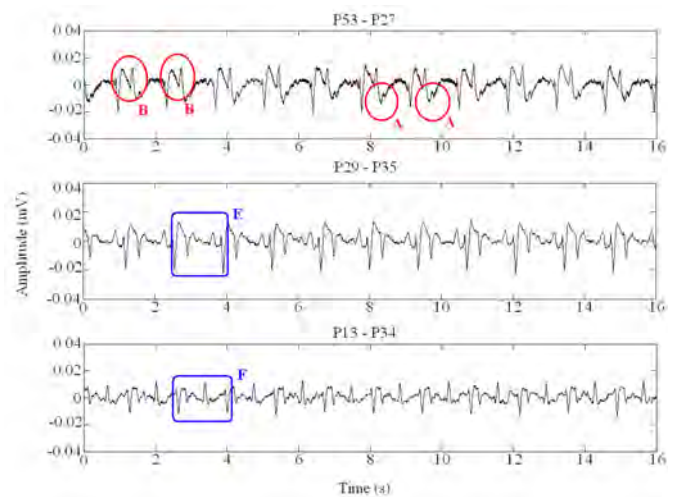


Fig. 8. Pseudo-bipolar electrograms from MEA related to three electrodes measurements in the case of stable rotor.

on the same point electrogram. The patterns E and F (see electrograms P29-P35 and P13-P34 in the Fig. 8) show a very similar type of pattern on two different couples of measured points. These patterns could be seen as complex because standard physiological cardiac cell behaviour is hard to discern. Despite patterns E and F complexity, P29-35 and P13-34 electrograms show a great regularity and organisation. This behaviour is the consequence of a cyclic complex fractionated activity on the substrate.

2) *Complex fractionated electrogram in the case of a wave break or wave collision*: In this case, the activation map reveals the occurrence of a wave break or wave collision during a sustained induced arrhythmia episode induced by external electrical stimulation. For the visualization, a real time movie is realized and some snapshots corresponding to the evolution of one of the displayed SW at different moments are given in Fig. 9.

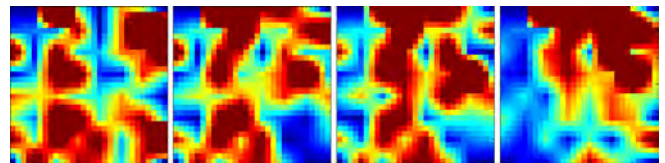


Fig. 9. Snapshot of multiple spiral waves observed in an in vitro culture of cardiac cells at different moments.

Negative fragmentation seems to occur on the first electrogram. The frequency is low and peaks are asymmetrical. The pattern G (see electrogram P36-P48 in the Fig. 10) shows a complex shape as for patterns E and F, but it is not repeated in time. For the P36-P48 electrogram, there is no periodic behaviour, electrical activity is disorganized, this type of CFAE can be classified as continuous CFAE as described in [13]. Pattern H (see electrogram P28-P48 in the Fig. 8) is a complex pattern which is repeated twice at the beginning of the third electrogram and never comes again. This behaviour is the consequence of the multiple rotors that prevent any

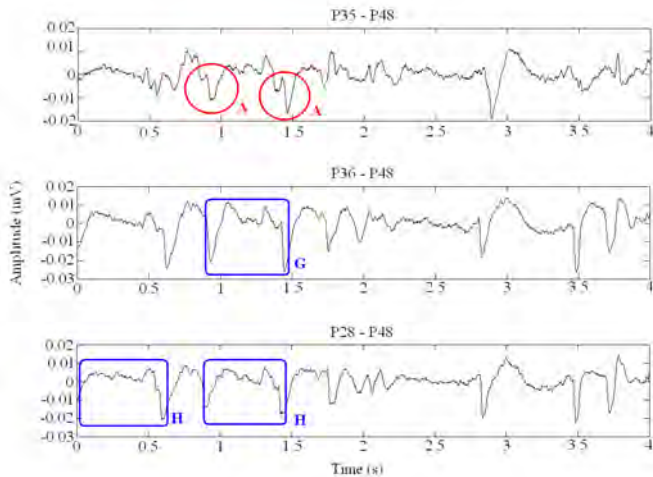


Fig. 10. Pseudo-bipolar electrograms from MEA to three electrodes measurements in the case multiple spiral waves.

stabilization of electrical activity.

3) *Qualitative comparison between numerical and experimental results*: Numerical and experimental results show the complex fractionated electrograms as depicted in literature [1, 14]. Of course these patterns include some differences in the shape because numerical results are compared with experimental data. But, these differences also indicate how CFAEs are difficult to analyse. However, points of convergence exist between the two models. Short regular simple pattern have been found for spiral wave with pseudo symmetrical fragmentations. Breaking wave cases revealed more complex electrograms with less identifiable fragmentation and a quasi non periodic behaviour.

#### IV. CONCLUSIONS AND FUTURE WORKS

This study presents electrogram measurements from two cases of wave generation and propagation on cardiac substrate, stable rotor and multiple spiral waves. Our approach is similar to [15] but our study includes numerical simulation and our experimental data corresponding to electrical extracellular field potential recorded with MEA system has a better spatial resolution than the optical mapping used in [15]. Divergences and convergences are identified to assess the reliability of future interpretations. We are looking for CFAE similarities in recorded electrograms in order to classify wave types and behaviour linked with CFAE. Our preliminary results show that CFAE could certainly rise up from spiral waves; the recorded electrograms possess qualitatively several properties described by Nademanee [1] such as multiple negative deflections or repetitive complex patterns. Breaking waves show more complex electrograms with unclear results about fragmentation. Some periodic signatures can be identified. CFAEs have been found in both cases but don't permit, *prima facie*, to discriminate the phenomenon that is the source between spiral and breaking waves. These results are based on simplified numerical and experimental models. It would be interesting to test the

realistic models and to see other patterns that might be discriminating. By multiplying the number of measurement on a CFAE area, electrogram analysis could give accurate information on the wave core locus, the spiral behaviour and the substrate diffusion parameters. These kind of information could be useful in the ablation procedure.

#### V. ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge the NVH Medicinal Society (Dr David Vandroux, Dijon, France) for their collaboration in the experimental data gathering.

#### REFERENCES

- [1] K. Nademanee, J. McKenzie, E. Kosar, M. Schwab, B. Sunsaneewitayakul, T. Vasavakul, C. Khunnawat, and T. Ngarmukos, "A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 43, no. 11, pp. 2044–2053, 2004.
- [2] P. Sanders, O. Berenfeld, M. Hocini, P. Jais, R. Vaidyanathan, L. Hsu, S. Garrigue, Y. Takahashi, M. Rotter, F. Sacher, *et al.*, "Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 112, no. 6, p. 789, 2005.
- [3] M. Haissaguerre, M. Wright, M. Hocini, and P. Jais, "The substrate maintaining persistent atrial fibrillation," *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 1, no. 1, p. 2, 2008.
- [4] A. Aizer, D. Holmes, A. Garlitski, N. Bernstein, J. Smyth-Melsky, A. Ferrick, and L. Chinitz, "Standardization and validation of an automated algorithm to identify fractionation as a guide for atrial fibrillation ablation," *Heart Rhythm*, vol. 5, no. 8, pp. 1134–1141, 2008.
- [5] H. Estner, G. Hessling, G. Ndrepepa, J. Wu, T. Reents, S. Fichtner, C. Schmitt, C. Bary, C. Kolb, M. Karch, *et al.*, "Electrogram-guided substrate ablation with or without pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation," *Europace*, vol. 10, no. 11, p. 1281, 2008.
- [6] L. Di Biase, C. Elayi, T. Fahmy, D. Martin, C. Ching, C. Barrett, R. Bai, D. Patel, Y. Khaykin, R. Hongo, *et al.*, "Atrial fibrillation ablation strategies for paroxysmal patients: Randomized comparison between different techniques," *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 2, no. 2, p. 113, 2009.
- [7] T. Rostock, D. Steven, B. Hoffmann, H. Servatius, I. Drewitz, K. Sydow, K. Mullerleile, R. Ventura, K. Wegscheider, T. Meinertz, *et al.*, "Chronic atrial fibrillation is a biatrial arrhythmia: data from catheter ablation of chronic atrial fibrillation aiming arrhythmia termination using a sequential ablation approach," *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 1, no. 5, p. 344, 2008.
- [8] C. Rocşoreanu, A. Georgescu, N. Giurgiteanu, and N. Giurgiteanu, *The FitzHugh-Nagumo model: bifurcation and dynamics*. Springer Netherlands, 2000.
- [9] C. Luo and Y. Rudy, "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. i. simulations of ionic currents and concentration changes," *Circ. Res.*, vol. 74, no. 6, p. 1071, 1994.
- [10] K. Ten Tusscher, D. Noble, P. Noble, and A. Panfilov, "A model for human ventricular tissue," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 286, no. 4, p. H1573, 2004.
- [11] G. Kovacs, "Electronic sensors with living cellular components," *Proceedings of the IEEE*, vol. 91, no. 6, pp. 915–929, 2003.
- [12] I. Cohen and R. Miles, "Contributions of intrinsic and synaptic activities to the generation of neuronal discharges in *in vitro* hippocampus," *The Journal of Physiology*, vol. 524, no. 2, p. 485, 2000.
- [13] Z. Lu, B. Scherlag, J. Lin, G. Niu, M. Ghias, W. Jackman, R. Lazzara, H. Jiang, and S. Po, "Autonomic mechanism for complex fractionated atrial electrograms: evidence by fast fourier transform analysis," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 8, pp. 835–842, 2008.
- [14] K. Konings, J. Smeets, O. Penn, H. Wellens, and M. Allessie, "Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 95, no. 5, p. 1231, 1997.
- [15] K. Umaphathy, S. Masse, K. Kolodziejska, G. Veenhuyzen, V. Chauhan, M. Husain, T. Farid, E. Downar, E. Sevaptisidis, and K. Nanthakumar, "Electrogram fractionation in murine h1-I atrial monolayer model," *Heart Rhythm*, vol. 5, no. 7, pp. 1029–1035, 2008.



## Impact of bipolar electrodes contact on fractionation index measurement

Nicolas Navoret, Sabir Jacquir, Gabriel Laurent, Stéphane Binczak

**Abstract**— Signals such as Complex Fractionated Atrial Electrograms (CFAE) are tracked during ablation procedures to locate the arrhythmical substrate regions. Most of CFAE classification tools use fractionation indexes. However, recordings from intracardiac catheter depend on electrode contact quality. This paper investigates the impact of electrode contact area on fractionation indexes. It is assessed through three kinds of arrhythmical activations resulting from a numerical simulation of a small piece of the cardiac tissue. Bipolar electrograms are extracted corresponding to 25 different contact areas and fractionation indexes (Shannon entropy, non linear energy operator and maximum peak ratio) are computed. Results yield that the Shannon entropy offers a good potential discrimination between arrhythmic scenarios and is less sensitive to the electrode contact variation.

### I. INTRODUCTION

During Atrial Fibrillation (AF), atria are contracted and activated rapidly and irregularly. Some underlying mechanisms of AF were identified such as reentrant activity or ectopic foci [1]. Among existing AF treatments, radiofrequency ablation appears to be one of the most efficient. It consists in an ablation of the arrhythmical substrate regions using an intracardiac catheter. Before ablation, the practitioner explores atria cavities using the catheter as a bipolar electrode to find electrical signals, symptomatic of abnormal activity. Some signals have been presented in literature as particularly involved in AF maintenance, these are Complex Fractionated Atrial Electrograms (CFAE) [2]. CFAE are now used in ablation procedures to guide the electrophysiologist through atrial regions to ablate or isolate AF sources; this process is known as electrogram guided therapy [3-5]. Unfortunately there is no consensus yet about the way to handle these electrograms (EGM) and several definitions can be found in literature for CFAE signals. To date, electrophysiologists are still using visual recognition to detect CFAE. Several studies have proposed classifications for CFAE in order to cluster the huge variety of intraatrial signals that falls into the definition boundaries. Classification mostly relies on signal fractionation measurement. Some indexes are given, based on signal processing tools to quantify fractionation from CFAE activation patterns [6-8]. Fractionated electrograms are extracellular potentials presenting multiple deflections that result from local asynchronous activation of atrial substrate beneath the recording electrodes. Reliable measurements require a stable and constant acquisition process, however

the catheter disposal is different for each new spot. The applied pressure, the angle, the contact surface between the metal electrode and the substrate are changing every time, with every heart beat. Several studies in medical domains investigate the impact of contact quality on electrogram acquisition and reveal this is a major parameter to take into account [9-11]. This work presents bipolar electrogram recordings made on a simulated substrate. The Aliev Panfilov model is applied to a 2D surface to simulate a piece of cardiac tissue. Disturbances are created to obtain typical AF activation scenarios. Electrograms are acquired using a numerical model of the ablation catheter tip. Bipolar EGM are collected for several electrode contact surfaces. Three indexes are then applied to quantify fractionation on the resulting electrograms, the Shannon entropy, the Nonlinear Energie Operator (NLEO) and the Maximum Peak Ratio (MPR). Impact of electrode contact area on these indexes values will be discussed.

### II. MATERIALS

#### A. Aliev Panfilov Model

This behavioral model is a modification of the Fitzhugh Nagumo model of an excitable medium. It reproduces most of the basic properties of cardiac cells such as depolarization and repolarization phases of the action potential [12]. The simplicity of this model makes it possible to simulate large surface of cardiac tissue without using large computing resources. Two differential equations describe the fast and slow processes, presented here for monodomain in a 2D isotropic implementation:

$$\begin{cases} \frac{\partial e}{\partial t} = \delta \nabla^2 e - k(e-a)(e-1) - er + I_{stim}, \\ \frac{\partial r}{\partial t} = [\varepsilon + \frac{\mu_1 r}{\mu_2 + e}] [-r - ke(e-b-1)] \end{cases} \quad (1)$$

where  $e$  is the membrane potential,  $r$  is the conductance of the inward currents, these variables are dimensionless here.  $k$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  are parameters determined from experiments. With  $\delta$  the diffusion parameter and  $\nabla^2$  the Laplacian operator.  $I_{stim}$  is the potential used to initiate the first excitation. Default values given in the Panfilov model description are:  $\varepsilon = 0.002$ ;  $a = b = 0.15$ ;  $\mu_1 = 0.2$ ;  $\mu_2 = 0.3$ ;  $k = 8$ ;  $\delta = 0.05$ . This model allows spiral waves and break up to be initiated easily. This model is suitable to investigate qualitatively some scenarios occurring during AF. For a comparison with a realistic case, it will be necessary to use an ionic model of atrial cell (for example Courtemanche-Ramirez-Nattel model [13]).

N. Navoret, S. Jacquir, and S. Binczak are with the Laboratoire LE2I UMR CNRS 6306, Université de Bourgogne, 9 avenue Alain Savary, BP47870, 21078 Dijon, France [sabir.jacquir@u-bourgogne.fr](mailto:sabir.jacquir@u-bourgogne.fr)

### B. Catheter representation

The modeled catheter is a Thermocool irrigated tip ablation catheter from Biosense Webster (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). It is used by our colleague cardiologist to burn areas of atrial substrate responsible for AF maintenance or triggering during ablation therapy. The tip of the catheter is composed with four metallic electrodes used to acquire the atrial substrate fields of potentials. Most of the time, electrodes are used in pairs to acquire bipolar electrograms. Fig. 1.a) shows the Thermocool catheter tip, electrodes size and distribution. Only the distal pair of electrodes is modeled here. Recordings are made disposing the tip according to Fig. 1.b) configuration. For this study, only electrograms from the East-Center position are presented. The electrodes surfaces are 32.1 mm<sup>2</sup> for the distal one, 13.9 mm<sup>2</sup> for the 3 others. One chooses to keep one third of these values as average contact surface with the substrate. Chosen contact surface are thus 10.7 mm<sup>2</sup> for the distal electrode, 4.63 mm<sup>2</sup> for the 3 others. Taking into account average dimensions for a cardiomyocyte of 15 μm by 100 μm, about 7100 cells are covered by the distal electrode, the 3 others cover about 3000 cells each. These amounts are taking into account in further numerical simulations. Inspired from [14], the first temporal derivative of the transmembrane potential was calculated to retrieve extracellular potential. It gives an unipolar recording. The bipolar recording is the difference between two unipolar electrograms [15] from two different spatial positions. This measure yields a first spatial derivative. The potential recorded by an electrode is defined as the sum of potentials from cells covered by its contact surface. In the following simulations, areas of the electrodes

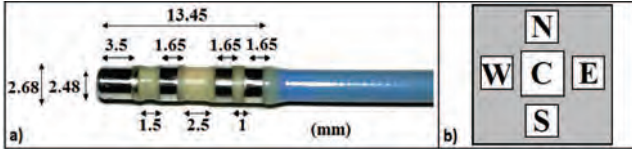


Fig. 1. a) Thermocool catheter tip, electrode size and distribution. b) Electrode disposal in the numerical substrate, representing 4 cardinal positions for catheter acquisition. C for Center electrode represents the distal one.

are modified to observe the impact on fractionation indexes. The electrode contact surface is expressed as the ratio of the full electrode area; for instance the 1/3 ratio means that only one third of the surface touches the substrate and will be indicated by a 3 in results ahead. This approach aims to reproduce the conditions of acquisition of an intracardiac electrogram during AF radiofrequency ablation. The quality of the contact between the catheter and the substrate is not constant and plays a significant role in the appearance of signals and therefore on quantification tools.

### C. Fractionation analysis tools

Three indexes are proposed to discriminate the 3 scenarios of activation using different electrode contact ratios.

-**The Shannon Entropy** [16], it quantifies the statistical

spread of the signal states at a given time.

-**The Non-Linear Energy Operator (NLEO)** [17, 18]. This index quantifies the energy required by a system to generate oscillations in a signal.

-**The Maximum Peak Ratio**: Two peak detections are applied to the signal; conditions for positive peak detection are:

$$P_j \equiv Mn_i + \Delta \leq Mx_j \cap Mn_{i+1} + \Delta \leq Mx_j \quad (2)$$

With  $P$  for peak,  $\Delta$  is the fixed threshold,  $Mn$  is the local minima and  $Mx$  is the local maxima.  $i$  and  $j$  indices referring to arbitrary samples in the signal. After a first peak detection with no threshold, a kmeans clusterisation is applied on detected peaks. The second peak detection is applied using the maximum centroid value as a threshold. The MPR is the ratio between the number of maximum peaks from the first and the second peak detection.

### III. RESULTS

This section presents the 3 types of activation, with the respective electrograms acquired from the catheter tip model.

The planar waves are induced by applying a stimulation

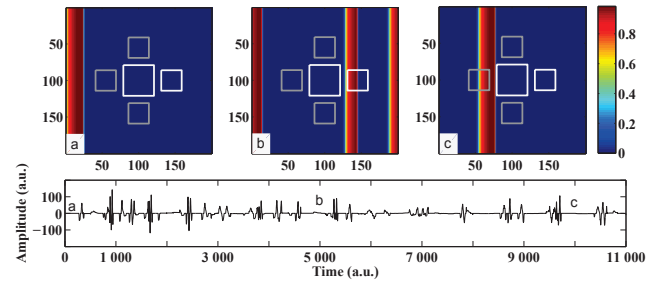


Fig. 2. Slightly arrhythmic planar waves and the corresponding bipolar electrogram for electrodes positioned on the East-Center configuration. The surface ratio is 1/3 for both electrodes. Activation maps are presented for times 100, 5000 and 10000 (a.u.).

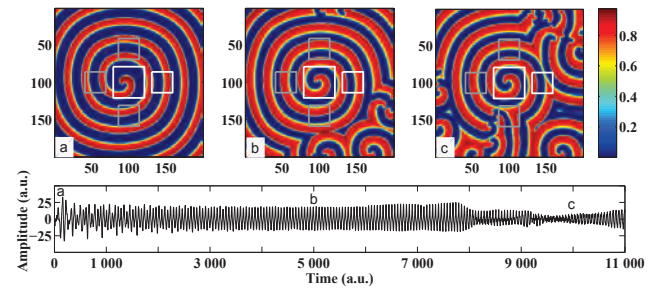


Fig. 3. Unstable spiral waves and the corresponding bipolar electrogram for electrodes positioned on the East-Center configuration. The surface ratio is 1/3 for both electrodes. Activation maps are presented for times 100, 5000 and 10000 (a.u.).

potential at different frequencies on the left edge of the matrix (Fig.2). The aim is to reproduce a planar propagation with variable frequencies mimicking a slightly arrhythmic situation. The spiral waves configuration (Fig.3) uses the same method but the planar front is set to zero when it reaches the half width of the matrix. This break causes the

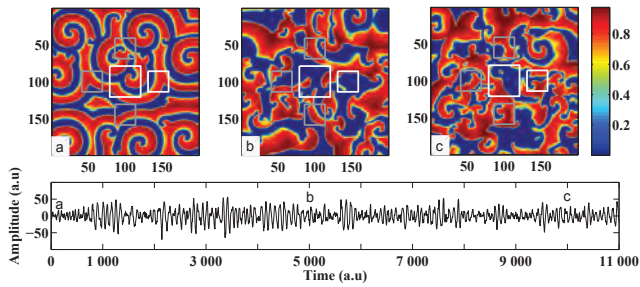


Fig. 4. Breaking waves and the corresponding bipolar electrogram for electrodes positioned on the East-Center configuration. The surface ratio is 1/3 for both electrodes. Activation maps are presented for times 100, 5000 and 10000 (a.u.).

wave to roll on it self and form a spiral. The instability is due to the used model parameters ( $\epsilon = 0.005$ ;  $a = b = 0.095$ ;  $\mu_1 = 0.15$ ;  $\mu_2 = 0.3$ ;  $k = 8$ ). The breaking waves scenario (Fig.4) is set up by applying a multiple spiral waves pattern to the matrix and using parameters leading to instability ( $\epsilon = 0.005$ ;  $a = 0.08$ ;  $b = 0.1$ ;  $\mu_1 = 0.15$ ;  $\mu_2 = 0.3$ ;  $k = 8$ ). The Fig.2 shows irregular patterns with fractionation. This EGM has some fractionation similarities with CFAE, the activation pattern amplitude is greater than the 2 other EGM. The Fig.3 shows a large period of regular electrogram, this is due to a quasi synchronization between the activation acquired by both Central and East electrodes. The signal amplitude is the lowest for this signal suggesting that the bipolar acquisition induces a potential cancelation. Fig.4 shows very anarchic activation maps and the resulting EGM acts as well. This signal alternates periods of quasi sinusoid with periods of fractionation. The signal amplitude is approximately between the first 2 EGM. For each electrode the total metallic surface is successively divided by 2, 3, 5, 8 and 10. The recorded activity will differ according to the substrate covered areas. Twenty five bipolar electrograms are then recorded using the 25 different electrodes area ratio combinations. Signals last 11000 points and are analyzed with a 1000 points step window, it yields 11 values for each ratio and index. For each of the 3 activation scenarios, the NLEO, entropy and MPR indexes are calculated. Fig.5 shows that planar waves

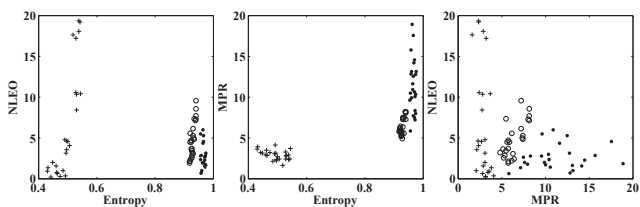


Fig. 5. Indexes mean values for the 3 activation scenarios and the 25 electrodes area ratios. (+) planar, (o) breaking, (x) spiral

are easily discriminated. The separation is less obvious for spiral and breaking configurations. Entropy seems to better discriminates these two kinds than the other indexes. It also appears that NLEO and MPR are more sensitive to the

electrode area than entropy. Figs. 6, 7, 8 present the index

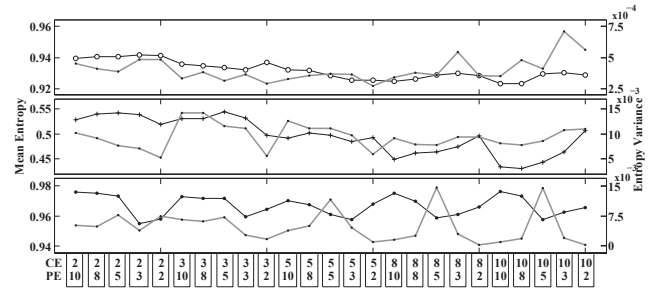


Fig. 6. (o) breaking, (+) planar, (x) spiral. The Entropy index mean value for each surface electrode ratio. Thin black line for mean and thick grey line for variance.

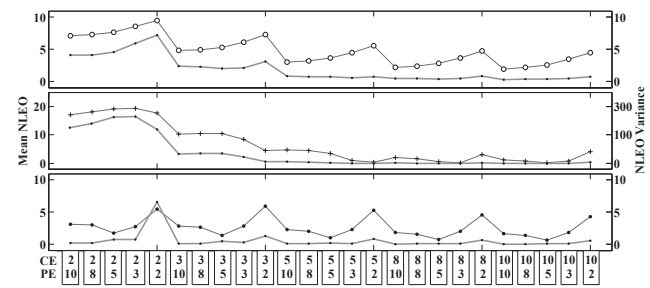


Fig. 7. (o) breaking, (+) planar, (x) spiral. The NLEO index mean value for each surface electrode ratio. Thin black line for mean and thick grey line for variance.

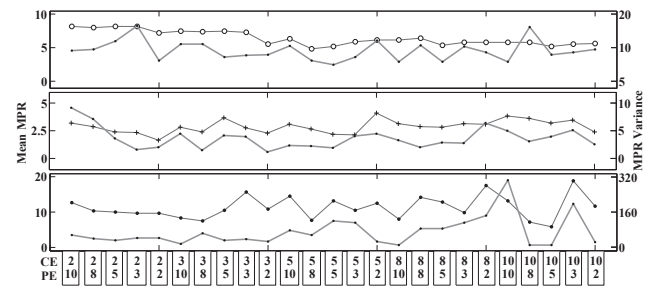


Fig. 8. (o) breaking, (+) planar, (x) spiral. The MPR index mean value for each surface electrode ratio. Thin black line for mean and thick grey line for variance.

mean value and variance for each electrode area ratio for each scenario. CE is for Central Electrode ratio, PE for Peripheral Electrode. For every ratio, the mean entropy index for breaking waves is almost constant (see Fig. 6). The planar waves entropy is lower than breaking and spiral values and displays changing variance. The mean entropy for spiral waves is above previous cases but shows irregular variance according to the ratio.

In Fig. 7 NLEO shows a large variability according to the ratios. Breaking waves NLEO shows a decreasing sawtooth behavior. Values decrease with the central electrode area reduction and increase with the peripheral electrode area



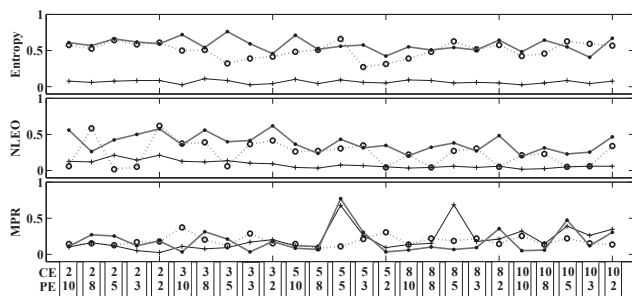


Fig. 9. Normalized euclidian distances between clustered data centers for the 3 indexes, Entropy, NLEO, MPR. (o) Distance breaking-planar, (+) distance breaking-spiral, (.) distance planar-spiral.

increases. The CE surface is bigger than the PE, changes of its contact area have a major impact on NLEO index. Planar waves values for NLEO are decreasing rapidly with the CE ratio and stabilize for weakest CE values, the variance tends to be quasi constant. In the spiral scenario, NLEO varies slightly depending on the electrodes ratio. The NLEO variance has low values except for the 2/2 ratio, this could be explained by a desynchronization in the activity acquired by both CE and PE. Discrimination between scenarios might be possible for a given ratio but using this index for discrimination without a stable acquisition process is unreliable. MPR index (see Fig.8) appears quite constant for breaking configuration, it slightly decreases with the central electrode contact reduction. The variance is much less stable. For the planar waves scenario, MPR values are lower here than for the breaking case. MPR values for spiral are higher than for the 2 previous cases. Mean value and variance are quite constant for the seven first ratios and then increases for the following ratios. This traduces the consequence of the CE contact area. In Fig. 9, indexes discrimination potential is assessed according to the 25 electrodes ratios. The three scenarios represent 3 classes whom indexes data were clustered using kmeans algorithm. A centroid is determined for each cluster. For a given electrode surface ratio, the euclidian distance between the 3 data classes is calculated and reported on the Fig. 9. The distance corresponding to the entropy and the NLEO measured between breaking and spiral scenarios are quasi-constant. That means that the electrode ratios do not influence the waveform. Entropy and NLEO distances display a better discrimination potential for the planar case to the spiral or to the breaking case. Using the maximum peak ratio, it is not possible to distinguish the three scenarios.

#### IV. DISCUSSION & CONCLUSION

In this study, three typical arrhythmic substrate scenarios are simulated. Bipolar electrograms are recorded from the numerical substrate mimicking a catheter acquisition using 25 different electrode contact areas. EGM are submitted to 3 analysis tools to quantify the imbedded fractionation as usually done in CFAE classification process. The impact of electrode contact area differs from one index to another. It appears that the Shannon's entropy is more robust and still

offer a good discrimination between scenarios. To validate the method used in this work, the simulation results will be compared with experimental and clinical data. It could be useful in the case of a classification tool implementation process or in the context of clinical data analysis where data acquisitions are subject to changing conditions. This completes the assessment of discriminative power for fractionation indexes.

#### REFERENCES

- [1] S. Nattel. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovascular research*, 42(2):298–308, 1999.
- [2] K. Nademanee, J. McKenzie, E. Kosar, and et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(11):2044–2053, 2004.
- [3] H.L. Estner, G. Hessling, G. Ndrepepa, and et al. Electrogram-guided substrate ablation with or without pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace*, 10(11):1281, 2008.
- [4] M.W. Krueger, C. Schilling, and A. Luikand. Descriptors for a classification of complex fractionated atrial electrograms as a guidance for catheter ablation of atrial fibrillation. *Biomed Tech 2010*, 55 (Suppl. 1), 2010.
- [5] M. Haïssaguerre, M. Hocini, P. Sanders, and et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: Clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 16(11):1138–1147, 2005.
- [6] R.J. Hunter, I. Diab, M. Tayebjee, and et al. Characterization of fractionated atrial electrograms critical for maintenance of atrial fibrillation: clinical perspective a randomized, controlled trial of ablation strategies (the cfae af trial). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 4(5):622–629, 2011.
- [7] J. NG, A.I. Borodyanskiy, E.T. Chang, and et al. Measuring the complexity of atrial fibrillation electrograms. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 21(6):649–655, 2010.
- [8] N. Navoret, S. Jacquir, G. Laurent, and et al. Recurrence quantification analysis as a tool for complex fractionated atrial electrogram discrimination. In *Annual International Conference of the IEEE EMBS*, pages 4185–4188. IEEE, 2012.
- [9] D.D. Correa de Sa, N. Thompson, J. Stinnett-Donnelly, and et al. Electrogram fractionation the relationship between spatiotemporal variation of tissue excitation and electrode spatial resolution. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 4(6):909–916, 2011.
- [10] J.M. Stinnett-Donnelly, N. Thompson, N. Habel, and et al. Effects of electrode size and spacing on the resolution of intracardiac electrograms. *Coronary Artery Disease*, 23(2):126, 2012.
- [11] N. Navoret, S. Jacquir, G. Laurent, and et al. Relationship between complex fractionated atrial electrogram patterns and different heart substrate configurations.
- [12] R.R. Aliev and A.V. Panfilov. A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons & Fractals*, 7(3):293–301, 1996.
- [13] M. Courtemanche, R.J Ramirez, and S. Nattel. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 275(1):H301–H321, 1998.
- [14] G.T.A. Kovacs. Electronic sensors with living cellular components. *Proceedings of the IEEE*, 91(6):915–929, 2003.
- [15] F.J. Chorro, J. Guerrero, F. Pelechano, and et al. Influence of recording mode (unipolar or bipolar) on the spectral characteristics of epicardial recordings in ventricular fibrillation. an experimental study. *Revista española de cardiología*, 60(10):1059, 2007.
- [16] C.E. Shannon. A mathematical theory of communication. *ACM SIGMOBILE Mobile Computing and Communications Review*, 5(1):3–55, 2001.
- [17] J.F. Kaiser. On a simple algorithm to calculate the energy of a signal. In *Acoustics, Speech, and Signal Processing, 1990. ICASSP-90., 1990 International Conference on*, pages 381–384. IEEE, 1990.
- [18] M.P. Nguyen, C. Schilling, and O. Dossel. A new approach for frequency analysis of complex fractionated atrial electrograms. In *Annual International Conference of the IEEE EMBS*, pages 368–371. IEEE, 2009.

# Detection of Complex Fractionated Atrial Electrograms Using Recurrence Quantification Analysis

Nicolas Navoret, Sabir Jacquir\*, Gabriel Laurent, and Stéphane Binczak

**Abstract**—Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia but its proarrhythmic substrate remains unclear. Reentrant electrical activity in the atria may be responsible for AF maintenance. Over the last decade, different catheter ablation strategies targeting the electrical substrate of the left atrium have been developed in order to treat AF. Complex fractionated atrial electrograms (CFAEs) recorded in the atria may represent not only reentry mechanisms, but also a large variety of bystander electrical wave fronts. In order to identify CFAE involved in AF maintenance as a potential target for AF ablation, we have developed an algorithm based on nonlinear data analysis using recurrence quantification analysis (RQA). RQA features make it possible to quantify hidden structures in a signal and offer clear representations of different CFAE types. Five RQA features were used to qualify CFAE areas previously tagged by a trained electrophysiologist. Data from these analyzes were used by two classifiers to detect CFAE periods in a signal. While a single feature is not sufficient to properly detect CFAE periods, the set of five RQA features combined with a classifier were highly reliable for CFAE detection.

**Index Terms**—Atrial fibrillation, CFAE detection algorithm, recurrence quantification analysis.

## I. INTRODUCTION

ALTHOUGH ablation has become a well-established treatment option for patients with symptomatic, drug-refractory atrial fibrillation (AF), there are no available guidelines for standard procedure strategies. Aside from pulmonary vein isolation (PVI) which is the cornerstone of AF ablation procedures, irrespective of the AF type, ablation strategies for persistent and long-standing persistent AF are more complex. Many centers follow a stepwise ablation approach including pulmonary vein antral isolation as the initial step with complex fractionated atrial electrogram (CFAE)-based ablation and linear lesions. To date, no single strategy has been uniformly effective in patients with persistent and long-standing persistent AF. Targeting atrial rotors on spiral waves, which are believed to

be involved in AF mechanisms, has become a major challenge. This strategy is mostly based on the visual identification of specific signals (CFAE). However, many different patterns have already been observed. To date, there is no consensus regarding the electrogram (EGM) characteristics that should be ablated in order to cure AF. CFAE signals meet several definitions [1]–[3] so that the range of potential ablation targets is wide. This complicates the cardiologist strategy and can lead to unnecessary ablations. Ablation strategies focusing on CFAE sites alone have shown extremely promising results on AF termination, which has raised questions about the usefulness of (PVI) [4], [5]. It should be interesting to qualify the properties of CFAE in atrial tissue more precisely in order to reduce the size of ablated areas and to achieve better results. Many analysis tools or descriptors have been used in the literature to detect and qualify intraatrial signals. Here are some of the most widely used tools: dominant frequency (DF) [6]–[8], organization (OI) and regularity indices (RI) [8]–[10], entropy index (EI) [11], [12], amplitude analysis [13], and wavelet transform (WT) [14]. Nevertheless, visual analysis remains the most popular method among specialists to identify CFAE sites.

Nonlinear dynamic techniques based on the concept of chaos have been applied to many areas including medicine and biology [15], [16]. Efforts have been made to determine nonlinear parameters like correlation dimensions for pathological signals, and it has been shown that they are useful indicators of disease. Nonlinear dynamics theory provides a new way to understand the behavior of CFAE signals. In order to apply nonlinear dynamic techniques, the nonlinearity of our database was tested using surrogate data analysis [17], [18] and some descriptors such as delay vector variance (DVV), third-order covariance (C3), and the asymmetry due to time reversal (REV) [19]. After proving the nonlinearity of the intracardiac EGM signals, in this study, an algorithm to detect CFAE using the recurrence properties of the CFAE signal is proposed. Recurrence is a fundamental characteristic of many dynamic systems and was first established by Poincaré in 1890 [20]. Recurrence plots (RPs), first introduced in [21], can be applied to time series data [22] in order to bring out temporal correlations in a manner that is instantly apparent to the eye. This technique has another important practical advantage in that it can be used to visualize nonstationary data, making it a useful analysis tool for physiological data [23], [24] and driven systems [16] among other things, and it is quite robust against noise [25]. These plots reveal distance relationships between points on a dynamic system and provide a faithful representation of the time dependences (correlations)

Manuscript received July 13, 2012; revised September 20, 2012, December 12, 2012, and January 17, 2013; accepted February 10, 2013. Date of publication February 14, 2013; date of current version June 24, 2013. *Asterisk indicates corresponding author.*

N. Navoret, G. Laurent, and S. Binczak are with the Laboratoire LE2I UMR CNRS 6306, Université de Bourgogne, Dijon 21078, France (e-mail: nicolas.navoret@u-bourgogne.fr; gabriel.laurent@chu-dijon.fr; stbinc@u-bourgogne.fr).

\*S. Jacquir is with the Laboratoire LE2I UMR CNRS 6306, Université de Bourgogne, Dijon 21078, France (e-mail: sabir.jacquir@u-bourgogne.fr).

Color versions of one or more of the figures in this paper are available online at <http://ieeexplore.ieee.org>.

Digital Object Identifier 10.1109/TBME.2013.2247402

contained in the data [21]. This is a graphic tool for the diagnosis of drift and hidden periodicities in the time evolution of dynamic systems, which may be unnoticeable otherwise. This includes the quantification of RPs, like the recurrence quantification analysis (RQA) [22] mainly based on statistical descriptions of these parallel line patterns, and it is useful to analyze time series with high noise levels. As described in previous works, RQA was found to be a valuable means to detect cardiac disorders, such as AF [26] and for nonlinear exploration of nonstationary cardiac signals [27]. An automated CFAE detection tool, based on RQA, could help the specialist during the procedure, to save time and avoid unnecessary ablations.

In this paper, details of the used database are provided in Section II-A. The signal analysis procedure, explaining the RP analysis, is given in Section II-B. The third part deals with the application and classification of quantifiers for signals using support vector machine (SVM) and K-nearest-neighbor (KNN) (see Section III). In Section IV, additional investigation is done using our algorithm to discriminate two specific kinds of CFAE. Finally, the results are discussed to consider a possible development of hardware for medical devices.

## II. MATERIAL AND METHODS

### A. Data Presentation

Clinical data (intraatrial electrograms) were obtained from ablation procedures. All of the procedures were done by the same trained cardiologist using the same bidirectional irrigated tip radiofrequency ablation catheter (thermocoool, Biosense Webster Inc., CA). The catheter had two pairs of electrodes to obtain bipolar electrograms. The distal electrode is 3.5 mm long and 1.5 mm from its paired electrode, which measures 1.65 mm long. The two pairs are 2.5 mm apart. The second pair has two electrodes of 1.5 mm long and 1 mm apart. Data were digitized at 1 kHz frequency and with a 14-bit resolution and then bandpass filtered (30–250 Hz). Patients were males (seven) and females (three) who underwent pure substrate-based ablation procedures for symptomatic persistent AF. It has been demonstrated in the literature that ablating CFAEs, as a marker of abnormal substrates, has resulted in remarkable success. Our objective was to analyze CFAEs that were selected during pure substrate-based ablation procedures by two independent cardiologists. The duration of each EGM was 44 s. The precise beginning and end of the decisive period of CFAE (leading to ablation) was tagged by the trained electrophysiologist. EGMs included in our database were selected for analysis when their specific ablation led to restored sinus rhythm, which meant that they may play a critical role in AF maintenance. CFAEs can be due to multiple AF substrates including reentrant circuits, colliding wave fronts, or even ganglionic plexi. AF termination might be due to the reduction of the electrophysiological substrate or to the ablation timing. CFAE meets several definitions from the literature. Some samples match the Nademanée definition as low-voltage AF electrograms (ranging from 0.04 to 0.25 mV) that have fractionated electrograms composed of two deflections or more, and/or have a perturbation of the baseline with continuous deflection of a prolonged activation complex:

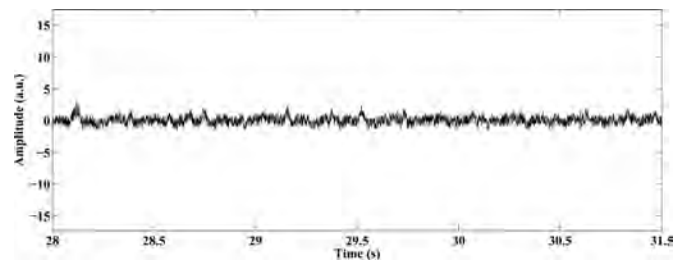


Fig. 1. (Signal 1) Magnification of an AF signal containing noise.

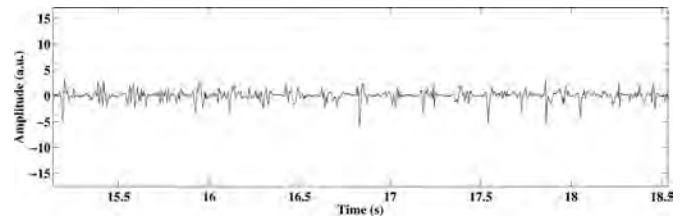


Fig. 2. (Signal 2) Magnification of a CFAE signal with irregular patterns.

CFAE with a very short cycle length ( $< 120$  ms) with or without multiple potentials [1], [28]. Other samples used belong to other definitions such as the Haïssaguerre CFAE max notion [2]. To date, there is no gold standard method to classify CFAE potentials objectively. Therefore, these EGMs were examined by another trained cardiologist who confirmed the nature of the CFAE signals. Artifacts could appear during the catheter positioning. These artifacts are known as such and were located with the help of the specialist, and then removed. Samples contain ambient noise from the operation room, and from all of the devices used during the intervention. There is no further information about the noise value, but there is a high risk of deleting useful information on low-amplitude CFAEs by using a blind filtering process. All electrograms were tagged and subjected to an RQA. In this process, two classes have been considered, one including CFAE and the other one non-CFAE. The non-CFAE class designates several forms of AF electrograms. A non-CFAE signal is defined here as a signal acquired during AF that does not match the CFAE literature definitions and which has not been qualified as CFAE by the specialists. Adjacent periods of CFAE and non-CFAE were analyzed separately. A common condition in the choice of all EGM was that the heart was in the AF state. To cover the large range of possible recurrences, the analysis was done in two steps. RQA was first applied to an EGM with a 2-s sliding window. The same RQA was then repeated but with a 1-s lag. The results from this double scan were averaged to obtain a 1-s precision. Examples are given below about electrograms that could be encountered during atrial activity mapping (see Figs. 1, 2, and 3).

### B. RP and RQA

The time-dependent behavior of the dynamics of any system can be visualized by an RP. It can be pictured as a trajectory expressed as a matrix where each row is a phase space vector  $\vec{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$  in the  $n$ -dimensional phase space [21] and can exhibit the recurrence of the phase space trajectory



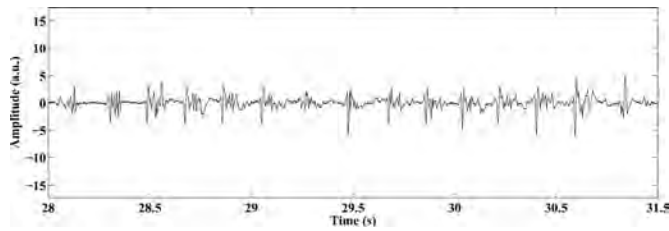


Fig. 3. (Signal 3) Magnification of an other CFAE type with repeated patterns, as described in [28].

to a certain state. The RP can be defined by calculating the recurrence matrix  $R$ :

$$R_{i,j} = \Theta(\alpha - \|\bar{x}_i^\tau - \bar{x}_j^\tau\|), \quad i, j = 1, \dots, N \quad (1)$$

where  $\alpha$  is a cut-off distance,  $\|\cdot\|$  is a norm (in this study, we chose the Euclidean norm), and  $\Theta(\cdot)$  is the Heaviside function. The phase space vectors for 1-D time series  $S(t) = \{S_1, \dots, S_N\}$  from observations can be reconstructed by using Taken's time delay method  $\bar{x}_i^\tau = (S_i, S_{i+\tau}, \dots, S_{i+(d_E-1)\tau})$  [29] with  $i = 1, \dots, m$ .  $m$  is the dimension of the phase space, and  $m = N - (d_E - 1)\tau$ . The embedding dimension  $d_E$  can be estimated with the false nearest neighbors method [29].  $\tau$  is the time delay. The cut-off distance  $\alpha$  defines a sphere centered at  $\bar{x}_i^\tau$ . If  $\bar{x}_j^\tau$  falls within this sphere, the state will be close to  $\bar{x}_i^\tau$ , and thus,  $R_{i,j} = 1$ . The selection of the threshold  $\alpha$  used to compute the recurrence matrix  $R_{i,j}$  is crucial and complex as described in [30]. Before choosing the appropriate  $\alpha$ , the maximum, the variance, and the mean of the distance plot  $\|\bar{x}_i^\tau - \bar{x}_j^\tau\|$  matrix were tested as threshold values. For these  $\alpha$ , an RQA was performed. We remarked, as mentioned in [30], that if  $\alpha$  is too small, there may be almost no recurrence points and we cannot learn anything about the recurrence structure of the underlying system. On the other hand, if  $\alpha$  is too large, almost every point is a neighbor of every other point, which leads to a lot of artifacts. In this study, therefore, a fixed threshold  $\alpha$  corresponding to a mean value of the Euclidean norm between  $x_i$  and  $x_j$  was used. The binary values in  $R_{i,j}$  can be simply visualized by a matrix plot with the colors black (1) and white (0). The lines and patterns in an RP give an idea about the recurrences in the system [21]. Nonprincipal diagonal lines represent moments in which the system state passes close to its initial value after a certain time. On the other hand, vertical (and horizontal) lines represent cases in which the system basically has not changed much. Of course, there is always a main diagonal, because a system is always identical to itself at the same time. Quantifying the amount of time (or the probability, given by the average lengths and statistics of these lines) that the system spends in these regimes can be a useful (nonlinear) tool to analyze and characterize the dynamics of the system. Some authors have recently developed RQA to quantify an RP [15], [22], [25], [30], [31].

In this paper, computation of these RQA parameters in small windows moving along the main diagonal of the RP was realized. It revealed the time-dependent behavior of these variables and, thus, made it possible to identify transitions in the time series. This behavior was obtained by computing the following parameters.

- 1) *The recurrence rate (RR)*: The percentage of recurrence points in RP, expressed as

$$RR = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N R_{i,j}. \quad (2)$$

- 2) *The trapping time (TT)*: The average length of the vertical lines, such as

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{\min}}^N v P(v)}{\sum_{v=v_{\min}}^N P(v)} \quad (3)$$

$P(v)$  is the histogram of the lengths  $v$  of the vertical lines, and  $v_{\min} = 2$  is the minimal length of the vertical line.

- 3) *The mean recurrence time (RT)*: The vertical distance  $w$  between recurrence structures in an RP, such that

$$RT = \frac{\sum_{w=1}^N w P(w)}{\sum_{w=1}^N P(w)} \quad (4)$$

with  $P(w)$  being the number of vertical distances of exact length  $w$ .

- 4) *The entropy (ENT)*: The Shannon entropy of the probability distribution of the diagonal line lengths  $p(l)$  in an RP, given by

$$ENT = - \sum_{l=l_{\min}}^N P(l) \ln(P(l)) \quad (5)$$

$P(l)$  is the histogram of the lengths  $l$  of the diagonal lines and  $l_{\min} = 2$  is the minimal length of diagonal line.

- 5) *The length (L)*: It is the average length of the diagonal lines in an RP

$$L = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N l P(l)}{\sum_{l=l_{\min}}^N P(l)}. \quad (6)$$

These RQA parameters made it possible to classify intracardiac electrograms into two groups: the CFAE group and the non-CFAE group. The classification results are presented in Section III-B. These parameters were used as the features to identify a CFAE signal in an electrogram dataset. The algorithm for CFAE detection is described in the following section (see Fig. 4).

### C. Algorithm for CFAE Detection

The combination of the five quantifiers with the classifiers made it possible to learn and then to detect the specific EGM recurrence properties of CFAE.

- 1) The main intracardiac database was divided into two groups for the study. The first was the reference dataset, which was successively composed of 3, 5, 8, and 11 AF signals. The choice of these sets of signals was crucial for the success of the detection. Areas of interest had to be tagged accurately. The second group was the sample dataset used to test the efficacy of detection. It was composed of 22 AF signals. Each of the 22 electrograms was tagged and validated by a specialist.

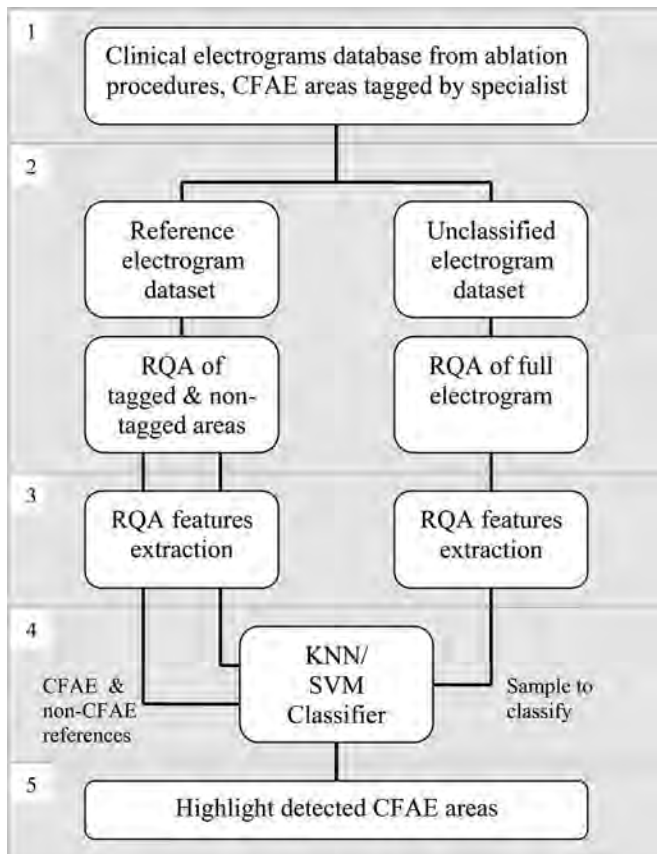


Fig. 4. Tagging and detection procedure with an RP.

2) Each dataset was subjected to RQA with a double 2-s sliding window with a shift lag of 1 s, giving an analysis that was precise to 1 s. Signals from the two groups were quantified. For the reference sets of signals, coordinates of the tagged zones were saved for the next step.

3) Five RQA features were extracted: recurrence rate, recurrence time, length, entropy, and trapping time. Results from the reference dataset were saved independently according to the tag coordinates; they set the recurrence limits for the classifiers in Step 4. To be classified as CFAE, a tested sample had to fit these RQA boundaries.

4) Two classifying tools were tested alternately. The first was the KNN, and the second was the SVM. Training for each one was done on the reference group results. The two classes were CFAE and non-CFAE. All sample signals were tested. Every second of the sample signal was assessed and included in the appropriate class.

5) Every second of a sample signal was marked by the system as CFAE or non-CFAE. Two representations were chosen for the detection. The first presented a detection result for each of the five RQA features (see Figs. 11 and 12), while the second presented the detection results using the five features together depending on the reference dataset (see Fig. 13). These two representations revealed the sensitivity of each of the RQA descriptors used to detect CFAE.

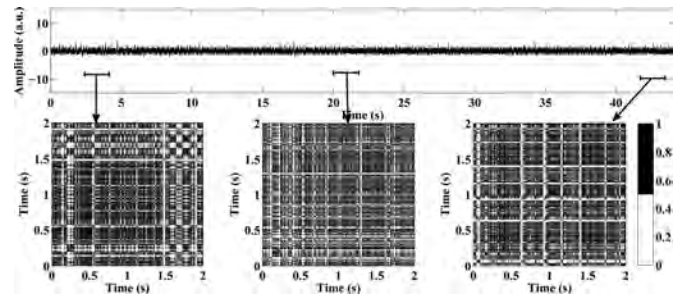


Fig. 5. Three steps of the RP analysis from three moments of signal 1. A noisy AF signal.

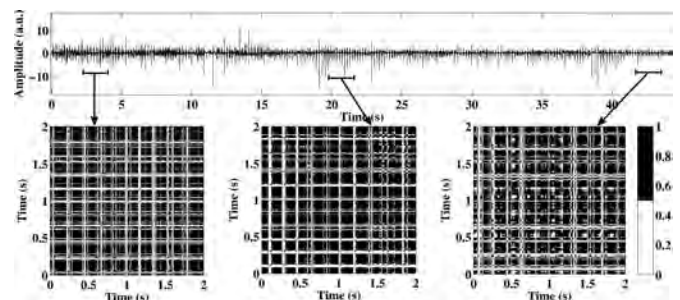


Fig. 6. Three steps of the RP analysis from three moments of signal 2. CFAE all along, irregular pattern type.

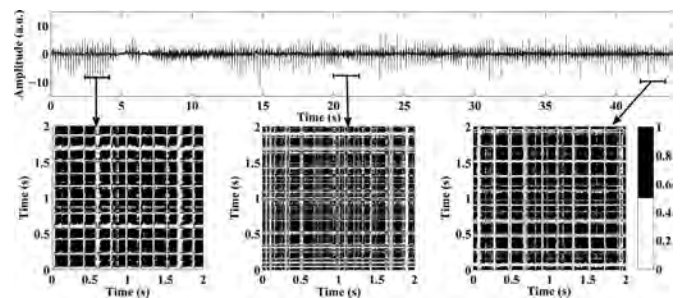


Fig. 7. Three steps of the RP analysis from three moments of signal 3. CFAE all along, repeated pattern type.

### III. RESULTS

Data presented in Section II-A were tested with the aforementioned tools, and the following shows an example of data mining on three AF intracardiac signals.

#### A. Features Selection

In this section, the recurrence matrixes and RQA of the three signals presented previously illustrated area.

These three signals (see Figs. 5–7) provide information about the five chosen RQA descriptors. The first signal (see Figs. 1 and 5) is a noisy AF electrogram, it belongs to the non-CFAE class, and RQA values for this sample are displayed in Fig. 8. The second signal feature analysis revealed a difficult identification (see Figs. 6 and 8). The signal was a full CFAE electrogram. The three matrixes from signal 2 display a grid-like pattern which indicates a sustained activity, with short recurrences. The third signal showed a regular behavior for the five indices with significant variations in the first seconds (see Fig. 8). The values were

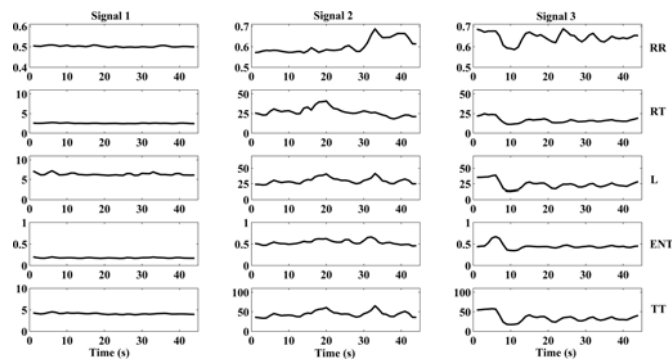


Fig. 8. Five feature results from three-signal RQA.

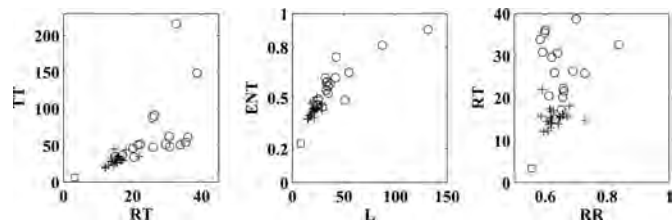


Fig. 9. Two-dimensional RQA value representation. Crosses represent RQA values for each signal CFAE tagged areas, and the circles indicate RQA values for the non-CFAE areas. The square mark represents the RQA mean value of signal 1 (noisy signal).

close to the previous values for the CFAE area in signal 2. Much like signal 2, the third signal presents RP matrixes with quite regular lines. The presence of wider lines suggests modulation of the measured activity. The second matrix shows blurred lines and dispersed points of recurrence indicating a signal evolution-like fractionation. This study showed that a single index is not sufficient for CFAE detection as an AF intracardiac signal could take various forms (see Fig. 8) that only one set of descriptors can discriminate efficiently.

Fig. 9 shows the mean RQA values for both CFAE and non-CFAE areas. Indices represented by pairs offer a better distinction between the two classes. One can see that CFAE tag values are clustered around certain values for the three plots. Two proven tools were then used to classify and to discriminate between CFAE and non-CFAE parts from the results of the five RQA features.

### B. Classification Process Result

1) *Reliability Index*: To assess the behavior and efficacy of this detecting process, four parameters were used: the true-positive (TP) parameter, defined as a detected area that had been tagged by the trained electrophysiologist; the false-positive (FP) parameter, which corresponded to an area that was wrongly identified as CFAE by the system; the false-negative (FN) parameter, for which a period tagged by the specialist was not identified by the system; the true-negative (TN) parameter for which an area was correctly identified as non-CFAE by the system.

Fig. 10 shows a possible detection configuration. The first item displays the signal period highlighted by the specialist and identified as CFAE. The second item shows the four possi-

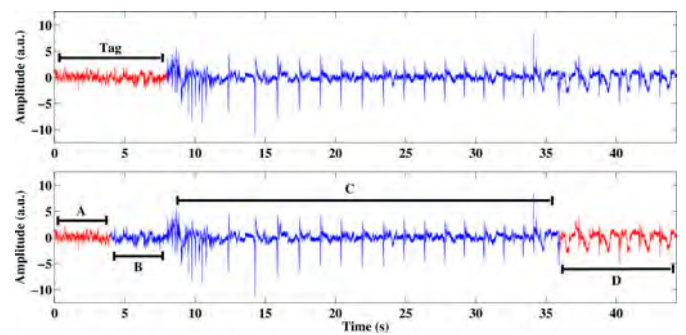


Fig. 10. Four typical areas for the computation of clinical indices. A for TP, B for FN, C for TN, and D for FP.

ble cases of detection: A is the part of tagged signal correctly retrieved by the algorithm (TP), B is the period wrongly not detected by the system (FN), C is the signal period correctly identified as non-CFAE (TN), and D is the period wrongly detected as CFAE (FP).

From these elements, the detection system can be assessed according to three characteristics.

- 1) *Sensitivity*: as the probability for a sign to be present in a signal containing CFAE.
- 2) *Specificity*: as the probability for a sign to be absent in a signal that does not contain any CFAE.
- 3) *The Reliability Index (Rel)*: which evaluates the reliability of a detection system.

A reliable measure will tend to 1; under 0.5 the detection is considered random.

2) *Classification*: Two models were used to classify each 1-s step of each sample signal. The KNN classification is an instance-based learning model. It compares each new instance with existing ones using a distance metric. Here, the Euclidean distance was calculated between instances. The nearest was attached to the corresponding class. This method when used with several neighbors is called KNN. The SVM selects a few critical boundary instances from each class. These boundaries are the support vectors from which it determines a linear discriminant function in order to separate the classes as much as possible. The SVM function is not limited by linear boundaries. In this study, quadratic programming was used to form the decision boundaries.

Figs. 11 and 12 show the number of signals expressed in percentages within a reliability index for detection that equals or exceeds 0.7. The two classifiers showed different results for CFAE retrieval. Detection, which separated RQA features, showed that the RR had the weakest Rel, although it increased regularly for both classifiers with the number of references. With KNN (see Fig. 11), the number of well-detected analyzed signals was below 20% for 3 references, but increased to around 85% for 11 references. The SVM also showed improved detection (see Fig. 12) as the number of references increased, although the RR did not reach 40% even with 11 references. The EI had quite similar behavior but with better results. For KNN, the best detection reached 90% of the database. It reached 65% with the SVM classifier (see Figs. 11 and 12). Recurrence time, length,



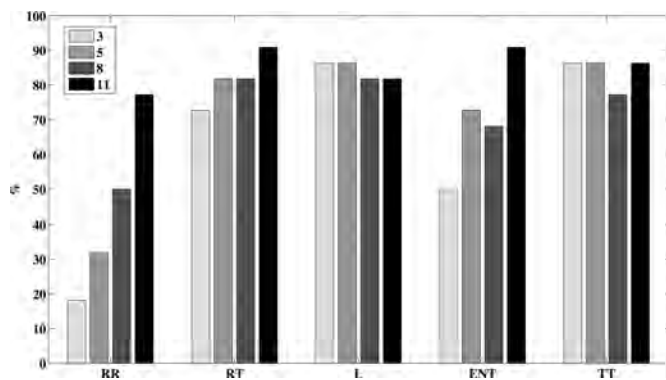


Fig. 11. Percentage of signals with an ReI > 0.7 using the KNN classification from the five RQA.

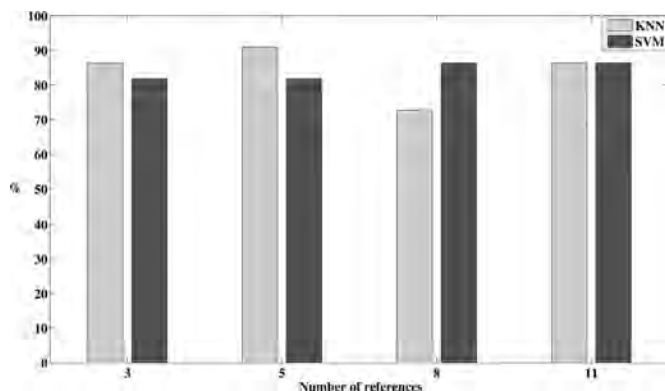


Fig. 13. Assessment of KNN and SVM classifications from five RQA features on 22 signals.

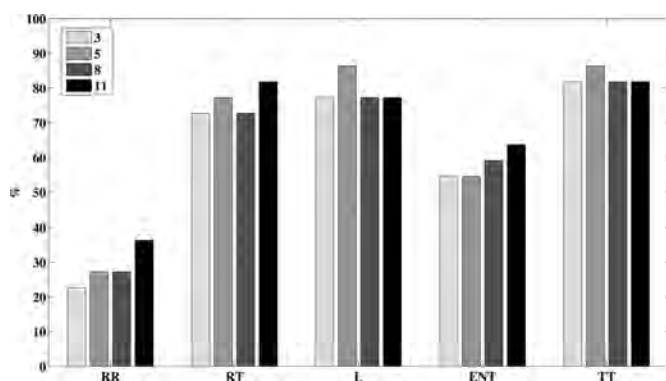


Fig. 12. Percentage of signals with an ReI > 0.7 using the SVM classification from the five RQA.

and trapping time provided the best results for both classifiers above 80% for KNN and around 80% for SVM (see Figs. 11 and 12). It is interesting to notice that the number of references could reduce the quality of detection. This could be explained by the non-Boolean separation between CFAE and non-CFAE parts on tagged signals. Some CFAE areas could be taken into account during the building of non-CFAE dataset and vice versa. The limit between the two types can mistakenly move and change the conditions of the classifier boundaries. This phenomenon has noticeable consequences because of the small number of references. Nonetheless, one can observe that results still improve with the number of references or at least stabilize at higher ReI values.

Many combinations of RQA features were tested to find the best detection set. The RR did not show a very good ReI for CFAE detection with few references, but this index showed a considerable improvement in ReI when the number of references increased. It presented one of the best contrasts to discriminate between CFAE and non-CFAE parts in a signal.

Fig. 13 shows the number of signals expressed as a percentage of the database with an ReI > 0.7. Both classifiers led to high values, above 80%. The SVM showed more regular behavior according to the number of references. Several sample signals were also identified with an ReI of 1. Respectively, 2, 3, 6, and 9 signals were fully identified for 3, 5, 8, and 11 reference sets for KNN. With SVM, only one signal with an ReI

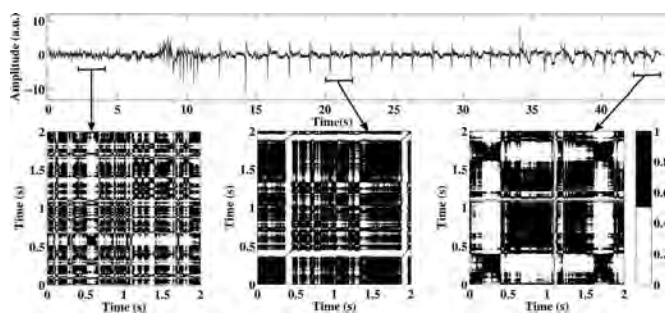


Fig. 14. (Signal 4) EGM with three adjacent periods and the corresponding recurrence matrixes: (a) A-CFAE, (b) during the ablation procedure, and (c) postablation. Second figure is a magnification of part (a); this CFAE can be qualified as continuous electrical activity referring to [33].

of 1 was identified whatever the number of references. KNN showed more irregular results and presented an 18% decrease for the eight-reference detection compared to the five-reference detection. This decrease was blurred with the 11-reference configuration, which confirms the previous theory that claims that ReI will increase with a larger reference dataset.

#### IV. COMPARISON BETWEEN A-CFAE AND B-CFAE

This part of the study investigates the detection of an hypothetical type of signal called here active CFAE (A-CFAE). Actually, some studies have shown that only a minority of CFAE signals are active in the AF maintenance [32]. By contrast, other CFAE signals are called bystanders (or passive) and mostly result from wave collisions. The ablation of active CFAE increases the chances to restore sinus rhythm as it indicates a source of arrhythmia. The following investigation explores the existence of a specific recurrence nature embedded in active or passive CFAE signals using an adaptation of the previous algorithm.

Additional CFAE signals were added to the previous database. These 47 EGM were tagged by the same specialists as the previous one. They were marked B-CFAE because their ablation did not lead to sinus rhythm restoration. The previous algorithm was trained to recognize RQA values, respectively, coming from A-CFAE and B-CFAE tags. The purpose was here to discriminate A-CFAE from B-CFAE RQA tag values.

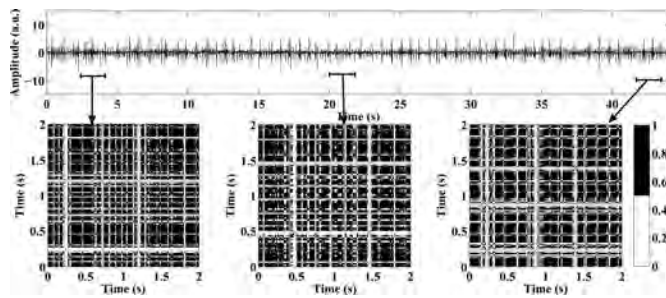


Fig. 15. (Signal 5) B-CFAE signal all along and three steps of the RP matrices.

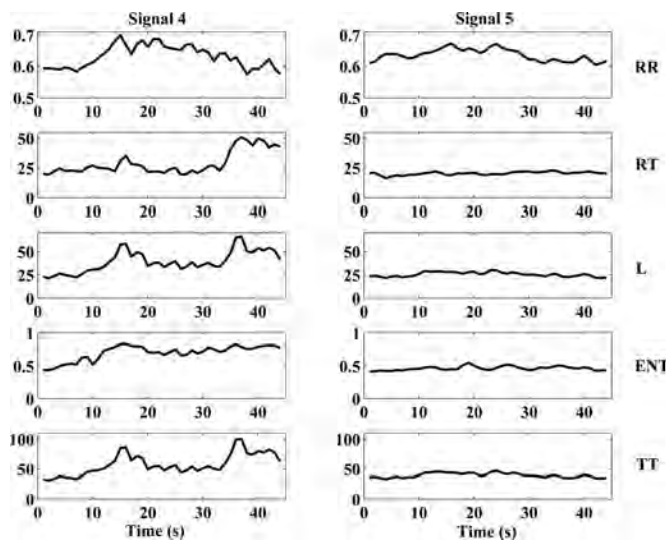


Fig. 16. RQA results for the A-CFAE (signal 4) and the B-CFAE (signal 5).

Signal 4 (see Fig. 14) shows the transition among a CFAE period (left side), a period during the ablation procedure (middle part), and a postablation period (right side). The first period is an example of A-CFAE because its ablation led to AF termination. For the A-CFAE part, the distribution of the black points is widespread reflecting the short lengths of the recurrences. The matrix illustrating the ablation procedure reveals large vertical white stripes. These patterns are due to radiofrequency energy spikes. The third matrix, which represents the gradual return to sinus rhythm, resembles a checkerboard-like pattern. This is typical of a periodic signal; it shows the reorganization of atrium activity. In this figure, different changing states leading to restoration of the sinus rhythm demonstrate the critical role that this CFAE had in AF maintenance in this patient. The RR index highlights the ablation part quite well (see Fig. 16). The CFAE part of this figure is compared with Fig. 15 that shows a 44-s B-CFAE EGM. A first look at their respective RP matrixes (the left one for signal 4) reveals structure differences. The B-CFAE part presents more vertical white lines, illustrating more fractures in the temporal behaviour.

The CFAE part of signal 4 presents RQA values close to signal 5; no distinction between A- and B-CFAE is possible from 1-D representation in Fig. 16. The comparison is applied to both A- and B-CFAE dataset and has not revealed discriminative results. This could support the hypothesis that claims A-CFAE

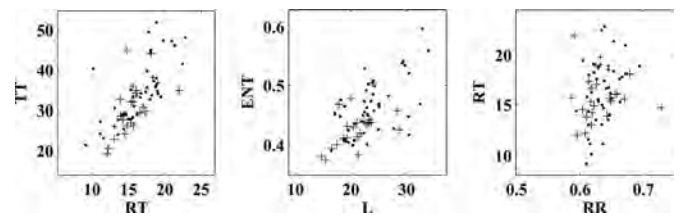


Fig. 17. Two-dimensional representation of RQA values for tagged areas from A-CFAE (crosses) and B-CFAE signals (dots).

is mainly related to its recording spot in the atria. Fig. 17 shows RQA values represented two by two from A-CFAE tags of the first database and B-CFAE tags from the second database. It is not possible to identify any valuable clustering between the two tested classes.

### V. DISCUSSION AND CONCLUSION

This study presents a process for CFAE detection based on RP analysis inspired by the approach of H. Yang on cardiac applications of RQA [34]. The main purpose is to build a tool that will help the cardiologist to detect the CFAE nature of an AF electrogram; there is no attempt to explore the AF underlying mechanisms here. The RQA used several features extracted from the recurrence matrix to show some of the nonlinear signal characteristics. The experience leading to CFAE identification usually requires particular knowledge of the underlying phenomena of fibrillation, which are difficult to model on machines. In the first part of the study, values for five features were isolated from the RQA of the CFAE areas tagged by a specialist to build a 5-D behavior reference group. A second group was built from the RQA of untagged signal periods. These two groups were used to train two classifiers in order to obtain a 5-D CFAE detector covering a majority of CFAE particularities. This method showed good sensitivity and specificity making this tool quite reliable. The detection algorithm is able to discriminate CFAE signals from other AF signals. Although CFAE and non-CFAE classification limits depend on tag quality, imprecisely tagged signals decreased the fuzzy separation between CFAE and non-CFAE periods. The results showed that the set of five RQA features combined with an SVM or KNN classifier offered a reliable detection tool for the signals sought. Particular attention should be paid to tagged signals, as incorrect tag references could decrease the detection quality on small reference sets by reducing the discrimination potential. Nonetheless, it was found that results still improved or stabilized as the number of references increased. Such a detection tool implemented on a real-time diagnostic device might be a useful decision support for the practitioner during the ablation procedure. In the last part of the study, a particular type of CFAE is introduced. A-CFAE for active CFAE are EGMs whose ablation led to AF termination. All the signals used in the first 22 signal database match the A-CFAE definition because their ablation has led to AF termination. Opposite CFAE in the name of B-CFAE for bystander CFAE are signals whose ablation did not led to AF termination. A dataset of 47 B-CFAE EGMs was added to the first dataset. The full database was submitted to the previous

algorithm in order to emphasize recurrence differences between A-CFAE and B-CFAE tagged areas. Results from this additional study revealed no valuable distinction between A-CFAE and B-CFAE. No study has yet proved the specific nature of A-CFAE. Based on certain assumptions, A-CFAE is mostly related to atrium activity context (last reentrant activity source or location in the atrium). A-CFAE is associated with a particular context; its specific dynamical characteristics remain to prove. To date, the only way to record A-CFAE is to determine where sinus rhythm is restored during radiofrequency ablation but no particular dynamic nature has been yet proved to exist in A-CFAE signals. So to conclude this paper, our tool does not allow the distinction between the A-CFAE and the B-CFAE but it can distinguish CFAE EGM from other AF signals.

#### REFERENCES

- [1] K. Nademanee, J. McKenzie, E. Kosar, M. Schwab, B. Sunsaneewitayakul, T. Vasavakul, C. Khunnawat, and T. Ngarmukos, "A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate," *J. Amer. Coll. Cardiol.*, vol. 43, no. 11, pp. 2044–2053, 2004.
- [2] M. Haïssaguerre, M. Wright, M. Hocini, and P. Jaïs, "The substrate maintaining persistent atrial fibrillation," *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, vol. 1, no. 1, pp. 2–5, 2008.
- [3] K. T. S. Konings, J. L. R. M. Smeets, O. C. Penn, H. J. J. Wellens, and M. A. Allesie, "Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 95, no. 5, pp. 1231–1241, 1997.
- [4] H. L. Estner, G. Hessling, G. Ndrepepa, J. J. Wu, T. Reents, S. Fichtner, C. Schmitt, C. V. Bary, C. Kolb, M. Karch, B. Zrenner, and I. Deisenhofer, "Electrogram-guided substrate ablation with or without pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation," *Europace*, vol. 10, no. 11, pp. 1281–1287, 2008.
- [5] G. Stabile, P. Turco, V. La Rocca, P. Nocerino, E. Stabile, and A. De Simone, "Is pulmonary vein isolation necessary for curing atrial fibrillation?" *Circulation*, vol. 108, no. 6, pp. 657–660, 2003.
- [6] J. Ng, A. H. Kadish, and J. J. Goldberger, "Effect of electrogram characteristics on the relationship of dominant frequency to atrial activation rate in atrial fibrillation," *Heart Rhythm*, vol. 3, no. 11, pp. 1295–1305, 2006.
- [7] K. R. Grzkeda, S. F. Noujaim, O. Berenfeld, and J. Jalife, "Complex fractionated atrial electrograms: Properties of time-domain versus frequency-domain methods," *Heart Rhythm*, vol. 6, no. 10, pp. 1475–1482, 2009.
- [8] S. M. Narayan, M. Wright, N. Derval, A. Jadidi, A. Forclaz, I. Nault, S. Miyazaki, F. Sacher, P. Bordachar, J. Clémenty, P. Jas, M. Hassaguerre, and M. Hocini, "Classifying fractionated electrograms in human atrial fibrillation using monophasic action potentials and activation mapping: Evidence for localized drivers, rate acceleration, and nonlocal signal etiologies," *Heart Rhythm*, vol. 8, no. 2, pp. 244–253, 2011.
- [9] T. H. Everett, L. C. Kok, R. H. Vaughn, R. Moorman, and D. E. Haines, "Frequency domain algorithm for quantifying atrial fibrillation organization to increase defibrillation efficacy," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 48, no. 9, pp. 969–978, Sep. 2001.
- [10] E. J. Ciaccio, A. B. Biviano, W. Whang, A. L. Wit, J. Coromillas, and H. Garan, "Optimized measurement of activation rate at left atrial sites with complex fractionated electrograms during atrial fibrillation," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 21, no. 2, pp. 133–143, 2010.
- [11] R. Cervigón, J. Moreno, R. B. Reilly, J. Millet, J. Pérez-Villacastín, and F. Castells, "Entropy measurements in paroxysmal and persistent atrial fibrillation," *Physiol. Meas.*, vol. 31, pp. 1011–1120, 2010.
- [12] J. Ng, A. I. Borodyanskiy, E. T. Chang, R. Villuendas, S. Dibs, A. H. Kadish, and J. J. Goldberger, "Measuring the complexity of atrial fibrillation electrograms," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 21, no. 6, pp. 649–655, 2010.
- [13] M. A. Wood, P. Moskovljevic, B. S. Stambler, and K. A. Ellenbogen, "Comparison of bipolar atrial electrogram amplitude in sinus rhythm, atrial fibrillation, and atrial flutter," *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 19, no. 2, pp. 150–156, 1996.
- [14] R. P. M. Houben, N. M. S. de Groot, and M. A. Allesie, "Analysis of fractionated atrial fibrillation electrograms by wavelet decomposition," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 6, pp. 1388–1398, Jun. 2010.
- [15] C. L. Webber, Jr., "Rhythogenesis of deterministic breathing patterns," in *Rhythms in Physiological Systems*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, pp. 171–191, 1991.
- [16] M. C. Casdagli, "Recurrence plots revisited," *Phys. D Nonlinear Phenomena*, vol. 108, no. 1–2, pp. 12–44, 1997.
- [17] J. Fell, J. Roeschke, and C. Schäffner, "Surrogate data analysis of sleep electroencephalograms reveals evidence for nonlinearity," *Biol. Cybern.*, vol. 75, no. 1, pp. 85–92, 1996.
- [18] J. Theiler, S. Eubank, A. Longtin, B. Galdrikian, and J. Doyno Farmer, "Testing for nonlinearity in time series: The method of surrogate data," *Phys. D Nonlinear Phenomena*, vol. 58, no. 1, pp. 77–94, 1992.
- [19] T. Schreiber and A. Schmitz, "Discrimination power of measures for nonlinearity in a time series," *Phys. Rev. E*, vol. 55, no. 5, p. 5443, 1997.
- [20] H. Poincaré, "Sur le problème des trois corps et les fluctuations de la dynamique," *Acta Mathematica*, vol. 13, pp. 1–271, 1890.
- [21] J. P. Eckmann, S. O. Kamphorst, and D. Ruelle, "Recurrence plots of dynamical systems," *Europhys. Lett.*, vol. 4, p. 973, 1987.
- [22] C. L. Webber, Jr. and J. P. Zbilut, "Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies," *J. Appl. Physiol.*, vol. 76, no. 2, pp. 965–973, 1994.
- [23] S. Ikegawa, M. Shinohara, T. Fukunaga, J. P. Zbilut, and C. L. Webber Jr., "Nonlinear time-course of lumbar muscle fatigue using recurrence quantifications," *Biol. Cybern.*, vol. 82, no. 5, pp. 373–382, 2000.
- [24] J. S. Swanski and E. Bradley, "Recurrence plots of experimental data: To embed or not to embed?" *Chaos*, vol. 8, no. 4, pp. 861–871, 1998.
- [25] J. P. Zbilut, A. Giuliani, and C. L. Webber, Jr., "Detecting deterministic signals in exceptionally noisy environments using cross-recurrence quantification," *Phys. Lett. A*, vol. 246, no. 1–2, pp. 122–128, 1998.
- [26] R. Sun and Y. Wang, "Predicting termination of atrial fibrillation based on the structure and quantification of the recurrence plot," *Med. Eng. Phys.*, vol. 30, no. 9, pp. 1105–1111, 2008.
- [27] J. P. Zbilut, N. Thomasson, and C. L. Webber, "Recurrence quantification analysis as a tool for nonlinear exploration of nonstationary cardiac signals," *Med. Eng. Phys.*, vol. 24, no. 1, pp. 53–60, 2002.
- [28] K. Nademanee, E. Lockwood, N. Oketani, and B. Gidney, "Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate," *J. Cardiol.*, vol. 55, no. 1, pp. 1–12, 2010.
- [29] H. Kantz, T. Schreiber, and R. S. Mackay, *Nonlinear Time Series Analysis*. vol. 2000, Cambridge, U.K.: Cambridge Univ. Press, 1997.
- [30] N. Marwan, M. Carmen Romano, M. Thiel, and J. Kurths, "Recurrence plots for the analysis of complex systems," *Phys. Rep.*, vol. 438, no. 5–6, pp. 237–329, 2007.
- [31] N. Marwan, N. Wessel, U. Meyerfeldt, A. Schirdewan, and J. Kurths, "Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data," *Phys. Rev. E*, vol. 66, no. 2, p. 026702, 2002.
- [32] T. Rostock, M. Rotter, P. Sanders, Y. Takahashi, P. Jaïs, M. Hocini, L. F. Hsu, F. Sacher, J. Clémenty, and M. Haïssaguerre, "High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation," *Heart Rhythm*, vol. 3, no. 1, pp. 27–34, 2006.
- [33] Y. Takahashi, M. D. O'Neill, M. Hocini, R. Dubois, S. Matsuo, S. Knecht, S. Mahapatra, K. T. Lim, P. Jaïs, A. Jonsson, F. Sacher, P. Sanders, T. Rostock, P. Bordachar, J. Clémenty, G. J. Klein, and M. Hassaguerre, "Characterization of electrograms associated with termination of chronic atrial fibrillation by catheter ablation," *J. Amer. Coll. Cardiol.*, vol. 51, no. 10, pp. 1003–1010, 2008.
- [34] H. Yang, "Multiscale recurrence quantification analysis of spatial cardiac vectorcardiogram signals," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 58, no. 2, pp. 339–347, Feb. 2011.

Authors' photographs and biographies not available at the time of publication.



# Chapitre 4

## L'analyse et l'exploitation d'informations issues des circuits intégrés

---

<b>4.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>156</b>
<b>4.2</b>	<b>Processus et techniques d'analyse des CI</b>	<b>158</b>
<b>4.3</b>	<b>Identification des sources d'émission par seuillage itératif</b>	<b>159</b>
<b>4.4</b>	<b>Synthèse spatiale d'informations temporelles</b>	<b>162</b>
<b>4.5</b>	<b>Approches de classification et de clustering en émission de lumière</b>	<b>167</b>
4.5.1	Classification basée sur la densité des photons	168
4.5.2	Appariement de classes pour l'analyse logique de VLSI en TRI	174
<b>4.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>177</b>

---

### 4.1 Introduction

Les travaux présentés dans ce chapitre sont issus de la collaboration que j'ai initiée avec le Dr Kevin Sanchez et le Dr Philippe Perdu du Centre National d'Etudes Spatiales (CNES) de Toulouse. Ils ont été menés durant la thèse de Samuel Chef et en ce moment d'Anthony Boscaro. Les problématiques concernent le traitement et l'analyse des informations issues de l'activité électrique des circuits intégrés. L'objectif est d'étudier, de développer et de proposer des méthodologies permettant de traiter les données issues des techniques d'expertise et d'analyse des composants, en vue d'extraire des informations pertinentes pour l'expert en analyse de défaillance des circuits intégrés.

Avec l'évolution technologique et les progrès de la microélectronique, les circuits intégrés sont devenus des briques de base des composants électroniques à l'intérieur d'un engin spatial. Dans ce contexte, le fait de s'assurer de la fiabilité d'un composant électronique apparaît fondamental au regard de la complexité et du coût des opérations de maintenance dans cet environnement. La localisation et la caractérisation des défauts dans les circuits intégrés demeurent des problématiques majeures pour gérer et prévoir leurs applications dans l'environnement spatial. En effet, les VLSI de technologies fortement submicroniques, c'est à dire constitués de transistors MOS (Metal/Oxide/Semi-Conducteur) dont la largeur de grille est inférieure à la centaine de nanomètres, présentent une architecture complexe. L'augmentation des nombres de transistors et de couches de matériaux n'en est qu'un exemple parmi d'autres. La puce, sur laquelle est gravé le circuit, possède généralement une surface allant de quelques millimètres carrés à plusieurs centaines de millimètres carrés. Au vu des dimensions de celle-ci et des éléments qui la constituent, dans le cas où un circuit s'avère défaillant, il apparaît que l'étape de la localisation du défaut peut être la plus compliquée du processus d'analyse de défaillance. Parmi les techniques d'analyse existantes, l'émission de lumière dynamique apparaît comme une des techniques de localisation et de caractérisation de défaut adaptées à ces technologies. Elle est fondée sur l'exploitation des photons émis lors d'une commutation d'une structure CMOS (Complementary Metal Oxide

Semiconductor). Par son principe physique, le signal optique généré par ce phénomène est variable en temps et en espace, car lié au signal électrique transitant dans la structure. Il permet donc de déduire l'activité électrique d'une portion du circuit, celle-ci étant définie par la zone d'acquisition. Les progrès d'intégration entraînent un plus grand nombre de structures CMOS au sein de la région d'acquisition. De même, une bonne couverture des fonctionnalités offertes par le circuit requiert des séquences de test plus longues et complexes. Ces deux phénomènes engendrent un plus grand volume de données à traiter : il y a une multiplication du nombre de noeuds (ensemble de structures CMOS) à étudier et les signaux associés à chacun d'eux sont plus longs et complexes. A ces problématiques viennent s'ajouter des verrous physiques et technologiques tels que la limite de résolution optique ou de faibles rapports signal sur bruit. Ces derniers éléments augmentent l'incertitude sur l'observation.

Avec la réduction des dimensions, la multiplication des couches de métallisation et le changement de packaging, certaines techniques sont devenues obsolètes pour l'analyse de circuits de technologie fortement submicronique. Mais avoir accès aux informations de timing et de niveaux logiques au sein de la puce reste primordial pour l'analyse de ces composants. A l'heure actuelle, il existe de nombreuses techniques d'expertise et d'analyse des composants, comme l'analyse par laser en mode sonde et en mode pompe, l'analyse par émission de lumière statique et dynamique. Chacune de ces deux techniques permet d'acquérir des données spécifiques dont l'interprétation et l'analyse deviennent de plus en plus difficiles à mesure que les composants se complexifient.

Le phénomène principalement responsable de la génération de photons dans un MOSFET est l'émission par porteurs chauds lorsqu'il est en saturation [168]. Les porteurs de charge du canal de conduction acquièrent de l'énergie cinétique pour passer au travers de la zone de pincement et rejoindre le drain. La condition de saturation n'est en général pas recherchée dans un circuit logique puisqu'elle entraîne une forte consommation électrique. Au contraire, sur un état logique fixe, les seuls courants existant au sein de la structure CMOS sont les courants de fuite, normalement minimisés. Le comportement dynamique d'une structure CMOS va néanmoins mettre les transistors dans une configuration engendrant un accroissement de la probabilité d'émission pendant un très bref instant. L'information de timing devient alors à nouveau disponible en analysant l'évolution au cours du temps de l'émission d'un circuit stimulé dynamiquement. C'est le principe de l'émission de lumière dynamique, aussi appelée PICA (Picosecond Circuit Analysis), TRI (Time Resolved Imaging) ou encore TREM (Time Resolved Emission Microscopy) [169]. Il existe un certain nombre de limites technologiques qui viennent complexifier l'analyse des signaux acquis en TRI : les rapports signal sur bruit peuvent être extrêmement bas ; la résolution spatiale des systèmes d'acquisition ne permet pas de visualiser l'activité d'un transistor unique, mais plutôt celle d'un groupe ; les séquences de test pour des composants modernes peuvent être relativement longues et en conséquence, la quantité de photons est importante et répartie sur un volume extrêmement vaste.

Afin d'assurer une capacité d'analyse de ces circuits à forte intégration, soit pour localiser et caractériser des défauts, soit pour étudier le fonctionnement interne, nos contributions dans l'état de l'art ont concerné l'identification des sources d'émission, la synthèse spatiale d'informations temporelles et des approches de classification et de clustering en émission de lumière. Le contexte applicatif s'est traduit par la réalisation d'acquisitions sur des circuits de natures différentes à l'aide du système TriPHEMOS disponible au CNES. Celles-ci ont été nécessaires pour l'application et la validation des traitements proposés au cours de ces recherches.

Le traitement post acquisition en émission de lumière statique (cas de l'identification automatisée des spots) ou dynamique a tenté de répondre aux trois problématiques : extraction du signal, synthèse d'informations, résolution. Un certain nombre de ces traitements nécessite une grande connaissance du circuit et de bonnes conditions (rapport signal sur bruit élevé). Nous nous proposons d'étudier des traitements post acquisitions pour le cas où l'émission est faite avec un minimum de connaissances du

circuit.

## Quelques publications relatives aux travaux présentés ci-après et jointes à ce chapitre

1. "An unsupervised image processing scheme for transistor's photon emission analysis in order to identify defect location", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, *Journal of Electronic Imaging*, 24(1), 013019, 2015.
2. "Frequency mapping in dynamic light emission with wavelet transform", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, *Microelectronics Reliability* 53(9), pp. 1387-1392, 2013.
3. "Cluster matching in Time Resolved Imaging for VLSI analysis", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Philippe PERDU, Kevin SANCHEZ, Stéphane BINCZAK, 21st IEEE International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA), DOI : 10.1109/IPFA.2014.6898157, pp.379-382, Singapore, 2014.
4. "New statistical post processing approach for precise fault and defect localization in TRI database acquired on complex VLSI", Samuel CHEF, Philippe PERDU, Guillaume BASCOUL, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Stéphane BINCZAK, 20th IEEE International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA), pp. 136-141, Suzhou, Chine, IEEE Proceedings (ISBN :978-1-4799-1241-4), 2013.
5. "Spatial correction in dynamic photon emission by affine transformation matrix estimation", Samuel CHEF, **Sabir JACQUIR**, Philippe PERDU, Kevin SANCHEZ, Stéphane BINCZAK, 21st IEEE International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA), DOI : 10.1109/IPFA.2014.6898158, pp. 122-126, Singapore, 2014.
6. "Pattern image enhancement by extended depth of field", Samuel CHEF, Bastien BILLOT, **Sabir JACQUIR**, Kevin SANCHEZ, Philippe PERDU, Stéphane BINCZAK, *Microelectronics Reliability*, 54(9-10), pp. 2099-2104, 2014.

## 4.2 Processus et techniques d'analyse des CI

Depuis les premiers développements de l'émission de lumière dynamique, l'effort a été porté sur une amélioration de l'instrumentation. Si celui-ci a permis de diminuer l'impact des facteurs sus-mentionnés sur la qualité des acquisitions, la question de la quantité et de la complexité des observations n'en reste pas moins toujours présente. La FIGURE 4.1 présente une illustration du processus d'analyse de défaillances. Celui-ci apparaît comme séquentiel et chaque étape conditionne la suivante :

- Le diagnostic (ou test) électrique. On étudie la réponse du circuit face à différents stimuli électriques. Un intérêt particulier est apporté aux signaux et conditions faisant entrer le composant en défaillance. La réponse du circuit est comparée à une spécification théorique.
- La localisation/caractérisation de défauts. L'objectif est de définir une zone candidate où réaliser l'analyse physique. Celle-ci doit être la plus petite possible. Par caractérisation est entendue la manifestation du défaut. Cela peut, par exemple, se traduire par un champ électrique localement excessif ou alors un retard dans la propagation d'un signal.



- L'analyse physique. On vient inspecter la zone définie lors de la localisation de défauts avec un outil de très grande précision, comme un microscope électronique à balayage (MEB) ou à force atomique (AFM).

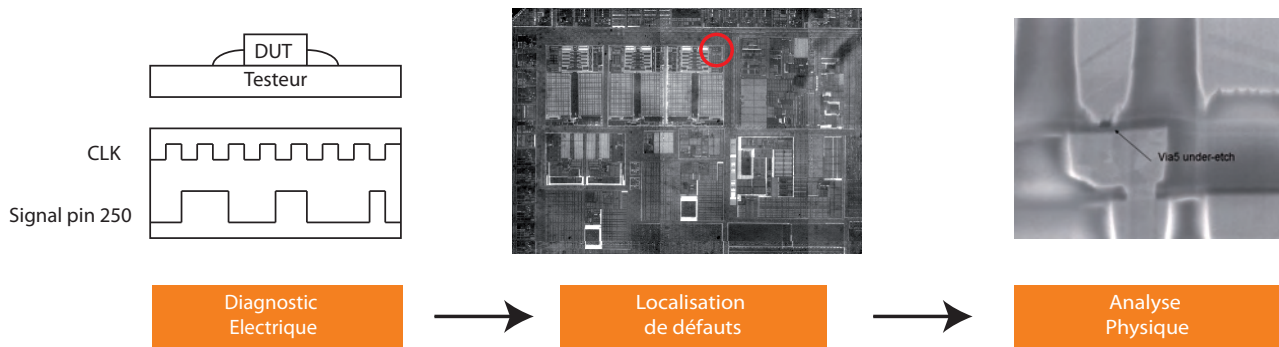


FIGURE 4.1: Processus global d'analyse de défaillances des circuits intégrés. L'image d'illustration de l'analyse physique est extraite de [170].

Ainsi, la réponse du test électrique va conditionner le choix de la technique à utiliser pour la localisation de défaut et celle-ci va permettre de déduire où inspecter plus précisément (échelle de l'ordre du micromètre ou de la dizaine de nanomètres suivant la technologie). L'accès aux informations de timing et de niveaux logiques au sein de la puce reste primordial pour l'analyse de ces composants.

### 4.3 Identification des sources d'émission par seuillage itératif

L'identification des spots d'émission revient à résoudre un problème de segmentation d'images. Il existe plusieurs classes générales d'algorithmes de segmentation. Certaines sont basées sur la détection de contours (comme le détecteur de Canny, [171]), la croissance de régions (comme l'approche dite split and merge [172]) ou encore la morphologie mathématique (ligne de partage des eaux - watershed [173]). Ce ne sont que quelques exemples parmi la multitude disponible. L'objectif étant d'isoler des spots dont l'intensité est supérieure à celle de l'arrière-plan, le choix d'une segmentation par seuillage est naturel. Toutefois, la définition du seuil, la variabilité des intensités ou l'unicité du seuil sont quelques problématiques à considérer dans le traitement des données TRI.

La majorité des algorithmes de seuillage se basent sur une exploitation de l'histogramme de l'image. On parle de seuillage bimodal ou binarisation lorsque l'intégralité des niveaux de gris est différenciée en seulement deux classes. Dans le cas où plus de classes sont attendues, on parle de seuillage multi-niveaux. La variabilité d'intensité des spots suggère que l'on peut s'attendre à plusieurs classes, donc le seuillage multi-niveaux semble être le plus indiqué pour les images TRI. Une très grande partie des algorithmes multi-classes requiert comme paramètre d'entrée le nombre de groupes à former [174]. Cela ne peut être envisagé dans le cas d'images TRI, acquises dans un contexte de minimum d'informations *a priori*. D'autres publications proposent des méthodes déterminant automatiquement le nombre de classes à partir de recherches de pics et de vallées [175, 176]. Les deux exemples d'histogramme fournis en FIGURE 4.2 montrent qu'il peut effectivement exister une vallée (histogramme (c), calculé sur une image acquise dans un microcontrôleur 180 nm et disponible en (a)). L'histogramme (d) (correspondant à l'image (b), acquise dans la RAM d'un microcontrôleur 350 nm) est un contre-exemple et montre qu'une stratégie basée sur une recherche de minima et maxima locaux ne peut être générique. Ainsi, pour l'analyse d'images TRI, une méthodologie spécifique doit être développée et nous nous sommes orientés vers un processus de seuillage itératif.

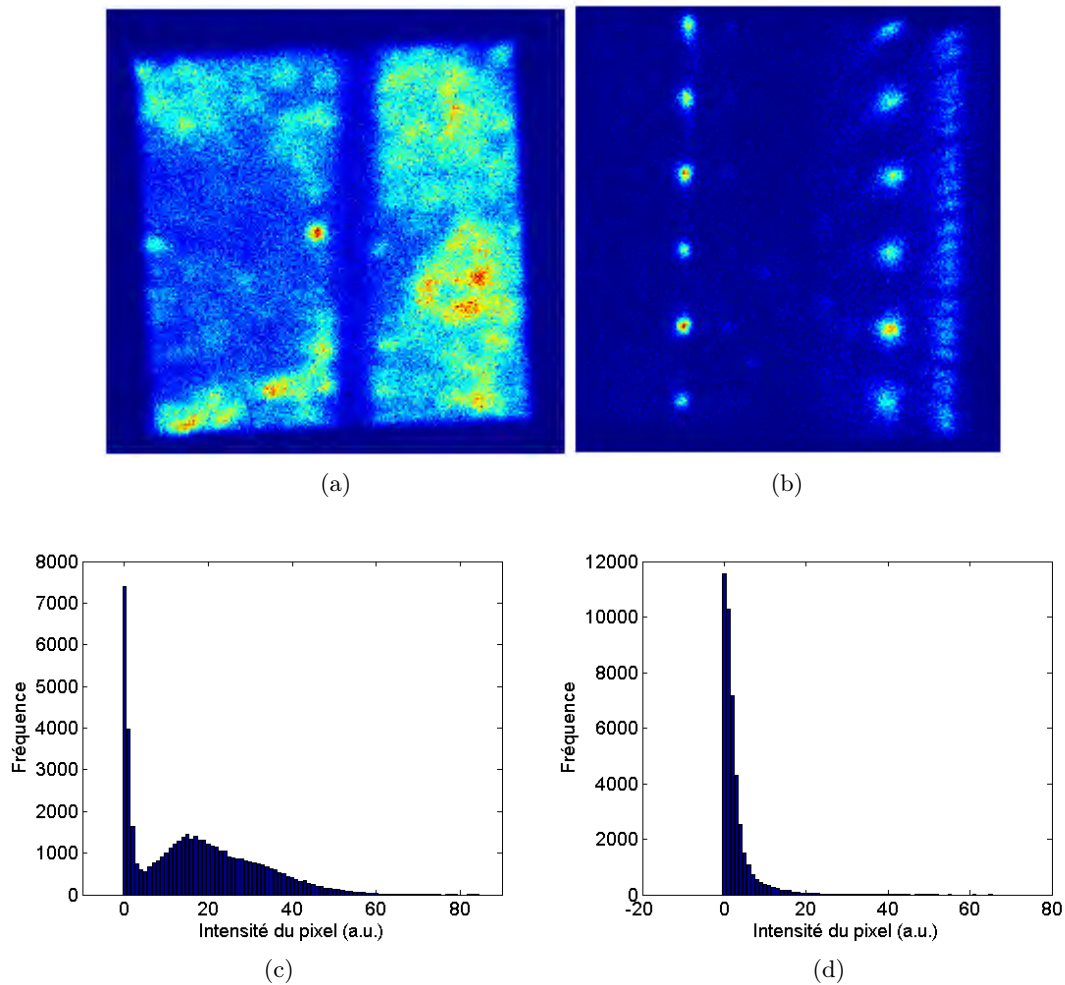


FIGURE 4.2: Exemples d'images TRI (a et b) et leurs histogrammes correspondants (c et d).

### Processus du seuillage itératif

La FIGURE 4.3 illustre le processus de seuillage itératif. A chaque itération, l'image binarisée est conservée et servira comme masque dans la suite du traitement d'identification automatique des spots. Le traitement que nous proposons est générique, n'importe quel algorithme peut être appliqué pour l'opération de binarisation. La FIGURE 4.4 illustre un exemple d'application réalisé avec la conservation des moments statistiques [177]. Dans ce cas, cinq itérations ont été nécessaires pour décomposer l'image TRI, disponible en (a). Les images (b) à (f) sont les résultats après chaque itération. L'image (b) est la seule dans laquelle des groupes de pixels blancs localisés sont observables. De plus, dans l'image brute, ces pixels ont une intensité beaucoup plus élevée que les autres, ce qui confirme qu'il s'agit de sources réelles de photons. Pour cet exemple, il ne reste aucun spot dans les itérations suivantes et une seule binarisation avec l'algorithme de Tsai permet d'extraire l'intégralité des nœuds.

L'objectif est d'aboutir à un traitement générique, pouvant convenir au plus grand nombre d'images acquises en émission de lumière. Dans [178], Sezgin et Sankur ont proposé un classement général des algorithmes de seuillage autour de six familles :

1. **Forme de l'histogramme.** Le but est de trouver des points singuliers de l'histogramme comme des pics ou des vallées.

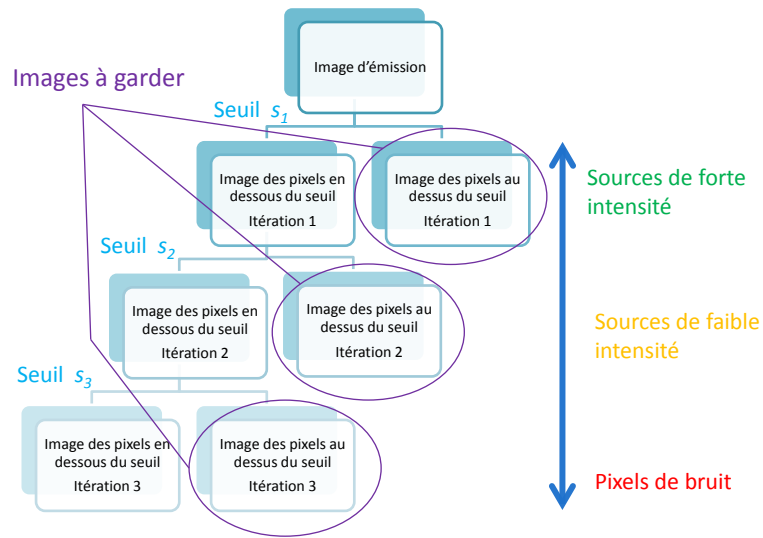


FIGURE 4.3: Schéma explicatif du seuillage itératif.

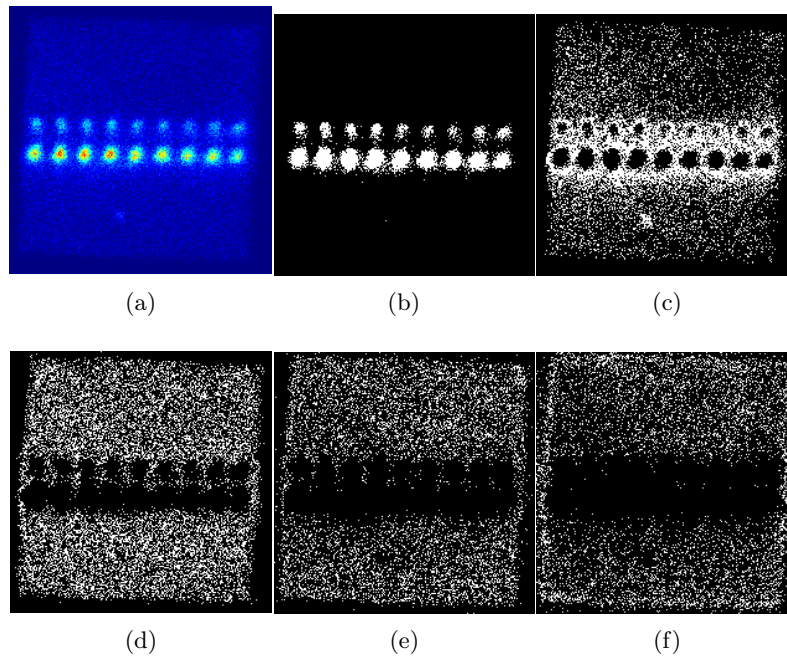


FIGURE 4.4: Exemple d'application du seuillage itératif sur une image acquise en émission de lumière dynamique. Image brute (a) et résultat de chacune des cinq itération (b-f).

2. **Classification non supervisée (clustering)**. Les niveaux de gris sont regroupés de façon à maximiser un critère, estimé à partir des répartitions données par l'histogramme.
3. **Entropie**. L'objectif est de maximiser la quantité d'informations après seuillage.
4. **Préservation d'un attribut**. Une caractéristique de l'image est choisie et la binarisation doit minimiser la variation de ce critère après le traitement.
5. **Spatiale**. Le choix du seuil est fait à partir de la répartition spatiale des niveaux de gris.
6. **Locale**. Un seuil est calculé pour chaque pixel en fonction des intensités de son voisinage.

Pour chacune de ces familles, nous avons choisi un algorithme parmi ceux présentés par Sezgin et Sankur. L'absence de paramètres d'entrée a été un premier critère de choix. La seule exception a été pour la famille des méthodes locales qui, par définition, requiert au minimum la taille du voisinage. La popularité de l'algorithme (en se basant sur le nombre de citations) fut une autre caractéristique orientant le choix.

L'analyse de différents algorithmes de définition automatique du seuil n'a pas permis de faire ressortir une méthode plutôt qu'une autre. Il s'est néanmoins avéré que la classe des méthodes fondées sur une recherche de points singuliers de l'histogramme est la moins adéquate. Les méthodes visant à regrouper les niveaux de gris, comme celle d'Otsu, semblent se rapprocher d'une méthode générique. La combinaison de méthodes globales et locales offre une perspective réelle, avec un véritable gain, notamment pour le cas de spots se recouvrant partiellement.

En conclusion, dans le cas d'une absence totale de connaissance du circuit, le traitement d'image peut offrir des solutions réelles pour l'identification automatisée des spots. Cependant, l'étude d'une approche seuillage n'a pas permis d'aboutir à un processus générique et le résultat en fin de traitement reste à optimiser au cas par cas. D'autres approches doivent donc être considérées, la multi-modalité étant très certainement une des voies à privilégier dans le cadre d'une absence d'hypothèses fortes.

Ces travaux ont contribué à enrichir l'état de l'art à travers l'article 1 joint à la fin de ce chapitre.

## 4.4 Synthèse spatiale d'informations temporelles

L'émission de lumière dynamique permet d'avoir accès aux informations de timing des signaux électriques transitant dans la zone analysée. Par exemple, si un signal est généré par une horloge de fréquence 10 MHz, il se produit une émission à une fréquence de 20 MHz (la fréquence de commutation étant l'inverse de la demi-période de l'horloge). Dans les travaux présentés dans le paragraphe précédent, une analyse de signaux bidimensionnels sur  $(x, y)$  pour identifier automatiquement les nœuds d'émission a été proposée. Dans ce paragraphe, la détermination automatique de la fréquence dans des régions à activités multiples est étudiée. Il existe des techniques comme la cartographie fréquentielle par sonde laser où la détection de fréquence est inhérente au processus d'acquisition, toutefois il existe également un intérêt à retrouver cette information par émission de lumière. Deux cas peuvent être considérés : les fréquences rencontrées dans la zone d'acquisition sont connues mais leur répartition est inconnue (1er cas) ou les fréquences sont inconnues (2ème cas). Dans le premier cas, l'étude est simplifiée puisqu'on cherchera pour quelle fréquence l'inter-corrélation est maximale entre un signal théorique et l'observation. Le cas de fréquence inconnue est plus complexe puisqu'un certain nombre de facteurs vont venir perturber la détection par des méthodes usuelles. Un filtrage par ondelette est proposé pour contourner ces difficultés et améliorer la robustesse de la détection.

Les signaux TRE ("Time Resolved Emission" désigne l'acquisition mono point en fonction du temps de l'émission de lumière) sont constitués de pics d'émission, d'intensité variable, dégradés par un bruit d'origine diverse (bruit thermique, interférences avec sources voisines, etc). Les signaux TRE sont composés de bref pics dont la forme est corrélée à celle du courant. Si, dans le cas idéal, ils possèdent une forme de type Gaussienne, la réalité est plus complexe puisque la capacité de charge va influencer sur le courant qui transite dans la porte. Il n'y a donc plus une parfaite symétrie par rapport à l'instant où la tension d'entrée de la porte est égale à la moitié de la tension de polarisation. La transformée de Fourier d'une gaussienne étant également une gaussienne, dans le cas où les pics d'émission auraient l'allure de gaussiennes, on observerait dans le domaine fréquentiel des diracs espacés de  $f_0$ , fréquence d'émission du nœud considéré, dont l'intensité diminuerait en suivant cette distribution. Le maximum serait rencontré en  $f = 0$  Hz et le second maximum correspondrait à  $f_0$ , la fréquence recherchée. Le fait que les pics n'aient pas la forme de gaussienne parfaite influe sur la décroissance des coefficients

de Fourier, mais le premier maximum local doit toujours indiquer la fréquence d'émission de la porte. Dans le cas où l'observation est un mélange de plusieurs signaux, leurs compositions spectrales sont discernables dans le domaine fréquentiel. Si les signaux parasites partagent des harmoniques avec le signal dont on cherche à déterminer la fréquence, alors la technique de recherche du premier maximum différent de 0 Hz peut être mise en échec : le signal parasite apporte une énergie supplémentaire à cette harmonique et la somme des deux peut être supérieure à celle de la fondamentale. Un manque de résolution fréquentielle peut aussi renforcer ce phénomène.

Lors du calcul de l'autocorrélation, les divers bruits (sources voisines, etc) peuvent en influencer l'intensité à l'instant  $\tau$ . En conséquence la valeur la plus élevée ne correspond pas forcément à celle de la période réelle du signal. La recherche de maximum est donc biaisée par ce phénomène. L'autocorrélation souffre aussi des mêmes problèmes que la transformée de Fourier. Une solution serait de filtrer les signaux TRE pour ne garder que le signal principal et minimiser l'influence des sources parasites.

Les divers processus de Poisson intervenant à l'émission et à la détection sont responsables de la variabilité d'intensité des pics correspondant aux commutations dans les signaux TRE. La détermination de la période par intervalle inter-pics nécessite d'arriver à détecter de façon automatique les pics de plus forte intensité, normalement séparés par une durée égale à la période d'horloge. Cette détection se base sur la définition d'un seuil au-dessus duquel les pics seront considérés comme signal. Dans le cas de fréquences multiples au sein de la zone d'acquisition, les signaux TRE de fréquences élevées vont avoir une amplitude plus importante que ceux de basses fréquences (plus de commutations, donc plus grande probabilité d'émettre des photons). Un seuil unique ne peut convenir à l'intégralité de l'acquisition et il est nécessaire de le définir pour chaque signal TRE. La variabilité des intensités engendrée par le bruit de Poisson va amener une certaine difficulté à choisir ce seuil. S'il est trop élevé, des commutations peuvent être retirées. Inversement, en cas de seuil trop bas, il y a le risque de considérer comme signal des pics de bruit. Le choix automatique du seuil est donc le talon d'Achille de cette méthode.

Pour ces trois méthodes, les différentes sources de bruits (contributions de sources de fréquences différentes, processus de Poisson, etc) sont les principales sources d'erreurs de détection automatique de la fréquence. Il apparaît nécessaire d'arriver à minimiser l'impact de celles-ci et par conséquent de simplifier les signaux TRE de façon à ne garder que l'information utile.

## Méthodologie de détermination automatique de la fréquence

Le processus global de cartographie séquentielle en émission de lumière dynamique est résumé par le schéma de la FIGURE 4.5. Un signal TRE peut être un mélange de plusieurs sources. La source parasite se traduit par la présence de pics de faible intensité et de fréquence différente de celle de l'activité principale. Cette faible amplitude permet de les considérer comme des détails. A une échelle grossière, la perturbation n'aura que peu d'impact sur le résultat de la convolution du signal d'émission du spot avec l'ondelette dilatée. A partir d'une certaine échelle, les coefficients d'ondelette varient principalement en fonction de la fréquence principale du spot étudié. L'étude spectrale du résultat de cette convolution permet alors de minimiser le risque d'erreur d'estimation de la fréquence puisque l'influence de la perturbation a été amoindrie. La transformée en ondelettes est donc utilisée comme une opération de filtrage avant d'appliquer les méthodes de détection spectrale. La FIGURE 4.6 donne deux exemples de représentation à différentes échelles d'un signal TRE par transformée en ondelettes. Celle-ci a été réalisée avec l'ondelette de Gauss à quatre moments nuls. La courbe de gauche donne l'amplitude des coefficients d'ondelettes à l'échelle 1 alors que la courbe (b) correspond à leurs valeurs à l'échelle 64. A l'échelle 1, celle qui privilégie les hautes fréquences, il est difficile de distinguer une certaine régularité, en conséquence cette échelle ne permet pas de retrouver une périodicité. Par opposition, à l'échelle 64, il existe des pics de grandes amplitudes espacés de façon périodique. Ainsi, cette représentation semble



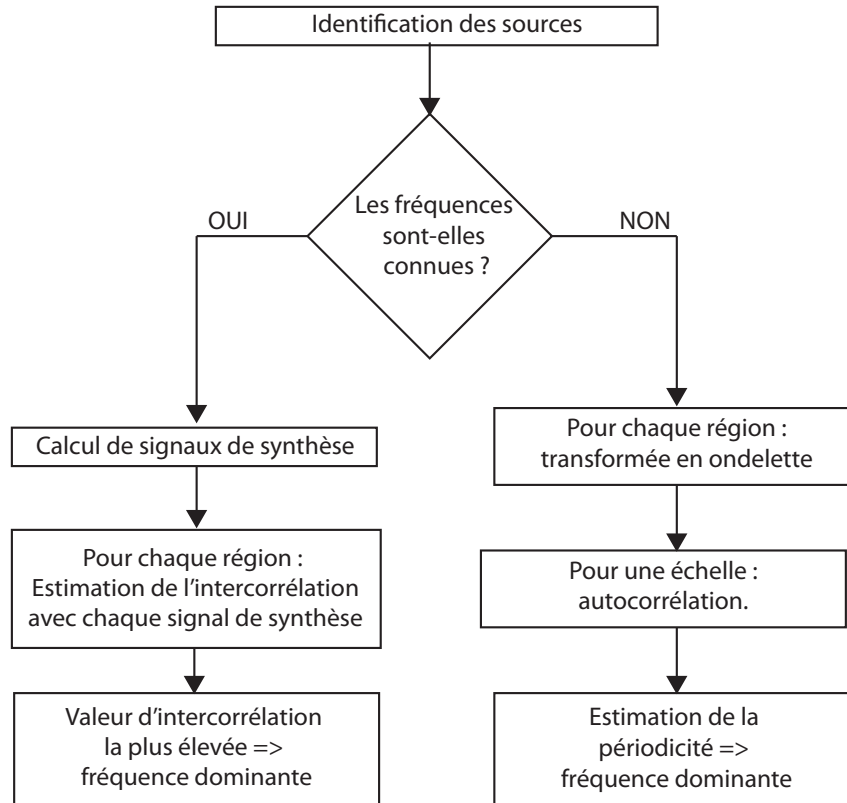


FIGURE 4.5: Schéma bloc du processus de cartographie de la fréquence en TRI [179].

plus adaptée pour une recherche de fréquence que celle de l'échelle 1. Le processus de détermination automatique de la fréquence est le suivant :

1. Appliquer la transformée en ondelettes au signal TRE. L'allure des pics d'émission oriente le choix de l'ondelette vers l'ondelette de Gauss.
2. Pour une échelle, calculer l'autocorrélation de la transformée.
3. Analyser l'autocorrélation pour trouver la pseudo-période. La transformée en ondelettes va amener l'autocorrélation à être alternativement positive et négative, sachant que le minimum sera atteint autour de l'instant  $\tau = 0$ . On note le retard pour lequel ce minimum est atteint  $\tau_{min}$  avec  $\tau_{min} > 0$ . Estimer la période revient alors à rechercher le retard pour lequel l'autocorrélation est maximum sur l'intervalle  $[\tau_{min}, T]$ , où  $T$  est la durée de la séquence de test.

Concernant la dernière étape, il est possible que, malgré la simplification, le maximum de l'intervalle  $[\tau_{min}, T]$  ne corresponde pas à la période réelle de la région mais soit localisé à un multiple entier de celle-ci. Si l'on nomme  $\tau_{max}$  le retard pour lequel est atteint ce maximum, la vraie période est comprise sur l'intervalle  $[\tau_{min}; \tau_{max}[$ . Pour contourner ce problème de fausse détection, une fois le premier maximum trouvé sur l'intervalle  $[\tau_{min}, T]$ , on cherche le maximum sur l'intervalle  $[\tau_{min}; \tau_{max}[$ . Si ce nouveau maximum local est supérieur à 0,95 fois le maximum trouvé en  $\tau_{max}$ , alors c'est celui-ci qui est utilisé pour l'estimation de la période.

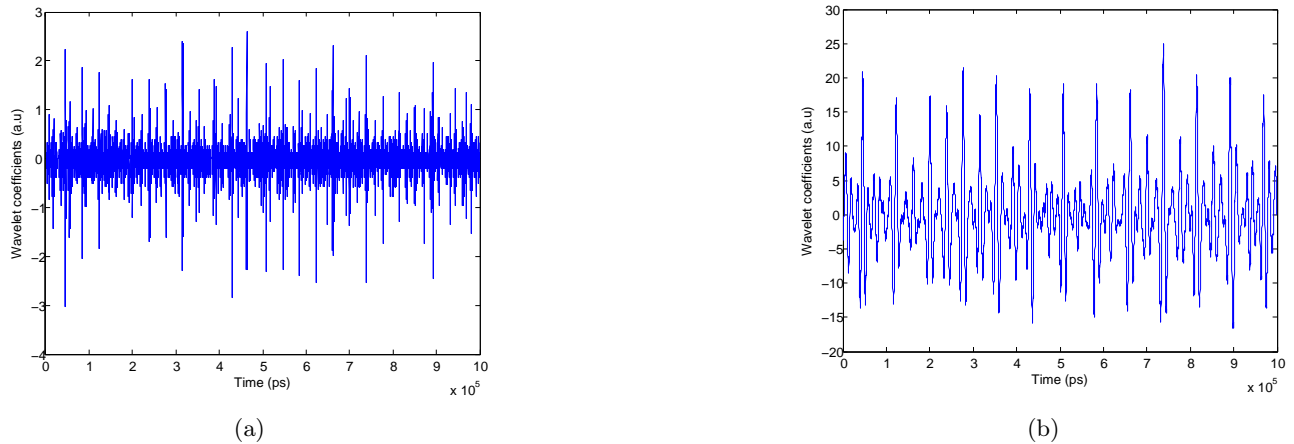


FIGURE 4.6: Exemple de résultats aux échelles 1 (a) et 64 (b) de la transformée en ondelettes d'un signal TRE.

### Exemple d'application

La méthodologie proposée est testée sur un circuit dont l'objectif final est d'effectuer une comparaison de base de données. On implante trois chaînes d'inverseurs composées d'une trentaine de portes dans un FPGA Actel A3P1500 (technologie 130 nm). Les portes sont mélangées au sein de la zone d'acquisition. A noter qu'il n'est pas possible d'acquérir l'intégralité du circuit à un grossissement autorisant une résolution spatiale suffisante (ici 20x). On acquiert donc seulement une portion de celui-ci. Chacune des chaînes reçoit un signal d'horloge différent. Pour la première acquisition, nommée ci-dessous A, les fréquences utilisées sont 10, 13 et 27 MHz. Dans la deuxième, nommée ci-dessous B, le signal à 10 MHz est remplacé par 40 MHz. L'objectif est d'arriver à isoler les spots liés à la chaîne dont la fréquence a changé.

La segmentation d'image a été réalisée à l'aide de la méthode présentée dans le paragraphe 4.3. Les régions identifiées pour les deux acquisitions sont disponibles en FIGURE 4.7. Il existe dans les deux images des spots qui n'ont pas pu être séparés. On remarque qu'à quelques exceptions près, il ne s'agit pas des mêmes régions d'une image à l'autre. En combinant les informations de ces deux images, il devient possible de séparer les régions ayant fusionné. On obtient les pixels communs aux deux images par ET logique.

La FIGURE 4.8 montre les résultats de cette opération superposés à l'image par microscopie infrarouge du circuit. Une couleur différente est affectée à chaque région. Leurs étiquettes ont aussi été ajoutées sur la figure. La combinaison des résultats des deux segmentations a permis d'isoler la majeure partie des spots. En tout, quarante-quatre régions ont été détectées. Les régions 3 et 13 sont les deux seules où il y a encore fusion. D'après le schéma du circuit, les deux spots sont supposés fonctionner à la même fréquence, de même que ceux de la région 13. La région 1 n'était pas prévue à l'élaboration du circuit. Celle-ci a pu être ajoutée à la synthèse/compilation pour résoudre un conflit entre les règles d'implantation et le circuit demandé.

L'application sur un cas d'étude a montré que si l'approche partiellement supervisée donne de bons résultats, ceux de l'approche aveugle sont plus variables. La nécessité d'adapter l'échelle à chaque signal ne permet pas de considérer cette méthode comme générique et limite son application. Précisons que, pour le cas semi-supervisé, il convient d'avoir préalablement défini des régions de signal puisque la méthode ne permet pas de trouver d'autres valeurs que celles données par l'opérateur. Une méthode de classification des spectres ou de cartographie pixel par pixel permettraient de s'affranchir de mauvais résultats de segmentation et d'identifier plus précisément des régions en fonction de leurs activités

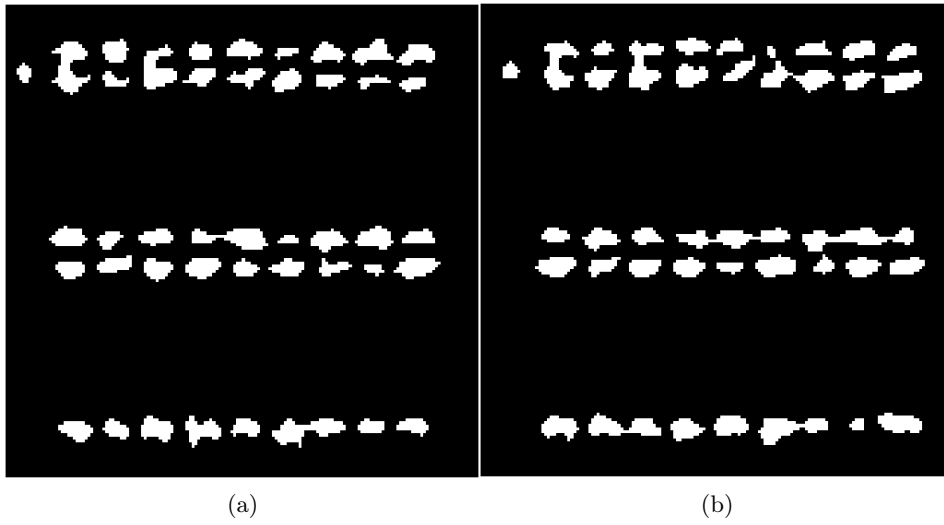


FIGURE 4.7: Identifications des spots pour les acquisitions A (image a) et B (image B).

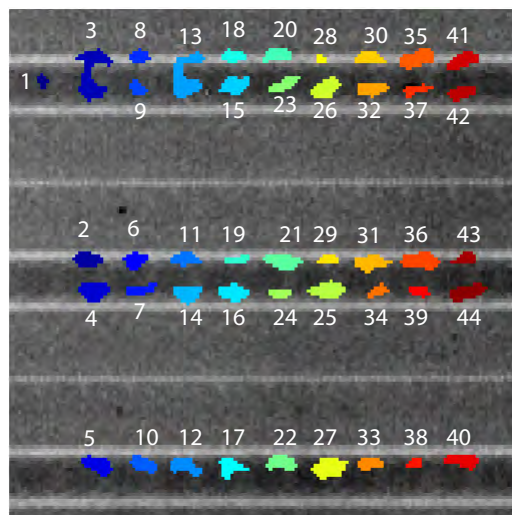


FIGURE 4.8: Présentation de la zone d'acquisition. Les numéros indiquent l'étiquette du spot.

et non plus seulement de leurs intensités. Il s'agit là d'une perspective intéressante pour résoudre le problème de résolution qui limite l'analyse en émission de lumière dynamique par capteur de type MCP ("MicroChannel Plates").

L'approche région montre quelques limites, à plus forte raison quand le circuit n'est pas complètement maîtrisé. Les résultats sont tributaires de la qualité de la segmentation, elle-même basée sur l'intensité des pixels. La quantité d'opérations que comprend le processus global engendre une accumulation d'erreurs qui impacte la qualité des résultats. Ajoutons que ce type d'approche peut être optimal pour identifier une région présentant un comportement anormal sur une majeure partie de la séquence de test (l'exemple de la fréquence d'une horloge ayant changé pour une raison quelconque), mais peut-elle fonctionner pour trouver une faute isolée, ne se produisant que sur quelques vecteurs? Une autre approche plus précise, permettant une analyse à l'échelle de la commutation, doit être envisagée, en étant basée sur l'exploitation simultanée des trois dimensions  $(x, y, t)$ .

Ces travaux ont contribué à enrichir l'état de l'art à travers l'article 2 joint à la fin de ce chapitre.

## 4.5 Approches de classification et de clustering en émission de lumière

L'approche présentée précédemment est intéressante pour localiser des noeuds fonctionnels avec un comportement anormal de façon systématique. Cependant, le nombre de portes situées dans la zone d'acquisition croissant avec les progrès d'intégration, une approche de type pattern matching serait plus adaptée et moins coûteuse en temps dans ce cas. Pour rappel, l'espace de définition des photons peut être redécoupé en voxels de plus grande taille que celle définie par les limites du système d'acquisition. Si un voxel possède suffisamment de photons, alors il y a commutation et une comparaison transition à transition entre la théorie et l'observation est réalisée. Cependant, il existe des limitations comme le choix des seuils pour définir s'il y a commutation ou non. Dans le cas où le nombre de photons d'un voxel n'est pas suffisant pour dire s'il y a eu un événement, mais est trop grand pour être certain qu'il ne s'est rien passé, le voxel est étiqueté "indéterminé". Si cette baisse de densité est simplement due à des fluctuations aléatoires, un regroupement des photons à partir des données elles-mêmes au lieu d'un découpage de l'espace peut constituer une solution pour résoudre cette problématique. La comparaison porterait alors sur les groupes de photons plutôt que sur des voxels. Le regroupement de photons et l'isolation de groupes de photons potentiellement liés à la défaillance sont des problématiques à résoudre à travers des processus de classification et de méthodologies d'appariement des classes.

Le terme classification (*clustering* dans la littérature anglo-saxonne) désigne les techniques d'apprentissage non supervisé qui visent à regrouper des objets en fonction de certains attributs (ou variables) [180]. Celles-ci sont opposées aux techniques dites de classement (désigné par *classification* en anglais) qui, elles, appartiennent à l'apprentissage supervisé. Dans le cas de données TRI, le layout du circuit est en général inconnu, il n'y a pas de connaissances *a priori* sur l'appartenance d'un objet à une classe plutôt qu'une autre. Les seules informations disponibles sont les trois coordonnées  $x, y$  et  $t$ . Le propre du défaut est de générer un comportement inattendu du circuit, donc des photons non affiliés à une classe pré-définie par le comportement normal du circuit. Ainsi une approche non supervisée est la solution la plus adaptée. Cependant, regrouper des individus en l'absence de connaissances préalables est une tâche non triviale. Des revues tels que [181, 182] ou des ouvrages comme [183, 184] offrent une vue générale des différentes familles mais l'abondance de méthodes est telle qu'il existe des revues dédiées à une catégorie particulière [185, 186]. Le TABLEAU 4.1 issu de la thèse de Candillier [187] présente les principales familles et leurs caractéristiques intéressantes vis à vis d'une application en TRI. De façon succincte, les catégories rapportées sont les suivantes :

- Les **algorithmes hiérarchiques** : les objets sont hiérarchisés en classes, chacune contenant celles de l'étage inférieur. L'association d'objets au sein d'une classe est faite de façon à minimiser les distances entre objets.
- Les **algorithmes K-centroïdes** : l'ensemble des données est partitionné en K-classes de façon à minimiser la distance entre les objets de la classe et un représentant de celle-ci.
- Les **algorithmes statistiques** : une estimation des paramètres des distributions et de mélange est effectuée afin de réaliser l'affectation d'un individu à une des distributions.
- Les **algorithmes stochastiques** : il existe un ensemble de solutions d'affectation. De plus la solution optimale est celle maximisant un critère par un modèle donné (par exemple : les algorithmes génétiques).
- Les **algorithmes par densité** : les individus proches sont associés avec un critère de densité (nombre minimum de voisins). Ce dernier permet de faire la distinction entre signal et bruit.
- Les **algorithmes par grille** : l'espace de définition des objets est partitionné en cellules et l'association est faite à partir de cellules connexes satisfaisant un critère de densité.
- Les **algorithmes par graphes** : les données sont organisées en graphe et la séparation est faite à partir d'une distance maximale d'association.

La spécificité des bases TRI (bruit, layout inconnu,...) impose le choix de la méthode de classification en fonction de la gestion du bruit et de la non nécessité de définition du nombre de classes. Dans le TABLEAU 4.1, la grandeur  $M$  représente la dimension,  $N$  le nombre d'individus de l'ensemble des données et  $K$  est le nombre de classes à trouver. Enfin, la capacité à prendre en considération des classes de densités variées est aussi présentée dans le tableau. Au regard du TABLEAU 4.1, les méthodes basées sur une approche K-centroïdes, d'estimation de mélanges de distributions et stochastique ont besoin d'un nombre de classes en entrée. Les méthodes de type hiérarchique et graphe ne permettent pas de faire la distinction entre signal utile et bruit. Les méthodes basées sur la densité et sur l'étude d'une grille sont relativement similaires puisqu'elles utilisent toutes les deux la notion de densité sauf que dans la première, cette dernière est définie sur les données alors que dans la seconde, elle est estimée par rapport au redimensionnement de l'espace de définition des individus. Les séquences de test peuvent durer plusieurs millisecondes et les photons sont caractérisés à la picoseconde près. L'espace  $(x, y, t)$  peut donc être extrêmement vaste, du fait de la dimension  $t$ . Pour un circuit logique fonctionnant entre 1 GHz et 10 GHz, on pourrait s'attendre à observer une émission entre 500 ps et 50 ps (la fréquence de commutation des portes d'horloge est égale à deux fois la fréquence d'horloge), sachant que cette émission ne concernerait que les portes liées à l'horloge, donc pas nécessairement l'intégralité des portes se trouvant dans la zone d'acquisition. En raison de l'immensité potentielle de l'espace à étudier et de cette parcimonie (énormément de cellules vides, donc utilisation de ressources pour une inspection non nécessaire), les algorithmes par densité plutôt que par grille seront considérés.

#### 4.5.1 Classification basée sur la densité des photons

Un des algorithmes de classification par densité est le DBSCAN (Density Based Clustering for Applications with Noise) [188]. Il permet de gérer les valeurs singulières, interprétables comme du bruit qui est considéré comme réparti de façon aléatoire. Il est donc peu probable d'avoir beaucoup de ces individus localisés dans une faible portion de l'espace de définition. Inversement, les objets de signal sont supposés être plus localisés. Dans un espace euclidien, la densité est mesurée par le nombre



Type	Hierarchique	K-Centroides	Statistiques	Stochastique	Densité	Grille	Graphe
Connaissance <i>a priori</i>	Nombre de classes ou seuil	Nombre de classes	Nombre de classes et densité de probabilité	Nombre de classes	Densité de voisinage	Dimensions grilles et densité	Seuil
Complexité	$O(M \times N^2)$	$O(M \times N \times K)$	$O(M^2 \times N \times K)$	$O(M \times N \times K)$	$O(M \times N^2)$	$O(M \times \text{Taille de grille})$	$O(M \times N^2 \times \log(N))$
Gestion bruit	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Densités variées	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui

TABLEAU 4.1: Tableau comparatif de différentes catégories d'algorithmes de classifications [187].

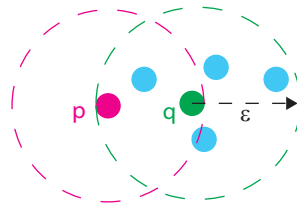


FIGURE 4.9: Illustration de la notion d'atteignable par densité. On considère que  $\mu = 4$ .

d'individus par unité de surface ou volume. Pour chaque individu, la densité est mesurée en recherchant le nombre de voisins dans un certain périmètre centré sur celui-ci. S'il possède suffisamment de voisins, alors il s'agit d'un point de signal appelé *core-points* ou noyau. Le premier noyau découvert constitue le point de départ de la construction d'une classe. Le rayon du périmètre de recherche est généralement noté  $\varepsilon$  et le paramètre minimum de voisins est désigné par *MinPts* ou  $\mu$ . Les concepts d'atteignable par densité et de connexion par densité sont fondamentaux pour la construction de classes par densité :

- On dit qu'un objet  $p$  est directement atteignable par densité depuis  $q$  si  $q$  est un noyau et que  $p$  est dans son voisinage défini par  $\varepsilon$ . La réciproque n'est pas forcément vraie puisqu'il faut que  $p$  soit un noyau pour que celle-ci soit vérifiée. Ce cas est illustré en FIGURE 4.9. Dans cet exemple, si le nombre minimum de points est fixé à quatre, alors  $q$  est un noyau (cinq voisins) et  $p$  ne l'est pas.
- On dit que  $p$  est indirectement atteignable par densité depuis  $q$  s'il existe une chaîne de points  $p_1, p_2, \dots, p_n$  avec  $p_1 = q$  et  $p_n = p$  telle que  $p_i + 1$  soit directement atteignable par densité depuis  $p_i$ . Encore une fois, il ne s'agit pas d'une relation symétrique.
- Deux points  $p$  et  $q$  sont connectés par densité s'il existe un individu  $o$  tel que  $p$  et  $q$  soient atteignables par densité (directement ou indirectement) depuis  $o$ .

Ces trois définitions permettent d'établir celle d'une classe au sens de DBSCAN : une classe est l'ensemble des individus connectés par densité. Sa construction se fait par exploration : soit  $p \in C$ , où  $C$  est la classe en cours de construction, si  $q$  est atteignable par densité depuis  $p$ , alors  $q \in C$ . Un individu singulier est une donnée qui n'appartient à aucune classe d'après la définition ci-dessus. En définitive, il est adjoint à la classe "bruit". Les objets d'une classe qui ne sont pas identifiés comme noyau sont appelés *border points* ou frontière. Des variantes de cet algorithme sont décrites dans la thèse de Samuel Chef [179].

Les travaux de Ferrigno [189] ont montré qu'un certain nombre de défauts marginaux comme les circuits partiellement ouverts (typiquement, un défaut sur une ligne de polysilicium) pouvaient engendrer un changement des propriétés d'émission, notamment une variation d'intensité, d'instant et de durée d'émission. Dans le cas d'un défaut, si la classification est parfaite, il doit exister un ou des groupes dont les propriétés sont singulières par rapport à ceux émis par des noeuds fonctionnels. Le processus global d'analyse des classes que nous avons développé est le suivant :

1. **Classification avec DBSCAN.** L'objectif est d'identifier et de regrouper les photons émis lors de la commutation de structures MOS.
2. **Estimation.** On estime les différentes caractéristiques de chaque groupe : nombre de photons, écarts-types ou d'autres paramètres de dispersion (par exemple l'écart inter-quartiles) suivant chacune des dimensions.

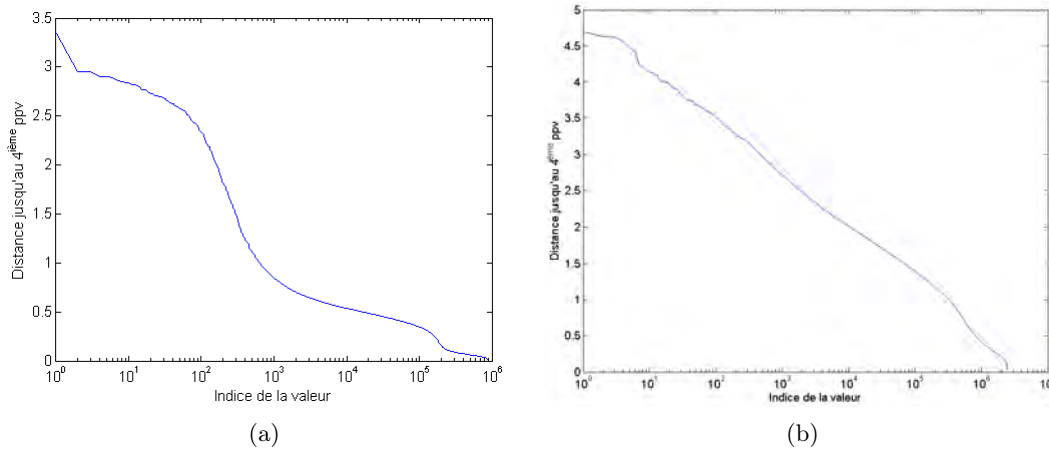


FIGURE 4.10: Distances normalisées triées jusqu'au quatrième ppv. (a) pour l'acquisition haute densité, (b) pour l'acquisition faible densité. Échelle logarithmique en abscisse.

3. **Analyse.** Différents outils d'affichage peuvent être utilisés (tracé du paramètre en fonction de l'identifiant de la classe, mais aussi histogramme, boîte à moustaches, etc). Les valeurs singulières sont isolées par seuil, celui-ci étant fixé par l'utilisateur.
4. **Affichage.** Les photons qui appartiennent aux groupes aux propriétés singulières et qui ont été identifiés à l'analyse sont affichés. Ils indiquent la localisation du ou des nœuds liés au défaut, ainsi que les instants où celui-ci génère une émission anormale.

Les bases de données TRI peuvent être extrêmement importantes (entre un et deux millions de photons). Les méthodes de classification comme DBSCAN nécessitent des calculs de distances pour rechercher les plus proches voisins et estimer la densité associée à chaque individu. Des techniques d'indexation comme les arbres  $k-d$  [190] peuvent accélérer ce processus. Malgré cela, dans l'hypothèse où le nombre d'individus est élevé, cette étape restera coûteuse en ressources mémoires. Il n'est pas nécessaire de calculer la distance entre un photon acquis à la première commutation et un autre acquis à la dernière commutation de la séquence de test : ils ne peuvent appartenir à la même classe. Il semble donc judicieux de limiter la recherche de voisins aux photons émis à des instants similaires, correspondant au même vecteur de test. Cette étape de préclassement est réalisée par découpage de l'espace original suivant la variable  $t$  selon un préclassement adaptatif.

### Exemple de cas d'étude

Cette méthode d'analyse est appliquée à un cas d'étude originellement présenté par Uchikado *et al.* dans [191]. Le circuit analysé est un microcontrôleur en technologie 90 nm. Le défaut génère un retard de propagation (*delay fault*). Dans cet exemple, on étudie deux séquences de test différentes. La première contient une centaine de vecteurs de test et dure moins de 20  $\mu s$ . La seconde comporte plus de 1500 vecteurs et dure environ 1,5 ms. On précise que les bases de données ne sont pas celles reportées dans l'article de Uchikado (où la fréquence d'horloge est donnée à 3,57 MHz, soit une période de 280 ns). En effet, dans notre cas la fréquence d'horloge a été observée à 5 MHz. Du fait des durées de séquences et d'acquisition, les deux bases de données n'ont pas les mêmes densités de photons. Dans la suite de cette section, le cas haute densité fait référence à la première séquence alors que le cas faible densité renvoie à la deuxième séquence.

L'algorithme DBSCAN requiert deux paramètres :  $\varepsilon$ , le rayon de voisinage, et  $\mu$ , le nombre minimum

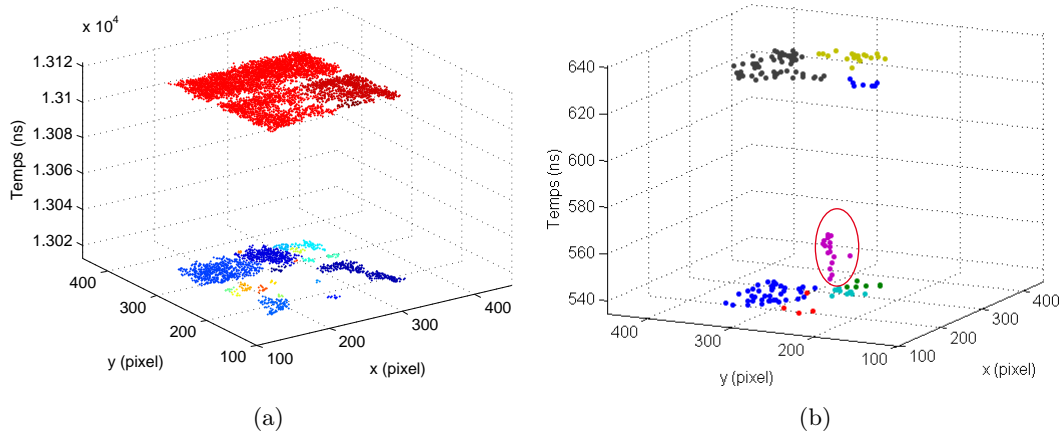


FIGURE 4.11: (a) Extrait de la base de données après classification pour l’acquisition haute densité. (b) Extrait de la base de données après classification pour l’acquisition faible densité. Chaque couleur indique une classe différente.

de voisins pour considérer un individu comme noyau. Ester *et al.* [188] ont suggéré de définir le premier par observation des distances triées jusqu’au  $\mu^{\text{ième}}$  voisin pour chaque objet. Ils ont rapporté que, dans leurs exemples d’application, ils n’observaient pas de différence notable de la courbe au-delà du 4<sup>ième</sup> plus proche voisin (abrégé PPV). Le graphique des distances triées jusqu’au quatrième PPV, visible en FIGURE 4.10, montre plusieurs niveaux distincts dans le cas de l’acquisition haute densité par rapport à celle de faible densité. Afin de faciliter la lecture, une échelle logarithmique a été adoptée en abscisse. Dans le cas haute densité, il est intéressant de remarquer que le coefficient directeur de la courbe semble peu varier par décade. On observe une forte décroissance jusqu’à la 1000<sup>ième</sup> plus grande valeur, ensuite la décroissance est moins abrupte et les distances décroissent de façon quasi-linéaire dans ce mode de représentation à partir de la 3000<sup>ième</sup> valeur. Les photons dont la distance jusqu’à leur quatrième PPV est classée entre 3000 et 200 000 correspondent aux fausses détections acquises entre deux activités du circuit. Enfin, un dernier intervalle linéaire contient toutes les valeurs au-delà de la 200000<sup>ième</sup> plus petite distance. Les photons de bruit détectés aux environs d’une commutation ou pendant celle-ci ont une densité plus élevée que ceux acquis entre deux vecteurs de test. Ce bruit “haute densité” est donc inclus dans cet intervalle haute densité. Faute de limite discernable sur la courbe de la FIGURE 4.10(a), il y a une forte probabilité d’inclure ces photons de bruit dans une classe de signal. On choisit  $\varepsilon$  après le deuxième point d’inflexion :  $\varepsilon = 0.08 \text{ a.u.}$  Le nombre minimum de voisins dans ce rayon est fixé à quatre. Dans le second cas (FIGURE 4.10(b)), les frontières sont moins évidentes à distinguer. Aucune rupture ne peut être utilisée pour définir  $\varepsilon$ , il existe également un risque d’inclure les photons de bruit détectés entre deux vecteurs d’activité. Néanmoins, une légère inflexion aux alentours de la 1 000 000<sup>ième</sup> plus grande distance est observée. Il est donc possible qu’au delà de cette valeur, le risque d’inclusion de photons de bruit en tant qu’objet de cœur soit minimisé. Nous retiendrons donc une valeur de  $\varepsilon$  aux alentours de celle-ci. Le jeu de paramètres choisi est le suivant :  $\varepsilon = 0,41 \text{ a.u.}$  et  $\mu = 4$  voisins.

Après application de l’algorithme DBSCAN avec le jeu de paramètres donnés précédemment, les FIGURE 4.11(a) et FIGURE 4.11(b) montrent les résultats de classification dans les deux cas. Les photons sont colorés suivant leur appartenance à une classe ou une autre. Le résultat de la FIGURE 4.11(a) montre que tous les photons détectés pendant une commutation, bruit ou signal, ont été parfois associés. Le jeu de paramètres choisi n’était donc pas suffisant pour en faire la distinction. On

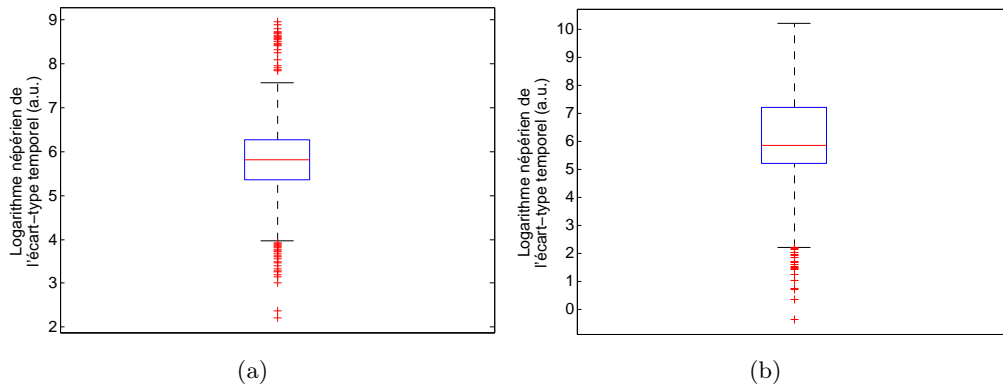


FIGURE 4.12: (a) Diagramme en boîtes du logarithme népérien de écarts-types temporels de chaque classe. (b) Ecart-type temporel de chaque classe en fonction de la coordonnée temporelle du barycentre de la classe.

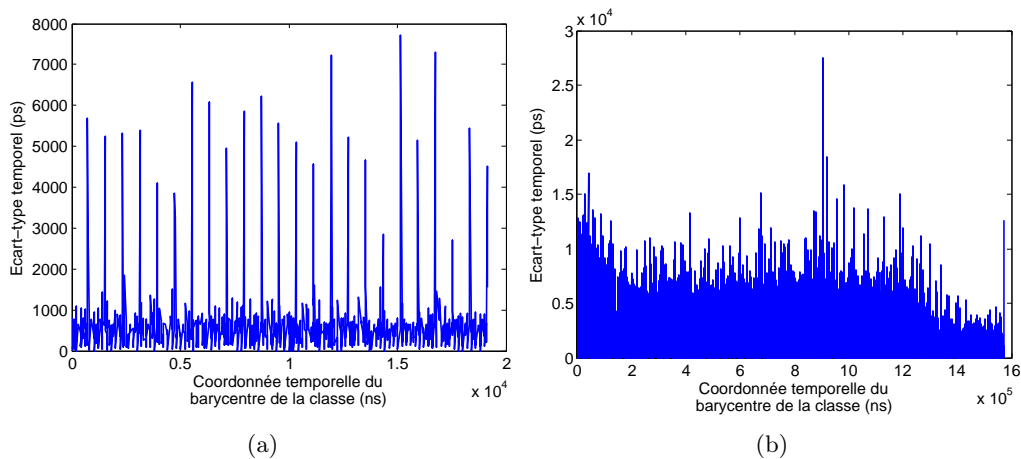


FIGURE 4.13: Ecart-type temporel de chaque classe en fonction de la coordonnée temporelle du barycentre de la classe.

observe aussi des activités différentes suivant les vecteurs de test : tous les nœuds ne sont pas actifs aux mêmes vecteurs. Ainsi, aux alentours de 13000 ns, des classes bien séparées ont pu être identifiées alors qu'à 13100 ns, l'activité fait que beaucoup de groupes de photons ont fusionné au sein d'une même classe.

Dans le cas de la faible densité, plusieurs groupes distincts de photons ont pu être identifiés. Sur l'extrait choisi, le groupe de photons entouré en rouge est très réparti par rapport à l'axe des temps. Cette classe est localisée dans une zone similaire à celle où les photons liés au défaut ont été identifiés dans l'application précédente. Malgré des faibles densités et rapports signal sur bruit, des photons liés au défaut ont pu être regroupés par ce processus.

Afin de détecter les classes aux propriétés singulières, on étudie différents paramètres statistiques, dont le logarithme des écarts-types temporels (FIGURE 4.12). Dans le cas haute densité (FIGURE 4.12(a)), la distribution ressemble alors très fortement à une distribution normale et un groupe de points singuliers se détache très fortement de la borne supérieure. Celle-ci est égale à 7,6 a.u., ce qui équivaut à 2000 ps. Dans ce cas, la borne supérieure constitue un candidat au seuil pour isoler les classes aux

propriétés singulières. Dans le cas faible densité (FIGURE 4.12(b)), l'étude de l'écart-type temporel en fonction de la coordonnée temporelle ne permet pas de distinguer de classes aux propriétés singulières : trop de classes ont des valeurs d'écart-type supérieures à la nanoseconde. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce phénomène. Du fait des paramètres et du faible rapport signal sur bruit, des photons de signal et de bruit ont pu être associés. Malheureusement, la procédure usuelle ne permet pas de distinguer aisément d'autres valeurs de  $\varepsilon$  et donc de proposer une alternative. L'étape de réduction, définie à partir de l'écart-type d'une pré-classe, a certainement aussi eu un impact sur le calcul de distance.

La courbe de l'écart-type temporel de chaque classe en fonction de la coordonnée temporelle du barycentre, disponible en FIGURE 4.12(a), indique qu'il existe de façon périodique des clusters pour lesquels les photons sont beaucoup plus dispersés que la moyenne. Un seuil à 2000 ps est fixé (suite à l'étude), cf FIGURE 4.12(a), et les groupes de photons dont l'écart type est supérieur à cette valeur sont isolés en FIGURE 4.14. Ils sont tous localisés dans la même portion de l'espace et apparaissent de façon périodique. Il s'agit de la signature en émission de lumière du défaut. En conclusion, dans ce cas d'étude, le processus d'analyse des propriétés des classes a permis d'isoler les photons liés au défaut, malgré un choix de paramètres n'ayant pas abouti à une classification optimale.

#### 4.5.2 Appariement de classes pour l'analyse logique de VLSI en TRI

Nous avons vu que les méthodes de classification par densité sont capables de regrouper et étiqueter les photons émis par un même noeud lors d'une transition dans la séquence de test. A présent, l'objectif est de développer une méthodologie afin de statuer si la présence ou l'absence de ces groupes est symptomatique du défaut. Cette tâche nécessite un point de référence théorique ou observé et un processus de comparaison assisté par ordinateur.

Soient deux groupes de photons correspondant au même noeud et la même transition, émis à la fois par le composant sain et celui défaillant. Ces groupes vont présenter des propriétés de dispersion similaires et ils seront répartis autour de centres de gravité voisins. En effet, l'émission de lumière étant un processus aléatoire, il est pratiquement impossible que les positions des photons soient exactement les mêmes d'une acquisition à l'autre. Si deux groupes extraits d'acquisitions distinctes ont leurs barycentres à des positions voisines en temps et en espace, alors il s'agit de l'émission d'un même noeud lors d'une même transition de la séquence de test. Les deux composants ont eu le même comportement. L'appariement se résume donc à une recherche du plus proche voisin entre les barycentres des classes des deux bases de données. Si un événement d'émission ne se produit que dans une seule acquisition, son plus proche

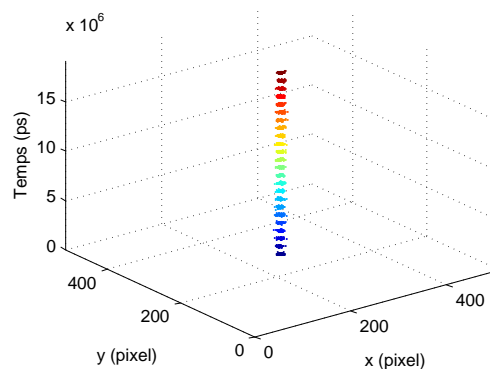


FIGURE 4.14: Photons liés aux classes à large écart-type temporel. Chaque couleur représente une classe.



voisin sera situé à une distance plus élevée que les groupes de photons résultant d'un comportement normal. La distance jusqu'au plus proche voisin fournit donc une métrique utile pour l'isolation de groupes de photons sans équivalent dans l'autre base de données. Une valeur beaucoup plus élevée que la moyenne indiquera quelque chose d'anormal.

Le processus d'appariement de classes développé pour l'isolation de différences logiques est le suivant :

1. **Classification** : identification des groupes de photons générés par une commutation afin d'identifier s'il manque un groupe de photons dans la seconde base de données.
2. **Estimation des barycentres** : la qualité de l'estimation du barycentre dépendra du nombre de photons.
3. **Appariement** : calcul des distances inter-barycentres et inter-bases. L'appariement est fait avec la classe dont la distance inter-barycentres est la plus petite. Cette étape est très sensible au positionnement spatial des composants lors de l'acquisition des photons. Si les scènes d'acquisition ne sont pas exactement les mêmes, un recalage spatial peut être nécessaire dans l'optique de ne pas fausser les calculs de distances. Nous avons traité de cette question dans l'article [192] qui est joint à la fin de ce chapitre. L'étude a montré que l'estimation du déplacement par un modèle de transformée linéaire était applicable directement aux images TRI. Le processus se base sur une détection de point d'intérêts par SURF (Speeded-Up Robust Features) [193] et une estimation de la matrice de transformation par une méthode d'échantillonnage aléatoire type MSAC (M-estimator SAmple Consensus) [194].
4. **Analyse des distances d'appariement** : les outils statistiques tels que l'histogramme ou les boîtes à moustaches peuvent être utilisés pour cette tâche.
5. **Affichage des résultats** : les résultats doivent montrer que le groupe de photons n'apparaissant que dans une base est isolé. L'analyse de ces propriétés (coordonnées du barycentre) permet de déduire que dans la base B, il n'y a pas eu d'émission au noeud  $n$  et au vecteur de test  $v$ .

### Application à l'analyse de circuits

Deux bases de données test ont été acquises sur un microcontrôleur Microchip PIC 16F684. Cette étude est réalisée dans un contexte de minimum d'information : le schéma réel du circuit est inconnu, tout comme le contenu exact des séquences de test. L'acquisition est réalisée sur le décodeur lignes avec l'objectif  $20\times$ . La séquence de test est une lecture de mots stockés à la même adresse dans la mémoire vive du circuit. Deux séquences de lecture sont utilisées. Il existe des transitions communes aux deux séquences et d'autres propres à chacune d'elles. La première dure  $22 \mu s$  alors que la période de la seconde est de  $24 \mu s$ . La superposition de l'image TRI d'une des deux acquisitions sur l'image physique du composant est disponible en FIGURE 4.15. L'image de la FIGURE 4.16 montre la différence entre les images TRI de chaque base. Le fait que des pixels de haute intensité soient visibles sur chacun des spots identifiables dans la FIGURE 4.15 souligne la non pertinence d'une approche statique (il est entendu par ce terme la différence entre deux images TRI) pour ce type d'étude : les différences logiques interviennent pour chacun des nœuds. La prise en compte de l'information temporelle est indispensable.

L'algorithme DBSCAN avec le préclassement adaptatif est appliqué. Le même jeu de paramètres est utilisé pour les deux acquisitions. La limite d'association pour le préclassement est fixée à  $\delta t = 100 ps$ , le nombre minimum de voisins est donné à  $\mu = 4$  et le rayon de voisinage vaut  $\varepsilon = 0.08 a.u.$  Dans la première base de données, que nous nommerons A, ce sont 1791 classes qui ont été trouvées. Dans la seconde base, nommée B, l'algorithme a détecté 1609 classes. On donne en FIGURE 4.17 les photons

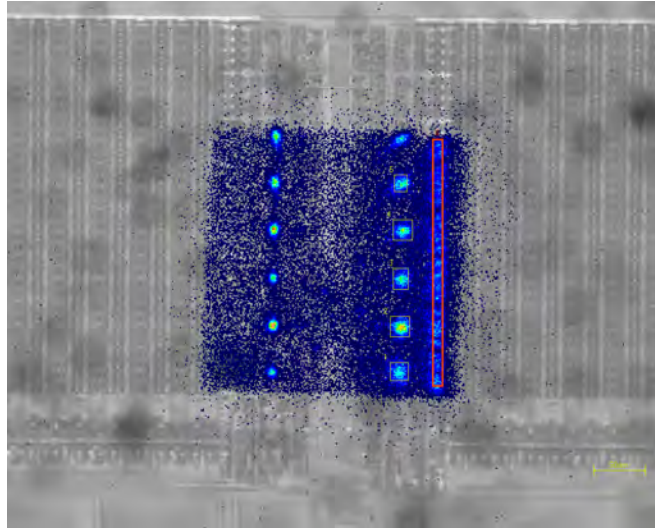


FIGURE 4.15: Superposition de l'émission de lumière sur l'image du circuit par microscopie IR pour l'étude de RAM par appariement de classes. Acquisitions réalisées en  $20\times$  sur un microcontrôleur PIC16F684.

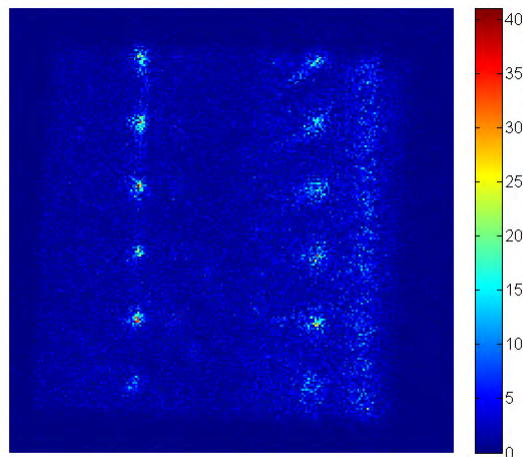


FIGURE 4.16: Différence entre les deux images TRI des séquences de test pour la RAM du PIC16F684. L'intensité du pixel indique le nombre de photons de différence.

restants dans les deux bases de données après classification. Les points bleus indiquent les positions des photons de la base A alors que les ronds rouges donnent les positions de ceux de la base B. On remarque qu'il existe effectivement des lieux et instants pour lesquels des groupes de photons bleus sont superposés aux photons représentés en rouge, alors qu'à d'autres instants, on ne distingue que des éléments d'une seule couleur.

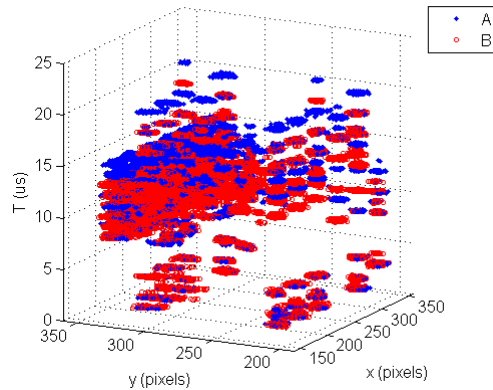


FIGURE 4.17: Photons restant après classification pour chacune des bases de données. En bleu, les photons de la base A et en rouge, ceux de la base B.

Puis la méthode d'appariement des classes est appliquée aux résultats de la FIGURE 4.17. L'analyse des distances d'association des classes de A vers B renseigne sur les événements qui ne se produisent que dans A. L'analyse de B vers A indique ceux qui n'apparaissent que dans B. Les histogrammes des distances d'appariement sont disponibles en FIGURE 4.18. Afin de simplifier la visualisation, les distances sont données en échelle logarithmique. Pour les deux bases de données, nous pouvons observer qu'il semble y avoir un vide au-delà de  $10^4$  a.u. On choisit cette première valeur comme seuil pour les deux. Les photons appartenant aux classes de A dont la distance d'appariement est supérieure à ce seuil sont données dans la FIGURE 4.19 (a) tandis que ceux de la base B sont donnés en FIGURE 4.19 (b). On retrouve les classes isolées visibles dans la FIGURE 4.17. Ces résultats prouvent que le concept d'appariement de classes permet d'isoler des groupes de photons qui ne sont émis que dans une seule séquence de test, malgré un manque certain d'informations préalables.

Ces travaux ont contribué à enrichir l'état de l'art à travers les articles 3 et 4 joints à la fin de ce chapitre.

## 4.6 Conclusion

L'augmentation du nombre de sources d'émission par zone d'acquisition, suite au progrès d'intégration sur les technologies ultimes, vient complexifier l'analyse des données acquises par cette technique. La quantité de données à analyser peut être extrêmement conséquente et des rapports signal sur bruit non optimaux ainsi que des limitations en résolution spatiale augmentent l'incertitude sur l'observation. Obtenir des résultats par une approche purement manuelle peut s'avérer délicat dans ce contexte. Ainsi, les travaux que nous avons développés dans le traitement post-acquisition ont pour objectif de faciliter la tâche de l'expert en analyse de défaillance de circuits intégrés. Deux types de méthodologies ont été explorées : la première basée sur une approche séquentielle et la deuxième basée sur une analyse statistique des données.

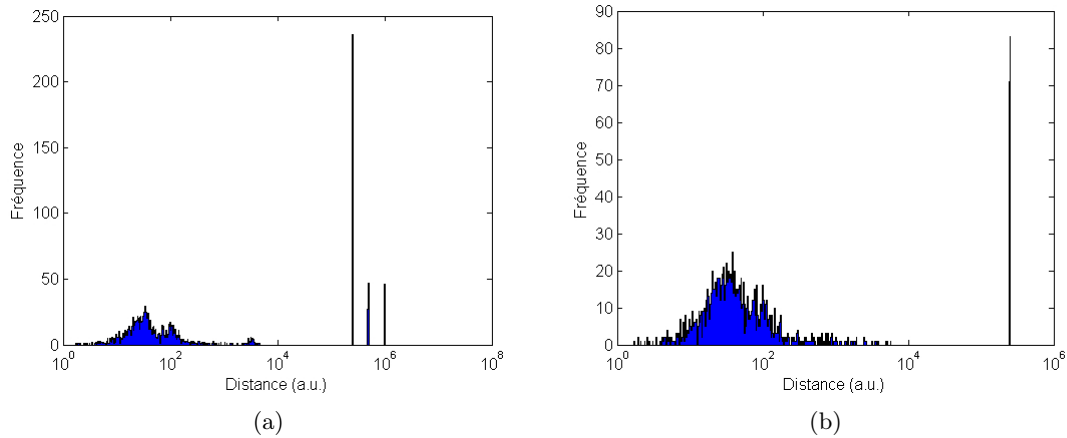


FIGURE 4.18: Histogramme des distances d'appariement de A vers B (a) et B vers A (b). Représentation en échelle semi-logarithmique.

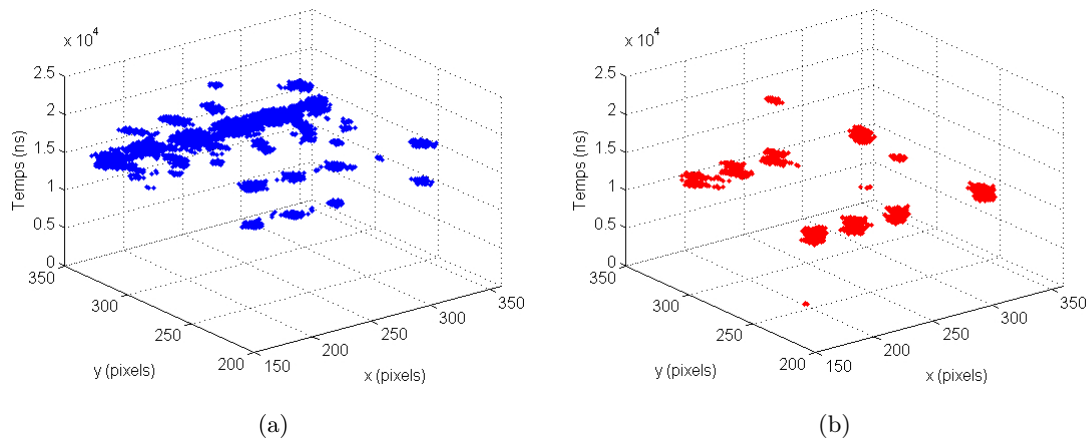


FIGURE 4.19: Photons appartenant à des classes de distance d'appariement supérieures à  $10^4$  a.u., base A en (a) et base B en (b).

Concernant l'approche séquentielle, l'utilisation d'un processus itératif de seuillage s'est montré pertinente pour extraire des sources d'intensité variable. Le choix du nombre d'itérations à garder après seuillage reste manuel pour l'heure, et par conséquent soumis à la subjectivité de l'opérateur. Néanmoins, la similarité du point de vue fréquentiel entre les itérations de bruit après seuillage, permet d'envisager l'utilisation d'une méthode de classement supervisé. Celle-ci pourrait être entraînée à partir d'un jeu fourni par l'expert. Des travaux sur l'estimation des fréquences des activités périodiques d'émission ont également été initiés en se basant sur deux approches. Dans la première, qualifiée de supervisée, le maximum d'intercorrélations du signal étudié avec des signaux déterministes harmoniquement riches renseigne sur la fréquence dominante. Dans la seconde, l'autocorrélation des coefficients de la transformée en ondelettes d'une échelle de représentation est utilisée pour déterminer la période. Les résultats d'application ont montré que la première méthode donnait des résultats justes mais qu'elle nécessite d'identifier correctement les sources d'émission. La méthode basée sur une transformée par ondelettes s'est montrée moins robuste sur les cas d'application. Il s'est avéré que le choix de l'échelle optimale est variable d'un signal à l'autre et que, même dans l'hypothèse où il existe une procédure

d'adaptation automatique de celle-ci, il est possible que les 100 % de détection correcte ne soient pas atteints.

Dans le cas de l'analyse par statistique, les algorithmes de classification par densité semblent être adaptés pour l'identification des groupes de photons résultant de l'activité du circuit. Cependant, le choix des paramètres doit être défini par l'opérateur afin que l'algorithme puisse identifier les données utiles. Nos travaux sur les méthodes d'analyse et d'appariement des classes ont montré leur capacité à identifier les groupes de photons liés à un défaut ou extraire les différences de comportement logique. Il est néanmoins primordial de rappeler que les résultats de ces analyses dépendent de la qualité de la classification.

La localisation des zones de défauts dans les circuits intégrés est couramment réalisée à partir de la comparaison d'un composant sain et d'un composant défectueux. Dans ce contexte, il est nécessaire que les acquisitions des photons émis soient réalisées dans des conditions équivalentes pour les deux composants. En pratique, il est difficile de respecter cette constance de conditions. Nous avons ainsi travaillé sur une méthode de correction de la position spatiale des composants basée sur une estimation de la matrice des points d'intérêts entre les images des deux composants par transformation affine. Ces travaux ont contribué à enrichir l'état de l'art à travers l'article 5 joint à la fin de ce chapitre.

Les techniques optiques de localisation de défauts nécessitent une image de motif du composant à étudier. Elle permet à l'expert de déterminer l'emplacement de l'activité en la superposant sur l'image de motif. La localisation de défaut commence généralement à grossissement bas ou moyen. A ces échelles, plusieurs facteurs peuvent conduire à un manque d'orthogonalité de l'échantillon avec l'axe optique du système. Par conséquent, les images peuvent être localement floues et mal résolues. Nous avons donc proposé une méthode basée sur l'extension de la profondeur de champ pour corriger la résolution de l'image du motif. Ces travaux ont contribué à enrichir l'état de l'art à travers l'article 6 joint à la fin de ce chapitre.

## Bilan des publications relatives à ce thème

Publications	Nombre	liste
Revue internationale	5	R.2, R.5, R.6, R.8, R.10
Conférences internationales	5	CI.3, CI.4, CI.5, CI.11, CI.13
Brevet et logiciel	2	V.1, V.2

# Journal of Electronic Imaging

JElectronicImaging.org

## **Unsupervised image processing scheme for transistor photon emission analysis in order to identify defect location**

Samuel Chef  
Sabir Jacquir  
Kevin Sanchez  
Philippe Perdu  
Stéphane Binczak

**SPIE.**





# Unsupervised image processing scheme for transistor photon emission analysis in order to identify defect location

Samuel Chef,<sup>a,b</sup> Sabir Jacquir,<sup>a,\*</sup> Kevin Sanchez,<sup>b</sup> Philippe Perdu,<sup>b</sup> and Stéphane Binczak<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Université de Bourgogne, Le2i UMR CNRS 6306, 9 Avenue Alain Savary, Dijon 21000, France

<sup>b</sup>CNES, French Space Agency, 18 Avenue Edouard Belin, Toulouse 31401, France

**Abstract.** The study of the light emitted by transistors in a highly scaled complementary metal oxide semiconductor (CMOS) integrated circuit (IC) has become a key method with which to analyze faulty devices, track the failure root cause, and have candidate locations for where to start the physical analysis. The localization of defective areas in IC corresponds to a reliability check and gives information to the designer to improve the IC design. The scaling of CMOS leads to an increase in the number of active nodes inside the acquisition area. There are also more differences between the spot's intensities. In order to improve the identification of all of the photon emission spots, we introduce an unsupervised processing scheme. It is based on iterative thresholding decomposition (ITD) and mathematical morphology operations. It unveils all of the emission spots and removes most of the noise from the database thanks to a succession of image processing. The ITD approach based on five thresholding methods is tested on 15 photon emission databases (10 real cases and 5 simulated cases). The photon emission areas' localization is compared to an expert identification and the estimation quality is quantified using the object consistency error. © 2015 SPIE and IS&T [DOI: [10.1117/1.JEI.24.1.013019](https://doi.org/10.1117/1.JEI.24.1.013019)]

Keywords: photon emission; microelectronics reliability; failure analysis; image binarization; segmentation evaluation.

Paper 14341 received Jun. 10, 2014; accepted for publication Dec. 29, 2014; published online Jan. 27, 2015.

## 1 Introduction

Evaluating the reliability of modern electronic components is an involved and costly problem, dependent on the constant changes in technology that may complicate the detection and analysis of defects. Manufacturing processes are also more complex and properties of the new materials used are less known than those of yesterday's circuits. In this context, the localization and identification of the defect is an important process in the manufacturing of wafers,<sup>1</sup> semiconductors,<sup>2</sup> and integrated circuits (ICs). In the case of the latter, there is the additional problem of the inherent functional complexity of the transistor. Up-to-date ICs are composed of transistors whose dimensions range over dozens of nanometers. This reduction is essential to improve the IC's abilities in terms of computation power, features' integration, or power consumption reduction.<sup>3</sup> Unfortunately, it also renders the task of defect analysis more challenging.<sup>4</sup> More transistors mean possible more candidates for defects from a probabilistic point of view. In this context, as mentioned by:<sup>5</sup> "Understanding the failure mechanisms of nano electronics is critical for preparing system designers to better utilize nano devices, and design better fault tolerant systems." Thus, in the failure analysis workflow, the localization of defects becomes a critical step.

For more than 20 years, optical technics such as electro optical probing or electro optical frequency mapping<sup>6</sup> have been developed to reach that purpose. Among these methods, several are based on the exploitation of photons emitted by transistors. They have the benefit of being noninvasive and

working in backside analysis. Dynamic photon emission, also called picosecond imaging circuit analysis<sup>7</sup> or time resolved imaging (TRI), arises when transistors switch from one state to another. As the type of transition—low to high state or high to low state—will play a part in the quantities of photons emitted, it is possible to deduce the transistor electrical activity due to the emission pattern. Dynamic light emission is a relevant feature in a context of failure analysis, and allows one to build a map of the IC activity as a function of time.

In TRI, some parameters can jeopardize the quality of the acquisition. First, regardless of the sensor used, two types of noise shall be considered in a single-photon counting case: thermal noise and shot noise, also called Poisson noise.<sup>8</sup> Thermal noise can be minimized by keeping the sensor at a low temperature, whereas it is more complex to deal with shot noise. Because of the corpuscular nature of photons, their detection is problematic. As a consequence, there is a fluctuation in the number of photons detected by the sensor, even if the transistor hypothetically emits the same quantities of photons for a specific type of transition, which is not the case in reality. The variation in the quantities of emitted photons from one IC to another is also problematic. Even on the same chip, not all of the transistors emit in the same way. Some weak emission spots can be hidden by stronger ones. Sometimes, design information is not available for the failure analysis lab and a key signal related area can be missed during the device analysis processing flow.

Some methods can be found over the literature in order to improve information resulting from TRI data. Desplats et al.<sup>9</sup>

\*Address all correspondence to: Sabir Jacquir, E-mail: [sabir.jacquir@u-bourgogne.fr](mailto:sabir.jacquir@u-bourgogne.fr)

introduce a processing based on statistical thresholding and low-pass filtering, but it only applies to a time signal. Desplats et al.<sup>10</sup> gave an account of a spatial filtering due to design information, and a tri-dimensional processing for a TRI database is proposed in Ref. 11. These processing schemes have proven their efficiency, but most of them require some input parameters which may change from one expert to another. This can lead to different results and the diagnosis may vary. The fewer the parameters, the fewer the changes occur in the result. That is why an automated or semi-automated process can be an asset in the exploitation of TRI results. The paper aims to present a method based on an image processing scheme in order to define an investigation area of where to perform the physical analysis. This definition must be the most precise as possible with a good confidence level. Indeed, during the physical analysis, samples are machined and become unusable, so there is no turning back. We choose to develop a processing scheme that first takes advantage of two spatial dimensions ( $x, y$ ) to identify all of the potential emission spots, and then use the time dimension to discard the ones that are not related to logic activity. The method proposed in this paper is based on the iterative thresholding decomposition (ITD) and mathematical morphology operations. Taking 15 examples of photon emission data (10 real cases and 5 simulated cases), we show that the ITD process is able to bring to light weak emission spots hidden by a high emission of photons. Based on the classification suggested by Sezguin and Sankur in Ref. 12, the ITD method has been evaluated using some image thresholding algorithms. Each method is applied to the 15 examples of databases and evaluated with regard to that which a human made segmentation would yield. It should be noted that this segmentation is a key step for some electrical features' analysis, such as frequency mapping.<sup>13</sup>

The remaining of this paper is organized as follows. Section 2 describes the dynamic photon emission acquisition process (physics and principle of photon emission, instrumentation setup, and TRI dataset). Section 3 introduces a method to exhaustively identify emission spots based on an iterative process. In Section 4, the method is applied on a complex database (a real application case). Section 5 is dedicated to a discussion about the choice of the thresholding method. The results obtained from five thresholding methods are compared in the case of the ITD approach.

Some application boundaries of the ITD approach are also tackled. Finally, a conclusion introducing the perspective of improvement of the ITD method finishes this paper.

## 2 Dynamic Photon Emission Acquisition

### 2.1 Physics and Principle

According to Bude et al.,<sup>14</sup> hot carriers and especially hot electrons are the main source of photon emission in silicon. If the basic complementary metal oxide semiconductor (CMOS) gate is considered, i.e., the CMOS inverter, when the input voltage is switching from one state to another, there is a short period of time during which both P-type metal oxide semiconductor (PMOS) and N-type metal oxide semiconductor (NMOS) are conducting. This leads to a current overflow through the gate. This overflow generates more hot carriers than during static behavior, making the photon emission probability higher. Nevertheless, this probability remains extremely low. It has been estimated to be one photon every  $10^7$  switching events in Ref. 15, although this value is qualified by the technology of the IC<sup>16</sup> and the load on the output of the gate. Linked to the latter, there is a difference in the photon emission probability from one transition to another. For a transition from a high level to a low level, the NMOS is the main source of photon emission, whereas for the opposite case, it is the PMOS. Depending on the transistor type, the carriers that are mainly involved are not the same. Holes have a lower mobility than electrons,<sup>17</sup> meaning that they are less likely to generate photons compared to electrons. As a consequence, the PMOS transistor has a lower emission yield than the NMOS transistor.

From an instrumentation point of view, the low probability of photon emission means a low signal to detect. By repeating the test sequence, the number of photons emitted on one specific transition should rise during the whole acquisition and become observable. This is summarized in Fig. 1. On the left, the schematic of the CMOS inverter gate indicates the different denominations used in the right figure where the evolution of the signal's amplitude as a function of time is pictured. The emission waveform from the complete gate, in green at the bottom, shows spikes of different amplitudes, as explained above. The timing of these spikes matches with transitions in the input pattern (in yellow). Their duration is related to the commutation duration of the gate. By acquiring the light emitted by a

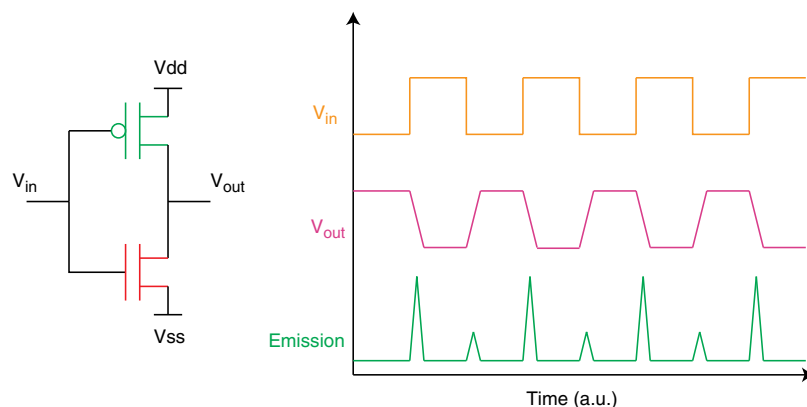


Fig. 1 Dynamic photon emission principle.

dynamically stimulated CMOS structure, it is possible to monitor its activity as a function of time. If a more complex circuit with several gates is considered, and if the instrumentation is able to acquire and label in time and space the photons emitted by the various CMOS structures, it is possible to monitor when and where there has been some activity. Light emitted by the dynamically stimulated circuit becomes a medium to deduce its internal activity.

## 2.2 Instrumentation

A schematic of the basic TRI setup is available in Fig. 2. For a dynamic photon generation, it is required that the device under test (DUT) is stimulated by dynamic signals such as digital data sequences, clocks, and so on. As mentioned above, the low probability of the hot carriers' luminescence makes mandatory the repetition of the test pattern in order to obtain some signal. The system requires that a reference signal associate a time value to each spotted photon, compared to the beginning of the sequence. That is why a trigger signal, whose period is equal to the pattern duration, is sent to the system. This signal must be synchronized with every dynamical signal involved in the process so that jitter is mitigated. When a photon is emitted by the DUT, it is collected by an optical system (optic in Fig. 2), before reaching a photon counting sensor. For TRI, the latter should be able to operate in time-correlated single-photon counting. A single-photon avalanche diode (SPAD), superconducting single-photon detector (SSPD) or microchannel plates (MCPs) are some examples of such sensors.<sup>18</sup> The first two operate in single node acquisition mode, whereas the MCP can acquire photons from different locations at the same time. In the cases of SPAD or SSPD, if the operator wants to monitor signals from different active nodes, the sample or the sensor must be moved. As the hot carrier photon emission phenomenon mostly occurs in the near-infrared part of the electromagnetic spectrum,<sup>19</sup> the sensor must be sensitive to these wavelengths. If the quantity of light emitted by the device is enough and if the time information is not useful for further analysis, it is possible to use a standard image sensor such as Si-CCD or InGaAs-CCD. In this case, the whole synchronization circuit can be removed. This kind of acquisition is defined as static. The remainder of the setup is composed of standard read-out electronics (amplification, filtering, and so on) and a central unit which records and displays the data.

There exist several commercial systems dedicated to dynamic photon emission. All of the acquisitions studied in this paper have been performed on the Hamamatsu TriPHEMOS equipped with the MCP sensor. The process discussed in this paper has not been applied to images acquired in the static mode, that is to say with the InGaAs sensor of the TriPHEMOS, although it should be applicable.

## 2.3 Time-Resolved Imaging Dataset and Emission Image Computing

In the case of dynamic acquisition, photons are labeled with three coordinates  $(x, y, t)$ . The first two,  $(x, y)$ , are the spatial coordinates corresponding to where the photon has been spotted. They are expressed in pixels. The third one,  $t$ , is the time value as a function of the trigger reference signal. It is expressed in picoseconds. Because of noise and the number of photons that can be acquired, it is difficult to directly use raw data expressed in the three-dimensional (3-D) space for the analysis of the area (see Fig. 3). End-users usually work on projections. The common process is to start with activity mapping: an image is computed from the 3-D database. Each pixel value is defined as the number of photons acquired at this location. The emission image can be superimposed on the optical image of the studied area. It is acquired by standard infrared-microscopy. This feature enables the operator to visualize which part of the device is currently being analyzed. Examples of an emission image alone and another one superimposed on an IC optical image are available in Figs. 4(a) and 4(b). For the overlaid version, the emission information appears in color, whereas the IC image is in grayscale.

Once the emission image is computed, the expert manually defines a small area to be more precisely analyzed: an emission waveform is generated for this area from the 3-D data. It is used to monitor how the emission varies through time in this area. This procedure has several drawbacks:

- The area dimensions are set by drawing a square box. Emission spots have 2-D Gaussian shapes so if the box is not properly defined, noise can be added to the optical waveform in the timing analysis.
- The procedure is rendered easier by some prior knowledge of the IC. The expert knows which part of the

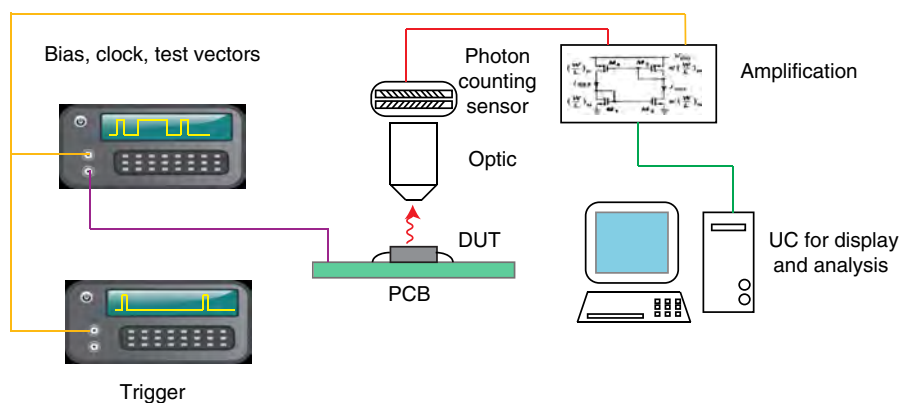


Fig. 2 Instrumentation schematic for dynamic photon emission acquisition.

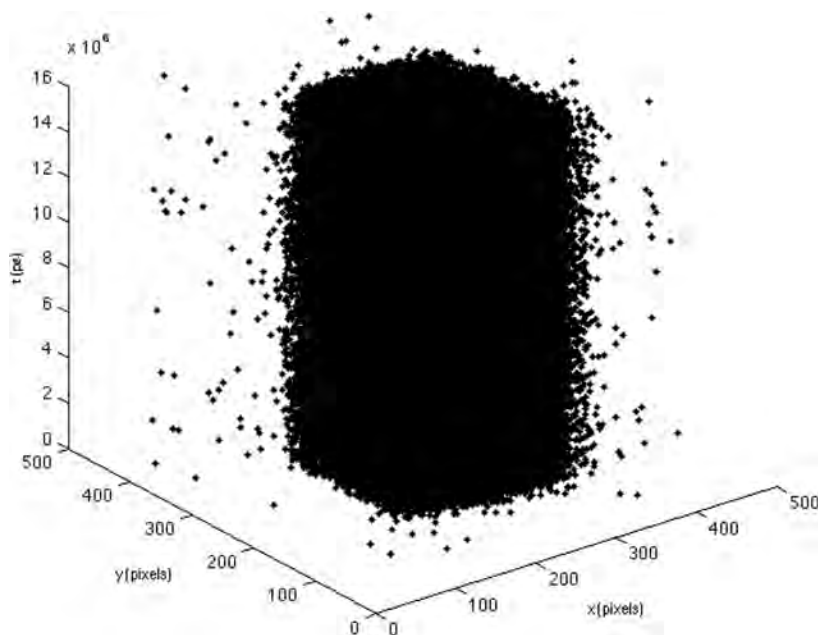


Fig. 3 Memory raw data (90-nm technology).

acquisition area should be more precisely studied. This information is not always available for the laboratory that performs the analysis.

- In case of areas like Fig. 4(a), there are spots that are emitting much more than others. This can happen if some nodes are switching more often than others. These nodes of large activity draw all of the contrast and the other spots are difficult to distinguish. As a consequence, they could be missed although they could bring useful information.

For all of these reasons, some processing of the emission images can be useful for specific analysis. The process should be able to isolate all of the spots of various intensities that exist in the acquisition area.

### 3 Processing Scheme Description

#### 3.1 General Introduction

In emission images like Fig. 4(b), it can be seen that pixels matching with active nodes have larger values than background pixels where there is no activity. Thresholding is a standard operation for the classification of pixels of such images. Emission images are no exception to the rule and such a process has already been explored for static emission acquisitions.<sup>20</sup> In this reference, the operator manually defines two areas, one located in what is supposed to be background and another located on an emission spot. Then a threshold is chosen between the two average values. To perform well, this method requires that every emission spot has an equivalent intensity (or there are no big

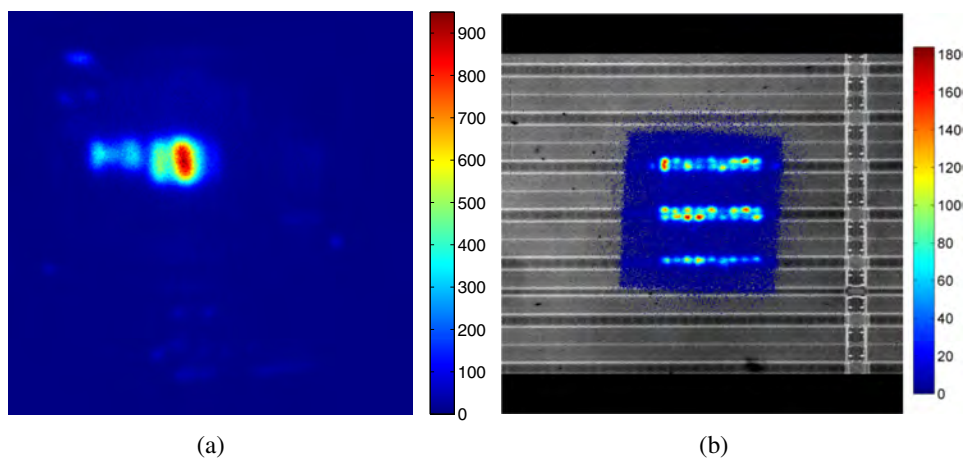


Fig. 4 Examples of emission image from dynamic acquisition. (a) Acquisition performed on a 90-nm memory, no IC optical image superimposition. (b) Acquisition performed on a 180-nm FPGA, emission image is overlaid on IC optical image. The color bar indicates the number of photons acquired.

differences between them) and the background is quite uniform. On today's devices, many active nodes with different intensities can be found within the acquisition area. Because of this discrepancy, a single thresholding can fail to unveil all of the emission spots. Using a multilevel thresholding could be a solution, but it would require the definition of a number of output classes. Prior to real acquisition, photon emission images can be evaluated using simulation tools based on a knowledge of the circuits and the technology. This study is set in a CADless framework, or at least without having access to all of the technology information. In this context, defining the number of classes would require various simulations in order to know the average number of photons that would be emitted each node during the test sequence.

Instead of performing a multilevel thresholding, we suggest a process based on three steps:

1. To compute the ITD. This process aims to identify in a semi-automatic way pixels that are related to spots of various intensities without any inputs.
2. To apply additional image processing operations in order to properly define each spot's boundaries.
3. To label each spot. This is a key operation in order to compute the optical waveform associated to each one and to perform advanced study such as frequency mapping.<sup>13</sup>

### 3.2 Iterative Thresholding Decomposition

Thresholding is widely used for segmentation purposes.<sup>12,21,22</sup> As the background matches to low values in the TRI image, thresholding is a relevant choice to separate it from true emission spots and to remove most of the noise in the image. For a long enough acquisition time, even a weak spot should have a higher value than that of the background, however, it is possible that the weak spot will be assigned to the background after a first binarization. If another binarization is performed only on the pixels defined as background by the previous operation, then there is a high probability that this weaker spot is now defined as a part of the new foreground. The ITD operation is based on this idea.

The process is summarized in Fig. 5. A first threshold is estimated, for which any algorithm can be used. More details on that topic are available in Sec. 5.1. Based on that threshold, two images are generated. In the first one, called A1, pixels above the threshold are set to zero, whereas it is the opposite for the other image, called B1. The image A1 is the one made of pixels from the sure emission spots. The image B1 should contain background pixels and also weaker spots, if they exist. In order to isolate them, the process is repeated on the image of the pixels under the previous threshold. Once again, two images are generated, one where the pixels above that second threshold are set to zero, and another where the pixels above the first threshold and those under the second threshold are set to zero. For the under threshold image, the question of hidden spots remains open, so the process is applied until there is nothing left in the under threshold image. This criterion enables us to automatically stop the decomposition and does not depend on the threshold estimation method.

The set of the above threshold images is the output of the ITD. The end-user has to choose the images to keep, knowing that true background without any activity, has some singular spatial pixels' repartition. Some examples are discussed in the application section.

Depending on the chosen threshold estimation method, this approach can be parameter free, limiting the difference of the result from one user to another. Once again, the method in this paper is applied on images computed from dynamic database, but the hypothesis on which it has been built is also true for images acquired with the static process. The ITD can also be applied to these images.

### 3.3 Outlines Suppression and Labeling

One of the aims of the process is to automatically identify the emission region, so once the ITD has been performed, several things remain to be done: properly define each emission spot area, label them, and remove what has been called residual outlines. There is an example of such an object in Fig. 6, denoted by a white rectangle. Emission spots have a two-dimensional (2-D) Gaussian shape. After a thresholding operation, the core of the spot is identified.

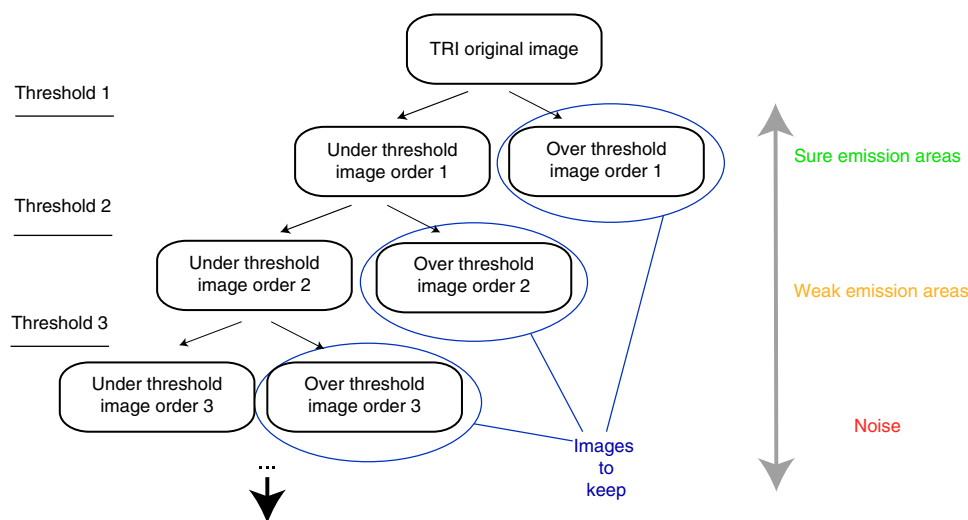


Fig. 5 Schematic of the framework of the iterative thresholding algorithm.



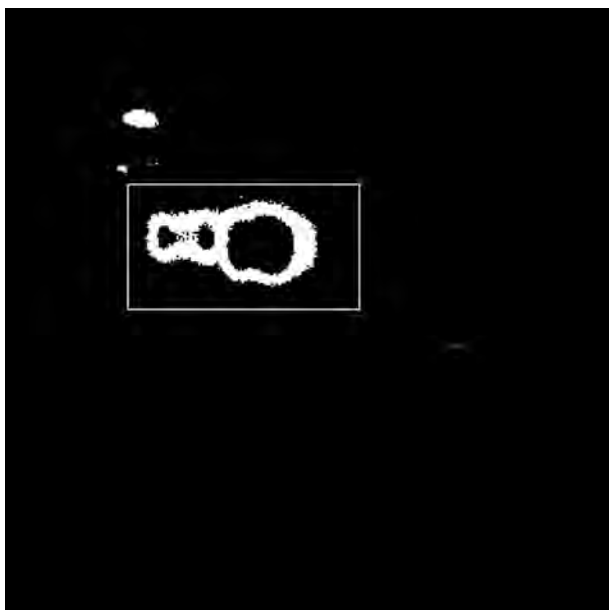


Fig. 6 Residual outlines example marked by a white rectangle.

The sides of this spot, its outline, can appear at the next iteration of the ITD. As the pixels that compose this object are further from the true emission origin than the core region, the signal-to-noise ratio for the timing analysis is worse than in the core. In addition, outlines can result from the contribution of various cores that are spatially close but are working with different activities. As a result, the observed time emission signal inside the residual outline may be a mixture of its core region signals. For all of those reasons, these objects are not interesting and need to be removed to improve the accuracy of the result of the ITD.

Figure 7 shows the different steps of the process dedicated to put spots in the shape and to remove residual outlines. It is composed of a combination of mathematical morphology operations. The first action is to remove single pixels isolated from bigger objects on each thresholded image with an opening operation. The following step is to compute an edge detection by Laplacian of Gaussian filter. This is used with two purposes in mind: removing the remaining single pixels and properly drawing the boundary of each object that is potentially a true emission spot. The general idea for removing residual outlines is to compute the intersection between the image in which are these outlines and the image where the core objects are included. The resulting image only contains pixels whose values are the label of the residual outlines. Knowing these labels, it is possible to automatically discard the related objects. After the edge detection, each object is completely filled by morphological reconstruction (third step), labeled by a connected component (fourth step), and then we compute the intersection. Objects identified as residual outlines are removed. Details about the algorithms used for the morphological reconstruction and the labeling can be found in Refs. 23 and 24, respectively.

#### 4 Application on a 90-nm Design

In this section, the process is applied to the acquisition introduced in Fig. 4(a). It has been acquired on a 90-nm memory with the 20x objective of the Hamamatsu TriPHEMOS

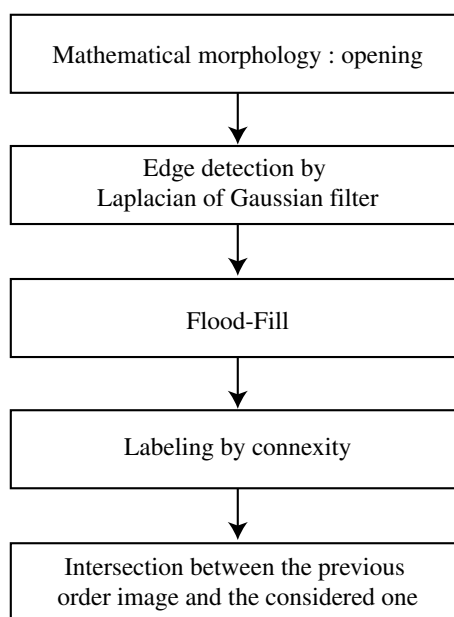


Fig. 7 Residual outline suppression algorithm block diagram.

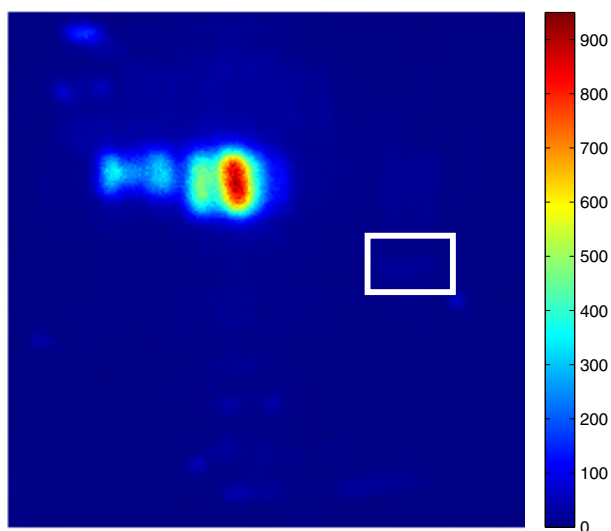
system. The test sequence was composed of 40 vectors, clocked at 10 MHz each, so the total duration is 4  $\mu$ s. Acquisition lasted 300 s. Regarding the context, there was no failure in the device. This study is part of a technology analysis. The studied area is an interesting one as there are some spots of strong intensities compared to the remainder of the area. They are not useful for a timing analysis as they are independent from the digital activity. At these locations, the photon count can reach more than 900 photons per pixel. It is known from the design that there are some other nodes hidden into background and linked to some logic signals. For instance, one is marked by a white rectangle in Fig. 8.

Figure 9 shows the result of the ITD. In this example, the threshold has been estimated using Tsai's method.<sup>25</sup> The thresholding operation has to be repeated eight times until there is nothing left in the under threshold image and the process stops itself. Until the third iteration, images are composed of large coherent objects that can be identified as potential signals related to emission sources [Figs. 9(a) to 9(c)]. There are also residual outlines. The other images, which are sparser, exhibit the typical spatial repartition of noisy background pixels or are composed of residual outlines. As a conclusion, there might not be any potential information [Figs. 9(d) to 9(g)] and only the first three iterations should be kept.

After the application of the residual outlines' suppression algorithm (Fig. 10), we can see that the second-order decomposition was mainly composed of residual outlines or single pixel regions, as was the fourth. The spot denoted by a white rectangle in Ref. 8 can be seen in the third-order decomposition, the image annotated in Fig. 10(c), where it is marked by a red rectangle. We note that the first-order decomposition, Fig. 10(a), exhibits the core emission spots of the constantly emitting area.

We can conclude that for this particular application, the algorithm succeeded in identifying spots of various intensities and in performing a precise segmentation of the





**Fig. 8** Memory raw data visualization. The true region of interest is marked by a white rectangle.

emission spots whether they were constantly emitting or were related to the input pattern.

## 5 Discussion

### 5.1 Choice of the Thresholding Method

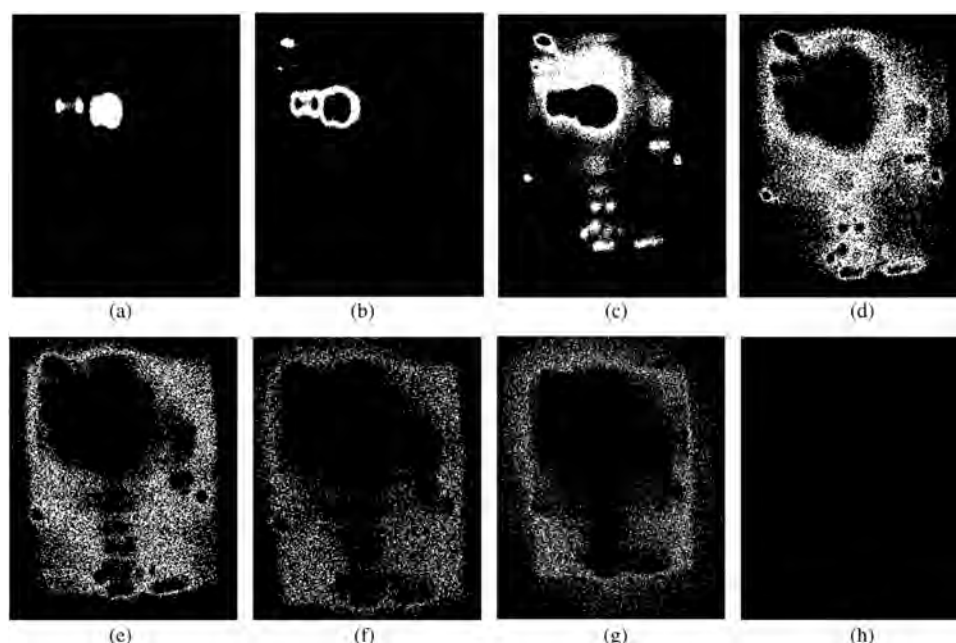
#### 5.1.1 Introduction to the different thresholding families

As the ITD automatically stops when there remains nothing to threshold instead of using some image features, the process can be applied with any thresholding algorithm. One may wonder if one threshold estimation algorithm can yield optimal results on these images. Although the number

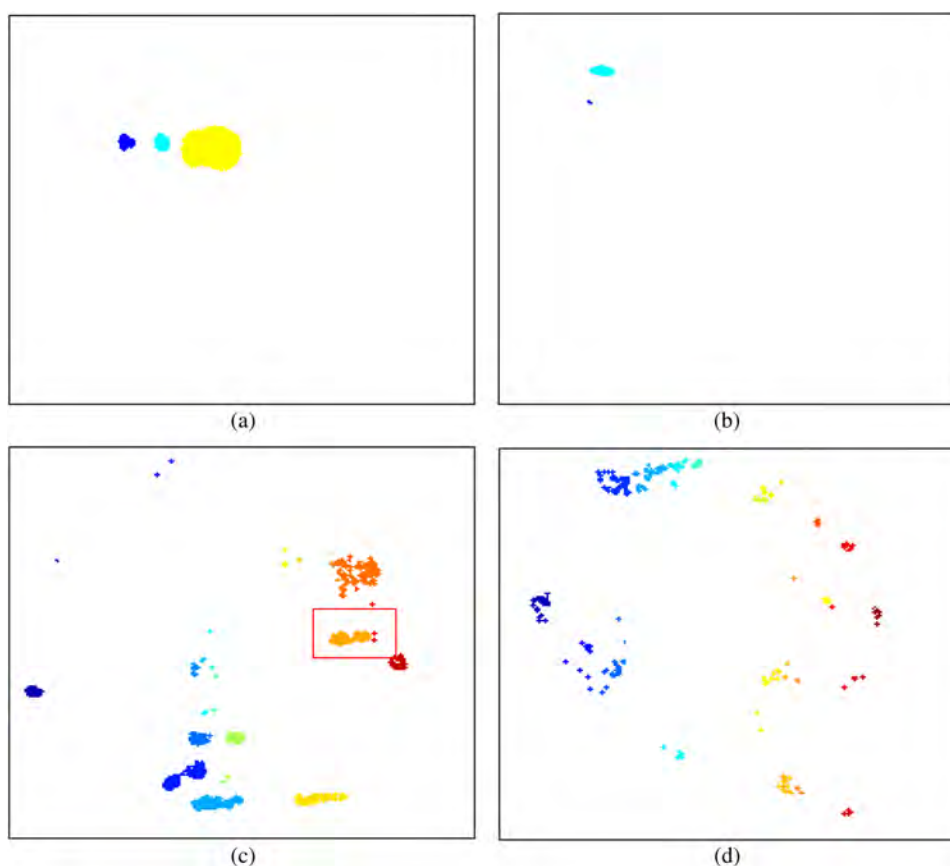
of threshold selection methods reported in the scientific literature can be an issue, as many papers attempted to deal with this question, considering there are some similarities between threshold estimation criteria, the review of Sezgin and Sankur<sup>12</sup> suggests the classification of thresholding methods over six families:

- **Histogram shape:** the shape of the histogram is used to find a candidate threshold; for instance, a peak or a valley.
- **Clustering:** gray levels are gathered together due to some clustering performed on the image histogram.
- **Entropy:** the quantity of information available after thresholding is used to define the threshold.
- **Object attribute:** features of the objects or of the whole image are kept after thresholding.
- **Spatial:** the spatial repartition of the gray levels is studied in addition to the gray level histogram.
- **Local:** a threshold is calculated for each pixel based on properties of its spatial neighborhood.

Instead of performing an exhaustive study of algorithms based on the same characteristics, it seems more advisable to choose one representative of each family and check to see if it performs better than the others. As a consequence, this study is more dedicated about finding which category of algorithm can fit this application, than declaring that one method rules over all the others. One criterion for the choice is that the threshold should be estimated without any input parameter. Local thresholding usually requires at least one parameter, a window size to study the local properties.<sup>26</sup> Even if some default configurations are sometimes suggested,<sup>27,28</sup> other steps can require some prior knowledge. For instance, Sauvola's algorithm divides the content of the image into two classes (potential background and



**Fig. 9** Result of iterative thresholding on memory data. The letters match with the number of the thresholding.



**Fig. 10** Labeling for each thresholded image. Only the first four results are given [(a), (b), (c) and (d) on Fig 9]. Each color matches a label of the region.

potential foreground) and uses different algorithms to compute the threshold.<sup>29</sup> Therefore, results depend on this prior classification. Therefore, adaptive local thresholding methods are out of consideration.

The chosen methods are as follows:

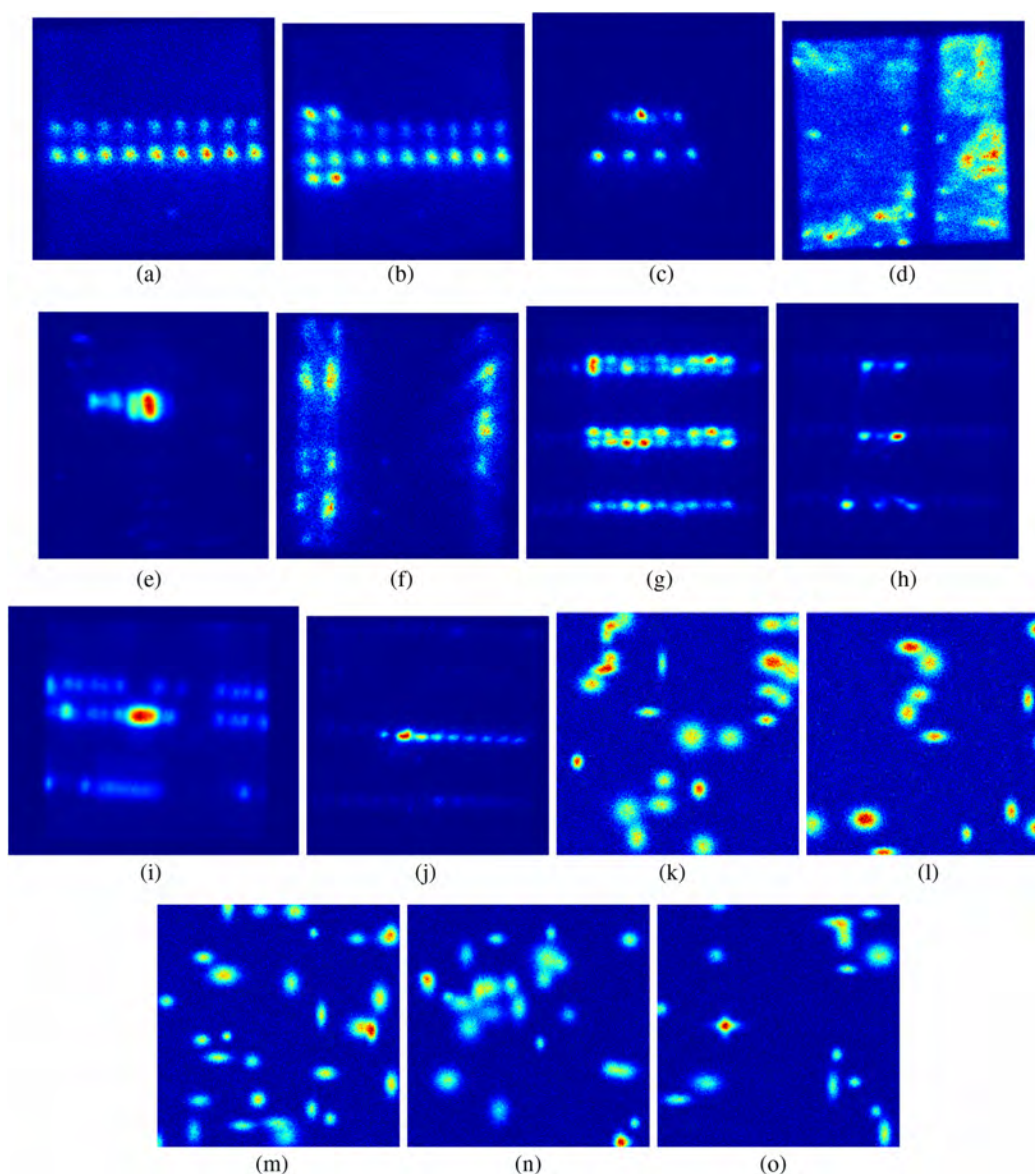
- Histogram shape: Rosenfeld's convex hull.<sup>30</sup>
- Clustering: Otsu's between class variance maximization.<sup>31</sup>
- Entropy: Kapur's postbinarization entropy maximization.<sup>32</sup>
- Object attributes: Tsai's statistical moments preservation.<sup>25</sup>
- Spatial: Friel's random sets.<sup>33</sup> Friel has suggested several configurations to compute the threshold. In this paper, results are achieved by using the Chebichev distance for the distance map estimation and without any weighting.

To carry out the study, a test set of 15 images is used, as reported in Fig. 11. In this set, 10 images are real emission images, whereas five are synthetic images. The computation of the latter is discussed below, in Sec. 5.1.2. For each image, a reference segmentation is made by an expert. One of the benefits of synthetic images over real acquisitions is that ground truth can be mathematically generated. Using each of the algorithms defined above, ITD and the complementary

images processing operations are applied to them. The number of iterations to keep is defined by the operator. The outputs are then compared to human made segmentation. The estimation quality is quantified using the object consistency error (OCE).<sup>34</sup> This error rate qualifies how respectful is the segmentation in terms of shapes and surfaces, but it also considers under and over segmentations. The authors have suggested that this metric should work well on images where objects have an ellipsoidal shape, which is the case for emission spots after segmentation. In the original paper,<sup>34</sup> the OCE ranges from 0 to 1. The first value indicates a perfect segmentation, whereas a score of one specifies the worst segmentation, where the theoretical regions do not share any pixels with the estimated ones. In this paper, we will use the opposite scale, meaning that for a perfect segmentation,  $OCE = 1$ .

### 5.1.2 Synthetic image generation

The images have been generated by adding Gaussian white noise and shot noise to randomly generate 2-D Gaussian objects. Usually, with a perfect optical system that is only limited by diffraction, punctual sources generate Airy disks in the image plan. Due to the low resolution of the TRI sensor, sidelobes can be neglected and Gaussian functions can approximate energy repartition of these truncated Airy disks. A 2-D Gaussian function,  $f(x, y)$  is defined by the following equation:



**Fig. 11** Examples of photon emission databases [(a) to (j) correspond to real cases, (k) to (o) correspond to the simulated cases (synthetic data)].

$$f(x, y) = A \exp \left[ -\frac{(x - \mu_x)^2}{2\sigma_x^2} - \frac{(y - \mu_y)^2}{2\sigma_y^2} \right], \quad (1)$$

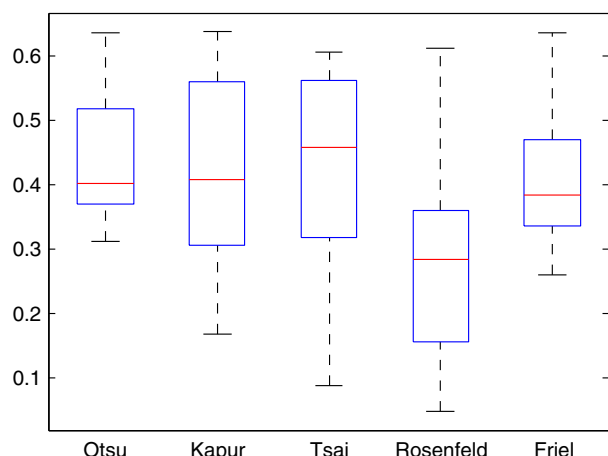
where  $A$  is an amplitude coefficient,  $A \in [10, 60]$ , and  $\mu_x$  and  $\mu_y$  define the center position of the function. In this application,  $\mu_x, \mu_y \in [1, 249]$ , and  $\sigma_x, \sigma_y$  set the spread,  $\sigma_x, \sigma_y \in [3, 10]$ .

The range of  $A$  is supposed to take the emission intensity discrepancy existing in TRI images. The definition range of  $\mu_x$  and  $\mu_y$  is defined as the typical TRI image resolution. The range of values for  $\sigma_x$  and  $\sigma_y$  is similar to what we have observed on real emission images. The fact that all of these parameters are randomly set, in addition to the number of objects simulated emission sources, enables the generation of synthetic images where there exist differences of intensity

and there can be some overlapping spots, such as in real TRI images.

### 5.1.3 Comparative study results

Results are reported in Fig. 12. Tsai's and Kapur's methods have similar scores. Their first and third quartils are similar (for Kapur, 25th percentile = 0.31 a.u., 75th percentile = 0.56 a.u.; for Tsai, 25th percentile = 0.32 a.u., 75th percentile = 0.56 a.u.), so their interquartile intervals are almost equal (respectively, 0.26 and 0.25 a.u.). Tsai's has a higher median value (0.45 a.u. against 0.41 a.u. for Kapur), suggesting than most of its applications perform slightly better in general. On the other hand, this algorithm can also achieve the second lowest value. As a conclusion, Tsai's moment preservation algorithm can perform well on TRI images, but can also very badly.



**Fig. 12** Comparative study results illustrated by an object consistency error (OCE) score.

The results of Whatmough's method are the lowest (25th percentile = 0.15 a.u., 75th percentile = 0.36 a.u., and median value = 0.28 a.u.). This algorithm is based on the research of concavity points in the image histogram (for instance, a valley). These poor results suggest that such points do not exist in a TRI image histogram or, at least, are not relevant for thresholding. As a consequence, algorithms based on the histogram shape should be avoided for an ITD applied to emission images.

Friel's algorithm scores have the smallest interquartile range (0.13 a.u.), slightly below Otsu's (0.15 a.u.), but its other statistics have lower values than Otsu's (for Friel's method, 25th percentile = 0.33 a.u., 75th percentile = 0.46 a.u., median value = 0.38 a.u.). For Otsu's method 25th percentile = 0.37 a.u., 75th percentile = 0.52 a.u., and median value = 0.40 a.u.). Because of its low repartition and its higher scores, Otsu's threshold estimation method is the one that is the closest to be a generic method for this application.

As a conclusion of this study, methods based on concavity points in image histograms should be avoided for ITD applied to TRI images, but the results do not show that one specific algorithm outperforms all others. A complementary interpretation is that none of the criteria used for the threshold estimation are really discriminative. Therefore, for one specific image, any method can be used except those based on histogram shape, and a combination of different thresholding algorithms could even be considered in order to improve the segmentation results.

## 5.2 Area Classification Issue

Section 4 showed that ITD can be applied to any dynamic emission database. Nevertheless, two cases must be considered. Depending on the IC architecture and technology, the studied area can be classified as simple or complex. A simple area is a region where all of the emission spots can be easily identified at first look. The complex areas are the ones similar to the case we introduced in the previous section. Weak spots are hidden by the stronger ones.

Simple case results from the study of a region where all of the transistors are activated at the same frequency or at close multiples. For a long enough acquisition duration, they emit

the same quantities of photons. All of the emission areas appear after the first thresholding operation. Nevertheless, the ITD algorithm allows a segmentation that respects the emission profiles of the spots. It is an improvement compared to the classical way of proceeding, in which the timing analysis is manually performed by drawing a square box.

The complex case arises when there are multiple activation frequencies or various test patterns, with significant differences between them. For instance, patterns with many transitions lead to a high number of photons. Another example is an acquisition area with mixed technologies, such as analog bipolar transistors and CMOS logic. It is most likely to occur on a coarse magnification scale and it also leads to a complex case for dynamic photoemission study.

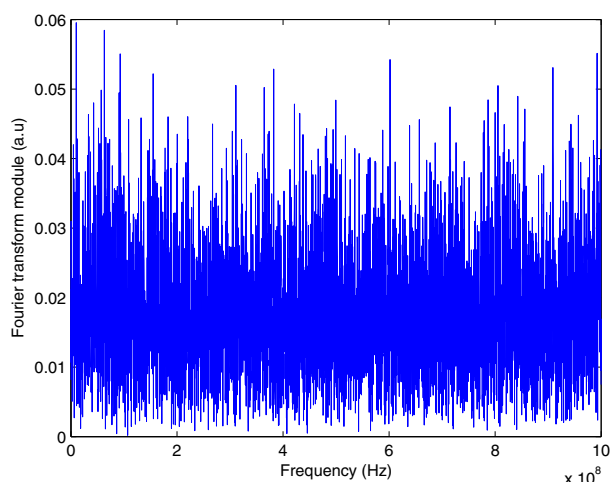
Regardless of which category the studied areas belong, once the ITD has been applied, the result can have many objects—or potential dynamic emission spots—and not all of them are related to the input activity. If design information is available, the falsely detected emission sources can be discarded. In this case, the ITD becomes an improvement of the CAD-autochanneling filtering method. It adds a precise definition of the emission spots. If the design is not available, a discrimination between the candidates must be done due to other parameters than just the spatial ones.

## 5.3 Frequency Spectrum Characterization

Until now, only the spatial dimensions have been considered in this paper. In order to discard the noise region from the true signal, we suggest the use of the time dimension. Indeed, a signal area exhibits some emission spikes determined by the input pattern in the time display. In constant emission or noisy areas, it is more confused. The spectrum of the optical waveform associated with these spots exhibits a flat behavior. No harmonic stands out. This means that all of the frequencies bring the same contribution to the global energy. It is the same as the well-known spectrum of white noise. In addition, it has been stated in the introduction that the main source of noise when there is no activity is thermal noise. This kind of noise is defined by a Gaussian white noise.

On the other hand, in the frequency spectrum of the signal areas a main Gaussian shape composed of harmonic spikes can be seen, centered around twice the frequency of the input pattern. This observation results from the fact that two emissions happen on every transition, low to high and high to low. The intensity of the frequency component of the Gaussian shape over the background also gives information of the quality of the signal inside the region. All of these assumptions can be used to automatically identify the true signal related emission area and discard the noisy ones. Figure 13 is the Fourier transform of the blue region from Fig 10(a). As we can see, it is the type of noise spectrum described in the paragraph above. All of the frequency components bring the same energy. As this area is one of the core of the constant emission area—red and green regions from Fig. 8—it is logical to find such a spectrum. On the opposite side, the region marked by the red rectangle in Fig. 8 has a spectrum where harmonics (see Fig. 14) composing a Gaussian lobe are present. It shows that this area is truly related to the input pattern. Therefore, in this case, classification by frequency spectrum characterization is relevant.



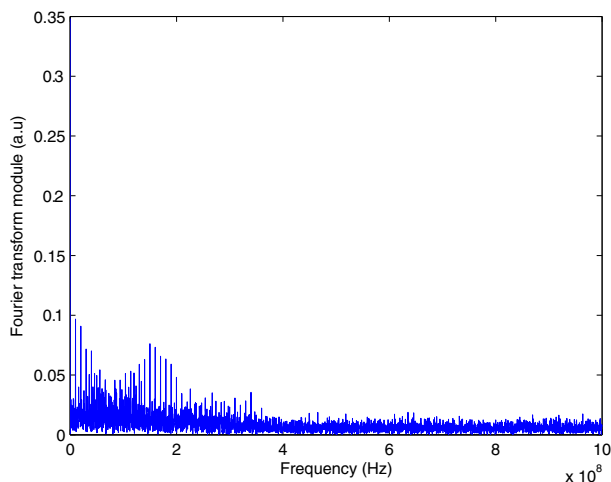


**Fig. 13** Fourier transform of the temporal signal from the blue region in Fig 10(a). The constant component at 0 Hz has been removed for readability.

An automated classification can even be considered if key features of the spectrum are soundly defined by the analyst for the discrimination process. Here, we only discuss the study of the frequency spectrum as a discriminative process, but well-known tools such as cross correlation with a reference emission pattern can be considered.<sup>13</sup> This is one of the benefit of using temporal signal processing.

#### 5.4 Processing Order

In order to be exhaustive in this development, we tried to first process time before space. The study has been carried out by removing every photon from the database that was not related to one emission spike in the time display and then we apply the ITD. We did this to several databases. There were various results. Sometimes it improves the region detection, at other times the regions were oversegmented. Some regions have even simply disappeared with this method. We can conclude that processing time before space is less robust than the opposite.



**Fig. 14** Fourier transform of the region marked by a red rectangle in Fig 10(c). The 0 Hz component has been removed.

#### 5.5 Applicability Considerations

Spatial resolution of the ITD is one of the drawbacks of the method. By spatial resolution, we mean the ability of the algorithm to spatially resolve emission spots that partly overlap. For the rest of this section, we formulate the hypothesis that emission spots have a 2-D Gaussian shape. Indeed, photoemission occurs in the pinch-off region of the conduction canal. Its dimension is greatly below what can be evolved with today's optics used in TRI; therefore, we can consider the pinch-off region as a punctual source of light. The Gaussian shape is a good candidate for modeling the point spread function of such sources.

The edge detection by the Laplacian of a Gaussian filter introduces a slight blur effect as the Gaussian filter is a low pass one. Because of this property, that type of edge detector faces some issues in the separation of two or more emission spots that partly overlap. It depends on how they intersect. A solution to that issue would be that the thresholding operation performs the separation between them. Unfortunately, this ability is also linked to the point of intersection of the Gaussian functions. If the threshold is above the highest point of intersection, then they are resolved; if not, they merge and are marked with the same label.

#### 6 Conclusion

A new processing scheme dedicated to the TRI data has been introduced in this paper. It automates the identifications of emission areas related to the dynamic activity of the transistors. It can operate with or without design information. The delimitation of the spots respects their emission profiles. All of the emission areas can be identified with the ITD. The ITD allows the localization of weak emission sources hidden by a spot of high intensity. It is possible that the weak source is the defect emission signature. The ITD approach based on five thresholding methods has been tested on 15 photon emission databases (10 real cases and 5 simulated cases). The photon emission areas' localization is compared to an expert identification and the estimation quality has been quantified using the OCE. The results show that methods based on concavity points in an image histogram should be avoided for ITD applied to TRI images, but the results do not show that one specific algorithm outperforms all the others. A complementary interpretation is that none of the criteria used for the threshold estimation are really discriminative. Therefore, for one specific image, any method can be used except those based on the histogram shape, and the combination of different thresholding algorithms could even be considered in order to improve the segmentation results.

The falsely detected sources issue can be overcome by studying the time emission inside the area. We suggest the use of the frequency spectrum to perform the discrimination, but there are many other potential tools. The spatial resolution of the ITD can be improved. That problem is the result of the different image processings used and some changes in the choice of the algorithms used might be a solution to that problem. In spite of these small issues, the application of image processing techniques to the dynamic photoemission of transistors is a promising way to tackle some of the problems met when an up-to-date IC is studied.

In terms of perspectives, we are currently working on the improvement of the spatial resolution and searching for an

even better discrimination method which would be fully automated. We would also like to apply ITD to compare the results between a healthy and a defective IC and automate the related spots' identification.

### Acknowledgments

The authors would like to thank Hamamatsu Hpk for their technical support (TriPHEMOS), the Council of Burgundy (Dijon, France) for its financial support, ST Microelectronics and Renesas Electronics for providing data.

### References

1. M. Zontak and I. Cohen, "Defect detection in patterned wafers using anisotropic kernels," *Mach. Vis. Appl.* **21**, 129–141 (2010).
2. N. G. Shankar and Z. W. Zhong, "Improved segmentation of semiconductor defects using area sieves," *Mach. Vis. Appl.* **17**(1), 1–7 (2006).
3. B. Davari, R. H. Dennard, and G. G. Shahidi, "CMOS scaling for high performance and low power—the next ten years," *Proc. IEEE* **83**(4), 595–606 (1995).
4. K. Kim and G.-S. Park, "Landscape for semiconductor analysis: issues and challenges, in *Proc. 18th IEEE Int. Symp. on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA)*, Incheon pp. 1–9, IEEE (2011).
5. W. Kuo, "Challenges related to reliability in nano electronics," *IEEE Trans. Rel.* **55**(4) pp. 569–570 (2006).
6. H. K. Heinrich et al., "Noninvasive optical sheet charge density probe for silicon integrated circuits," *IEEE Trans. Electron Devices* **33**(11), 1860–1860 (1986).
7. J. C. Tsang, J. Kash, and D. Vallett, "Picosecond imaging circuit analysis," *IBM J. Res. Dev.* **44**(4), 583–603 (2000).
8. Y. M. Blanter and M. Buttiker, "Shot noise in mesoscopic conductors," *Phys. Rep.* **336**(1), 1–166 (2000).
9. R. Desplats et al., "Tre signal processing by positive photon discrimination," in *Proc. 11th IEEE Int. Symp. on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits*, pp. 263–266, IEEE (2004).
10. R. Desplats et al., "IC diagnostic with time resolved photon emission and cad auto-channelling," in *Proc. 29th Int. Symp. for Testing and Failure Analysis*, pp. 45–55, (2003).
11. R. Desplats et al., "A new approach for faster IC analysis with PICS: Stpc-3D," in *Proc. 10th IEEE Int. Symp. on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits*, pp. 45–53, IEEE (2003).
12. M. Sezgin and B. Sankur, "Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation," *J. Electron. Imaging* **13**(1), 146–168 (2004).
13. S. Chef et al., "Frequency mapping in dynamic light emission with wavelet transform," *Microelectron. Rel.* **53**(9), 1387–1392 (2013).
14. J. Bude, N. Sano, and A. Yoshii, "Hot-carrier luminescence in Si," *Phys. Rev. B* **45**(11), 5848 (1992).
15. J. Kash and J. Tsang, "Hot luminescence from CMOS circuits: a picosecond probe of internal timing," *Phys. Status Solidi* **204**(1), 507–516 (1997).
16. A. Tosi et al., "Hot-carrier luminescence: comparison of different CMOS technologies," in *Proc. 33rd Conf. on European Solid-State Device Research*, Incheon pp. 351–354, IEEE (2003).
17. N. Arora, J. R. Hauser, and D. Roulston, "Electron and hole mobilities in silicon as a function of concentration and temperature," *IEEE Trans. Electron Devices* **29**, 292–295 (1982).
18. D. Vallett, "Picosecond imaging circuit analysis, PICA," in *Proc. Microelectronics Failure Analysis Desk Reference*, pp. 292–300, ASM International (2011).
19. U. Kindereit et al., "Near-infrared photon emission spectroscopy trends in scaled SOI technologies," in *Proc. Istfa 2012: Conference Proceedings from the 38th Int. Symp. for Testing and Failure Analysis*, p. 128, ASM International (2012).
20. D. Barton et al., "Infrared light emission from semiconductor devices," in *Proc. 22nd Int. Symp. for Testing and Failure Analysis (ISTFA)*, pp. 9–17 (1996).
21. H. Zhang, J. E. Fritts, and S. A. Goldman, "Image segmentation evaluation: a survey of unsupervised methods," *Comput. Vis. Image Und.* **110**(2), 260–280 (2008).

22. M. Cheriet, J. N. Said, and C. Suen, "A recursive thresholding technique for image segmentation," *IEEE Trans. Image Process.* **7**(6), 918–921 (1998).
23. P. Soille, *Morphological Image Analysis: Principles and Applications*, Springer-Verlag Inc., New York (2003).
24. R. Haralick and L. Shapiro, *Computer and Robot Vision*, Vol. 1, Addison-Wesley (1992).
25. W. H. Tsai, "Moment-preserving thresholding: a new approach," *Comput. Vis. Graph. Image Process.* **29**(3), 377–393 (1985).
26. J. Parker, "Gray level thresholding in badly illuminated images," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **13**(8), 813–819 (1991).
27. J. M. White and G. D. Rohrer, "Image thresholding for optical character recognition and other applications requiring character image extraction," *IBM J. Res. Dev.* **27**(4), 400–411 (1983).
28. P. W. Palumbo, P. Swaminathan, and S. N. Srihari, "Document image binarization: evaluation of algorithms," *Proc. SPIE* **0697**, 278 (1986).
29. J. Sauvola and M. Pietikainen, "Adaptive document image binarization," *Pattern Recognit.* **33**(2), 225–236 (2000).
30. A. Rosenfeld and P. De La Torre, "Histogram concavity analysis as an aid in threshold selection," *IEEE Trans. Syst. Man Cybern. SMC-13(2), 231–235 (1983).*
31. N. Otsu, "A threshold selection method from gray-level histograms," *Automatica* **11**, 23–27 (1975).
32. J. Kapur, P. K. Sahoo, and A. Wong, "A new method for gray-level picture thresholding using the entropy of the histogram," *Comput. Vis. Graph. Image Process.* **29**(3), 273–285 (1985).
33. N. Friel I and I. S. Molchanov, "A new thresholding technique based on random sets," *Pattern Recognit.* **32**(9), 1507–1517 (1999).
34. M. Polak, H. Zhang, and M. Pi, "An evaluation metric for image segmentation of multiple objects," *Image Vis. Comput.* **27**(8), 1223–1227 (2009).

**Samuel Chef** received his PhD degree in instrumentation and digital processing of images from the Université de Bourgogne, France, in 2014. His research focuses on postacquisition signal processing for the defect localization in very large-scale integrated circuits (ICs). He has mainly studied optical techniques such as photon emission and electro-optical probing.

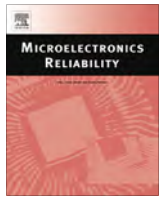
**Sabir Jacquir** received his PhD degree in signal processing and electronics from the Université de Bourgogne, France, in 2006. Currently, he is an associate professor in the Sciences and Technologies Department (Université de Bourgogne) and a member of the nonlinear systems group of the Le2i (Laboratoire Electronique, Informatique, Image) UMR CNRS 6306. His research interests include nonlinear dynamical systems analysis, biological systems modeling, signal processing and instrumentation applied to neurosciences, cardiac arrhythmias, and electronic circuits analysis.

**Kevin Sanchez** received his PhD degree in electronics from Bordeaux University in 2007. He joined the IC analysis laboratories at CNES (the French national space agency) in 2007. He works in the field of defect localization and internal contactless testing of very large-scale integration (VLSI) circuits.

**Philippe Perdu** received his PhD degree in electronics from Paul Sabatier University in 1994 and the ability to direct research degrees from Bordeaux University in 2001. He has led the IC analysis laboratories at CNES (the French national space agency) since 1988. He works in the field of defect localization and internal contactless testing of VLSI circuits. Currently, he is senior expert in microelectronics at CNES. He involved in many steering committees related to integrated circuit failure analysis.

**Stéphane Binczak** received his PhD degree from the Université de Bourgogne, France, in 1999. Since 2000, he has been an associate professor at the Université de Bourgogne. In 2009, he became full professor. He is also a member of the nonlinear systems group of the Laboratory Le2i (Laboratoire Electronique, Informatique, Image) UMR CNRS 6306. His main interests include nonlinear models and electronics applied to biological and biomorphic systems.





## Frequency mapping in dynamic light emission with wavelet transform



S. Chef<sup>a,\*</sup>, S. Jacquir<sup>a</sup>, K. Sanchez<sup>b</sup>, P. Perdu<sup>b</sup>, S. Binczak<sup>a</sup>

<sup>a</sup> LE2I, UMR CNRS 6306, University of Burgundy, 9 Avenue Alain Savary, 21000 Dijon, France

<sup>b</sup> Centre National d'Etudes Spatiales (CNES), 18 Avenue Edouard Belin, 31401 Toulouse, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 24 May 2013

Received in revised form 17 June 2013

Accepted 5 July 2013

### ABSTRACT

Dynamic photon emission microscopy is an efficient tool to analyse today's integrated circuit. Nevertheless, the reduction of transistor's dimensions leads to more complex acquisitions where many spots can be seen. A frequency characterization of the whole acquired area can help to have a better understanding of it. With that purpose in mind, a new methodology to draw frequency mapping of dynamic light emission acquisition is reported. It is fully automated and based on wavelet transform and autocorrelation function. Regarding the possible use in an industrial context, the suggested method can help to localize abnormal emission activity and it gives some perspectives on automatic databases comparison.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Since its introduction by the end of the nineties by Kash and Tsang [1], dynamic light emission has become an indispensable tool in the failure analysis (FA) workflow of integrated circuits. Thanks to the light emitted by switching transistors, it is possible to monitor their activity at the picoseconds scale.

Among the FA community, two ways of use can be met. The static one, where a spatial sensor is used to identify abnormal emission spots compared to a reference image, and the three dimensional technique, or TriD, where every spotted photon is directly characterized in time and space. In the static method, the temporal characterization is performed by a sensor that acquires only a small part of the area. Regardless of the chosen tool, the acquisition time is a key parameter to improve signal over noise ratio (SNR). The duration depends on several features such as the input pattern length, clock frequency and sensor's quantum efficiency.

In devices such as counters or FPGAs, different working frequencies can be met within the area. As a result, the acquisition time to have a manageable SNR might not be the same for the whole area. This parameter can be set in the static method as the photon counting sensor operates on a single point but in TriD, a compromise has to be found in order to not saturate the output but still allowing to view spots at lower frequencies. On the other hand, with the static technique, the number of emission spots that the operator wants to characterize defines the number of acquisitions to perform.

A problem met with both techniques, in spatial display, is the "christmas tree" syndrome. Transistor's dimensions are so small and their density is so high that even with the design information

and the best objective equipped with a solid immersion lens, it is difficult to know which emission spots is really related to the input pattern without studying independently each one of these spots. This process is quite time consuming.

Techniques such as Electro-Optical Frequency Mapping, also named Laser Voltage Imaging [2], use a laser beam to map the different working frequencies. A drawback is that the number of acquisitions is the same as the number of frequencies to find. In addition, unknown frequency can be missed. Due to low SNR, the instrument used for the spectral analysis must be accurately tuned on the frequency.

A method to identify spots of various emission levels within a region of interest thanks to image processing has already been suggested [3]. Starting from this work, this paper introduces a frequency mapping method dedicated to TriD dynamic light emission. A single acquisition is required and frequency recognition is automatic, based on some signal processing involving continuous wavelet transform and autocorrelation function.

The second section is dedicated to the time emission signal from switching transistors. A brief reminder about its origins and some of its specific features is given. The third section introduces the complete processing sequence and gets into details about main steps. The fourth section exhibits some results of frequency mapping on a design of three inverter chains activated at different frequencies and implemented on a FPGA. The fifth section is a discussion about the choice of the wavelet scale used for the autocorrelation. A conclusion finishes this paper.

### 2. Time resolved emission signal and photon counting signals

Dynamic light emission technique is based on photons emitted from switching transistors. Indeed, if the basic inverter CMOS is considered, when the input commutes from one state to another

\* Corresponding author. Tel.: +33 380399035.

E-mail address: [samuel.chef@u-bourgogne.fr](mailto:samuel.chef@u-bourgogne.fr) (S. Chef).

(from low to high or the opposite), there is a short period of time in which both transistors are conducting, leading to current overflow. This overflow can lead to photon emission. According to Bude et al. in [4], hot carriers and especially hot electrons, play a major part in silicon photon emission mechanisms. Nevertheless, it is a stochastic process and the probabilities that a single photon is emitted at each transition is quite low. In [5], it has been estimated to  $2 \times 10^{-5}$  photons per commutation.

In such context, single photon sensor like photomultiplier tube (PMTs) or single avalanche photodiode must be used. The detection of photons is also submitted to probabilities due to sensor's features. A solution to improve detection is to repeat the electrical pattern. The more transitions there are, the more photons might be emitted and the more might be collected. A trigger helps the acquisition system to label a photon with its detection time. If the studied area is not in some way synchronous with the system trigger, all of the photons will be wrongly labelled. The summation of the spotted photons over a short period of time over the complete pattern period allows to reconstruct an emission waveform constituted of peaks of different size. They match with transitions in the electrical pattern at the input of the studied transistor.

The current overflow in the CMOS gate has a Gaussian shape [6]. The quantity of emitted photons follows that shape so the peaks of the emission waveform are not Dirac but Gaussians. The maximum of these Gaussians change from one to another, due to the different quantities of photons emitted by transistors and spotted by the sensor. This variation of maxima is known as Poisson noise or shot noise [7]. In addition, thermal noise must be considered. It is reflected by the presence of photons in the waveform that are unrelated to the electrical pattern. Fig. 1 is an example of emission signal.

When two emission spots are side by side, the observation of the emission signal of one of them is a mixture of the activity of both of them. If they work at the same frequency, it can improve the level of the emission peaks. On the other hand, when they are different, the two frequencies are observed with higher value for the frequency of the studied area.

### 3. Frequency mapping process

#### 3.1. General frame

The workflow for frequency mapping of TriD database is summarized in Fig. 2. The first step is the segmentation. It is

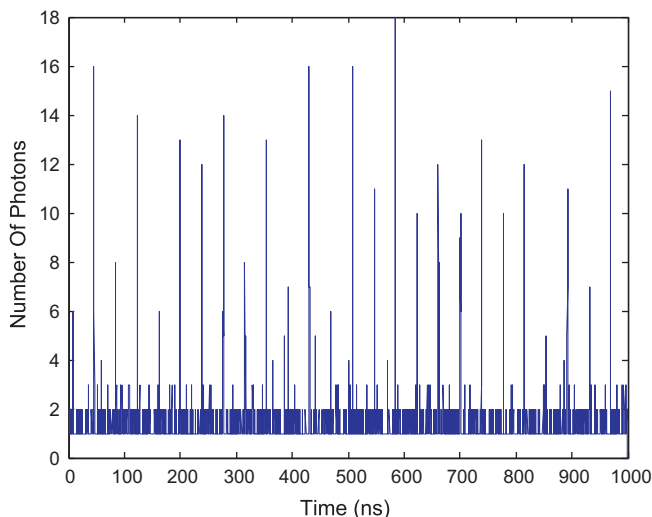


Fig. 1. Example of time resolved emission signal.

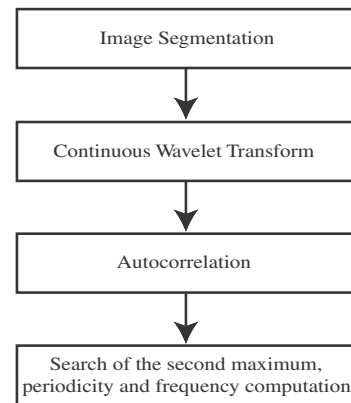


Fig. 2. General workflow of the frequency mapping process.

understood by segmentation the idea of automatically identify and bound all of the emission spots in the acquired area. It can be done by using usual segmentation methods [8].

Once it is performed, a time signal is associated to an emission spot. These signals and their properties have been discussed in the previous section. To compute it, photons from the database acquired inside the area of the considered spot are summed inside a bin. More precisely, the value of the signal between  $t_{min}$  and  $t_{max}$  is equal to:

$$\text{card}(\{ph(x, y, t)/(x, y) \in XY \wedge t \in T\}), \quad (1)$$

where  $ph$  is the global photon set,  $XY$  is the set of the indexes of the pixels composing the emission spot and  $T = \{[t_{min}; t_{max}]\}$ .

From the optical waveform, the continuous wavelet transform is computed. The aim is to use wavelet coefficients of a scale which minimizes the fluctuation of the Poisson process of the photon emission and detection by the sensor, but also to reduce noise due to dark count or mixture of the emission from neighbor spot. Once it has been done, the autocorrelation function of one specific scale is calculated in order to find periodicities. This function reaches a maximum at the zero lag. Other local maximum defines periodicity of the wavelet coefficients at the considered scale. By tracking it, main periodicity of the signal can be found and frequency is deduced. The next subsections get in specifics about main steps of the process.

#### 3.2. Segmentation of TRI image

A method to perform image segmentation in the context of TriD acquisition has already been suggested in [3]. The idea is to use a global automatic thresholding such as Tsai's moment preserving method [9], to isolate emission spots (or region of interest, ROI). The repetition of the thresholding operation on the resulting under-threshold image can unveil weak spots, if such objects exist in the area. The proper definition of the outlines of the spots is done by using an edge detector like the Laplacian of Gaussian filter [10]. Then ROI are filled with flood-fill algorithm [11] and labelled thanks to a connected component algorithm [12]. The labelling is important for further processing as it assigns an ID to the spots in order to handle them and their associated optical waveform.

A weakness of this method, pointed out in [3], is its un-ability to differentiate two emission areas that are partly overlapping. The use of global thresholding is a cause of such failures. A workaround is to add a step to the process by performing a locally adaptive thresholding. In this type of thresholding algorithm, each pixel is compared to its neighbors. If the studied feature of the pixel (for example, its intensity) is under the feature's value for the neighborhood, then it is assigned as background or foreground,

depending on context of application and the nature of the objects extracted. Such techniques have shown their efficiency for numerized document binarization where illumination can change through the document [13]. In the context of the paper, the idea is to help the Laplacian of Gaussian (LoG) edge detector by introducing discontinuities between the emission profiles that overlap. A discontinuity means an abrupt change from a high value to zero. The gradient is higher than if the difference between pixels' value was smaller, so the LoG edge detector is more efficient. In the example introduced in this paper in Section 4, good results have been achieved by setting the threshold to the median of the pixels' value of a  $7 \times 7$  pixel window. The process has shown its efficiency on the different databases acquired on a FPGA. Further investigations on different devices should be carried out in order to conclude about its robustness.

### 3.3. Continuous wavelet transform

Continuous Wavelet Transform (CWT) allows performing multi scale analysis of signals. Instead of using a complex sinusoidal wave  $e^{i\omega t}$  like with Fourier transform, the signal is decomposed thanks to a waveform well localized in time and frequency, i.e. of finite energy. This transform makes possible a precise analysis of the variations through time of the different frequencies composing a signal. Thanks to this property, CWT is a tool of choice for the local study of non-stationary signal or transients [14]. If the signal in time domain is noted  $f(t)$ , its CWT  $Wf(u, s)$  at scale  $s$  and position  $u$ , with a wavelet  $\psi$  is defined as:

$$Wf(u, s) = \frac{1}{\sqrt{s}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \psi_{u,s}^*(t) dt. \quad (2)$$

CWT has been widely used in various fields of applications of signal processing such as medical imaging enhancement [15] or electrocardiogram analysis [16]. A key feature of multi scale analysis is its ability to address the noise issue in signal estimation [17]. Noise can be considered as high frequency details. If the signal is decomposed thanks to a multiscale transform such as CWT, noise is expected to be more captured by low scale wavelet coefficients. By the latters, it is understood those computed with wavelets of the smallest support. On the opposite, high scales are more likely to reconstitute low frequencies, which means they give account about the general behavior of the signal. The trade-off between the conservation of coefficients from the different scales is the basis of noisy signal estimation.

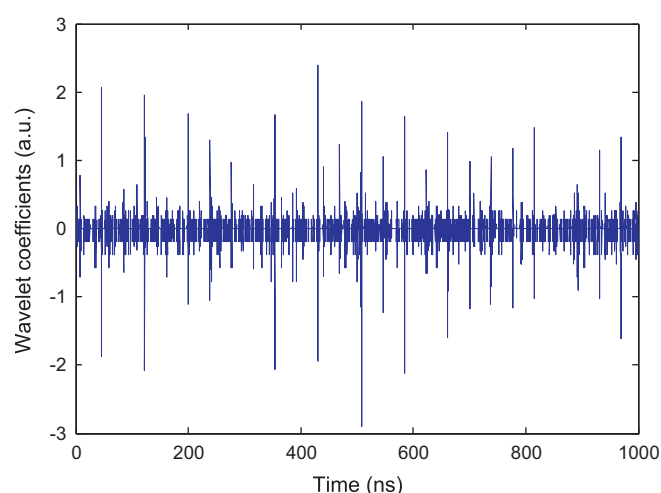
Fig. 3 shows some examples of CWT coefficients. The transform has been applied to the signal from Fig. 1 with a Gaussian wavelet of four vanishing moments. The first plot (a), contains high frequencies compared to (b). At the scale 1, the wavelet coefficients mainly picture the details of signal. Plot (b) is a coarser representations of the signal. It follows general trend of the signal at the main frequency. The coefficients on (b) have higher values than the ones from (a). It can be interesting for spectral analysis as it means there is more energy in (b) than in (c).

### 3.4. Autocorrelation function

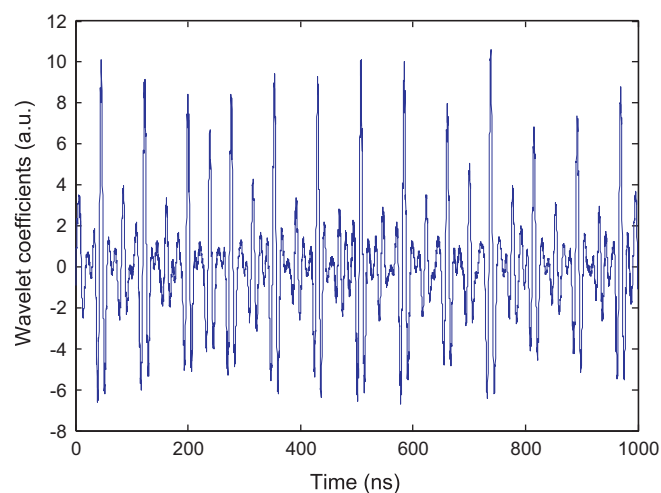
Autocorrelation function (ACF) is an efficient tool to identify periodicities in signal [18]. For a continuous signal, autocorrelation is defined as:

$$\Gamma_{xx}(\tau) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) x^*(t - \tau) dt, \quad (3)$$

where  $x(t)$  is the signal,  $\tau$  is the lag and  $x^*(t - \tau)$  indicates the complex conjugate of  $x(t - \tau)$ . Periodicities are found by localization of local maxima in the autocorrelation function. Detection is even



(a)



(b)

Fig. 3. Coefficients of the wavelet transform of Fig. 1 at scale 1 (a) and scale 64 (b).

possible on some noised signal, depending on the nature of noise. For instance, it is the case with additive Gaussian white noise.

### 3.5. Autocorrelation of wavelet coefficients

Each set of coefficients of multi scale analysis can be seen as a time varying series. If the signal from which they have been computed has some periodicities, the main frequency contribution should also be found at coarser scale coefficients. The autocorrelation of these coefficients gives the main periodicity and therefore frequency of the studied emission area. As a coarse scale is chosen, dark counts and neighbor emission spots contributions are minimized compared to the emission of the studied area. It means that neighbor spots' signal contribution to the autocorrelation is also minimized. It has been stated in Section 2 that emission from switching transistors at each transition has a Gaussian profile so Gaussian wavelets family is relevant to perform the CWT of time emission signals.

Regarding the algorithm used to search for the highest local maximum, it is a two step process. Autocorrelation is maximum at lag 0. A direct search for the maximum gives that index which does not help to find periodicity. With Gaussian wavelets, this absolute maximum is followed by the absolute minimum of the

function so a research for this quantity is first performed. Once the corresponding lag  $\tau_{min}$  is known, the search for the highest local maximum comes to find highest value of  $\Gamma_{xx}$  from  $\tau_{min}$  to the end of the interval of definition of  $\Gamma_{xx}$ .

It has been observed than sometimes the search of this second maximum is not enough to ensure a correct frequency detection. Most of the times when it occurs, the autocorrelation coefficient of twice the true period is slightly higher. To tackle that issue, a search of the third highest local maximum is done. If the corresponding lag is smaller than the one of the second maximum and the autocorrelation value is superior to at least 95% of the value the second maximum, then it is considered as the true periodicity.

Fig. 4 is the autocorrelation of the wavelet transform with a Gaussian wavelet of four vanishing moments at the scale 64/128 of the signal from Fig. 1. A repetitive pattern can be seen. The highest local maximum is found at  $\tau = 77$  ns and the deduced working frequency is 13 MHz.

**4. Application and results**

The method is applied on a Actel A3P1500 FPGA. The design is composed of three inverter chains working at frequencies of 10, 13 and 27 MHz. The logic cells used by each chain are dispatched so that chains are mixed up in the acquisition area. The system used is Hamamatsu TriPHEMOS equipped with the 50x objective and the PMTs sensor. The total acquisition lasted 600 s. The database has 511886 photons before any processing.

After segmentation, forty two areas have been identified. The correct number of regions is forty five which means that some of them have merged during the process. It must also be noted that one fake detection appeared. Nevertheless, after image processing, there remain 162585 photons. Two third of the database has been identified as noise thanks to spatial filtering.

For each identified spot signal, its wavelet transform and the autocorrelation are computed. The result of the frequency mapping is given in Fig. 5. Each colour matches with a frequency. The found frequencies are the following: 7 MHz, 10 MHz, 13 MHz, 26 MHz and 27 MHz. There is only one area spotted at 26 MHz. It is marked in yellow. This spot is a wrong detection performed by the image processing. There was not emitting structure located here. The 7 MHz area is, obviously, a misclassification as no area was

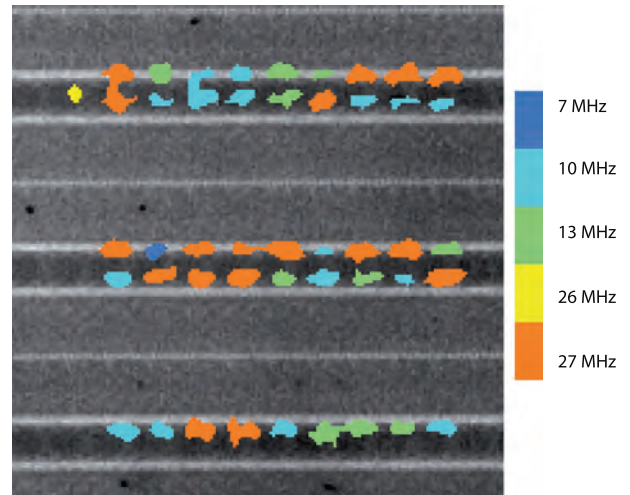


Fig. 5. Frequency mapping with autocorrelation of wavelet transform on three inverter chains implemented in FPGA.

stimulated at such frequency. This time, it is due to the local maximum detection process.

Fig. 6 gives some details about the frequency found for each area. When there is matching between theory and experiment, the bar is coloured in green. If there is a difference, the theoretical frequency appears in blue and the experimental one in red. Only one out of the forty-one area frequencies failed to be correctly detected. The success rate is around 97%.

**5. Discussion: wavelet scale choice**

In the example given in Section 4, the chosen scale for computing the coefficients was the 64th. It has been stated in Section 3.5 that the aim of the wavelet transform is to minimize periodic neighbors contribution, so as noise. The higher is the scale, the more the CWT acts like a low pass filter. If the scale is too high, then the representation is too coarse and there is a chance of losing the information, that is to the say, the periodicity of the emission spike. On the other hand, a fine scale is more likely to reconstitute high frequencies or details of the signal. It means that noise (dark count,

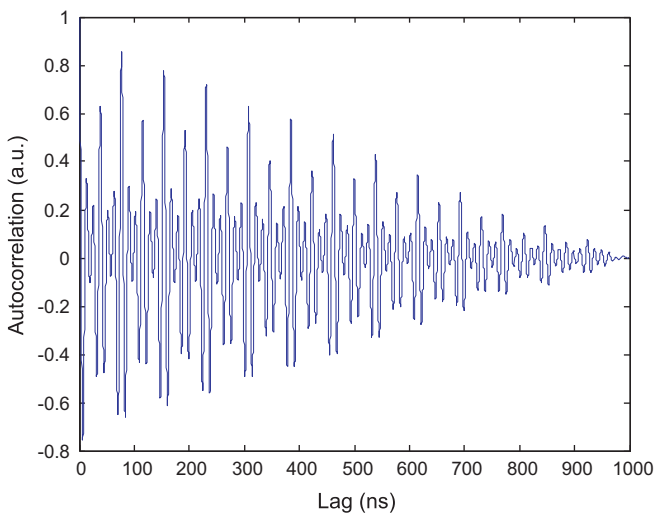


Fig. 4. Autocorrelation function of the wavelet transform at scale 64 of the signal from Fig. 1.

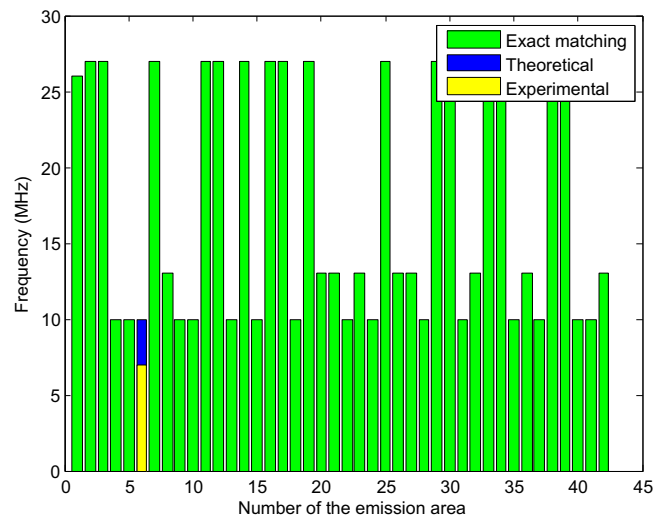


Fig. 6. Theoretical frequency (blue) and experimental frequency (red) for each area. A green bar indicates an exact matching. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)



shot noise or neighbor pollution) can dominate the representation at such scales. The dilemma is to find a compromise that enables a maximum detection rate.

A study on the influence of the wavelet scale for the autocorrelation over the correct frequency detection has been carried out. Three databases have been used. The three designs are inverters chains implemented in an Actel A3P1500 FPGA. Each time, three chains are programmed. The input frequencies change from design to another. They range from 10 MHz to 40 MHz. The score of detection is defined as the ratio of the number of areas correctly identified over the total number of investigated for each one results are available in Fig. 7. Each curve matches with the result on one design. The legend is given inside the figure. The average detection curve, based on the three observations, is drawn in black. From a global point of view, there exists an interval on which the detection is quite stable with a high value compared to the rest of the function. For design01, it starts at scale 57 and ends at scale 67. For design02, the beginning is at the 9th scale and it ends on the 57th. For design03, it starts at scale 37 and ends on the 72nd. The average curve shows that there is an overall detection maximization between scale 55 and 73. This result gives credit to the idea of choosing an intermediate scale to maximize the detection score.

Currently the choice of the scale has been driven by the interpretation of the scalogram. It is a complete representation of the coefficients at the different scales. This tool helps to interpret the result of the CWT. An example is available in Fig. 8. This one is the scalogram of the signal from Fig. 1. The low scales (high frequencies) are located at the bottom of the image and the coarse representations of the signal are at the top. The x-axis matches with time. At low scales like number 2 or 3, no periodic shape can be seen. Starting from the 8th scale, periodic maxima are reached. It is the beginning of periodic cones that can be seen at higher scales.

A better visualization of periodic shape in the scalogram can be achieved by plotting their outlines like in Fig. 8 (b). Not all of the scales have the same regularities. For instance, there are more shapes around the 8th scale than around the 120th. This is an illustration of the trade-off between fine and coarse scales already discussed. The choice of the scale for autocorrelation can be done by choosing one that mostly captures the general trend of the signal, that is to say periodic objects visible on most of the scales. In

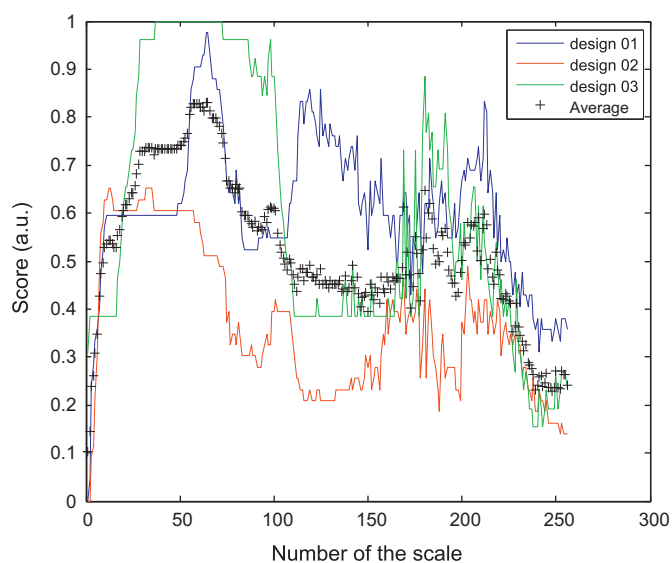
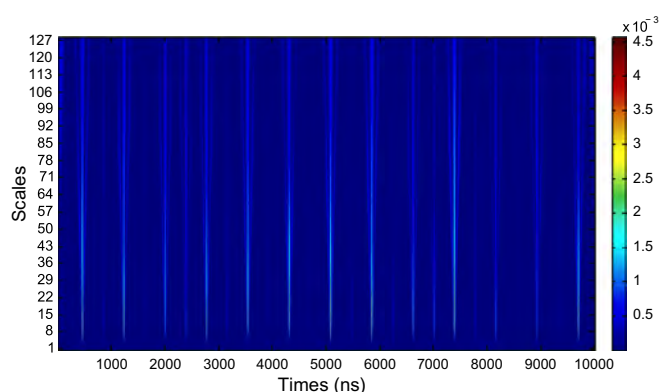
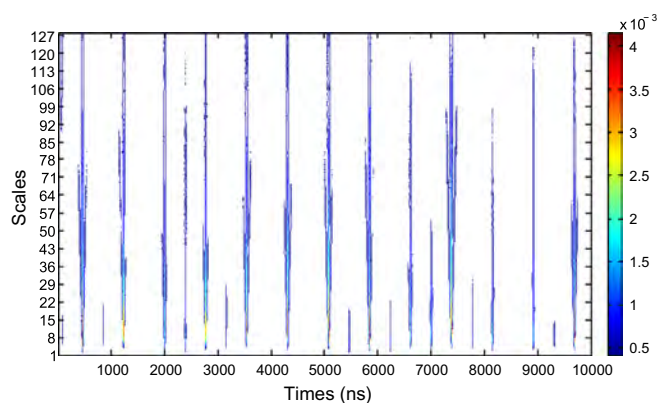


Fig. 7. Detection score compared to the wavelet scale used for autocorrelation function.



(a)



(b)

Fig. 8. Example of scalogram (a) and its contours plot (b).

this case, the 64th is good candidate to compute the autocorrelation. By analysing some of the scalograms of the database, it is possible to choose one particular scale for the complete process that fits to the context.

## 6. Conclusion

A new methodology to performed frequency mapping in TRI has been introduced. The aim is to draw mapping of areas where several working frequencies can be met, thanks to a single acquisition and an automatic processing. It is based on wavelet transform and autocorrelation function. The only prerequisite is that all of the working spots are synchronous with the system trigger. The first results on a FPGA design show that the method can be relevant in the study of complex ROI.

In terms of application, a frequency mapping can be useful to identify abnormal activity in areas where emission spots exist. The ones with suspicious frequencies suggest where to start deeper investigations, even when there are many spots. The method also gives some perspectives on databases comparison. For instance, in the FPGA design introduced in this paper, there were more than forty emission areas. The comparison with the theoretical mapping helps to point at areas to investigate.

The choice of the scale to perform the autocorrelation function remains under investigation in order to automatize the process. Until now, only designs based on inverter chains implemented on FPGAs have been studied. The activation frequencies were from the same range, few tenths of MHz, so other frequencies, much higher or much lower, should be used in order to state on application limits of the method. Furthermore, other tests on other devices from



different technologies should be carried out to conclude on its robustness.

### Acknowledgement

Authors thank Hamamatsu Photonics for their support (TRI Phemos).

### References

- [1] Kash J, Tsang J. Dynamic internal testing of CMOS circuits using hot luminescence. *Electr Dev Lett, IEEE* 1997;18(7):330–2.
- [2] Kasapi S, Lo W, Liao J, Cory B, Marks H. Advanced scan chain failure analysis using laser modulation mapping and continuous wave probing. In: Proceedings of the 37th international symposium for testing and failure analysis (ISTFA). ASM International; 2011. p. 12–17.
- [3] Chef S, Jacquir S, Sanchez K, Perdu P, Binczak S. Filtering and emission area identification in the time resolved imaging database. In: Proceedings of the 38th symposium for testing and failure analysis (ISTFA). ASM International; 2012. p. 264–72.
- [4] Bude J, Sano N, Yoshii A. Hot-Carrier Lumin Si *Phys Rev B* 1992;45(11):5848.
- [5] Kash J, Tsang J. Hot luminescence from CMOS circuits: a picosecond probe of internal timing. *Phys Status Solidi B* 1997;204(1):507–16.
- [6] Taur Y, Ning TH. *Fundamentals of Modern VLSI Devices*. Cambridge University Press; 2009.
- [7] Blanter YM, Biittiker M. Shot noise in mesoscopic conductors. *Phys Rep* 2000;336(1):1–166.
- [8] Haralick RM, Shapiro LG. Image segmentation techniques. *Comput Vision, Graphics, Image Process* 1985;29(1):100–32.
- [9] Tsai W-H. Moment-preserving thresholding: a new approach. *Comput Vision, Graph, Image Process* 1985;29(3):377–93.
- [10] Marr D, Hildreth E. Theory of edge detection. *Proc Royal Soc London Ser B. Biol Sci* 1980;207(1167):187–217.
- [11] Soille P. *Morphological Image Analysis: Principles and Applications*. Springer-Verlag; 1999.
- [12] Haralick RM, Shapiro LG. *Computer and Robot Vision*, vol. I. Addison-Wesley; 1992.
- [13] Sauvola J, Pietikainen M. Adaptive document image binarization. *Pattern Recogn* 2000;33(2):225–36.
- [14] Mallat S. *A Wavelet Tour of Signal Processing*. Academic press; 1999.
- [15] Pizurica A, Philips W, Lemahieu I, Acheroy M. A versatile wavelet domain noise filtration technique for medical imaging. *Medical Image, IEEE Trans* 2003;22(3):323–31.
- [16] Li C, Zheng C, Tai C. Detection of ECG characteristic points using wavelet transforms. *Biomed Eng, IEEE Trans* 1995;42(1):21–8.
- [17] Donoho DL, Johnstone JM. Ideal spatial adaptation by wavelet shrinkage. *Biometrika* 1994;81(3):425–55.
- [18] Rabiner L, Cheng M, Rosenberg A, McGonegal C. A comparative performance study of several pitch detection algorithms. *Acoust, Speech Signal Process, IEEE Trans* 1976;24(5):399–418.

# New statistical post processing approach for precise fault and defect localization in TRI database acquired on complex VLSI

S. Chef<sup>1,2</sup>, P. Perdu<sup>1</sup>, G. Bascoul<sup>1</sup>, S. Jacquir<sup>2</sup>, K. Sanchez<sup>1</sup> and S. Binczak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CNES, DCT/AQ/LE, Bpi 1414, 18 av Edouard Belin, 31400 Toulouse, France

<sup>2</sup>Le2i UMR CNRS 6306, University of Burgundy, 9 Avenue Alain Savary, 21000 Dijon, France

Phone: +33(0)380399035. Email: samuel.chef@u-bourgogne.fr

**Abstract-** Timing issue, missing or extra state transitions or unusual consumption can be detected and localized by Time Resolved Imaging (TRI) database analysis. Although, long test pattern can challenge this process. The number of photons to process rapidly increases and the acquisition time to have a good signal over noise ratio (SNR) can be prohibitive. As a result, the tracking of the defect emission signature inside a huge database can be quite complicated. In this paper, a method based on data mining techniques is suggested to help the TRI end user to have a good idea about where to start a deeper analysis of the integrated circuit, even with such complex databases.

## I. INTRODUCTION

Since its introduction in a context of failure analysis by Kash et al. at the end of the nineties in [1], dynamic light emission of switching transistors has been widely used for the localization and the characterization of defect [2]. According to Bude et al. in [3], hot carriers are responsible for the photon emission process in silicon. When a CMOS gate is commutating, there is a brief rise of current leading to a larger hot carriers density which means that there is a higher emission probability. Thanks to a single photon sensor like Photomultipliers (PMTs) or Avalanche Photo-Diode (APD), each photon emitted by transistors is characterized in space (x,y) and time (t) at picoseconds scale. Eventually, the set of the spotted photon is reported in a 3D database. This database enables the analyst to extract timing information, track logical fault [4] or monitor signal propagation through CMOS gates [5].

Usually, the analysis of these databases is a two steps process. First, the separation between signal photon and noise must be performed. Then, the analysis is performed. This step is usually not automated, so for the study of complex areas, with a lot of emission spots, it can be quite time consuming.

Few filtering methods for TRI have been suggested over literature. Reference [6] reports a method dedicated to temporal filtering. It assumes that the area or emission spot to study has already been defined by the user. Spatial filtering suggested in [7] requires the IC's design. Sometimes, this information is not available. This technique is irrelevant in such cases. Another 2D spatial filtering based on image processing has been described in [8]. In addition, by the end of the process, emission areas are labeled. It makes computer assisted spatial comparison between databases possible. Although, the time information remains unexploited, only a global study of the database is performed

and local changes in the 3D space (x,y,t) are not considered. There might be a precision loss. The only 3D filtering technique reported in this context is Spatial and Temporal Photon Correlation (STPC) [9]. A three dimensions neighborhood (or voxel) is defined. Each photon is weighted according to the number of neighbors found inside a voxel centered on the processed photon. A low weight means that the photon does not have a lot of neighbors. Switching events usually match with an increase of the local density, so photons linked to this event have many neighbors. Photons with low weight are noise. To perform filtering, a threshold is selected by the user and the photons which weight is under that threshold are removed from the database.

A benefit of the method is its precision as it takes advantage of all the dimensions available. In addition, for a well-chosen set of parameters, it is even possible to highlight a defect emission signature. Nevertheless, the voxel dimensions and the threshold can be hard to determine. It is possible to completely remove the defect signature if they are not well defined. It means that TRI becomes irrelevant to localize the defect. This difficulty is even stronger when the process is applied to a database resulting from a long test pattern with a dozen of thousand of vectors and where signal photon density can be quite low.

Therefore, a new method to process the TRI data is reported in this paper. It is based on a clustering algorithm, the Density Based Clustering for Application with Noise (DBSCAN) algorithm. It has two goals. First, it performs filtering. Second, it labels groups of photons, making a computer assisted databases comparison possible. The aim is to be able to automatically or semi-automatically determine if the suspicious emission is periodic or not, where it occurs, etc. In other words, the purpose is to have an accurate description of each unusual light emission in order to improve the diagnosis precision.

The remaining of this article is organized as follows. Section II gets into details about the clustering method. Section III shows some results of application. Section IV is a discussion in which some specific features of the process are analyzed. The statistical approach to track the defect is also discussed here. A conclusion finishes the paper.

## II. CLUSTERING AND STATISTICS IN TIME RESOLVED IMAGING

### A. Density-based clustering

As mentioned, the objects of study in TRI are 3D databases in which points picture photons. When there is a transition in the electrical pattern, there is a rise of the local photon density compared to the complete database. If it is possible to find, bound and label this increase, then the local activity can be monitored through time. A computer assisted comparison between data acquired on a good and a bad device can even be considered.

Data mining aims to find uniform structures according some criterions in huge databases. Clustering designates the operation of unsupervised classification where points, or patterns, are gathered according to these criterions, e.g. distance smaller than a threshold or probability distribution fitting. A review of clustering algorithm is available in [10]. Among the wide variety of algorithm families, as density changes are tracked, the density based clustering algorithms seem relevant. In addition these families address the noise issue, which is a key point in TRI where thermal and shot noises corrupt data. Usually, that kind of algorithms gathers points located in a neighborhood where the local density is high enough.

DBSCAN is often introduced as the first algorithm of the family [11]. Two parameters are required, Eps and MinPts. The first one defines a neighborhood in which the number of neighbors is computed. If this number is under MinPts, then the processed point is considered as noise. If not, then the point starts a new cluster and its neighbors are added to this cluster and become the points to process. When there remains no neighbors in queue, the algorithm repeats itself on the first unprocessed datum and so on.

Fig. 1. is an illustration of the process. The object processed is the red points. It has three neighbors in its epsilon-neighborhood. If Minpts is equal to 2, then it is considered as signal and its neighbors becomes the point to process.

The original paper showed that this algorithm has some great benefits. It can work with large datasets and the computing could be quite fast with a proper implementation, that is to say, fitting to the data.

### B. Prior clustering

The search of neighbors requires to compute an Euclidian distance matrix. With databases such as the ones met in TRI with millions of photons, the computation of this matrix has a cost in time and memory that can be prohibitive.



Figure 1. Example of DBSCAN application

In addition, not all of the distances are useful. For instance, the distance between the first point of the database and the last one does not need to be computed as they might not arise from the same transition.

In order to speed up the process and not overflow the memory, a pre-clustering step is suggested. The idea is to slice the database over time. As the frequency of the pattern is known, it is possible to determine theoretical periodicity of emission events. Pre-clusters are 3D boxes which length along time dimension is defined by this period. The beginning of a pre-cluster is the end of the previous one and might be located between two emission events. The end of the first pre-cluster can be manually defined by the operator thanks to the observation of a 2D projection (x,t) of the complete database like in Fig. 2.

### C. Distance with standardized value

Another issue with TRI databases is the difference of scale between the dimensions. The spatial coordinates (x, y) are integers that range from 0 to 512. The time coordinate is an integer ranging from zero to some billions of picoseconds in some cases. The search of neighbors requires the computation of Euclidian distances. Due to the large values of time compared to space, the main contribution to the distance value comes from time and finally, space does not play a major part.

A common process in statistics to workaround that concern and have meaningful distance is to standardize variables. The formula is the following :

$$\underline{val} = \frac{val - \mu}{\sigma} \quad (1)$$

where *val* is the measure to standardize,  $\mu$  is the mean of the variable and  $\sigma$  is the standard deviation of the variable. The distance is then computed from these standardized values.

## III. CLUSTERING APPLICATION AND RESULTS

In this section, some results of clustering process are given. Two databases with different pattern length and photon density have been used. Currently, these analyses are performed manually.

### A. Short test pattern and high density database

This database has been acquired on a 90 nm microcontroller. The failure type is a delay error. Regarding the electrical pattern, the vector frequency is 10 MHz and the duration of the pattern is around 10  $\mu$ s. The whole area is active at the same time. Around 100 emission events are expected. The acquisition lasted 600 seconds and 855531 photons have been spotted.

Fig. 2 is a 3D view (x,y,t) of a small part of the raw database.. Emission events can be seen as they match with what can be called plane where the local density is quite high. Between these planes, photons We can see an area circled in red where the local density also seems higher than in the rest of the database. This suspicious emission might be the defect emission signature. The aim of clustering is to highlight it among noise.

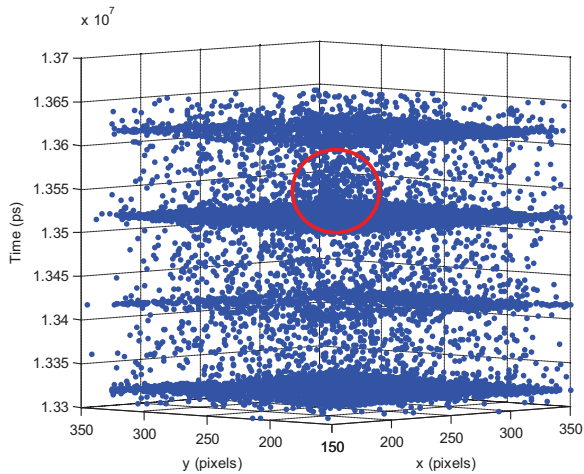


Figure 2. 3D view of a small part of the raw database.

Fig. 3 is the result of DBSCAN on the slice pictured in Fig. 2. A specific color has been assigned to each cluster. The axes are the same than in Fig. 2. The parameters are the following: Eps is equal to 0.096 and the minimum number of neighbors to consider a photon as signal is set to 4 photons in the neighborhood. It takes around 166 seconds to apply clustering to the complete database with a Matlab implementation of the algorithm on a computer equipped with a Core i7 3770K microprocessor and 16 Go of PC12800 memories.

It can be seen on Fig. 3 that clustering outlines the emission events due to the electrical pattern, i.e. the lines in this projection, but also highlight the denser area circled in green. Fig. 4 exhibits the DBSCAN results of the same slice as the one in Fig. 2 but the acquisition has been performed on a golden device. The cluster circled in red in Fig. 3 is not present in Fig. 4.

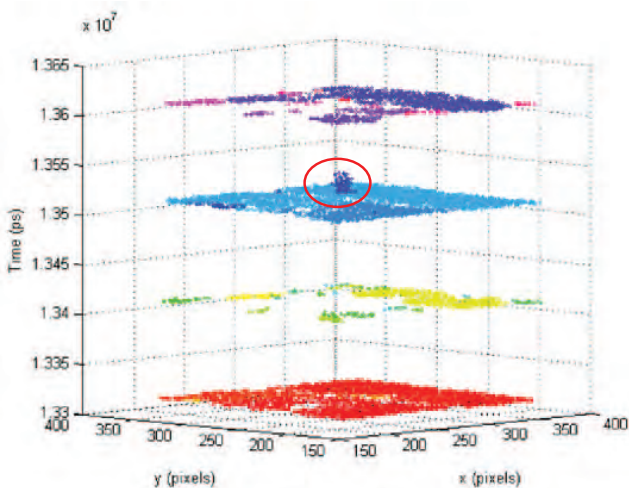


Figure 3. 3D view of DBSCAN application on data from Fig. 2.

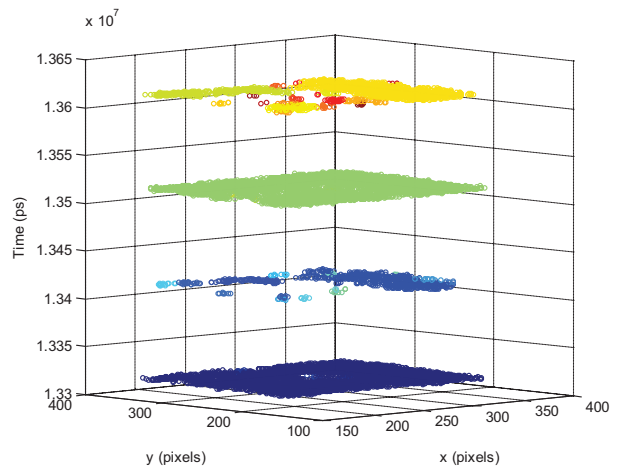


Figure 4. 3D view of the same time slice as in Fig. 2 and 3 but the database has been acquired on a healthy device.

It confirms that this cluster is potentially linked to the defect and that it could be its emission signature. Such clusters appear every eight emission events or four clock periods. The computation of its center of mass can give a candidate location for the analyst to perform a deeper analysis. In (x, y) projection, the interest of clustering approach is obvious as it indicates the spatial location of the suspicious emission spot (Figure 5). Further investigations should be carried out in this area.

#### B. Long test pattern and low density database

The IC is the same than in the previous study, that is to say a 90 nm microcontroller with a delay error fault type. The vector frequency is the same (10 MHz) but the pattern length is much larger, more than 15000 of vectors. The acquisition lasted 40 minutes and more 2467000 photons have been collected.

There are several issues with this set. Its main drawback is that despite the long acquisition time, the photon density is quite low. In the previous case, if we consider a voxel of 1 pixel x 1 pixel x 1 ps, there was an average of  $1 \cdot 10^{-6}$  photons per voxel. On the other hand, with this database, there are  $3.7 \cdot 10^{-8}$  photons per voxel. For computing these values, a volume defined by the active area of the sensor multiplied by the largest time value met in the database is considered. It makes techniques like STPC inefficient to isolate photons hypothetically linked to the defect.

Another disadvantage is that the pattern is long. The volume to cover is large and the number of photons to process is huge (more than two million), so it is a long term computing.

The Fig. 6. is a 3D display of the result after DBSCAN. Like previously, one color stands for one cluster. Regarding the clustering parameters, the normalized distance eps has a value of 0.41 and the minimum number of neighbors has been set to four photons in the neighborhood. The DBSCAN duration was around 277 seconds on same computer than in section III.A. On Fig. 6, it can be seen that photons are mainly distributed between two plans. They match with transitions in the electrical pattern. Compared to the short pattern, many clusters can be seen for one electrical transition. A possible explanation is the low density enables the algorithm to perform a differentiation



between the active areas.

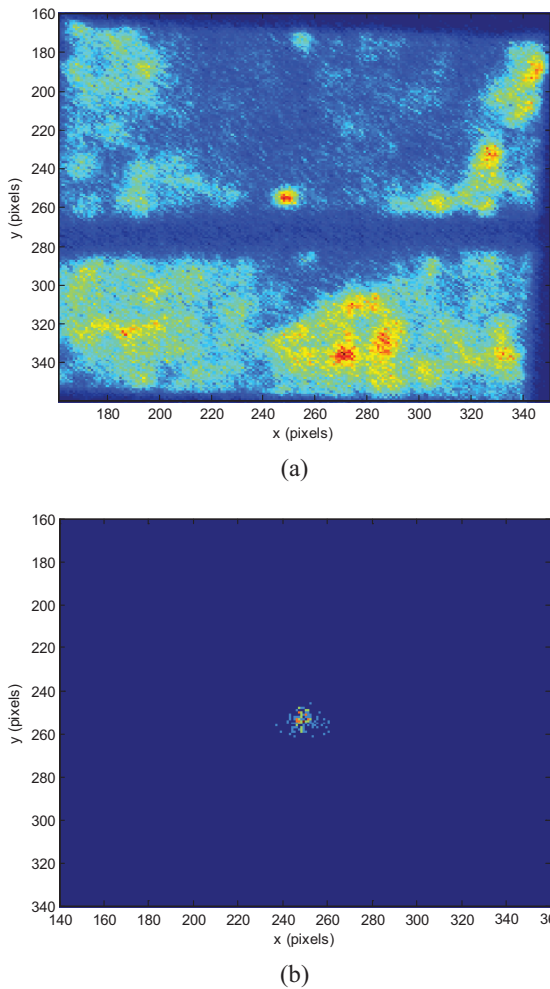


Figure 5. 2D projection (x,y) of the emission (a) and of the abnormal cluster alone (b) in the faulty device.

In some sense, the set of parameters used with the small database makes the emission areas spatially merge. On the other hand, on the long database, it is possible to wonder if the some photon linked to a weak emission area have disappeared. Currently, no answer to that question can be formulated.

The main interest of the result introduced in Fig. 6. is the cluster circled in red. There is no cluster or photon is this area if the process is applied to the good database with the same parameters. In addition, the fault investigated is the same as with the short database, i.e. a delay error. In both cases, an extra-cluster between photon plans has been found.

Here, nothing can be said about periodicity. This type of cluster appears from time to time in the complete database but there are not enough photons to visualize such clusters every eight emission events, like it was the case in the high density set.

To conclude, density clustering algorithms like DBSCAN have shown on this example their ability to isolate groups of

photons possibly related to the defect, even when photon density is low.

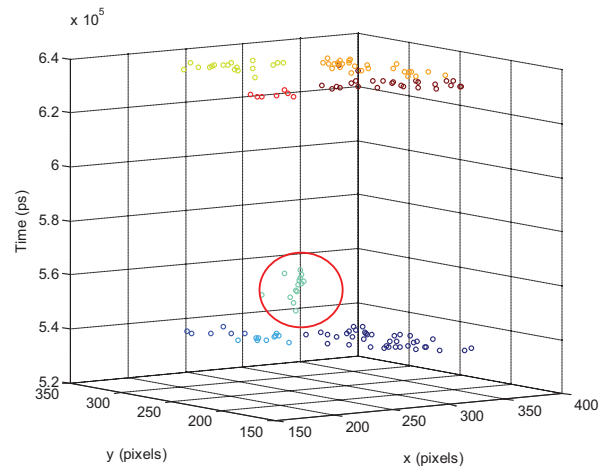


Figure 6. 3D view of a slice of the database acquired on the faulty device with long test pattern after clustering.

#### IV DISCUSSION

##### A. Clustering parameters choice

As pre-clustering methodology only requires the pattern frequency and an end for the first pre-cluster, the hard task for the operator is to define Eps and Minpts. Until now, there is no analytical way to compute them. Nevertheless, a heuristic approach has been recommended in [11].

The value is chosen thanks to a k-distance graph where k is the  $k^{\text{th}}$  nearest neighbor. To obtain this graph, the distance from each photon to its  $k^{\text{th}}$  neighbor is computed and they are sorted starting from the biggest. If this distance is large, then it means that the considered point is isolated so it might be noise. If not, then it is located in a dense area so it be might signal and it should be kept. The resulting curve is a quasi hyperbole. The Eps radius of the neighborhood is chosen as the first value after the part of the curve with a high curvature.

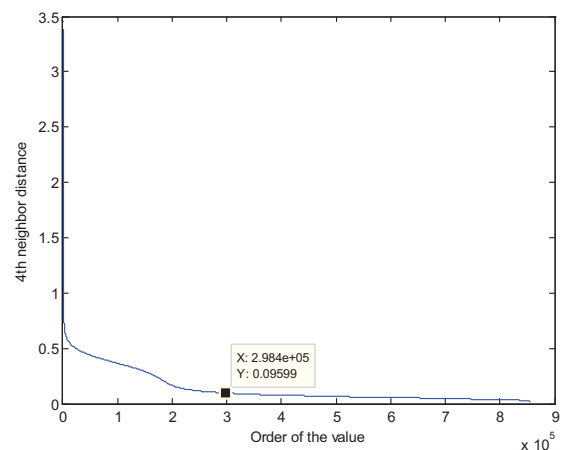


Figure 7. Sorted 4<sup>th</sup> distance graph of the database acquired with the short test pattern.



The k-distance graph is supposed to be meaningful when k is also the MinPts parameter. Ester et. al. stated in [11] that there is no big difference between the k distance graph when k is higher than four. Good results can be achieved with MinPts = 4 and by computing the 4<sup>th</sup> distance graph.

An example of sorted 4th distance graph is available in Fig. 7. It has been computed from the database introduced in section III. A. The quasi hyperbole can be seen. The threshold value is selected after the part of high curvature. In this case the value of Eps is 0.096. The result reported in Fig. 3 have been computed thanks to this method.

### B. Statistical analysis and characterization of clusters for databases comparison

So far in this paper, only manual approach and human vision have been used to isolate clusters potentially linked to the defect emission signature. The aim of the whole process is to automate the characterization and identification of odd clusters in order to be able to analyze complex VLSI operating with long pattern. So, once clustering has been performed, the next step is to characterize these clusters.

As they arise from a stochastic process (hot carriers photon emission) a possible mean of clusters' characterization is to compute some statistics. The photon emission can be considered as a stationary and ergodic process. Even if it is only at a wide sense, some low order statistics such as mean or variance for a specific cluster are not expected to significantly change from one acquisition to another. This property is interesting for databases comparison and abnormal emission signature tracking. In sets acquired on the same type of ICs but on different part numbers, clusters with equivalent low order statistics are expected. If it is not the case, then the divergence helps to find candidates for further investigations.

For instance, an isolated and localized unexpected emission should have a small spatial standard deviation. On the other hand, if the whole acquired area is emitting simultaneously then the spatial standard deviation is expected to be higher. By comparing spatial standard deviation of clusters, it is possible to expect an highlight of these suspicious clusters and by computing its center of mass, the analyst can have an idea of where to start a deeper analysis. Of course, this hypothesis must be confirmed by other FA techniques. Spatial standard deviation is only one example of statistics among many.

To demonstrate the possibilities brought by this perspective, the time standard deviation of clusters from the example of section III.A. is plotted in Fig. 8. Few clusters of high standard deviation can be seen. The values that range from 4000 ps to more than 9000 ps are way above the average standard deviation of the database, which is around 546 ps. As the delay error is linked to a longer commutation time, more photons are emitted than during a regular commutation so clusters that are more spread in time can be linked to that defect.

Fig. 9 is a 3D view of the clusters of high time standard deviation. Each color stands for one cluster. The threshold has been set to 2000 ps. It can be seen that clusters are all located within the same area and are not spread spatially. The difference between the successive time coordinate of clusters' center of

mass can give a precise characterization of this suspicious light emission periodicity. On this example, it occurs every 800 ns. Knowing that the emission event periodicity is 100 ns, the odd photon emission occurs every eight vectors. In the end, it can be said that the defect emission signature is characterized in time (periodicity) and space (spatial coordinates of the center of mass).

### C - Improvements and future work

Yet, there remain some points that need further investigations. For instance, in the example discussed in the previous sub-section, some clusters isolated thanks to statistics have been split in two where there should clearly be just one cluster. A deeper study is required to know if it results from prior clustering or if it is due to DBSCAN and its parameters. This observation raises the question of the over or under segmentation issue.

In examples discussed in section III, it can be seen that when all of the emission sites are active at the same time, the cluster has almost the shape of a plane. Emission sites cannot be individually spotted. It can be interpreted as a lack of precision. This statement is stronger in III.A. than in III.B because density is lower in B. The issue is that there might be some noise included in the cluster and resulting statistics could be biased.

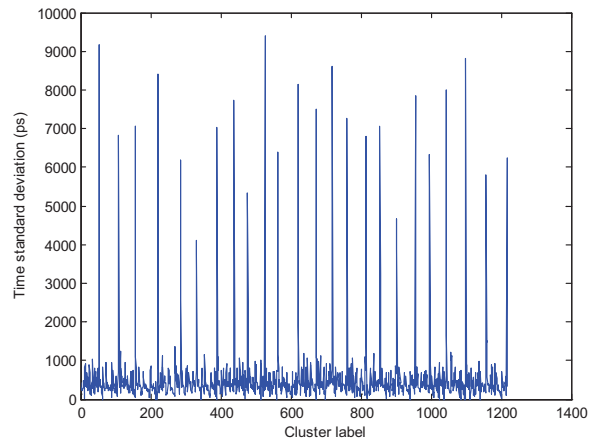


Figure 8. Time standard deviation of clusters from short test pattern database.

A hypothesis to explain this phenomenon is that the DBSCAN parameters are the same for the complete database when they perhaps should be adaptive. Noise distribution is assumed to be the same for the complete database. Two types of noise can be considered [12]. Thermal noise, which statistics can indeed be thought as constant if the physical parameters such as temperature remain the same during the complete acquisition.

On the other hand, with Poisson noise the signal over noise ratio is defined as follow:

$$SNR = \frac{N}{\sqrt{N}}, \quad (2)$$

where  $N$  is the number of photons. At first sight, this formula means that the more photons are collected, the better is the signal over noise ratio, but it also means that the more signal photons there are, the more "noise photons" there are.

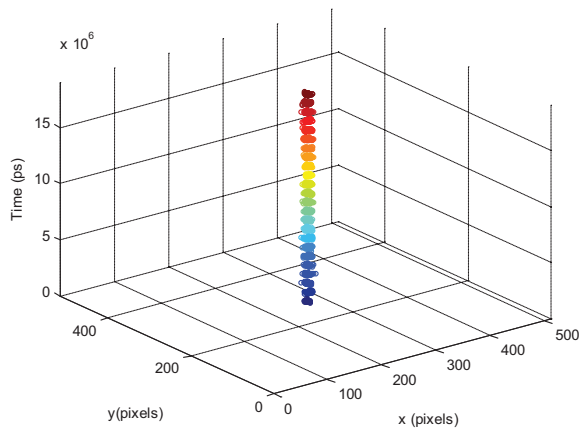


Figure 9. 3D scatter plot of photons belonging to clusters of high time standard deviation

As switching transistors brings signal photons, thermal noise is the same with or without switching and there should not be any photon spotted between switching. As a conclusion, there might be more noise photons in clusters matching with transition in the electrical pattern.

Here lies a paradox, the increase of noise photon also takes part in the local density rise, which enables the algorithm to find a cluster. So noise helps to find clusters at the depends of precision. Maybe a compromise between precision and detection ability should be found. Nonetheless, the study and application of other density based clustering algorithm can help to address that concern.

## V CONCLUSION

Working with groups of photons offers new perspectives in the analysis of database acquired with Time Resolved Imaging. In this paper, it has been shown that thanks to this way of proceeding, photons linked to abnormal light emission and potentially due to a defect can be isolated. It can help the failure analyst to define a smaller area of where to start the further analysis.

Currently, it is a two step process. In the first part, photons should be gathered. Density-based clustering algorithms have proven their efficiency to accomplish such task, even with long test pattern and databases having low photon density. Then, the study of some clusters' statistics helps to highlight unusual light emission.

Only comparison between clusters from the same database has been discussed in this article but study between clusters from different databases should be carried out in near future. These databases can result from acquisitions on golden devices or simulations. The application of other clustering algorithms might also be a key study to improve precision of the results and

finally enable the analyst to perform an even better diagnosis.

## ACKNOWLEDGMENT

Authors thank Hamamatsu team (TRI Phemos support) and Renesas team (databases) for their help.

## REFERENCES

- [1] J.A. Kash and J.C. Tsang, "Dynamic internal testing of CMOS circuits using hot luminescence," *Electron Device Letter*, IEEE, vol. 18, pp. 330-332, 1997.
- [2] P.Egger, M. Grütznér, C. Burmer, and F. Dudkiewicz "Application of Time Resolved Emission techniques within the failure analysis flow," *Microelectronics Reliability*, vol. 51, no 9, pp. 1545-1549, 2007.
- [3] J. Bude, N. Sano, and A. Yoshii, "Hot Carrier Luminescence in Si," *Physical Review B*, vol. 45, pp. 5848-5856, 1992.
- [4] G. Bascou, P. Perdu, A. Benigni, S. Dudit, G. Celi, and D. Lewis, "Time Resolved Imaging : From logic states to events, a new and efficient pattern matching method for VLSI analysis," *Microelectronics Reliability*, vol. 51, pp. 1640-1645, 2011.
- [5] G. Bascou, P. Perdu, and D. Lewis, "Signal Propagation analysis by digital lock-in Time Resolved Imaging," *Proceedings of the 19th IEEE International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA)*, pp. 1-5, 2012.
- [6] R. Desplats, G. Faggion, M. Remmach, F. Beaudoin, and P. Perdu, "TRE signal processing by Positive Photon Discrimination," *Proceedings of the 11th IEEE International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA)*, pp. 263-266, 2004.
- [7] R. Desplats, A. Eral, F. Beaudoin, P. Perdu, A. Chion, K. Shah and T. Lundquist "IC Diagnostic with Time Resolved Photon Emission and CAD Auto-Channeling," *Proceedings of the 29th International Symposium for Testing and Failure Analysis (ISTFA)*, pp. 45-54, 2003.
- [8] S. Chef, S. Jacquir, K. Sanchez, P. Perdu and S. Binczak "Filtering and emission area identification in Time Resolved Imaging data," *Proceedings of the 38th International Symposium for Testing and Failure Analysis (ISTFA)*, pp. 264-272, 2012.
- [9] R. Desplats, A. Eral, F. Beaudoin, P. Perdu, A. Weger, M. McManus, P. Song, and F. Stellari, "Faster IC Analysis with PICA Spatial Temporal Photon Correlation and CAD Autochanneling," *Microelectronics Reliability*, vol. 43, pp. 1663-1668, 2003.
- [10] R. Xu, and D. Wunsch II, "Survey of clustering algorithms," *IEEE Transactions on neural networks*, vol. 16, pp. 645-678, 2005.
- [11] M. Ester, H.P. Kriegel, J. Sander, and X. Xu, "A density-based algorithm for discovering clusters in large spatial databases with noise," *Proceedings of the 2nd International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, pp. 226-231, 1996.
- [12] Y.M. Blanter and M. Büttiker, "Shot noise in mesoscopic conductors," *Physics Reports*, vol. 336, no 1, pp. 1-166, 2000.

# Cluster matching in Time Resolved Imaging for VLSI analysis

S. Chef<sup>1,2</sup>, S. Jacquir<sup>2</sup>, P. Perdu<sup>1</sup>, K. Sanchez<sup>1</sup> and S. Binczak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CNES, DCT/AQ/LE, Bpi 1414, 18 Avenue Edouard Belin, 31401 Toulouse, France

<sup>2</sup>Le2i UMR CNRS 6306, University of Burgundy, 9 Avenue Alain Savary, 21000 Dijon, France

Phone: +33380399035 Email: samuel.chef@u-bourgogne.fr

**Abstract-** If scaling has the benefit of enabling manufacturers to design tomorrow's integrated circuits, from the failure analyst point of view it also has the drawback of making devices more complex. The test sequence for modern VLSI can be quite long, with thousands of vector. Dynamic photon emission databases can contain millions of photons representing thousands of state changes in the region of interest. Finding a candidate location where to perform physical analysis is quite challenging, especially if the fault occurs on a single vector. In this paper, we suggest a new methodology to find single vector fault in dynamic photon emission database. The process is applied at the post-acquisition level and is based on clustering algorithm and nearest neighbor research.

## I. INTRODUCTION

As reported in [1], the acquisition of photons emitted by switching transistors in integrated circuits enables the failure analysts to monitor in time and space the activity at circuit's nodes. The use of time correlated single photon counting sensor such as micro-channels plates (MCPs) or single photon avalanche diodes (SPADs) makes the characterization of each acquired photons at the picoseconds scale possible. Over the years this technique, also known as Time Resolved Imaging (TRI), has become a key tool in failure analysis laboratories for the defect localization in faulty devices.

In order to retrieve electrical parameters from these 3D optical data, several post-acquisition processes have been reported over literature. Usually, the first step is to separate noise from signal photons. Techniques like spatio-temporal photon correlation (STPC) [1], Positive Photon Discrimination (PPD) [2] or iterative binarizations [3] can be used to highlight signal photons, or at least signal spots at a coarser level, among background noise. Once it has been done, signal propagation through the area [4] or emission frequency of the spots [5] can be deduced from the filtered database. These are just two examples of electrical parameters among many others. It must be noticed that most of these processes require a good signal over noise ratio to give optimal results.

In 2013, a new approach based on unsupervised classification has been proposed [6]. Its aim is not to extract electrical parameters but to directly find in 3 dimensions the groups of photons - or clusters - that can be linked to a suspicious node. Once these clusters have been found, the potential defect can be characterized in time (when or how often emission from this node occurs) and in space (giving a candidate location to start deeper analysis). The time characterization can be as important as the space information because both can be correlated with the

design and the electrical test pattern to have a better understanding of what is happening.

Nevertheless, in [6], the suspicious clusters were found by analysis of their statistical properties. In the case where the defect leads to an extra or missing emission, this kind of study should be irrelevant as no abnormal statistic should stand out. Another way of highlighting these clusters among these huge databases should be found. In this paper a method to find this kind of photon emission event is reported. As a follow-up to the work started in [6], the process relies on clustering and the comparison of clusters.

The next section of the paper explains in details the clusters matching procedure. In the following section, the method is applied on real databases acquired on a 8 bit microcontroller. A conclusion finishes this paper.

## II. METHOD DESCRIPTION

Photons are randomly generated in saturated MOSFET during switching. Because of the stochastic nature of the process, it would be nonsense to directly compare a single photon from a database A to another one from the database B, The probability to spot a photon at the exact same time and position during both acquisitions is really low. On the other hand, if single test vector and node are considered, for a sufficient number of repetition of the electrical pattern, a group of photons occupying a certain volume in the (x,y,t) space will be acquired. Because of the implied physical phenomena, the photon emission in dynamically stimulated MOSFET is a stationary process. If the operation is repeated for a second acquisition, then another group of photons will be acquired at almost the same location and time and occupying a similar volume. It means that these two groups might be comparable because they came from the same node and test vector.

There are various metrics to characterize a group of points. One of the first that comes to mind is the centroid coordinates. Even if photon emission is random, it can be expected that for one local emission event, the coordinates of the centroid do not change much between the two samples. Ensuring that in both databases, a centroid is found at equivalent position is a way to grant that a node is properly working on this test vector. On the contrary, if it is not the case, then it should send a warning: something is happening for one sample but not for the other. Of course, if it is a systematic thing, that is to say for every test vector, no emission happens in one the sample, then there is no need to start such process as a simple spatial projection should

enable the analyst to find this node. But, if the fault occurs only from time to time, or worst on the single test vector level, then it is worth it. The association of one cluster from database A to another from the database B is the cluster matching procedure.

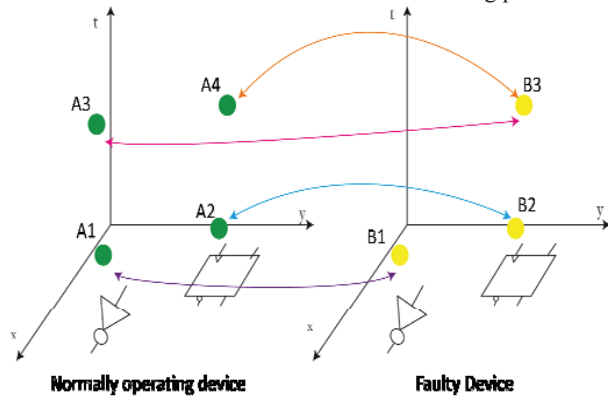


Fig. 1. Cluster matching schematic.

To have a better understanding of cluster matching, a schematic is available in Fig. 1. Two hypothetical samples of the same integrated circuit are considered, A and B. The first one plays the part of the normally operating device whereas B is the faulty integrated circuit. At this step, clustering has already been performed and clusters are pictured by their centroid. Each one is labeled. The label A1 indicates the first cluster from the database A, A2 the second one and so on. The NND computation gives the association marked by the arrows of different colors. It must be specified that in order to make sense, the centroids must be expressed in the same referential system. The cluster A3 is associated to B3, so as A4. If everything was fine, the association relation should grant unity, which is not the case here. A4 occurs at the same location as B3, so it is its true match. A3 is related to the inverter gate whereas B3 is on the flip-flop gate.

A simple way to isolate an extra or missing event is to compute the distance between a cluster centroid in A to all of the centroids in B. The minimum distance indicates its match. If everything is normal, the match distance should be quite small. If there is an extra or a missing cluster, then the nearest neighbor distance (abbreviated hereafter NND) should be bigger than the average one. As a conclusion, this metric is a mean to isolate the extra or missing emission events or clusters. To find outliers, a plot of all of the nearest neighbor distances like a histogram or a box plot helps to have a synthetic view of the results and immediately visualize it.

1. The main steps of the process are the following:
2. Clustering.
3. Centroid computation.
4. Nearest neighbor research (matching).
5. NND analysis.
6. NND threshold setting.
7. Visualization of photons belonging to clusters of NND above threshold.

The first step is to get the photons cluster from the databases acquired on the two devices. In [6], it has been shown that DBSCAN algorithm (Density-Based Clustering for Application with Noise) [7] fits to this application. Indeed, it has been

designed to deal with noise and does not require the number of output class (number of clusters) as a parameter, compared to other clustering algorithms. Predicting this number is quite difficult with TRI databases. After clustering, each cluster centroid position is computed. For each one in the database A, its nearest neighbor in the database B is sought. As the space used for photon is a 3D Euclidian space, the Euclidian distance (or L2-norm) is enough to perform the nearest neighbor search. The final step of the procedure is the computation of the NND histogram. Outliers are found by choosing the centroids which NND are bigger the rest of the distances.

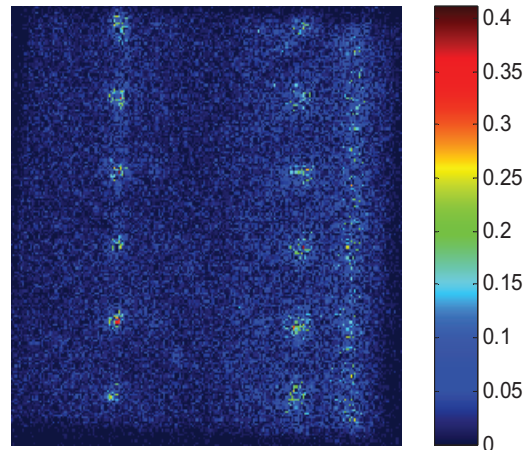


Fig. 2. Static difference of the two emission images

### III. APPLICATION TO RAM ANALYSIS

The cluster matching process is applied to analyze databases acquired on RAM embedded in a 8-bit microcontroller. The test sequence consists in reading different data stored in memory at the same address. The sequences last 22  $\mu$ s and 24  $\mu$ s. The static difference between the two emission image (usual database comparison process) is reported in Fig. 2. The color bar indicates the difference in arbitrary unit (a.u.). The difference does not have highlighted one spot in particular, meaning that when an emission event happens in only one of the database, it is not always at the same place. It also does not occur on every test vector.

For this analysis a variation of DBSCAN is used, STDBSCAN [8]. The benefit of this algorithm over classic DBSCAN is an easier parameters choice for TRI data. The  $d_{xy}$  and  $d_t$  parameters can be set according to hardware. For instance, if the sensor has a precision in time of 100 ps, then there is no use to choose a smaller value for the first shot. If the photon density is really high and clusters seem to have merged, it can be useful to try with more selective values. The parameters has been set to  $d_{xy} = 2$  pixels and  $d_t = 100$  ps. On the first attempt, the minimum number of points in the neighborhood to consider a photon as signal, i.e.  $r$ , has been defined to 5 photons. As a counterpart, STDBSCAN favors the splitting of clusters, which can lead to an over segmentation.

This is not a major concern for this application. If a group of photons is split in two, as long as there is enough photons to ensure that it is signal, the NND for both subgroups should quite



high if there no matching event in the other set. Eventually, the photons for both subgroups will be displayed and it might be possible to merge them after the process.

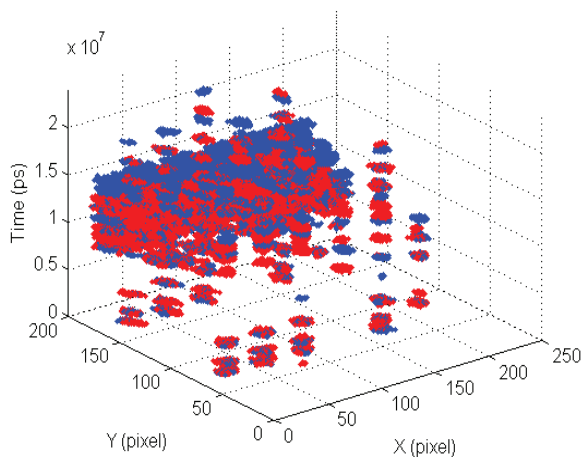


Fig. 3. Photons remaining after clustering for both databases. Set A in red and set B in blue

After STDBSCAN, 638 clusters have been discovered in database A against 705 clusters in database B. As the sets have been acquired on the same device with the same bias conditions, there are good chances that the difference in the number of clusters can be due to emission events. Although, several cases should be considered. First, it remains possible that some clusters have been split when they should be gathered. It can be the case when the local density is low and in one dataset, only a single photon makes the link. In the second database, because there is no photon at this location, or because it is a little further from the clusters, the association cannot be made. Second, it is not because B has more clusters than A that it means more emission events happens in B and only the NND from B to A should be studied. It is also possible that something happening in A does not exist in B. Both NND histogram shall be analyzed.

The scatter plot of photons remaining after clustering is reported in Fig. 3. The groups of photons validate the second hypothesis. For both sets, there are things happening only in one of them. There is a high photon density in the area defined over the interval [150; 200] in Y, between 5 and 10  $\mu$ s. It is a bit concerning because there is a higher probability of merging, as stated above, leading to inaccurate results. For other locations, clusters are well defined, meaning that the cluster matching strategy is more likely to succeed with this kind of configurations.

The box plots of the NND from B to A and from A to B are reported in Fig. 5. This kind of plot helps to have a synthetic view of data repartition by showing where are located the first order statistic. The boundaries of the blue box indicate the first quartile and the third quartile. The red line is the median value. The black lines at the end of whiskers are set according to the lowest and highest datum inside 1,5 times the inter quartile range (respectively the lower and higher limit). Points outside of these values are considered as outliers.

The two box plots exhibits a difference of repartition for the

two NND sets. The distribution of the NND from A to B is more located than from B to A. The distribution “A to B” seems to be closer to a normal distribution than the “B to A”, which in turns is more likely to follow a khi-square law. This is just some observations and only statistical tests can confirm and reject them.

In B, there are 167 clusters which NND is larger than the higher whisker end, located at 5930 a.u. For the second box plot, the top whisker value is 538 a.u. and there 132 outliers. These two values are chosen as thresholds for photons isolation. In Fig. 5 and 6, photons belonging to clusters of NND greater than thresholds are isolated for both databases. In overall, results seem to be correlated with what can be observed on Fig. 3, even though some photons are clearly missing in Fig. 5 compared to Fig. 3 because the threshold was set too high.

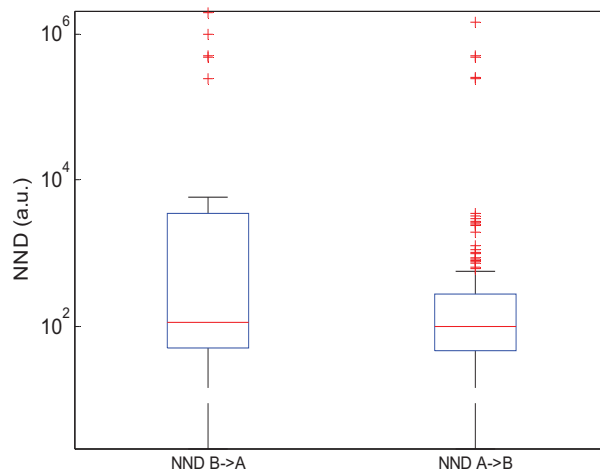


Fig. 4. Box plot of the NND repartition

#### IV. DISCUSSION : APPLICATION BOUNDARIES

There are several critical steps in this application. First, the success of the cluster matching procedure is determined by the success of clustering. If the parameters are not well defined, for instance if the threshold to identify a photon as a core object is set too high, an emission event can be completely missed. This issue is similar to one of the concern met with STPC. Although, the real issue here is the signal over noise ratio problem. A node that emits only few photons during the whole acquisition time will be difficult to be identified as signal, because the photon distribution in its neighborhood will be closed to the noise neighborhood distribution. Currently, the only way to ensure that these groups of photons can be identified by clustering is to play with the acquisition parameters. To be more specific, a longer duration can increase the number of collected photons and remains the best choice.

It is known that photon emission is dependant of bias voltage and operating frequency of the device. It can be tempting to increase these parameters in order to solve the above mentioned issue, but it would bring another one. Changing voltage has an impact on MOSFET switching timing. If the timing are not the same, then the hypothesis on which the cluster matching procedure is built, something normal should happen at the same



place and time in both devices, is no longer true. Only comparable things can be compared. In the case of a deterministic delay, some preprocessing strategies can be applied. As an example, the cross-correlation between the optical waveforms of the whole area for the two acquisition can help to find an average delay. If there is an asynchronous signal that commands the operations, the timing difference appears as a random phenomenon. The cross correlation can still indicate an average value but it is worthless to precisely correct each and every one of the switching timings. The cluster matching procedure has a really low probability of succeed.

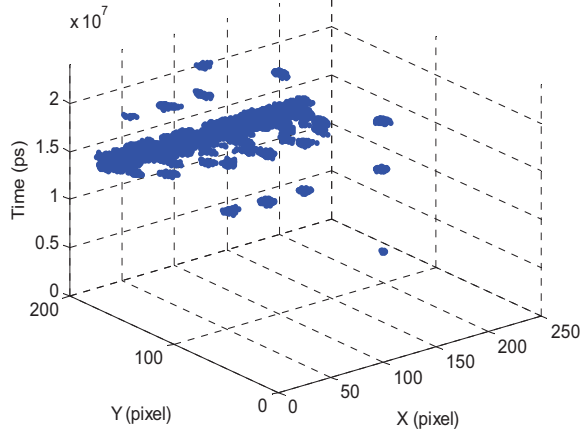


Fig. 5. Photons belonging to clusters of high NND in B

A spatial difference between the two acquisition scenes, for instance the positioning of the device is not same, is less problematic. Different strategies can be considered. Still, the active part of the sensor remains the same between acquisitions (for instance, 200x200 pixels) so if the positioning is not the same, even after correction, some part of the acquired area for one of the sample do not have a match in the second database. A part signal can be unusable for the cluster matching analysis and there is a loss of information.

The last critical point is the threshold definition. In the case of a large value, there are big chances that the isolated photons are true differences between databases. In the application reported in the previous section, the threshold was set according to the repartition of the NND, based on the first order statistics. Still, there were some isolated photons seen in Fig. 3 that have not been found in Fig. 5. The definition of outliers used here is more relevant in the case of a normal distribution, which is not exactly what have been observed in this case. It is a starting point for threshold setting but in near future, this part of the process should be investigated more precisely.

## V. CONCLUSION

Finding logic fault when it occurs at the single vector level can be quite challenging. In this paper, a method for the analysis of dynamic photon emission by cluster matching has been reported. It has been applied on RAM activity analysis, which can be seen as equivalent to logic fault analysis. Nevertheless, the process is still at its early stages of development and several

points remain to be improved in order to have a robust and reliable procedure.

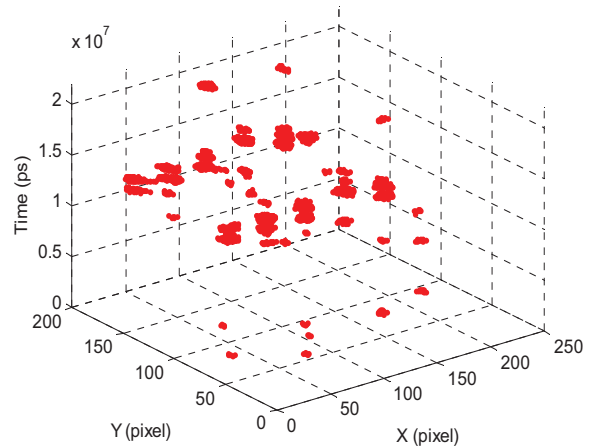


Fig. 6. Photons belonging to clusters of high NND in A

## ACKNOWLEDGMENT

Authors would like to thank Renesas Electronics (databases), Hamamatsu Hpks for their technical support (TriPhemos) and the Regional Council of Burgundy for its financial support.

## REFERENCES

- [1] J.C. Tsang, J.A. Kash, D.P. Vallett, "Picosecond imaging circuit analysis," *IBM Journal of Research and Development*, Vol. 44, No. 4, pp. 583-603, 2000.
- [2] R. Desplats *et al.*, "A new approach for faster IC analysis with PICA: STPC-3D," *Proceedings of the 10th IEEE International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA)*, pp. 45-53, 2000.
- [3] S. Chef, S. Jacquir, K. Sanchez, P. Perdu, S. Binczak "Filtering and emission area identification in the time resolved imaging data," *Proceedings of the 38th International Symposium for the Test and Failure Analysis of Integrated Circuits (ISTFA)*, pp. 264-272, 2012.
- [4] G. Bascoul, P. Perdu, D. Lewis, "Signal propagation analysis by digital lock-in Time Resolved Imaging," *Proceedings of the 19th IEEE International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA)*, pp. 1-5, 2012.
- [5] S. Chef, S. Jacquir, K. Sanchez, P. Perdu, S. Binczak, "Frequency mapping in dynamic light emission with wavelet transform," *Microelectronic reliability*, Vol. 53, No. 9, pp. 1387-1392, 2013.
- [6] S. Chef, P. Perdu, G. Bascoul, S. Jacquir, K. Sanchez, S. Binczak "News statistical post-processing approach for precise fault and defect localization in TRI database acquired on complex VLSI," *Proceedings of the 20th IEEE International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits*, pp. 136-141, 2013.
- [7] M. Ester, H.P. Kriegel, J. Sanders, X. Xu, "A density-based algorithm for discovering clusters in large spatial database with noise," *Proceedings of the 2nd International conference on Knowledge Discovery and Data Mining (SIGKDD)*, pp. 226-231, 1996.
- [8] D. Birant, A. Kurt, "ST-DBSCAN: An algorithm for clustering spatial-temporal data," *Data & Knowledge Engineering*, Vol. 60, No. 1, pp. 208-221, 2007.

# Spatial correction in dynamic photon emission by affine transformation matrix estimation

S. Chef<sup>1,2</sup>, S. Jacquir<sup>2</sup>, P. Perdu<sup>1</sup>, K. Sanchez<sup>1</sup> and S. Binczak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CNES, DCT/AQ/LE, Bpi 1414, 18 Avenue Edouard Belin, 31401 Toulouse, France

<sup>2</sup>Le2i UMR CNRS 6306, University of Burgundy, 9 Avenue Alain Savary, 21000 Dijon, France

Phone: +33380399035 Email: samuel.chef@u-bourgogne.fr

**Abstract-** Photon emission microscopy and Time Resolved Imaging have proved their efficiency for defect localization on VLSI. A common process to find defect candidate locations is to draw a comparison between acquisitions on a normally working device and a faulty one. In order to be accurate and meaningful, this method requires that the acquisition scene remains the same between the two parts. In practice, it can be difficult to set. In this paper, a method to correct position by affine matrix transformation is suggested. It is based on image features detection, description and matching and affine transformation estimation.

## I. INTRODUCTION

Defect localization often is the critical part of the failure analysis process. Optical techniques are tools of choice as invasiveness is minimized and few machining of the sample is required. Among these techniques, photon emission microscopy has been used for almost thirty years [1]. Around a decade and a half ago, a better understanding of the physical phenomena implied in the process and an improvement of the detection and acquisition hardware had made possible the recording of the positions and time of emitted photons during transistors' switching [2]. This is known as dynamic photon emission or Time Resolved Imaging (TRI).

Regardless of the acquisition mode (static or dynamic), the common process used to highlight differences between databases acquired on a good and on a bad device relies on spatial comparison. In static mode, acquired photons are displayed in the two dimensions (x,y). A subtraction between the images is used to isolate potential faulty nodes. In dynamic mode, the photons characterized in the three dimensions (x,y,t) are projected in the (x,y) plan and the same operation is applied to find candidates.

Between two samples, it can be difficult to ensure the exact same scene. Indeed, it requires that the two samples have the same orientation and the camera is located on the exact same region of the circuit. There also can be some changes along the z-axis. Camera should be set slightly closer or further from the component in order to get focus. A potential cause of this is the sample preparation that cannot be exactly the same for every part (substrate thickness, etc) or the mounting of the device on test board. As a result, the field of view can be a bit different. All of this leads to a lot of remaining pixels after the subtraction and finding the spot related to the defect can be challenging.

One solution to overcome the limitations of the spatial projection is to directly use a 3D process, like in [3]. Unfortunately, if the defect does not exhibit an emission with singular statistical properties, a comparison between databases shall also be considered. Once again, a correct positioning of photons is required so that databases are comparable.

The difference between the two acquisition scenes can be interpreted as a geometrical transformation. Indeed, the difference of orientation between the two samples is a geometric rotation, camera position in the (x,y) plan is a translation. The change in the field of view is a scale modification. All of these transformations are linear and can be modeled by an affine transformation matrix. In this paper, a process to estimate this matrix using photon emission data is reported. Once it has been estimated, it becomes possible to make some corrections and have comparable data to find candidate locations for the defect. As long as the algorithm has been designed for 2D signals (i.e. images), it can be applied on both static and dynamic emission.

The remaining of this paper is organized as follows: in the second section, the method is introduced in details. Some results are given in the third section. In the fourth section, the application boundaries are discussed. Finally, a conclusion finishes this paper.

## II. METHOD DESCRIPTION

### A. General Overview

The natural process to find how an object has moved between two moments consists in finding some points of interest and see how they have changed in the same reference system. As photon emission is a stochastic phenomenon, it seems meaningless to try to compare the coordinates of single photons in both databases. On the other hand, emission should occur from the same nodes and for a long enough acquisition time, in the (x,y) projection, a node belonging to both databases should have similar properties in size and shape. As a consequence, images of photon emission have some specific interest points which might be detectable by some image processing algorithms.

Once a specific point has been found for one image, we need to find its match in the second one to estimate the move parameters. It can be done by a characterization using its neighborhood. A vector of  $n$  dimensions named descriptor is built. Two points having similar vectors in the descriptor space

are more likely to be the same point of interest in the two images. After matching, the motion can be estimated and expressed as an affine transformation matrix. If this matrix is named  $T$ , its expression is the following :

$$T = \begin{bmatrix} A \cos r & A \sin r & 0 \\ -A \sin r & A \cos r & 0 \\ T_x & T_y & 1 \end{bmatrix}, \quad (1)$$

where  $A$  is the scale factor,  $r$  is the rotation angle and  $T_x$  and  $T_y$  are translation vector coordinates.

Finally, the inverse transformation is applied to the image in order to restore the image. To sum-up here are the key steps of the process:

- 1) Features detection.
- 2) Descriptors building.
- 3) Features matching.
- 4) Motion estimation.
- 5) Inverse transformation

### B. Interest points detection

The identification of matching points between images of a moving scene has drawn the attention of the image processing community for a long time. For instance Harris suggested an algorithm to detect and built descriptor of corners in [4] in 1988. In 2004, Lowe reported an algorithm to find scale space maxima and named Scale-Invariant Feature Transform (SIFT) [5]. One of the drawbacks of the method is its computational cost. In order to speed things up, a new algorithm called Speeded-Up Robust Features (SURF) has been introduced by Bay *et al.* in 2008 in [6].

A common approach to detect interest points is to build a scale space representation of an image and search for local maxima. Usually, this representation requires two steps: first, the image is convolved with a Gaussian filter of parameter  $\sigma$  and then, in a second time, is sub-sampled. The larger the  $\sigma$ , the coarser the result. Instead of doing so, the SURF algorithm computes the scale space transform using several tricks to accelerate the process.

The Gaussian filter responses are first approximated with box-filters. The aim is to get results closed to the ones with Gaussians but at a shorter computation time because of the sparseness of the filter response. Another point is that the convolution operation is a costly one. The use of integral images helps to compute it faster. An integral image is defined as  $I_{\Sigma}(x, y) = \sum_{i=0}^x \sum_{j=0}^y I(i, j)$ , where  $I(i, j)$  denotes a pixel of the actual image. Considering these two tricks, for each pixel  $\mathbf{X} = (x, y)$ , a Hessian matrix  $H$  at scale  $s$  is computed :

$$H(X, \sigma) = \begin{bmatrix} L_{xx}(X, s) & L_{xy}(X, s) \\ L_{xy}(X, s) & L_{yy}(X, s) \end{bmatrix}, \quad (2)$$

where  $L_{ij}$  denotes the result of the convolution of the image in  $\mathbf{X}$  with the filter in the direction  $ij$ . Finally, a blob map at each scale  $s$  is build using the determinant of the matrix  $H$ :

$$\det(H) = L_{xx} \cdot L_{yy} - (w \cdot L_{xy})^2, \quad (3)$$

where  $w$  is a weight used to balance the determinant equation. Points of interest are found by searching for the blob map maxima at the different scales.

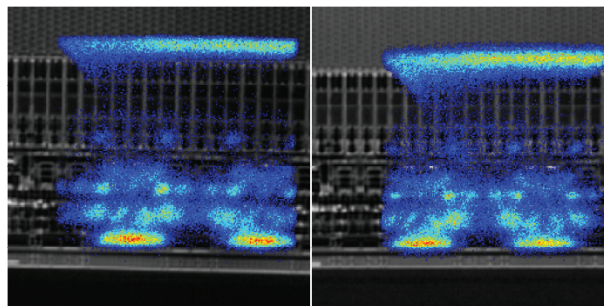


Fig. 1. Superposition over pattern of the two acquisitions.

### C. Descriptor building and features matching

For each key point identified, a descriptor of 64 or 128 components, depending on user's choice, is build from a neighborhood of 20 pixels. A smaller descriptor makes computation faster but brings a loss of precision. It is based on a 2D wavelet transform using Haar wavelet. Once again, the wavelet is chosen so that it allows a faster process thanks to integral images. Matching between images' points is achieved by searching for nearest neighbor in the descriptor space. Indexing structures like kd-tree can be considered to accelerate the process.

### D. Affine transformation : Motion Estimation

Once matching has been done, a matrix of transformation (translation + rotation + scale factor) is found by using robust estimator such as Random Sample and Consensus (RANSAC) [7], M-Estimator Sample Based Consensus (MSAC) [8]. The second algorithm is an upgrade of the first one. RANSAC is based on the maximization of inliers (points that fit to the model). A set of points is randomly chosen and a first estimation of the parameters is performed. Then the model is applied to the data. Those which fit to the model are labeled as inliers. The process is repeated on a new random set including freshly labeled inliers and the model is updated. It continues until the number of inliers is maximized.

The threshold for the minimum number of inliers can be difficult to set. Especially, if the potential number of inliers is low because there are only too few matching points, the estimation can be erroneous. Several algorithms tried to overcome the parameter selection issue. Among them, MSAC choose to penalize outlier according to one model and give a score to inliers according to how well they fit. There is a finer quantification of a model quality.

At the end of the process, the estimated matrix has the following shape :

$$T = \begin{bmatrix} I & L & O \\ J & M & P \\ K & N & Q \end{bmatrix},$$



where the matrix coefficients are real values. The parameters of the transformation can be estimated as follow:

$$\hat{r} = \frac{\arctan\left(\frac{L}{M}\right) + \arctan\left(-\frac{J}{I}\right)}{2}, \begin{bmatrix} \hat{T}_x \\ \hat{T}_y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} K \\ N \end{bmatrix},$$

$$\hat{A} = \frac{I + M}{2 \cos \hat{r}}.$$

The hat in the expression above indicates an estimated value.

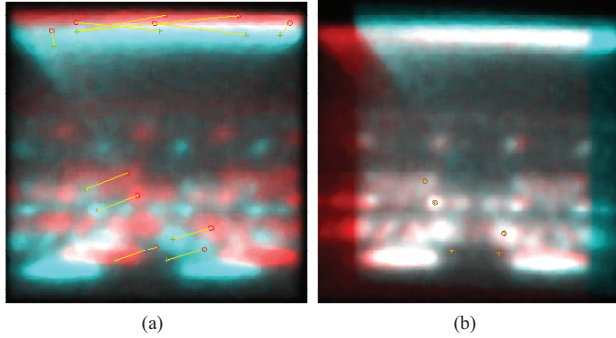


Fig. 2. Superposition of the emission images of the two acquisitions before (left) and after correction(right). Circles and crosses indicates the location of interest points

### III. APPLICATION AND RESULTS

#### A. First Example

The process is applied on TRI images. This kind of images can be complicated to deal with because of their low resolution.

The images have been acquired using Hamamatsu TriPHEMOS on two microcontrollers built in  $0,15 \mu\text{m}$  technology. The superposition of the two emissions over pattern images are available in Fig. 1. Hereafter, left image will be referred as component A and the right one as component B. It can be seen that there is a small rotation of the device between the two acquisitions, in addition to a small translation. At first sight, a change of scale (parameter A in the matrix  $T$  expression in (1)) does not seem to occur so we can expect it to be close to one and be neglected.

In order to highlight the differences, the two emission images have been superimposed in Fig. 2 (a). A preprocessing step composed of a median filtering was required. Without it, the results were absurd. The detected interest points have been marked with red circles for component A and green crosses for component B. Thirteen correspondences have been kept after SURF detection and matching. More than the half of them seems to indicate different transformation tensors. Superposition after inverse transform is available in Fig. 2 (b). Despite the high value of outliers, MSAC algorithm estimates a translation vector  $\begin{bmatrix} Tx \\ Ty \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -22,2 \\ -36,7 \end{bmatrix}$ ; a rotation angle  $r = 1,06^\circ$ ; a scale factor  $A \sim 1$ .

When there is overlapping of pixels of the same intensity, it appears in white in Fig. 2 (b). As it can be seen, the geometric transformation matrix found by the MSAC algorithm is correct as there is overlapping for most of the acquired area. Left and

right sides are in single color (red on the left and cyan on the right), meaning that these parts of the picture have only been acquired for one of the devices. As a consequence, no advance study can be carried out for these locations. No comparison is possible as no data exist for both databases but only for one of them.

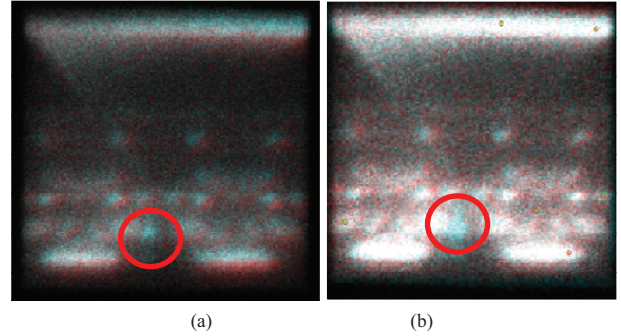


Fig. 1. Superposition of images in the case of suspicious spots (circled in red) without (a) and with (b) spatial correction.

In order to quantify the correction quality, the mean square error (MSE) between the two images is computed. It is done before and after spatial correction. The MSE is defined as :

$$\text{MSE} = \sum_{i=0}^x \sum_{j=0}^y (A(i,j) - B(i,j))^2, \quad (4)$$

where  $x$  and  $y$  are the dimensions of the images and  $A$  and  $B$  are the two images to compare. In this case, before spatial correction and with intensity normalization (meaning that  $I(x,y)$  is in  $[0;1]$ ) and spatial correction,  $\text{MSE}_B = 1,23 \cdot 10^{-2}$  a.u. whereas after transformation recovery,  $\text{MSE}_R = 9,0 \cdot 10^{-3}$  a.u.

#### B. Second Example

The databases have acquired on the same devices, with the same setup but at another location. As the center of rotation of the device was closer to this area, the spatial difference between the two databases was smaller. Superposition is available in Fig. 3 (a).

This case is a bit more particular than the previous one as there is one spot that exist in one image and not on the other. It is circled in red in Fig. (a) and (b). Even if the position of the two samples seems to be quite the same, because of a small misalignment, some differences exist at other locations. To discard any other potential difference, the process for spatial correction is applied. This time, good results have been achieved without any filtering. Twenty seven matching features have been found.

The transformation matrix estimation gives the following parameters:  $r = -0,038^\circ$ ;  $\begin{bmatrix} Tx \\ Ty \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -3,7 \\ -4,9 \end{bmatrix}$ ;  $A = 1,0038 \sim 1$ . Once again, the values of the translation vector are given in pixels and the scale factor does not have any unit. The images superposition after spatial recovery is reported in Fig. 3 (b). The suspicious spot can better be seen. The mean square error computation gives the following results:  $\text{MSE}_B = 4,4 \cdot 10^{-3}$  a.u.

and  $MSE_R = 2,9 \cdot 10^{-3}$  a.u. Both scores have been calculated after images intensity normalization.

Many differences between two acquisitions can exist due to the random nature of the photon emission process and the small changes of samples orientation. As a conclusion of this second application, even if a spot outcomes from the unprocessed images superposition, a spatial correction can help to discard the small meaningless differences and focus on the true defect related candidate spot.

#### IV. DISCUSSION ON PREPROCESSING

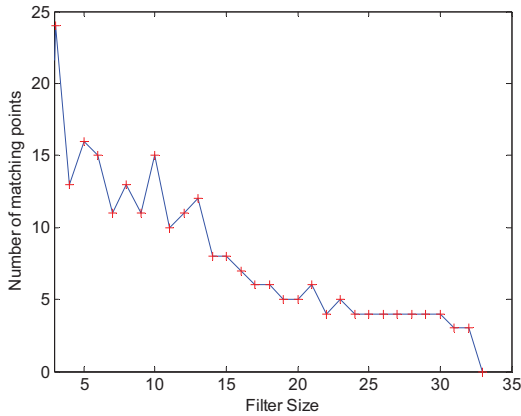


Fig. 2. Number of matching points as a function of the filter size for the images from Fig. 1 and 2.

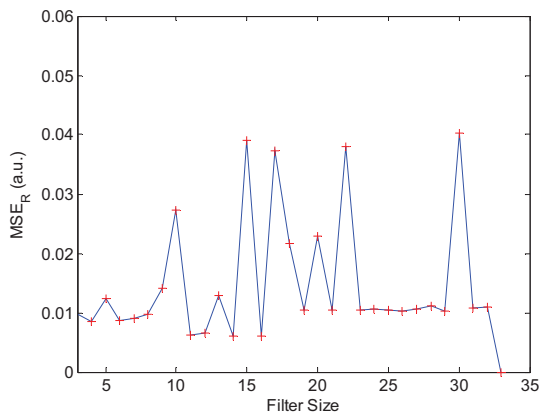


Figure 3 : MSE after inverse transformation as a function of the filter size.

As it was the case for the first application example, some prior processing like filtering is sometimes required to get good results. One of the reason why is there are too many wrong matching between points. Filter like the median one acts like a low pass filter and the resulting image resolution is lowered. For the images used in Fig. 1, a study of the number of matching points found as a function of the filter size has been carried out. Results are available in Fig. 4. The size of the neighborhood used for the filtering is varying from 3 pixels to 33 pixels. The

resolution of the effective area of the TRI image in quite small (around 200x200 pixels) so the largest filter uses almost 25 % of the image, which is huge. As the figure shows, the larger the filter size, the smaller the number of matching points. Because the estimation has been performed with fewer points, recovery should be less reliable.

A study to find an optimal filter size according to the mean square error has been carried out and results is reported in Fig. 5. Before any processing, the MSE value was of  $1,23 \cdot 10^{-2}$  a.u. A minimum of  $6,1 \cdot 10^{-3}$  a.u. is found for filter size of 16 pixels but the image after recovery looked like there was a shear transform, which is different from the simple rotation and translation considered in this paper. On the other hand, the recovered images corresponding to filter sizes with high MSE in Fig. 5 was effectively poorly recovered. As a conclusion, MSE can possibly be a metric to quantify how bad is the recovery but is not enough to quantify its goodness.

#### V. CONCLUSION

Spatial comparison is a key procedure to analyze data from photon emission and finding candidate spots for defect localization. Although it requires a good matching between the two scenes. Because it can be difficult to ensure when the acquisitions are not performed on the same sample, a method for spatial recovery based on interest points detection and characterization has been studied. Thanks to these features, an affine transformation matrix is estimated and applied to correct the images. It has been shown it can help to emphasize a suspicious spot, even if no correction was required at first sight. In order to grant success of the recovery, a preprocessing can be useful but the parameters remain empirically defined. In addition, the small number of detected features challenges the estimation.

#### ACKNOWLEDGMENT

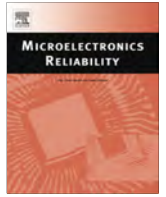
Authors would like to thank Renesas Electronics (databases), Hamamatsu Hpks for their technical support (TriPhemos) and the Regional Council of Burgundy for its financial support.

#### REFERENCES

- [1] N. Khurana, C.L. Chiang, "Analysis of product hot electron problems by gated emission microscopy," *Proceedings of the 24th Annual IEEE Reliability Physics Symposium*, pp. 189-194, 1986.
- [2] J.C. Tsang, J.A. Kash, "Picosecond hot electron light emission from submicron complementary metal-oxide-semiconductor circuits," *Applied Physics Letters*, Vol. 70, No. 7, pp. 889-891, 1997.
- [3] S. Chef, P. Perdu, G. Bascoul, S. Jacquir, K. Sanchez, S. Binczak "News statistical post-processing approach for precise fault and defect localization in TRI database acquired on complex VLSI," *Proceedings of the 20th IEEE International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits*, pp. 136-141, 2013.
- [4] C. Harris, M. Stephens, "A combined corner and edge detector," *Proceedings of the 1988 Alvey Vision Conference*, pp. 23.1-23.6, 1988.
- [5] D.G. Lowe, "Distinctive image features from scale invariant keypoints," *International Journal of Computer Vision*, Vol. 60, No. 2, pp. 91-110, 2004.
- [6] H. Bay, T. Tuytelaars, L. Van Gool, "Speeded-up robust features (SURF)," *Computer vision and image understanding*, Vol. 110, No. 3, pp. 346-359, 1997.



- [7] M.A. Fischler, R.C. Bolles, "Random sample consensus: a paradigm for model fitting with applications to image analysis and automated cartography," *Communications of the ACM*, Vol. 24, No. 6, pp. 381-395, 1981.
- [8] P.H. Torr, A. Zisseman, "Robust computation and parametrization of multiple view relations," *Proceedings of the 6th International Conference on Computer Vision (ICCV)*, pp. 727-732, 1998.



## Pattern image enhancement by extended depth of field



S. Chef<sup>a,b,\*</sup>, B. Billiot<sup>a</sup>, S. Jacquir<sup>a</sup>, K. Sanchez<sup>b</sup>, P. Perdu<sup>b</sup>, S. Binczak<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Le2i, UMR CNRS 6306, University of Burgundy, 9 Avenue Alain Savary, 21000 Dijon, France

<sup>b</sup>Centre National d'Etudes Spatiales (CNES), 18 Avenue Edouard Belin, 31401 Toulouse, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 27 June 2014

Accepted 8 July 2014

Available online 15 August 2014

#### Keywords:

Infrared microscopy  
Depth of Field Extension  
Shape From Focus  
Focus measure  
Image processing

### ABSTRACT

Most optical defect localization techniques such as dynamic laser stimulation or photon emission microscopy require a pattern image of the device to be taken. The main purpose is for device navigation, but it also enables the analyst to identify the location of the monitored activity by superimposing it onto the pattern image. The defect localization workflow usually starts at low or medium magnification. At these scales, several factors can lead to a lack of orthogonality of the sample with the optical axis of the system. Therefore, images can be locally out of focus and poorly resolved. In this paper, a method based on Depth of Field Extension is suggested to correct the pattern image.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Microscopy is one of the first tools that come to mind when objects below the millimeter scale have to be inspected, and integrated circuits are no exception to the rule. The multiplication of metal layers and the development of IC packages like flip-chip have made backside imaging mandatory for the analysis of advanced devices. In order to get through the silicon substrate, illumination wavelengths slightly above the silicon band-gap are used. As silicon partially transmits at these wavelengths, the actual pattern image is generated by light reflected by metallization layers. On older technologies, it was possible to locate some defects at die level thanks to a change of the local optical properties [1], but the progress of scaling renders that technique more difficult on sub-micrometer technologies.

When the device is analyzed with contactless optical tools like dynamic light emission [2,3] or electro-optical probing [4,5], for example, the operator relies on NIR (Near Infrared) backside imaging of the circuit to navigate on it. For various reasons, the signal acquired by the optical sensor can be of poor quality. A good focus in the microscope pattern image helps to ensure that the signal to noise ratio of the optical measurement is maximized. These features (navigation + optical measurement optimization) are even more relevant when the analysis is performed in a CAD-less framework and little knowledge of the circuit is available. So, even if NIR-microscope imaging is not directly used to get candidate

localizations of defects on state of the art devices, it remains a key part of the process.

In order to maximize the energy transmitted through the silicon substrate, its thickness is reduced by different processes like polishing or milling. With the latter, an additional step of polishing is required in order to limit the scattering of light at the surface and improve image quality. Ensuring constant thickness over the whole die is difficult. Therefore, light is not focused by the microscope on the same point on every part of the device. At high magnification, it is possible to consider substrate thickness to be quite uniform because of the small field of view. This is not the case at low or medium magnification. On some devices, we have measured thickness differences of up to 60  $\mu\text{m}$ . As a consequence, the image can be locally blurred. This effect can be made worse by additional parameters such as the tilt of the sample positioning table or the device's mounting on the test board, leading to an inclined die compared to the optical axis.

Some solutions exist to help to optimize pattern image quality, by allowing sample tilt to be measured and corrected, for example [6]. However, they operate at the system level, require a reference sample to do the alignment and perform better if the substrate surface is flat. In the case of high local curvature, the tilt correction cannot grant a completely sharp image.

Determining the correct focus point has been a historical concern of microscopy [7]. One of the major issues is that the object to be analyzed can have a depth that is bigger than the depth of field of the optical system. It may lead to an image in which some parts of it, the ones that are out of the depth of field, are out of focus. In order to build a completely sharp image, a method has been suggested in [8] based on defining a local focus measure

\* Corresponding author at: Le2i, UMR CNRS 6306, University of Burgundy, 9 Avenue Alain Savary, 21000 Dijon, France.

E-mail address: [samuel.chef@u-bourgogne.fr](mailto:samuel.chef@u-bourgogne.fr) (S. Chef).

and acquiring several images of the same scene at different focal heights. At the time, it was mainly used for 3D estimation of the scene by adding depth information.

In this paper, correcting pattern images using the Depth of Field Extension algorithm is reported. The Depth of Field Extension (DFE) and Shape From Focus (SFF) processing will be discussed in details in the next section. In the third section, some results on images acquired on a 90 nm microcontroller are presented. The fourth section is dedicated to some potentially interesting applications of DFE and SFF. Finally, a conclusion is given.

## 2. Sharp image reconstruction methodology

### 2.1. General overview

The DFE and SFF algorithms require that a set of images (also named the stack, hereafter) of the same scene be acquired at different focal heights. Each image is considered as an optical slice of the scene to rebuild. For the results discussed in this paper, images have been acquired manually, but it can be automated by moving the sample table or the objective lens, and acquiring an image at each step.

The process is outlined in Fig. 1. The partially blurred image has been computed for this illustration and was not acquired on any real device. Let us consider a pixel  $p$ , located at the position  $(i, j)$  in the  $k$ th image of the stack. For every  $p(i, j)$  of each image from the stack, a local focus measure is computed for a neighborhood of size  $a \times a$ . By the end of the process, a set of focus measures, whose length is defined by the number of images in the stack, is associated to every pixel  $p$ . The highest value in the set indicates in which image the local focus is optimum and gives the depth information. The image in which each pixel intensity indicates the depth at which best focus was achieved is called a depth map. The 3D display of the depth map gives the shape of the object, this process is known as Shape From Focus (SFF). In order to avoid aliasing effects in the depth estimation, interpolation can be performed. The 2D reconstruction of sharp images is achieved by setting the value  $p(i, j)$  equal to the one in the image that produced the highest focus measure at  $(i, j)$ .

### 2.2. Focus measure operator

Many focus operators have been reported over the years [7,9,10]. Covering all of them would go beyond the scope of this paper. In addition, not all of them are appropriate for use on pattern images. Choosing one based on the properties of these images is a more appropriate strategy. As mentioned in the introduction, the pattern image is generated by the light reflecting from metal lines. The different layers through which the light is transmitted impact the signal intensity, leading to a change of gray value in the final image. The objects constituting a circuit (transistors, metallization, etc.) are constructed with straight lines, so sharp edges can be expected in the pattern image. Because of this property, the choice of a focus measure operator based on image gradient makes sense. The variance of Tenenbaum's gradient (abbreviated hereafter as TENVAR) is one of the most efficient [10]. It is defined as [11]:

$$\phi_{x,y} = \sum_{(i,j) \in \Omega(x,y)} (G(i,j) - \bar{G})^2, \quad (1)$$

where  $\phi_{x,y}$  is the focus measure,  $\Omega$  is the set of pixel coordinates located inside the measurement window,  $G(i,j) = \sqrt{G_x^2 + G_y^2}$  is the gradient magnitude at location  $(i,j)$ ,  $G_x$  and  $G_y$  are computed with the Sobel operator [12] in the  $x$  and  $y$  directions, and  $\bar{G}$  is the average gradient magnitude within the window.

If untextured parts of the image exist, i.e. parts that contain only low spatial frequencies, the main source of local signal variation will be noise. Therefore, it is possible that the TENVAR operator can break down. For these areas, it may be more difficult to achieve perfect image reconstruction and depth estimation.

## 3. Application of depth of field extension

### 3.1. Acquisition conditions

DFE is applied to a set of images acquired on a 90 nm microcontroller with a  $20\times$  magnification and the InGaAs sensor of Hamamatsu's TriPhemos system. The stack is composed of 35 images and the pitch between each image is  $2 \mu\text{m}$ , meaning that

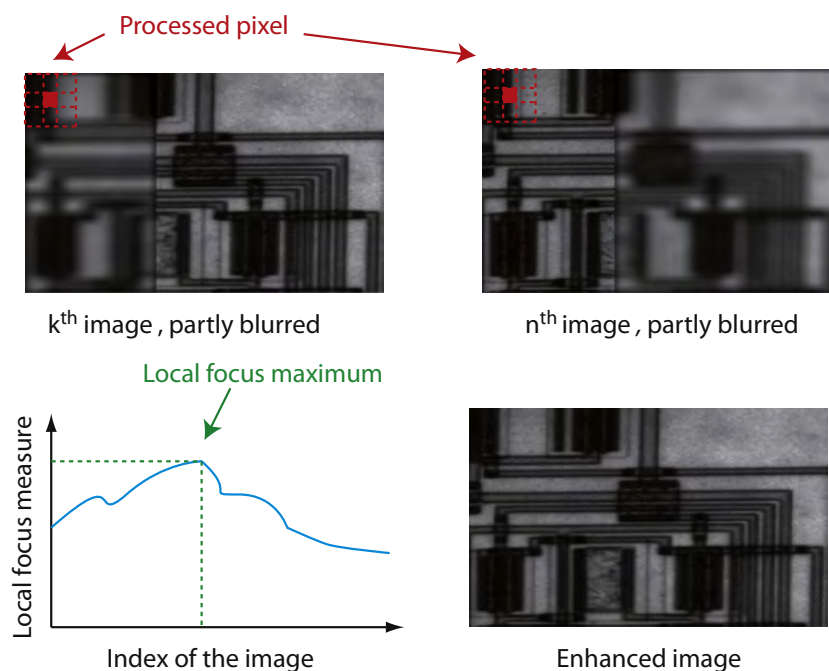


Fig. 1. Example of the DFE reconstruction.

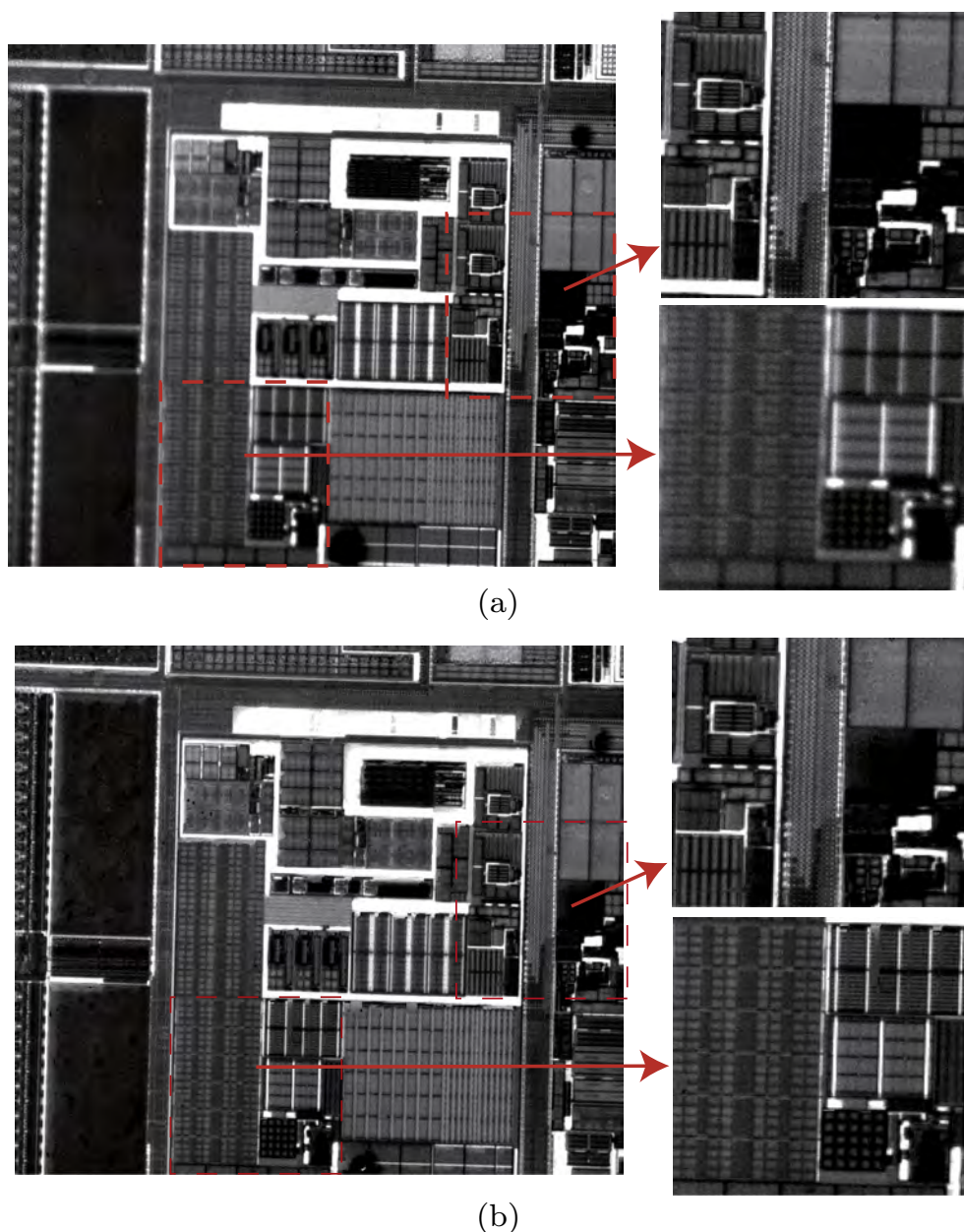


Fig. 2. Application of DFE on images acquired in 20× on 90 nm microcontroller.

68  $\mu\text{m}$  are covered by the whole set. For this example, images were acquired well before and well after what the system operator would qualify as the focus range of the sample.

The depth of field  $df$  is defined as [13]:

$$df = \frac{\lambda n}{NA^2} + \frac{n}{M \times NA} e, \quad (2)$$

where  $\lambda$  is the illumination wavelength,  $NA$  the numerical aperture,  $n$  the refractive index,  $M$  the magnification and  $e$  the smallest distance that can be resolved by the sensor. We consider a wavelength of 1.1  $\mu\text{m}$ , as it is one of the less absorbed by doped silicon [14] and a refractive index of 1.00, for air. The 20× objective has a numerical aperture of 0.40. Usually, the  $e$  parameters is defined according to the dimensions of a single pixel of the sensor, 20  $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$  in our case, so  $e = 20 \mu\text{m}$ . Finally, the depth of field of images acquired with the 20× objective and InGaAs sensor is:

$$df = 9.38 \mu\text{m}.$$

With this value, it is possible to consider that all the first metal lines in the sample are located within the depth of field of the microscope. One can therefore expect to have a completely sharp image of the area under study. Fig. 2(a) shows one image from the stack before processing. Zoomed-in views of the two regions indicated by the dashed squares are shown to the right. As can be seen from the zoomed-in views, the right part of the image (top square) is at focus whereas the left part (bottom square) is not. This illustrates the point that, due to various factors, a sharp pattern image is difficult to directly acquire, even if, in first approximation, the depth of field allows it.

### 3.2. Qualification of results

The DFE is applied to Fig. 2(a) with the TENVAR operator and a window size of 11  $\times$  11 pixels for the pixel to pixel focus measure. The result is shown in Fig. 2(b). Compared to the original, it is obvious from the zoomed-in views that both regions are now in focus.



In order to estimate the effectiveness of the reconstruction, a global focus score using TENVAR (i.e. the variance of the gradient over the whole image) is computed on every image from the set and compared to the DFE processed image. The curve of the global score as a function of the image number is shown in Fig. 3. The global score curve exhibits a Gaussian-like shape with the best value achieved for image 16, with a score of  $7.4 \times 10^9$  a.u. After reconstruction, the global score is equal to  $9.0 \times 10^9$  a.u. The ratio of the processed image score over the best one from the stack is 1.225. This means that, according to this measure, the general focus of the image has been improved by more than 20%.

Some areas of low spatial frequencies are found in the acquisition scene. For instance, on the left of the image, there are some large memory blocks. Memory has high material density and because of that, at these resolutions, there is significant light loss. The weak reflected light reaching the sensor causes the pattern image to be dark in these regions. As mentioned in Section 2, low spatial frequencies can result in a failure of the DFE method. In Fig. 2(b), variation of the intensity in the memory blocks can be observed, meaning that the DFE partly failed there. Beside memory, there are some other low frequency areas, but of smaller size. For instance, on the top of the image, there is a block appearing in white, meaning that lots of light is reflected and the sensor is saturated. On the edge of this area, results seem a bit worse than before processing. In case of incorrect results, defining a larger window so that it can include some edges can be a solution. Another would be to consider a change of focus operator for these kinds of areas, although the measure of focus on untextured objects remains an open question in computer vision as blur is equivalent to low frequency.

## 4. Discussion

### 4.1. Complementing automated tilt adjustment with DFE

In addition to sharper image reconstruction, SFF gives a 3D estimation of a scene. This is the main reason why this algorithm was originally developed. The depth map estimation is reported in Fig. 4. The color indicates the relative position in  $\mu\text{m}$  at which the pixel is focused, according to TENVAR with a neighborhood of  $11 \times 11$  pixels. A zero value, in deep blue, means that the best focus is on the first image from the set and  $68 \mu\text{m}$ , in dark red, means the best value has been found on the last image. In the

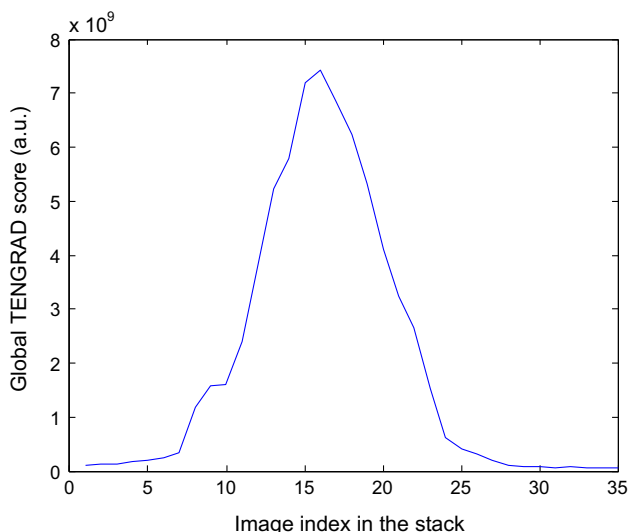


Fig. 3. Global TENVAR score for every image from the set.

depth map image, there is a general trend: the top right pixels are in blue whereas the bottom left are in yellow/orange. This means that focus is reached earlier on the top right of the image than on the bottom left. It is correlated with the observations made on the raw images. To quantify the change of focus inside the area, an average gradient  $\vec{G}$  is computed between the top right corner (abbreviated hereafter *trc*) and the bottom left one (abbreviated *blc* hereafter). The image size is  $640 \times 512$  pixels and the field of view of the  $20\times$  objective is  $640 \mu\text{m} \times 512 \mu\text{m}$ , so one pixel =  $1 \mu\text{m}$ . The average gradient is equal to:

$$\vec{G} = \begin{pmatrix} x_{blc} - x_{trc} \\ y_{blc} - y_{trc} \\ fh_{blc} - fh_{trc} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 512 - 1 \\ 1 - 640 \\ 44 - 22 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 511 \\ -639 \\ 22 \end{pmatrix}.$$

The coordinate  $fh_i$  is the height, in microns, at which the focus of the pixel is reached. On average, there is a change of focus position of  $22 \mu\text{m}$  inside an area of  $640 \times 512 \mu\text{m}$ . If the diagonal of this rectangle is considered, then the focal height drift is  $22 \mu\text{m}$  over  $880 \mu\text{m}$  (diagonal length).

As seen in the previous section, the depth of field includes most of the first metal layers at this magnification. As a result, it is not possible to distinguish between metal layers in the images, so the average focus gradient cannot be caused by the different heights of the metal lines. Note that at higher magnifications, with the resultant depth of field decrease, this may become a factor to consider.

Regarding the possible causes of the average focus gradient, there remain the ones discussed in the introduction:

- Sample preparation variation.
- Sample tilt compared to the optical axis of the system (device mounting on board, board, mounting platform, etc).

One or a combination of both could be responsible for the drift in focus. To try to isolate the source of the drift, two other image sets have been acquired from different areas of the sample. The DFE images of the areas and estimated depth are reported in Fig. 5. The depth maps for the two new image sets both exhibit the same behavior as the original. The estimated average focus gradient intensity is  $18 \mu\text{m}$  for the left image (a, c) and  $20 \mu\text{m}$  for the right image (b, d). These values are very similar to the one found for the original image.

The die size is  $4 \text{ mm}$  by  $4 \text{ mm}$ , and, on other samples, the starting substrate thickness has been measured to be approximately

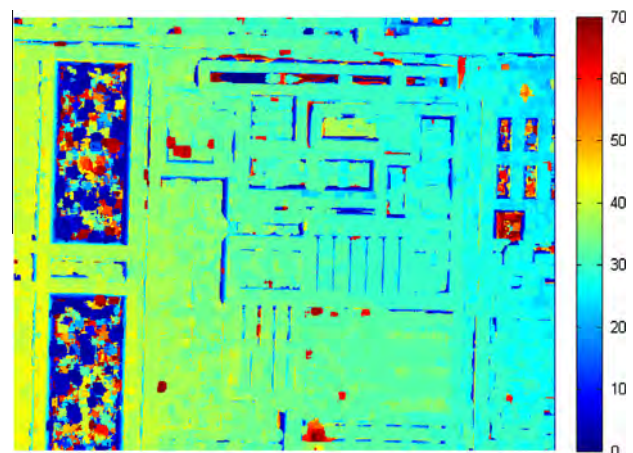


Fig. 4. Depth map estimation of the example in Fig. 2. The color scale is in micrometers. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)



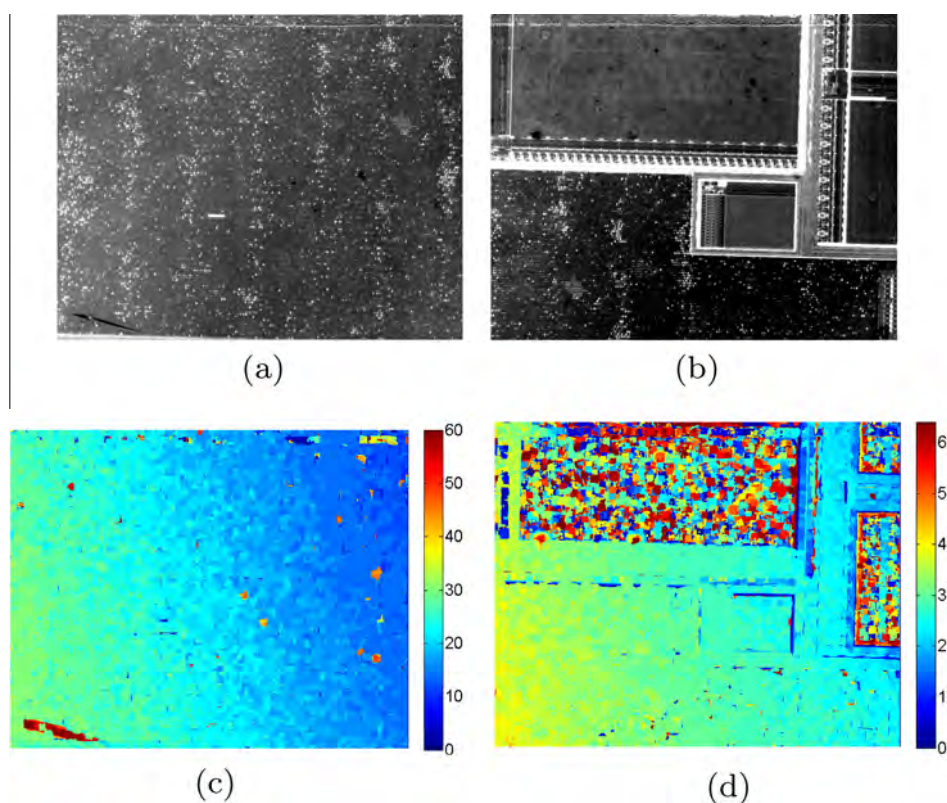


Fig. 5. DFE images (a, b) and estimated depth maps (c, d) from other areas of the sample.

280  $\mu\text{m}$ . If the drift of focus is assumed to be linear, and is extrapolated over the whole surface of the die, then the change of focus between two opposite corners of the die is equal to 141  $\mu\text{m}$ . This value is equal to half of the total substrate thickness before any machining, so it cannot be possible that the main source of focus drift is caused by sample preparation. Therefore sample tilt can be assumed to be the main contributor to blurring.

As a general conclusion of this study, the use of the SFF can help to estimate at a precise scale the tilt of the studied area, based on some local focus measures. It can be an additional feature to the already existing tilt correction methods, as it operates on the metallization level and not the substrate surface. Nevertheless, further studies must be carried out with reference samples to validate the process.

#### 4.2. Focus measure for near-infrared optical techniques

Focus is important when near-infrared optical techniques like Time Resolved Emission (TRE) or Electro-Optical Probing (EOP) are used to characterize a region of interest. It helps to maximize signal to noise ratio. All of these tools operate at the silicon level and not on metallization. Images discussed in this paper are acquired on metal layers and if the depth of field includes all of the first layers, then there is no issue as the active silicon layer will also be included within the depth of field. If not, then the signal to noise ratio for optical measurements is not optimized. The IC manufacturer's knowledge of the chip design rules enables him to know the space between the active part of the silicon layer and the metal layers. So if focus is achieved for the metal layers, an offset can be applied to achieve focus at the active silicon layer.

The change of focal height inside a region of interest, even if determined by measuring the metal layers, also affects the active silicon layer. As a result, one cannot expect to have an optimized signal to noise ratio within the complete area. The use of DFE can provide a solution to that problem because every focal position

inside an area is known. It becomes easy to automate the sample positioning for optical probing of the area as a function of the node probed. This is another possible application of the DFE and SFF for the analysis of integrated circuits, although, the process remains dedicated to techniques operating at the single node level like TRE or EOP.

In case of tools based on parallel analysis, for instance Time Resolved Imaging, the whole area is acquired at the same time. The positioning has to remain the same during the complete acquisition and out of focus parts of the scene cannot be corrected with a single acquisition. It is possible to consider acquiring a stack of data at different positions and use the depth map estimated on pattern to rebuild a focused NIR optical measurements map. However, it would be difficult to implement in practice as the acquisition duration required for a single dataset can be prohibitive for multiple recordings.

## 5. Conclusion

Depth of Field Extension and Shape From Focus are quite established in the world of microscopy for image enhancement and 3D estimation of analyzed objects. Nevertheless, they offer several interesting perspectives for integrated circuits analysis. First, they help to improve pattern image quality by reconstructing a sharp image from a set of partially blurred acquisitions. Second, when a focus gradient is observed at intermediate magnification like 20 $\times$ , it becomes possible to quantify the gradient magnitude. As tilt is assumed to be the main source of local blur, the estimation of gradient magnitude becomes a local evaluation of tilt, based on the imaging of metal layers. Finally, knowing the exact focus position inside an area at the pixel scale can be used to automate the positioning of the sample and optimizing the optical probing signal. There remains many studies to carry out to validate these new approaches.

## Acknowledgements

Authors thank G. Bascoul (Intraspec Technologies) and K. Melendez (CNES) for their help and discussion on sample preparation and pattern images acquisition, the regional council of Burgundy for its financial support and Hamamatsu Photonics for their technical support on TriPhemos.

## References

- [1] Amos C, Stephens C, Telecom B. A technique for real time examination of sub-surface ESP/EOS damage in integrated circuits. In: Electrical overstress-electrostatic discharge symposium proceedings, 1985, ESD Association; 1985. p. 163.
- [2] Tsang JC, Kash J, Vallett D. Time-resolved optical characterization of electrical activity in integrated circuits. *Proc IEEE* 2000;88(9):1440–59.
- [3] Bascoul G, Perdu P, Celi G, Dudit S, Lewis D. Time resolved imaging at low power supply on 45 nm technology. In: 2011 18th IEEE international symposium on the physical and failure analysis of integrated circuits (IPFA); 2011. p. 1–4.
- [4] Heinrich HK, Bloom DM, Hemenway B. Noninvasive sheet charge density probe for integrated silicon devices. *Appl Phys Lett* 1986;48(16):1066–8.
- [5] Kindereit U, Woods G, Tian J, Kerst U, Boit C. Investigation of laser voltage probing signals in CMOS transistors. In: Proceedings from the 45th annual IEEE International Reliability Physics Symposium (IRPS); 2007. p. 526–533.
- [6] Franck J, Cotton D. Light beam apparatus and method for orthogonal alignment of specimen. US Patent 7,327,452 (February 2008).
- [7] Firestone L, Cook K, Culp K, Talsania N, Preston K. Comparison of autofocus methods for automated microscopy. *Cytometry* 1991;12(3):195–206.
- [8] Nayar SK, Nakagawa Y. Shape from focus. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 1994;16(8):824–31.
- [9] Sun Y, Duthaler S, Nelson BJ. Autofocusing in computer microscopy: selecting the optimal focus algorithm. *Microsc Res Tech* 2004;65(3):139–49.
- [10] Pertuz S, Puig D, Garcia MA. Analysis of focus measure operators for shape-from-focus. *Pattern Recognit* 2013;46(5):1415–32.
- [11] Pech-Pacheco JL, Cristóbal G, Chamorro-Martinez J, Fernández-Valdivia J. Diatom autofocus in brightfield microscopy: a comparative study. *Proceedings 15th international conference on pattern recognition, 2000*, vol. 3. Springer; 2000. p. 314–7.
- [12] Sobel IE. Camera models and machine perception, Ph.D. thesis. Stanford University, Stanford, CA, USA; 1970.
- [13] Oldenbourg R, Shribak M. Microscopes. In: Bass M, editor. *Handbook of optics. Geometrical and physical optics, polarized light, components and instruments*, vol. I. McGraw-Hill; 2010. p. 28.1–28.62.
- [14] Soref RA, Bennett BR. Electrooptical effects in silicon. *J IEEE Quantum Elect* 1987;23(1):123–9.

# Chapitre 5

## Perspectives des activités de recherche

---

<b>5.1</b>	<b>Modélisation, analyse et transmission de l'information</b>	<b>220</b>
5.1.1	Dynamique neuronale	220
5.1.2	Dynamique et arythmies cardiaques	222
<b>5.2</b>	<b>Fusion d'informations et approches multimodales</b>	<b>223</b>
5.2.1	Arythmies cardiaques	223
5.2.2	Localisation des défauts dans les circuits intégrés	224
<b>5.3</b>	<b>Analyse de la complexité de l'information</b>	<b>225</b>

---

Dans ce dossier d'habilitation à diriger des recherches, j'ai présenté mes activités d'enseignant-chercheur depuis ma nomination en tant que Maître de Conférences. Il donne une vue exhaustive de mes contributions scientifiques et montre la nature pluridisciplinaire de mes travaux. En effet, au vu des problématiques de recherche traitées (dynamique neuronale, dynamique et arythmie cardiaque, localisation des défauts dans les circuits intégrés), le fil directeur de mes travaux réside dans la modélisation, l'analyse et la transmission de l'information. Cette information peut se traduire sous différentes formes en fonction du domaine d'application. Ainsi, les approches méthodologiques et pratiques mises en oeuvre nécessitent des outils diversifiés provenant de plusieurs domaines scientifiques : traitement du signal, instrumentation électronique, modélisation et analyse mathématique, systèmes dynamiques non linéaires.

Pour conclure, je vais donc exposer les perspectives de mes travaux de recherche qui découlent immédiatement de ceux présentés dans ce manuscrit, ou ceux issus de mes collaborations en cours.

### 5.1 Modélisation, analyse et transmission de l'information

#### 5.1.1 Dynamique neuronale

Dans le chapitre 2, j'ai présenté nos travaux concernant la modélisation, l'analyse et la transmission de l'information neuronale. Ces travaux ont été basés sur une représentation simplifiée d'un neurone à l'aide d'un modèle phénoménologique et de circuit électronique bio-inspiré. Il a été montré que la réponse d'un neurone dépend de son état intrinsèque, des caractéristiques de la stimulation entrante et de la force synaptique. Dans le sillage de ces travaux, différentes voies sont possibles, par exemple l'étude d'un réseau plus sophistiqué en utilisant des circuits électroniques bio-inspirés. Afin que ce réseau neuromorphique atteigne une taille conséquente, il ne peut être réalisé qu'à l'aide de circuits neuromorphiques en technologie micro, voire nano-métrique. Une voie à explorer consisterait à coupler un neurone électronique avec de vrais neurones en culture *in vitro*. Des travaux dans la littérature montrent que des cellules neurones peuvent être cultivées dans des boîtes MEA. Nous pouvons donc par exemple étudier des phénomènes d'apprentissage en utilisant un neurone électronique comme un neurone maître envoyant des informations au réseau de neurones en culture *in vitro*. La dynamique

du réseau neuronal pourrait ainsi être étudiée en fonction de l'information transmise par le neurone électronique. Les paramètres de ce dernier pourraient être réglés et gérés finement par rapport à un neurone biologique. Ce type de couplage circuit-neurone vivant pourrait également être utilisé dans l'intelligence artificielle ou la commande et le contrôle de robots autonomes. Suite à ma récente visite (fin mars 2016) à l'Université de Nizhny-Novgorod (UNN), un projet sur l'étude du clamping dynamique au niveau des neurones *in vitro* ou des tissus nerveux a été initié avec le Dr Victor Kasantsev. L'objectif est de modéliser électroniquement des courants ioniques intervenants dans la génération de l'impulsion nerveuse et ainsi de pouvoir utiliser chaque circuit représentatif d'un courant ionique comme une source de stimulation électrique indépendante. Cette dernière peut être contrôlée de manière fine afin de pouvoir agir sélectivement sur les canaux ioniques. Le Dr Kasantsev interviendra dans la mesure des différents courants ioniques à partir de cultures *in vitro* de neurones ou de coupes de tissus nerveux. Le Pr Ivan Tuykin de l'Université de Leicester (Grande-Bretagne) interviendra dans l'identification des paramètres et dans la modélisation mathématique des conductances des canaux ioniques à partir de données expérimentales.

Des travaux sont également envisagés avec l'UNN concernant l'étude de l'interaction entre un neurone et une cellule astrocytaire (le type le plus abondant des cellules gliales). Pendant longtemps, l'implication des cellules astrocytaires dans le traitement de l'information nerveuse a été ignorée par rapport au rôle prédominant des neurones, mais il est aujourd'hui reconnu qu'elles exercent une action modulatrice sur la neurotransmission bien que le détail de ces mécanismes reste mal compris. Il est également admis que le réseau d'astrocytes communiquant forme un véritable syncytium, c'est-à-dire qu'ils se comportent comme un seul et même élément. À travers ce réseau se propageraient par exemple des vagues d'ions calcium dont l'effet régulateur pourrait se faire sentir dans un grand nombre de synapses en même temps. Les prolongements astrocytaires qui entourent les synapses pourraient ainsi exercer un contrôle plus global sur la concentration ionique et le volume aqueux dans les fentes synaptiques. Le réseau astrocytaire constituerait donc un système de transmission non-synaptique qui se superposerait au système neuronal pour jouer un rôle majeur de modulation des activités neuronales. Les astrocytes sont des collaborateurs actifs dans le traitement de l'information neuronale et interviennent dynamiquement dans la régulation de la transmission synaptique. L'objectif serait de modéliser électroniquement une cellule astrocytaire et ainsi d'étudier le couplage entre un neurone et un astrocyte. Objectivement, on pourrait penser que ces travaux resteraient à une échelle non représentative du cerveau, mais ils contribueraient à comprendre le fonctionnement de la transmission de l'information neuronale à une échelle microscopique ou un réseau point à point. L'objectif serait de mettre en évidence des concepts permettant de développer des systèmes neuromorphiques de transmission et de traitement de l'information.

Ma collaboration avec le Dr Kasantsev date de quelques années et a déjà donné lieu à plusieurs publications scientifiques. A l'occasion de ma récente visite, nous avons décidé de renforcer nos liens par une collaboration beaucoup plus poussée, motivée, entre autres, par le fait que l'UNN affiche sa volonté de s'ouvrir davantage à l'étranger (avec l'ambition précise d'intégrer les cent premières universités dans le classement international "QS World University Ranking" par le développement de projets novateurs et prometteurs en collaborant avec des Universités Européennes). Leur laboratoire en neurosciences, fort de 50 personnes, rassemble des biologistes, des médecins et des spécialistes de dynamique non linéaire. Dans le cadre de cette collaboration, j'apporterai mon expertise dans la modélisation des systèmes excitables et sur les réalisations à l'interface électronique - systèmes d'acquisition et de traitement de l'information - biologie.

Dans cette thématique, au niveau national, je peux citer comme autres exemples l'équipe "ELIBIO" (Systèmes électroniques en interaction avec la biologie) du laboratoire IMS (Intégration du Matériau au Système) de Bordeaux dirigée par le Pr Noëlle Lewis à l'intérieur du pôle Bioélectronique supervisé

par le Pr Sylvie Renaud. Cette équipe explore les propriétés et applications de l'interface vivant-électronique, en travaillant sur la communication bi-directionnelle entre tissus biologiques et circuits électroniques, *in vitro* ou *in vivo*, dans le sens de l'acquisition de bio-signal ou celui de la stimulation électrique. Une autre équipe du pôle Bioélectronique du laboratoire IMS, l'équipe "AS2N" dirigée par le Dr Sylvain Saïghi travaille sur la connexion des neurones artificiels avec des neurones biologiques en vue d'étudier les systèmes vivants et/ou de proposer des solutions de réhabilitation suite à une déficience d'une population de neurones au sein d'un organisme vivant. Ces systèmes biomimétiques sont implémentés dans des plateformes numériques à base de FPGA.

### 5.1.2 Dynamique et arythmies cardiaques

Dans le chapitre 3, j'ai présenté mes travaux concernant la modélisation, l'analyse et la transmission de l'information cardiaque. Ces travaux avaient comme dénominateur commun l'étude des ondes spirales aussi bien expérimentalement que numériquement. Ils ouvrent des perspectives prometteuses que je compte aborder dans la suite de mes activités de recherche. Par exemple, afin de confirmer les résultats obtenus dans l'étude de la "suppression des ondes spirales", il serait pertinent d'appliquer la stratégie proposée dans le chapitre 3 en utilisant des modèles ioniques plus réalistes. L'implémentation des modèles pourrait être reproduite en bidomaine afin de rendre directement exploitables les potentiels extra-cellulaires. L'intégration de la nature anisotrope du tissu est également un élément important. Du point de vue dynamique, l'influence d'autres canaux ioniques que le canal sodique sur l'excitabilité d'une cellule cardiaque doit être étudiée en vue de la suppression des ondes spirales. La géométrie du réseau d'électrodes pouvant également influencer les résultats de la suppression d'onde spirale, il serait intéressant d'étudier d'autres formes qu'une grille rectangulaire. D'un point de vue clinique, cela permet d'en déduire que la réinitialisation d'une ou plusieurs régions locales de l'oreillette gauche via un réseau d'électrodes implanté et relié à un dispositif dédié au contrôle de rythme, supprimera suffisamment d'ondes spirales pour établir un rythme sinusal normal. Les travaux que je mène avec le Dr Soraya Boughaba (Université de Constantine I) dans la thèse de Mme Kesmia sur le contrôle de la dynamique périodique de l'APD (durée du potentiel d'action) ouvrent également des perspectives sur le contrôle du rythme cardiaque.

Au niveau du coeur *in vivo*, de nouveaux types de cathéters sont capables de mesurer et d'indiquer la force de pression exercée sur l'endocarde lors de la mesure. L'exploitation de ces informations en parallèle avec les outils d'analyse présentés dans le chapitre 3 offrirait de précieux renseignements sur l'importance et l'impact de la qualité de contact pour des signaux cliniques acquis en conditions réelles. Dans nos travaux de simulation de l'acquisition des potentiels par le cathéter, une méthode locale a été considérée puisqu'elle ne prend en compte que les cellules en contact direct avec les électrodes. Il faudrait par la suite prendre en compte les champs de potentiels situés dans un certain périmètre autour du point d'acquisition et ce sur trois dimensions. Enfin, l'impact du cathéter sur le tissu est à prendre en compte, le contact métallique induisant des modifications locales dans la diffusion des ions, et la pression exercée bloquant le tissu à un certain potentiel en dessous de l'électrode. De même, le tissu environnant souffre, lors de la mesure, d'une contrainte mécanique inhabituelle qui agit, entre autres, sur certains canaux ioniques et modifie l'excitation. Pour toutes ces raisons, l'acquisition par le cathéter apporte aujourd'hui une vision modifiée des activations se produisant régulièrement chez les patients, hors contexte de la procédure. L'utilisation de modèles mathématiques, en intégrant tous ces paramètres, devrait donner une vision plus complète des interactions qui se produisent entre les électrodes et le substrat. Nos travaux de modélisation et de simulation de la dynamique cardiaque à l'échelle cellulaire peuvent également être utilisés dans la comparaison des résultats issus de la modélisation du coeur entier. Par exemple, on peut citer le projet mené par le Pr Olivier Meste,



responsable de l'équipe SIGNAL du laboratoire I3S de l'Université de Nice Sophia Antipolis. Ce projet a pour objectif l'amélioration de l'efficacité de l'ablation radiofréquence du flutter par l'ajout d'outils d'aide à la décision et de visualisation préopératoire.

D'une façon plus générale, je souhaite également aborder des questions qui restent ouvertes dans la littérature ; par exemple, comprendre la relation fonctionnelle entre la structure discrète et le comportement continu du tissu cardiaque, à des niveaux microscopiques et macroscopiques, est un défi de taille. En effet, la plupart des modèles cardiaques approximent le domaine spatial par un milieu continu alors que l'observation des tissus cardiaques montre une nature discrète composée de cellules couplées de tailles et de formes différentes. Un autre point à considérer est le rôle joué par des hétérogénéités telles que les fibroblastes et les fibres cardiaques dans l'activation normale et anormale des cellules cardiaques. Je projette également de travailler sur une approche multiéchelle et multimodale à travers plusieurs études portant sur l'influence du couplage : au niveau cellulaire (couplage homogène entre cellules issues du même tissu, couplage hétérogène entre cellules de natures différentes), au niveau système (couplage système respiratoire et cardiaque, par exemple la détection d'une arythmie à partir du rythme respiratoire). L'analyse de la sensibilité des paramètres des modèles cardiaques est également à considérer dans l'étude de la propagation du potentiel d'action. En effet, à travers cette analyse, il serait pertinent de comprendre l'influence de certaines conductances ioniques dans la génération d'ondes spirales. En terme d'application, pour l'amélioration du traitement des troubles du rythme cardiaque, il serait pertinent de développer des stimulateurs cardiaques externes, non invasifs et portables.

## 5.2 Fusion d'informations et approches multimodales

Dans les perspectives de mes travaux, j'envisage de travailler sur le développement d'approches basées sur une fusion d'informations issues de différentes modalités, aussi bien physiques, numériques ou instrumentales. La fusion d'informations a, depuis une dizaine d'années, suscité un intérêt certain dans la communauté scientifique. En utilisant la redondance et la complémentarité des informations disponibles, elle permet d'accéder à une information plus fiable et donc d'améliorer la prise de décision. La fusion permet également la prise en compte d'informations hétérogènes (numériques ou symboliques) imparfaites (imprécises, incertaines et incomplètes) modélisées sous forme de sources qu'il s'agit de combiner, agréger, fusionner. De nombreux travaux dans différents domaines sont basés sur la théorie de Dempster-Shafer appelée encore théorie des croyances ou théorie de l'évidence. Elle est basée sur une combinaison de preuves et de masses. En effet, la modélisation des fonctions de masse est un problème crucial, dépourvu à ma connaissance, de méthode universelle. Il s'agit de choisir avec soin les éléments focaux pour obtenir une modélisation riche et flexible capable d'appréhender une large gamme de situations. On trouve essentiellement dans la littérature des méthodes heuristiques. Celles-ci calculent d'abord les masses sur les singletons, puis répartissent ensuite le reste de la croyance sur certains sous-ensembles dans une démarche simplificatrice. Une phase d'apprentissage peut être nécessaire pour le choix des fonctions de masse ou l'optimisation des paramètres des modèles. Une problématique intéressante à considérer serait le traitement de l'incertitude et le poids de celle-ci dans la validité d'un résultat. Deux cas d'applications de la fusion d'informations sont décrits ci-dessous.

### 5.2.1 Arythmies cardiaques

Une meilleure prise en charge des patients présentant un infarctus du myocarde a permis de diminuer la mortalité immédiate associée. Cependant, l'infarctus du myocarde peut toujours conduire à des dommages cardiaques et à des épisodes de récurrence associés à des phénomènes de remodelage ventriculaire. L'imagerie multimodale en couplant l'imagerie métabolique de la TEP (Tomographie par Emission de

Positons) et l'imagerie anatomique et fonctionnelle de l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), est une méthode d'avenir pour l'étude couplée de la fonction cardiaque, de la viabilité myocardique et des cibles moléculaires. Actuellement, de nombreux travaux sont menés pour élaborer des protocoles permettant une fusion d'informations provenant de différentes modalités d'imagerie médicale. Dans le cadre du projet IMAPPI (projet EQUIPEX obtenu en 2011 par l'Université de Bourgogne et porté par le Le2i), la collaboration que j'ai initiée avec le Dr Alain Lalande a pour objectif de coupler des paramètres issues de l'analyse des électrocardiogrammes (ECG) aux images médicales afin d'apporter des informations complémentaires sur la dynamique spatio-temporelle du coeur.

Ainsi, en collaboration avec le Dr Maxime Yochum (actuellement en séjour post-doctoral au laboratoire BioMécanique et BioIngénierie de l'Université Technologique de Compiègne), j'ai mené des travaux sur l'analyse d'un ECG afin de détecter les différentes ondes P, QRS et T. De nombreux algorithmes existent dans la littérature sur la détection et la localisation de ces ondes dans un ECG. Cependant la plupart des travaux n'utilisent que deux voies sur les douze d'un ECG. Nous avons proposé une approche basée sur les ondelettes utilisant les douze voies. Nous avons montré que la fiabilité de la détection des ondes P, QRS et T est plus forte lorsqu'on fusionne les résultats issus des douze voies que lorsque les voies sont pris séparément ou en nombre insuffisant. Les résultats ont été publiés dans l'article R.1.

La thèse d'Hassan Mahamat est dédiée au développement d'une méthodologie permettant de localiser des voies accessoires dans un cas particulier de trouble de rythme cardiaque qui est le syndrome de Wolf Parkinson White. Le WPW est dû à une voie de conduction auriculo-ventriculaire supplémentaire, appelée « faisceau de Kent ». Cette voie accessoire correspond à une communication électrique anormale entre les oreillettes et les ventricules cardiaques. En clinique, le WPW est diagnostiqué sur un ECG à travers la présence de l'onde delta au niveau du complexe QRS. Le terme "onde delta" décrit l'aspect particulier de la branche ascendante de l'onde R avec une discontinuité de la dérivée première. Cette onde delta est surajoutée avant et pendant la phase initiale de l'onde R. Elle entraîne un raccourcissement de l'espace PR et un allongement du complexe QRS. Dans cette thèse, un algorithme permettant de détecter la présence de cette onde delta sera développé et une méthodologie de localisation des voies accessoires empruntées par le signal électrique cardiaque sera proposée. Cette méthodologie pourra être basée sur la fusion des informations provenant des douze voies d'ECG.

L'ensemble de ces travaux ouvre des perspectives dans l'étude multimodale et multicritère d'une arythmie cardiaque. A titre d'illustration, il serait judicieux de travailler sur une méthodologie de "transformation ou projection" du signal permettant d'établir un lien entre une activité électrique intracardiaque (champ de potentiel local) et une activité électrique globale représentée par un électrocardiogramme. Dans cette problématique, on retrouve également un aspect multidimensionnel et multiéchelle lié aux notions local vs global, enregistrement intra-cardiaque vs ECG de surface...

### 5.2.2 Localisation des défauts dans les circuits intégrés

A l'heure actuelle, il existe de nombreuses techniques d'expertise et d'analyse des composants, telles que l'analyse par laser en mode sonde et en mode pompe, l'analyse par émission de lumière statique et dynamique, la thermographie infrarouge, l'analyse avec sonde nanométrique, l'analyse par sonde électronique ou encore le diagnostic électrique. Chacune de ces techniques permet d'acquérir des données spécifiques dont l'interprétation et l'analyse deviennent de plus en plus difficiles à mesure que les composants se complexifient. Dans nos travaux menés jusqu'à présent, nous avons développé des méthodologies de filtrage, de classification, de détection de patterns à partir des informations issues de l'émission de lumière dynamique et statique (Thèse de Samuel Chef) et des ondes temporelles issues de la stimulation laser en mode sonde (Thèse d'Anthony Boscaro en cours). Nos résultats montrent

que l'emploi d'une seule technique n'est pas suffisant pour mener à bien l'expertise. La combinaison de données complémentaires et hétérogènes devient alors nécessaire. Généralement, cette démarche, déjà engagée par les analystes, reste intuitive et empirique. L'approche la plus commune reste séquentielle, chaque analyse étant conditionnée par les précédentes mais réalisée de manière dissociée. Ainsi, je suis entrain de travailler sur le développement d'une méthodologie de plus haut niveau combinant les différentes sources de données afin d'extraire de manière synergétique des informations pertinentes permettant d'aboutir à un diagnostic fiable et précis sur les VLSI modernes. Il est notamment envisagé d'étudier les critères de choix optimal des sources de données et d'aide au choix de ces sources de données pertinentes basé sur leur complémentarité. Des travaux de recherche seront également consacrés à l'élaboration de traitements du signal haut niveau tels que la fusion de données, la classification supervisée, basée sur une connaissance approfondie en électronique. Ces traitements seront basés non seulement sur des analyses multimodales mais également multicritères.

### 5.3 Analyse de la complexité de l'information

Les perspectives présentées dans ce paragraphe concernent l'analyse de la complexité de l'information. Je développe des travaux sur ce thème en collaboration avec le Dr. Jean Sire A. Eyebe Fouda du Département de Physique de l'Université de Yaoundé I. La problématique de la quantification de la complexité d'un système ou d'une information se pose souvent dans différents domaines de recherche. D'un côté, des mesures théoriques de complexité comme l'entropie de Kolmogorov-Sinai (KS), l'exposant de Lyapunov et d'autres..., ne sont pas faciles à estimer à partir des données issues de systèmes réels. D'autre part, les mesures empiriques de complexité manquent souvent de fondement théorique ou ne sont pas correctement interprétables, comme par exemple l'entropie approximative. L'analyse ordinaire de séries temporelles est une nouvelle approche permettant une analyse qualitative et quantitative d'un signal temporel d'une taille importante et complexe. L'idée est de transformer une série temporelle de départ  $\{x_t\}_{t=0,1,2,\dots,T-1}$  de longueur  $T$  avec  $t$  représentant l'indice de l'échantillon en une série de motifs ordinaux décrivant la structure d'ordre des vecteurs de phase  $X_t = (x_t, x_{t+\tau}, \dots, x_{t+(m-1)\tau})$  de longueur  $m$  pour un retard  $\tau$  et un ordre  $m$  donnés. Chaque série constituée de motifs ordinaux décrit l'ordre des relations entre le présent et un nombre fixe de valeurs passées équidistantes à un instant donné. Notons qu'en fonction de la valeur du retard  $\tau$ , différents détails de la structure d'une série temporelle peuvent être révélés. L'analyse basée sur cette méthode est robuste et aisée. En particulier, les motifs ordinaux sont invariants par rapport à un changement monotone de données originales. Cela implique parfois qu'un processus non stationnaire se transforme en un "processus ordinal stationnaire". La transformation d'une série temporelle en une série de motifs ordinaux peut se faire rapidement et avec un coût faible en temps de calcul. Une fois que les motifs ordinaux et leur distribution ont été définis, on peut utiliser une variété de descripteurs issus des statistiques et de la théorie de l'information afin de quantifier et visualiser (à long terme) des changements dans des séries temporelles.

Avec le Dr Fouda, nous avons commencé à travailler sur la définition d'une mesure de complexité basée sur la détermination de l'entropie d'une série de motifs ordinaux ("ordinal arrays complexity : OAC"). En effet, nous avons montré (cf chapitre 3 de ce manuscrit) que la reconstruction dans l'espace de phase d'une série temporelle unidimensionnelle permet d'étudier la dynamique d'un modèle expérimental plongé dans un espace de dimension  $m$ . L'objectif de nos travaux est de montrer théoriquement que l'OAC permet une estimation robuste de la complexité des signaux de petite taille et noyés dans du bruit. Ces travaux auront des applications dans de nombreux domaines et en particulier dans l'analyse des données physiologiques. En effet, du point de vue de la dynamique non linéaire, le système physiologique est de dimension élevée. En se basant sur le théorème de Takens, il est possible de l'analyser à partir de données de faible dimension (souvent une série temporelle unidimensionnelle).

Ainsi, la construction de série de motifs ordinaux apporte des perspectives intéressantes dans l'analyse des signaux naturels qui peuvent avoir des comportements déterministes (périodiques ou chaotiques) ou stochastiques.

# Bibliographie

- [1] A. Scott, "Neuristor propagation on a tunnel diode loaded transmission line," in *Proceedings on the IEEE*, vol. 51, p. 240, 1963.
- [2] A. Scott, "Steady propagation on nonlinear transmission line," *IEEE Transactions of the professional group on circuit theory*, vol. 11(1), pp. 146–154, 1964.
- [3] A. Scott, *Active and nonlinear wave propagation in electronics*. Wiley Interscience, New York, 1970.
- [4] G. Le Masson, S. Le Masson, and M. Moulin, "From conductances to neural networks properties : Analysis of simple circuits using the hybrid network method," *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 64(2/3), pp. 201–220, 1995.
- [5] S. Le Masson, A. Laflaquière, T. Bal, and G. Le Masson, "Analog circuits for modeling biological neural networks : Design and applications," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46(6), pp. 638–645, 1999.
- [6] S. Saïghi, "Circuits et systèmes de modélisation analogique de réseaux de neurones biologiques : Application au développement d'outils pour les neurosciences computationnelles," *Thèse de l'Université Bordeaux I*, 2004.
- [7] R. Fitzhugh, "Impluse and physiological states in models of nerve membrane," *Biophysical Journal*, vol. 1, pp. 445–466, 1961.
- [8] V. Kazantsev, "Selective communication and information processing by excitable systems," *Physical Review E*, vol. 64, p. 056210, 2001.
- [9] S. Binczak, V. Kazantsev, V. Nekorkin, and J. Bilbault, "Experimental study of bifurcations in modified fitzhugh-nagumo cell," *Electronics Letters*, vol. 39, pp. 961–962, 2003.
- [10] E. Kandel, S. J.H., and T. Jessell, *Principles of Neural Science. Third Edition*. Prentice-Hall Intern. Inc, 1991.
- [11] A. Winfree, *The Geometry of Biological Time*. Springer-Verlag, New York, 1980.
- [12] R. Llinas, *I of the Vortex : From neurons to self*. The MIT Press, Massachusetts, 2001.
- [13] N. Brenner, S. Strong, R. Koberle, W. Bialek, and R. de Ruyter van Steveninck, "Synergy in a neural code," *Neural Computation*, vol. 12(7), pp. 1531–1552, 2000.
- [14] C. Panchev and S. Wermter, "Spike-timing-dependent synaptic plasticity :from single spikes to spike trains," *Neurocomputing*, vol. 58-60, p. 365371, 2004.
- [15] E. Izhikevich, "Resonate-and-fire neurons," *Neural Networks*, vol. 14, no. 6-7, pp. 883–894, 2001.
- [16] I. E.M., D. N.S., W. E.C., and H. F.C., "Bursts as a unit of neural information : Selective communication via resonance," *Trends in Neuroscience*, vol. 26, pp. 161–167, 2003.
- [17] L. Glass and M. Mackey, *From Clocks to Chaos : The Rhythms of Life*. Princeton University Press, Princeton, 1988.
- [18] L. Glass, "Synchronization and rhythmic processes in physiology," *Nature*, vol. 410, pp. 277–284, 2001.
- [19] L. Glass, Y. Nagai, K. Hall, M. Talajic, and S. Nattel, "Predicting the entrainment of reentrant cardiac waves using phase resetting curves," *Physical Review E*, vol. 65, p. 021908, 2002.
- [20] K. Yoshino, T. Nomura, K. Pakdaman, and S. Sato, "Synthetic analysis of periodically stimulated excitable and oscillatory membrane models," *Physical Review E*, vol. 59, pp. 956–969, 1999.



- [21] K. Pakdaman, "Periodically forced leaky integrate-and-fire model," *Physical Review E*, vol. 63, p. 041907, 2001.
- [22] J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, "An active impulse transmission line simulating nerve axon," *Proceedings on the IRE*, vol. 50, pp. 2061–2070, 1962.
- [23] S. Binczak, V. Kazantsev, V. Nekorkin, and J. Bilbault, "Experimental study of bifurcations in modified fitzhugh-nagumo cell," *Electronics Letters*, vol. 39, no. 13, pp. 961–962, 2003.
- [24] S. Binczak, S. Jacquir, J. Bilbault, V. Kazantsev, and V. Nekorkin, "Experimental study of electrical fitzhugh-nagumo neurons with modified excitability," *Neural networks*, vol. 19, no. 5, pp. 684–693, 2006.
- [25] S. Jacquir, S. Binczak, J. Bilbault, V. Kazantsev, and V. Nekorkin, "Synaptic coupling between two electronic neurons," *Nonlinear Dynamics*, vol. 44, no. 1, pp. 29–36, 2006.
- [26] S. Jacquir, "Systèmes dynamiques non linéaires, de la biologie à l'électronique," *Thèse de l'Université de Bourgogne*, 2006.
- [27] E. Izhikevich in *Dynamical Systems in Neuroscience : The Geometry of Excitability and Bursting*, MIT, Cambridge, 2006.
- [28] B. Lundstrom, M. Famulare, L. Sorensen, W. Spain, and A. Fairhall, "Sensitivity of firing rate to input fluctuations depends on time scale separation between fast and slow variables in single neurons," *J. Comput. Neurosci.*, no. 27, pp. 277–290, 2009.
- [29] N. Brunel, "Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons," *Journal of Computational Neuroscience*, no. 8, pp. 183–207, 2000.
- [30] A. Kumar, S. Schrader, A. Aertsen, and S. Rotter, "The high-conductance state of cortical networks," *Neural Computation*, no. 20, pp. 1–43, 2008.
- [31] E. Izhikevich, "Neural excitability, spiking, and bursting," *Int. J. Bifurc.*, vol. 10, no. 6, pp. 1171–1266, 2000.
- [32] J. Teramae and T. Fukai, "Complex evolution of spike patterns during burst propagation through feed-forward networks," *Biol. Cybern.*, no. 99, pp. 105–114, 2008.
- [33] C. Scavée, P. Jais, R. Weerasooriya, L. Macle, M. Hocini, L. Hsu, P. Sanders, and M. Haissaguerre, "Ablation de la fibrillation auriculaire. experience d'un centre de reference," *Louvain médical*, vol. 123, pp. 276–285, 2004.
- [34] L. Heuzey, "Cost of care distribution in atrial fibrillation patients : the cocaf study," *Bull. Acad. Natle Méd.*, vol. 195, no. 4, pp. 953–962, 2011.
- [35] W. Feinberg, J. Blackshear, A. Laupacis, R. Kronmal, and R. Hart, "Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation : analysis and implications," *Archives of internal medicine*, vol. 155, no. 5, p. 469, 1995.
- [36] A. Go, E. Hylek, K. Phillips, Y. Chang, L. Henault, J. Selby, and D. Singer, "Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults," *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 285, no. 18, pp. 2370–2375, 2001.
- [37] H. A. d. S. HAS, "Guide maladie chronique - affection de longue durée : " fibrillation auriculaire "." 2007.
- [38] T. Z. Albrecht Schönfelder, Peter Rupp, "Etiologie et traitement médicamenteux de la fibrillation/du flutter auriculaire," *Forum Med Suisse*, vol. 6, pp. 145–153, 2006.
- [39] G. Osipov, B. Shulgin, and J. Collins, "Controlled movement and suppression of spiral waves in excitable media," *Phys. Rev. E*, vol. 58, no. 6, pp. 6955–6958, 1998.
- [40] H. Zhang, B. Hu, and G. Hu, "Suppression of spiral waves and spatiotemporal chaos by generating target waves in excitable media," *Phys. Rev. E*, vol. 68, no. 2, p. 26134, 2003.
- [41] T. K. Shajahan, A. R. Nayak, and R. Pandit, "Spiral-wave turbulence and its control in the presence of inhomogeneities in four mathematical models of cardiac tissue," *PLoS ONE*, vol. 4, p. 4738, mar 2009.

- [42] M. Allesie, W. Lammers, F. Bonke, and J. Hollen, "Experimental evaluation of moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation," *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias. New York : Grune & Stratton*, pp. 265–276, 1985.
- [43] R. Cappato, H. Calkins, S. Chen, W. Davies, Y. Iesaka, J. Kalman, Y. Kim, G. Klein, D. Packer, and A. Skanes, "Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 111, no. 9, pp. 1100–1105, 2005.
- [44] G. Hindricks, C. Piorkowski, H. Tanner, R. Kobza, J. Gerds-Li, C. Carbucicchio, and H. Kottkamp, "Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence," *Circulation*, vol. 112, no. 3, pp. 307–313, 2005.
- [45] K. Nademane, J. McKenzie, E. Kosar, M. Schwab, B. Sunsaneewitayakul, T. Vasavakul, C. Khunnawat, and T. Ngarmukos, "A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation : mapping of the electrophysiologic substrate," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 43, no. 11, pp. 2044–2053, 2004.
- [46] M. Haïssaguerre, M. Wright, M. Hocini, and P. Jaïs, "The substrate maintaining persistent atrial fibrillation," *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 1, no. 1, pp. 2–5, 2008.
- [47] H. Estner, G. Hessling, G. Ndrepepa, J. Wu, T. Reents, S. Fichtner, C. Schmitt, C. Bary, C. Kolb, M. Karch, *et al.*, "Electrogram-guided substrate ablation with or without pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation," *Europace*, vol. 10, no. 11, pp. 1281–1287, 2008.
- [48] K. Konings, J. Smeets, O. Penn, H. Wellens, and M. Allesie, "Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 95, no. 5, pp. 1231–1241, 1997.
- [49] K. Nademane, E. Lockwood, N. Oketani, and B. Gidney, "Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate," *Journal of cardiology*, vol. 55, no. 1, pp. 1–12, 2010.
- [50] V. Kremen, P. Kordík, and L. Lhotská, "Comparison of several classifiers to evaluate endocardial electrograms fractionation in human," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE*, pp. 2502–2505, IEEE, 2009.
- [51] M. W. Keller, C. Schilling, A. Luik, C. Schmitt, and O. Dossel, "Descriptors for a classification of complex fractionated atrial electrograms as a guidance for catheter ablation of atrial fibrillation," *Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering*, pp. 100–103, 2010.
- [52] P. Kordík, V. Křemen, and L. Lhotská, "The game algorithm applied to complex fractionated atrial electrograms data set," *Artificial Neural Networks-ICANN 2008*, pp. 859–868, 2008.
- [53] S. Narayan, M. Wright, N. Derval, A. Jadidi, A. Forclaz, I. Nault, S. Miyazaki, F. Sacher, P. Bordachar, J. Clémenty, *et al.*, "Classifying fractionated electrograms in human atrial fibrillation using monophasic action potentials and activation mapping : evidence for localized drivers, rate acceleration, and nonlocal signal etiologies," *Heart Rhythm*, vol. 8, no. 2, pp. 244–253, 2011.
- [54] M. El Haddad, R. Houben, T. Claessens, R. Tavernier, R. Stroobandt, and M. Duytschaever, "Histogram analysis : a novel method to detect and differentiate fractionated electrograms during atrial fibrillation," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 22, no. 7, pp. 781–790, 2011.
- [55] C. Chillou, D. Lacroix, D. Klug, I. Magnien-Poull, C. Marquie, M. Messier, M. Andronache, C. Kouakam, N. Sadoul, J. Chen, E. Aliot, and S. Kacet, "Isthmus characteristics of reentrant ventricular tachycardia after myocardial infarction," *Circulation*, vol. 105(6), pp. 726–731, 2002.
- [56] K. Soejima, W. Stevenson, W. Maisel, J. Sapp, and L. Epstein, "Electrically unexcitable scar mapping based on pacing threshold for identification of the reentry circuit isthmus : Feasibility for guiding ventricular tachycardia ablation," *Circulation*, vol. 106(13), pp. 1678–1683, 2002.
- [57] M. Allesie, F. Bonke, and F. Schopman, "Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia," *Circulation Research*, vol. 33, no. 1, pp. 54–62, 1973.

- [58] J. M. Davidenko, P. F. Kent, D. R. Chialvo, D. C. Michaels, and J. Jalife, "Sustained vortex-like waves in normal isolated ventricular muscle," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 87, no. 22, pp. 8785–8789, 1990.
- [59] J. M. Davidenko, A. V. Pertsov, R. Salomonsz, W. Baxter, and J. Jalife, "Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac," *Nature*, vol. 355, pp. 349–351, jan 1992.
- [60] A. Pertsov, J. Davidenko, R. Salomonsz, W. Baxter, and J. Jalife, "Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle," *Circulation Research*, vol. 72, no. 3, pp. 631–650, 1993.
- [61] J. Jalife, "Rotors and spiral waves in atrial fibrillation," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 14, no. 7, pp. 776–780, 2003.
- [62] G. Laurent, G. Moe, X. Hu, H. Leong-Poi, K. A. Connelly, P. P.-S. So, A. Ramadeen, L. Doumanovskaia, A. Konig, J. Trogadis, D. Courtman, B. Strauss, and P. Dorian, "Experimental studies of atrial fibrillation : a comparison of two pacing models," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 294, no. 3, pp. H1206–H1215, 2008.
- [63] G. Laurent, G. W. Moe, X. Hu, P. Pui-Sze So, A. Ramadeen, H. Leong-Poi, L. Doumanovskaia, A. Konig, J. Trogadis, D. Courtman, B. H. Strauss, and P. Dorian, "Simultaneous right atrioventricular pacing : A novel model to study atrial remodeling and fibrillation in the setting of heart failure," *Journal of Cardiac Failure*, vol. 14, pp. 254–262, apr 2008.
- [64] V. Fast and A. Kleber, "Microscopic conduction in cultured strands of neonatal rat heart cells measured with voltage-sensitive dyes," *Circulation research*, vol. 73, no. 5, p. 914, 1993.
- [65] Z. Y. Lim, B. Maskara, F. Aguel, R. Emokpae, and L. Tung, "Spiral wave attachment to millimeter-sized obstacles," *Circulation*, vol. 114, no. 20, pp. 2113–2121, 2006.
- [66] T. Koura, M. Hara, S. Takeuchi, Ota, *et al.*, "Anisotropic conduction properties in canine atria analyzed by high-resolution optical mapping," *Circulation*, vol. 105, no. 17, pp. 2092–2098, 2002.
- [67] P. Athias, D. Vandroux, C. Tissier, and L. Rochette, "Development of cardiac physiopathological models from cultured cardiomyocytes," *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol. 55, pp. 90–99, apr 2006.
- [68] N. Bursac, K. Parker, S. Irvanian, and L. Tung, "Cardiomyocyte cultures with controlled macroscopic anisotropy : A model for functional electrophysiological studies of cardiac muscle," *Circulation Research*, vol. 91, pp. 45–54, 2002.
- [69] E. Fantini, P. Athias, M. Courtois, S. Khatami, A. Grynberg, and M. Degois, "Oxygen and substrate deprivation on isolated rat cardiac myocytes, temporal relationship between electromechanical and biochemical consequences," *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 68, pp. 1148–1156, 1990.
- [70] C. Tissier, S. Bès, D. Vandroux, E. Fantini, L. Rochette, and P. Athias, "Specific electromechanical responses of cardiomyocytes to individual and combined components of ischemia," *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 80, pp. 1145–1157, 2002.
- [71] A. Stett, U. Egert, E. Guenther, F. Hofmann, T. Meyer, W. Nisch, and H. Haemmerle, "Biological application of microelectrode arrays in drug discovery and basic research," *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 377, no. 3, pp. 486–495, 2003-10-12.
- [72] K. Banach, M. D. Halbach, P. Hu, J. Hescheler, and U. Egert, "Development of electrical activity in cardiac myocyte aggregates derived from mouse embryonic stem cells," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 284, no. 6, pp. H2114–H2123, 2003.
- [73] J. Hescheler, M. Halbach, U. Egert, Z. J. Lu, H. Bohlen, B. K. Fleischmann, and M. Reppel, "Determination of electrical properties of es cell-derived cardiomyocytes using meas," *Journal of Electrocardiology*, vol. 37, pp. 110–116, oct 2004.
- [74] F. Pillekamp, M. Reppel, K. Brockmeier, and J. Hescheler, "Impulse propagation in late-stage embryonic and neonatal murine ventricular slices," *Journal of Electrocardiology*, vol. 39, pp. 425.e1–425.e4, oct 2006.

- [75] M. Heuschkel, M. Fejtl, M. Raggenbass, D. Bertrand, and P. Renaud, "A three-dimensional multi-electrode array for multi-site stimulation and recording in acute brain slices," *J. Neurosci. Methods*, vol. 114, pp. 135–148, 2002.
- [76] D. Wagenaar, Z. Nadasdy, and S. Potter, "Persistent dynamic attractors in activity patterns of cultured neuronal networks," *Physical Review E*, vol. 73, p. 051907, 2006.
- [77] F. Hofmann and al., "Functional re-establishment of the perforant pathway in organotypic co-cultures on microelectrode arrays," *Brain Res.*, vol. 1017, pp. 184–196, 2004.
- [78] F. Arnold, F. Hofmann, P. Bengtson, M. Wittmann, P. Vanhoutte, and H. Bading, "Microelectrode array recordings of cultured hippocampal networks reveal a simple model for transcription and protein synthesis-dependent plasticity," *J. Physiol.*, vol. 564, pp. 3–19, 2005.
- [79] A. Stett, U. Egert, E. Guenther, F. Hofmann, T. Meyer, W. Nisch, and H. Haemmerle, "Biological application of microelectrode arrays in drug discovery and basic research.," *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 377, pp. 486–495, 2003.
- [80] K. Banach, M. Halbach, P. Hu, J. Hescheler, and U. Egert, "Development of electrical activity in cardiac myocyte aggregates derived from mouse embryonic stem cells," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 284, pp. H2114–23, 2003.
- [81] M. Reppel, F. Pillekamp, Z. Lu, M. Halbach, K. Brockmeier, B. Fleischmann, and J. Hescheler, "Microelectrode arrays : A new tool to measure embryonic heart activity," *Journal of Electrocardiology*, vol. 37, pp. 104–109, 2004.
- [82] G. Meiry, Y. Reisner, Y. Feld, S. Golberg, M. Rosen, N. Ziv, and O. Binah, "Evolution of action potential propagation and repolarization in cultured neonatal rat ventricular myocytes," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 12, pp. 1269–1277, 2001.
- [83] U. Egert and T. Meyer, "Heart on a chip : Extracellular multielectrode recordings from cardiac myocytes in vitro," *Methods in Cardiovascular Research*, 2004.
- [84] A. Stett, U. Egert, E. Guenther, F. Hofmann, T. Meyer, W. Nisch, and H. Haemmerle, "Biological application of microelectrode arrays in drug discovery and basic research," *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 377, pp. 486–495, 2003.
- [85] J. Eason and R. Malkin, "A simulation study evaluating the performance of high-density electrode arrays on myocardial tissue," *IEEE Transactions on biomedical engineering*, vol. 47(7), pp. 893–901, 2000.
- [86] F. Witkowski, K. Kavanagh, P. Penkoske, and R. Plonsey, "In vivo estimation of cardiac transmembrane current," *Circulation Research*, vol. 72, pp. 424–439, 1993.
- [87] S. Jacquir, *Systèmes dynamiques non linéaires, de la biologie à l'électronique*. PhD thesis, Université de Bourgogne, 2006.
- [88] P. Athias, S. Jacquir, C. Tissier, D. Vandroux, S. Binczak, J. Bilbault, and M. Rossé, "Excitation spread in cardiac myocyte cultures using paired microelectrode and microelectrode array recordings," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 42, no. 6, pp. S3–S3, 2007.
- [89] S. Jacquir, C. Tissier, D. Vandroux, S. Binczak, J. Bilbault, M. Rossé, and P. Athias, "Paired microelectrodes and microelectrode array analysis of cardiac impulse propagation in cardiomyocyte cultures," *Fundamental Clinical Pharmacology*, vol. 22, no. 1, pp. 51–52, 2008.
- [90] S. Jacquir, S. Binczak, D. Vandroux, G. Laurent, P. Athias, and J. Bilbault, "Cardiac arrhythmias induced by an electrical stimulation at a cellular level," *IEEE Computers in Cardiology, 2008, Proceedings*, pp. 625–628, 2008.
- [91] S. Jacquir, G. Laurent, D. Vandroux, S. Binczak, J. Bilbault, P. Athias, *et al.*, "In vitro simulation of spiral waves in cardiomyocyte networks using multi-electrode array technology," *Archives of cardiovascular diseases*, vol. 102, no. 1, p. S63, 2009.

- [92] G. Laurent, S. Jacquir, S. Binczak, D. Vandroux, O. Bouchot, J. Wolf, P. Athias, and J. Bilbault, "Establishing a novel in vitro model for the study of spiral waves during arrhythmia," *European Heart Journal*, vol. 29, p. 166, 2008.
- [93] P. Athias, S. Jacquir, G. Laurent, D. Vandroux, S. Binczak, and J. Bilbault, "In vitro simulation of spiral waves in cardiomyocyte networks using multi-electrode array technology," *European Journal of Heart Failure Supplements*, vol. 8, p. 963, 2009.
- [94] B. Xu, S. Jacquir, S. Binczak, G. Laurent, D. Vandroux, P. Athias, and J.-M. Bilbault, "Mea-aided investigation of cardiac arrhythmia induced by electrical stimulation," *MEA Meeting 2010*, pp. 113–115, 2010.
- [95] S. Jacquir, S. Binczak, B. Xu, G. Laurent, D. Vandroux, P. Athias, and J. Bilbault, "Investigation of micro spiral waves at cellular level using a microelectrode array technology," *Int. J. Bifurcation Chaos*, vol. 21, pp. 1–15, 2011.
- [96] Q. Ho-Kim, N. Kumar, N. Kumar, and H. Lam, *Invitation to Contemporary Physics*. World Scientific, 2004.
- [97] L. Perko, *Differential equations and dynamical systems*. Springer, 2001.
- [98] A. Garfinkel, P. Chen, D. Walter, H. Karagueuzian, B. Kogan, S. Evans, M. Karpoukhin, C. Hwang, T. Uchida, M. Gotoh, *et al.*, "Quasiperiodicity and chaos in cardiac fibrillation.," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 99, no. 2, p. 305, 1997.
- [99] D. Ruelle and F. Takens, "On the nature of turbulence," *Communications in Mathematical Physics*, vol. 20, no. 3, pp. 167–192, 1971-09-01.
- [100] A. A. Kondratyev, J. G. C. Ponard, A. Munteanu, S. Rohr, and J. P. Kucera, "Dynamic changes of cardiac conduction during rapid pacing," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 292, no. 4, pp. H1796–H1811, 2007.
- [101] M. Wood, P. Moskovljevic, B. Stambler, and K. Ellenbogen, "Comparison of bipolar atrial electrogram amplitude in sinus rhythm, atrial fibrillation, and atrial flutter," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 19, no. 2, pp. 150–156, 1996.
- [102] T. Schreiber and A. Schmitz, "Improved surrogate data for nonlinearity tests," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 77, pp. 635–638, jul 1996.
- [103] J. Mazaraki, *Dynamical methods for analysing and forecasting chaotic data*. Honours thesis, University of New South Wales, 1997.
- [104] M. Chena, Y. Fanga, and X. Zhengc, "Phase space reconstruction for improving the classification of single trial eeg," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 11, pp. 10–16, 2014.
- [105] F. Takens, "Detecting strange attractors in turbulence," in *Dynamical Systems and Turbulence, Lecture Notes in Mathematics* (D. Rand and L.-S. Young, eds.), vol. 898, pp. 366–381, Springer Berlin / Heidelberg, 1981.
- [106] M. B. Kennel, R. Brown, and H. D. I. Abarbanel, "Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction," *Phys. Rev. A*, vol. 45, pp. 3403–3411, mar 1992.
- [107] A. M. Albano, J. Muench, C. Schwartz, A. I. Mees, and P. E. Rapp, "Singular-value decomposition and the grassberger-procaccia algorithm," *Phys. Rev. A*, vol. 38, pp. 3017–3026, sep 1988.
- [108] N. Mars and G. Van Arragon, "Time delay estimation in non-linear systems using average amount of mutual information analysis," *Signal processing*, vol. 4, no. 2, pp. 139–153, 1982.
- [109] A. M. Fraser and H. L. Swinney, "Independent coordinates for strange attractors from mutual information," *Physical review A*, vol. 33, no. 2, p. 1134, 1986.
- [110] D. S. Broomhead and G. P. King, "Extracting qualitative dynamics from experimental data," *Physica D : Nonlinear Phenomena*, vol. 20, pp. 217–236, jun 1985.



- [111] B. Xu, "Etude de la dynamique des ondes spirales à l'échelle cellulaire par modèles expérimental et numérique," *Thèse de l'Université de Bourgogne*, 2012.
- [112] B. Hoekstra, C. Diks, M. Allesie, and J. DeGoede, "Nonlinear analysis of epicardial atrial electrograms of electrically induced atrial fibrillation in man," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 6, pp. 419–440, 1995.
- [113] P. Grassberger and I. Procaccia, "Characterization of strange attractors," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 50, pp. 346–349, jan 1983.
- [114] M. Ding, C. Grebogi, E. Ott, T. Sauer, and J. Yorke, "Estimating correlation dimension from chaotic time series : when does plateau onset occur?," *Physica D*, vol. 69, pp. 404–424, 1993.
- [115] M. Ding, C. Grebogi, E. Ott, T. Sauer, and J. Yorke, "Plateau onset for correlation dimension : When does it occur?," *Physical Review Letter*, vol. 70, no. 25, pp. 3872–3875, 1993.
- [116] C. Patel, M. Salahuddin, A. Jones, A. Patel, G.-X. Yan, and P. R. Kowey, "Atrial fibrillation : Pharmacological therapy," *Current Problems in Cardiology*, vol. 36, pp. 87–120, mar 2011.
- [117] A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. H. Lip, *et al.*, "Guidelines for the management of atrial fibrillation," *European Heart Journal*, vol. 31, pp. 2369–2429, aug 2010.
- [118] R. Weerasooriya, P. Khairy, J. Litalien, L. Macle, *et al.*, "Catheter ablation for atrial fibrillation : Are results maintained at 5 years of follow-up?," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 57, pp. 160–166, jan 2011.
- [119] J. Geller, S. Reek, C. Timmermans, and others., "Treatment of atrial fibrillation with an implantable atrial defibrillator - long term results," *European Heart Journal*, vol. 24, pp. 2083–2089, dec 2003.
- [120] V. Krinsky, V. Biktashev, and A. Pertsov, "Autowave approaches to cessation of reentrant arrhythmias," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 591, no. Mathematical Approaches to Cardiac Arrhythmias, pp. 232–246, 1990.
- [121] J. Davidenko, R. Salomonsz, A. Pertsov, W. Baxter, and J. Jalife, "Effects of pacing on stationary reentrant activity : theoretical and experimental study," *Circ. Res.*, vol. 77, no. 6, p. 1166, 1995.
- [122] K. Kamjoo, T. Uchida, T. Ikeda, M. Fishbein, A. Garfinkel, J. Weiss, H. Karagueuzian, and P. Chen, "Importance of location and timing of electrical stimuli in terminating sustained functional reentry in isolated swine ventricular tissues : evidence in support of a small reentrant circuit," *Circulation*, vol. 96, no. 6, p. 2048, 1997.
- [123] M. Allesie, C. Kirchhof, G. Scheffer, F. Chorro, and J. Brugada, "Regional control of atrial fibrillation by rapid pacing in conscious dogs," *Circulation*, vol. 84, no. 4, pp. 1689–1697, 1991.
- [124] S. Sridhar and S. Sinha, "Controlling spatiotemporal chaos in excitable media using an array of control points," *Europhys. Lett.*, vol. 81, p. 50002, 2008.
- [125] B. Xu, S. Jacquir, G. Laurent, J. Bilbault, and S. Binczak, "Spiral wave induced numerically using electrical stimulation and comparison with experimental results," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*, pp. 2650–2653, 31 2010-sept. 4 2010.
- [126] C. Luo and Y. Rudy, "A model of the ventricular cardiac action potential. depolarization, repolarization, and their interaction," *Circulation Research*, vol. 68, no. 6, p. 1501, 1991.
- [127] C. Luo and Y. Rudy, "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. i. simulations of ionic currents and concentration changes," *Circulation Research*, vol. 74, no. 6, p. 1071, 1994.
- [128] K. Ten Tusscher, D. Noble, P. Noble, and A. Panfilov, "A model for human ventricular tissue," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 286, no. 4, p. H1573, 2004.
- [129] R. Fitzhugh, "Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane," *Biophysical Journal*, vol. 1, no. 6, pp. 445–466, 1961.

- [130] J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, "An active pulse transmission line simulating nerve axon," *Proceedings of the IRE*, vol. 50, no. 10, pp. 2061–2070, 1962.
- [131] S. Binczak, J. C. Eilbeck, and A. C. Scott, "Ephaptic coupling of myelinated nerve fibers," *Physica D : Nonlinear Phenomena*, vol. 148, pp. 159–174, jan 2001.
- [132] A. Scott, *Neuroscience : a mathematical primer*. Springer Verlag, 2002.
- [133] R. Clayton and A. Panfilov, "A guide to modelling cardiac electrical activity in anatomically detailed ventricles," *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 96, pp. 19–43, jan 2008.
- [134] L. Ebihara and E. Johnson, "Fast sodium current in cardiac muscle. a quantitative description," *Biophysical Journal*, vol. 32, no. 2, pp. 779–790, 1980.
- [135] A. A. Dawodu, F. Monti, K. Iwashiro, M. Schiariti, R. Chiavarelli, and P. E. Puddu, "The shape of human atrial action potential accounts for different frequency-related changes in vitro," *International Journal of Cardiology*, vol. 54, pp. 237–249, jun 1996.
- [136] A. L. Goldin, "Resurgence of sodium channel research," *Annual Review of Physiology*, vol. 63, pp. 871–894, mar 2001.
- [137] J. Kneller, J. Kalifa, R. Zou, A. V. Zaitsev, M. Warren, O. Berenfeld, E. J. Vigmond, L. J. Leon, S. Nattel, and J. Jalife, "Mechanisms of atrial fibrillation termination by pure sodium channel blockade in an ionically-realistic mathematical model," *Circ Res*, vol. 96, no. 5, pp. e35–47, 2005.
- [138]
- [139] S. Binczak and J. M. Bilbault, "Experimental propagation failure in a nonlinear electrical lattice," *Int. J. Bifurcation Chaos*, vol. 14, pp. 1819–1830, 2004.
- [140] M. Haissaguerre, M. Hocini, P. Sanders, F. Sacher, M. Rotter, Y. Takahashi, T. Rostock, L.-F. HSU, P. Bordachar, S. Reuter, *et al.*, "Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation : clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 16, no. 11, pp. 1138–1147, 2005.
- [141] D. D. C. de Sa, N. Thompson, J. Stinnett-Donnelly, P. Znojkwicz, N. Habel, J. G. Müller, J. H. Bates, J. S. Buzas, and P. S. Spector, "Electrogram fractionation : the relationship between spatio-temporal variation of tissue excitation and electrode spatial resolution," *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 2011.
- [142] N. Navoret, S. Jacquir, G. Laurent, and S. Binczak, "Relationship between complex fractionated atrial electrogram patterns and different heart substrate configurations," in *Computing in Cardiology (CinC), 2012*, pp. 893–896, IEEE, 2012.
- [143] R. J. Hunter, I. Diab, M. Tayebjee, L. Richmond, S. Sporton, M. J. Earley, and R. J. Schilling, "Characterization of fractionated atrial electrograms critical for maintenance of atrial fibrillation clinical perspective a randomized, controlled trial of ablation strategies (the cfae af trial)," *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 4, no. 5, pp. 622–629, 2011.
- [144] N. Navoret, S. Jacquir, G. Laurent, and S. Binczak, "Detection of complex fractionated atrial electrograms (cfae) using recurrence quantification analysis," 2013.
- [145] L. Calò, F. Lamberti, M. L. Loricchio, E. De Ruvo, F. Colivicchi, L. Bianconi, C. Pandozi, and M. Santini, "Left atrial ablation versus biatrial ablation for persistent and permanent atrial fibrillation : a prospective and randomized study," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 47, no. 12, pp. 2504–2512, 2006.
- [146] Y. Takahashi, M. D. O'Neill, M. Hocini, R. Dubois, S. Matsuo, S. Knecht, S. Mahapatra, K.-T. Lim, P. Jaïs, A. Jonsson, *et al.*, "Characterization of electrograms associated with termination of chronic atrial fibrillation by catheter ablation," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 51, no. 10, pp. 1003–1010, 2008.

- [147] C. Schmitt, H. Estner, B. Hecher, A. Luik, C. Kolb, M. Karch, G. Ndrepepa, B. Zrenner, G. Hessling, and I. Deisenhofer, "Radiofrequency ablation of complex fractionated atrial electrograms (cfae) : preferential sites of acute termination and regularization in paroxysmal and persistent atrial fibrillation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 18, no. 10, pp. 1039–1046, 2007.
- [148] T. Rostock, M. Rotter, P. Sanders, Y. Takahashi, P. Jaïs, M. Hocini, L. Hsu, F. Sacher, J. Clémenty, and M. Haïssaguerre, "High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation," *Heart Rhythm*, vol. 3, no. 1, pp. 27–34, 2006.
- [149] D. Durrer, P. Formijne, R. Van Dam, J. B ller, A. Van Lier, and F. Meyler, "The electrocardiogram in normal and some abnormal conditions," *American Heart Journal*, vol. 61, no. 3, pp. 303–314, 1961.
- [150] J. H. Park, H.-N. Pak, S. K. Kim, J. K. Jang, J. I. Choi, H. E. Lim, C. Hwang, and Y.-H. Kim, "Electrophysiologic characteristics of complex fractionated atrial electrograms in patients with atrial fibrillation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 20, no. 3, pp. 266–272, 2008.
- [151] A. Verma, Z. Wulffhart, M. Beardsall, B. Whaley, C. Hill, and Y. Khaykin, "Spatial and temporal stability of complex fractionated electrograms in patients with persistent atrial fibrillation over longer time periods : relationship to local electrogram cycle length," *Heart Rhythm*, vol. 5, no. 8, pp. 1127–1133, 2008.
- [152] J.-F. Roux, S. Gojraty, R. Bala, C. F. Liu, M. D. Hutchinson, S. Dixit, D. J. Callans, F. Marchlinski, and E. P. Gerstenfeld, "Complex fractionated electrogram distribution and temporal stability in patients undergoing atrial fibrillation ablation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 8, pp. 815–820, 2008.
- [153] E. Aliot, M. Haïssaguerre, and W. Jackman, *Catheter ablation of atrial fibrillation*. Wiley Online Library, 2008.
- [154] M. K. Stiles, A. G. Brooks, P. Kuklik, B. John, H. Dimitri, D. H. Lau, L. Wilson, S. Dhar, R. L. Roberts-Thomson, L. Mackenzie, *et al.*, "High-density mapping of atrial fibrillation in humans : Relationship between high-frequency activation and electrogram fractionation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 12, pp. 1245–1253, 2008.
- [155] O. Pont, M. Haïssaguerre, H. Yahia, N. Derval, and M. Hocini, "Microcanonical processing methodology for ecg and intracardial potential : Application to atrial fibrillation," *Transactions on Mass-Data Analysis of Images and Sgnals*, vol. 3, pp. 15–34, 2011.
- [156] H. Poincaré, "Sur le problème des trois corps et les fluctuations de la dynamique," *Acta Mathematica*, vol. 13, pp. 1–271, 1890.
- [157] J. Eckmann, S. Kamphorst, and D. Ruelle, "Recurrence plots of dynamical systems," *EPL (Europhysics Letters)*, vol. 4, p. 973, 1987.
- [158] S. Ikegawa, M. Shinohara, T. Fukunaga, J. Zbilut, and C. Webber Jr, "Nonlinear time-course of lumbar muscle fatigue using recurrence quantifications," *Biological Cybernetics*, vol. 82, no. 5, pp. 373–382, 2000.
- [159] J. Iwanski and E. Bradley, "Recurrence plots of experimental data : To embed or not to embed?," *Chaos*, vol. 8, no. 4, pp. 861–871, 1998.
- [160] M. Casdagli, "Recurrence plots revisited," *Physica D : Nonlinear Phenomena*, vol. 108, no. 1-2, pp. 12–44, 1997.
- [161] J. Zbilut, A. Giuliani, C. Webber, *et al.*, "Detecting deterministic signals in exceptionally noisy environments using cross-recurrence quantification," *Physics Letters A*, vol. 246, no. 1-2, pp. 122–128, 1998.
- [162] N. Marwan, M. Carmen Romano, M. Thiel, and J. Kurths, "Recurrence plots for the analysis of complex systems," *Physics Reports*, vol. 438, no. 5-6, pp. 237–329, 2007.
- [163] M. K. Stiles, A. G. Brooks, B. John, L. Wilson, P. Kuklik, H. Dimitri, D. H. Lau, R. L. Roberts-Thomson, L. Mackenzie, S. Willoughby, *et al.*, "The effect of electrogram duration on quantification of complex fractionated atrial electrograms and dominant frequency," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 3, pp. 252–258, 2008.

- [164] H. Yang, "Multiscale recurrence quantification analysis of spatial cardiac vectorcardiogram signals," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 58, no. 2, pp. 339–347, 2011.
- [165] C. Webber Jr, "Rhythmogenesis of deterministic breathing patterns," *Rhythms in biological systems. Berlin : Springer-Verlag*, pp. 171–191, 1991.
- [166] C. Webber Jr and J. Zbilut, "Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies," *Journal of Applied Physiology*, vol. 76, no. 2, pp. 965–973, 1994.
- [167] N. Marwan, N. Wessel, U. Meyerfeldt, A. Schirdewan, and J. Kurths, "Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data," *Physical Review E*, vol. 66, no. 2, p. 026702, 2002.
- [168] C. Boit, "Fundamentals of photon emission (pem) in silicon - electroluminescence for analysis of electron circuit and device functionality," in *Microelectronics Failure Analysis Desk Reference*, ch. Section 5 : Localization Techniques, pp. 279–291, ASM International, sixth ed., 2011.
- [169] J. C. Tsang, J. A. Kash, and D. P. Vallett, "Picosecond imaging circuit analysis," *IBM Journal of Research and Development*, vol. 44, no. 4, pp. 583–603, 2000.
- [170] Z. Song, F. Beaudoin, S. Lucarini, J. Sylvestri, L. Safran, M. Villalobos, and R. Oldrey, "Failure analysis of sram logic type failure," in *Conference Proceedings from the 39th International Symposium for Testing and Failure Analysis (ISTFA)* (A. International, ed.), vol. 39, (San Jose, California, USA), pp. 105–110, November 2013.
- [171] J. Canny, "A computational approach to edge detection," *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, no. 6, pp. 679–698, 1986.
- [172] T. Pavlidis and S. Horowitz, "Segmentation of plane curves," *IEEE Transactions on Computers*, vol. 23, no. 8, pp. 860–870, 1974.
- [173] F. Meyer and S. Beucher, "Morphological segmentation," *Journal of Visual Communication and Image Representation*, vol. 1, no. 1, pp. 21–46, 1990.
- [174] P.-S. Liao, T.-S. Chen, and P.-C. Chung, "A fast algorithm for multilevel thresholding," *J. Inf. Sci. Eng.*, vol. 17, no. 5, pp. 713–727, 2001.
- [175] D.-Y. Huang, T.-W. Lin, and W.-C. Hu, "Automatic multilevel thresholding based on two stage Otsu's method with cluster determination by valley estimation.," *International Journal of Innovative Computing, Information and Control*, vol. 7, pp. 5631–5644, 2011.
- [176] H. Shah-Hosseini and R. Safabakhsh, "Automatic multilevel thresholding for image segmentation by the growing time adaptive self-organizing map," *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, vol. 24, no. 10, pp. 1388–1393, 2002.
- [177] W.-H. Tsai, "Moment-preserving thresholding : A new approach," *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, vol. 29, no. 3, pp. 377–393, 1985.
- [178] M. Sezgin and B. Sankur, "Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation," *Journal of Electronic imaging*, vol. 13, no. 1, pp. 146–168, 2004.
- [179] C. Samuel, "Contribution à l'analyse de signaux acquis par émission de photons dynamique pour l'étude de circuits à très haute intégration," *Thèse de l'Université de Bourgogne*, 2014.
- [180] L. Lebart, M. Piron, and A. Morineau, *Statistique Exploratoire Multidimensionnelle - Visualisation et inférence en fouilles de données*, ch. 6 : Méthodes de Classification, pp. 247–328. Dunod, 2006.
- [181] A. K. Jain, M. N. Murty, and P. J. Flynn, "Data clustering : a review," *ACM computing surveys (CSUR)*, vol. 31, no. 3, pp. 264–323, 1999.
- [182] R. Xu and D. Wunsch, "Survey of clustering algorithms," *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 16, no. 3, pp. 645–678, 2005.
- [183] R. Xu and D. I. Wunsch, *Clustering*. John Wiley & Sons, 2007.

- [184] B. S. Everitt, S. Landau, M. Leese, and D. Stahl, *Cluster Analysis*, ch. Finite mixture densities as models for cluster analysis, pp. 144–186. John Wiley & Sons, 5th ed., 2010.
- [185] H. Kriegel, P. Kröger, J. Sander, and A. Zimek, “Density-based clustering,” *Wiley Interdisciplinary Reviews : Data Mining and Knowledge Discovery*, vol. 1, no. 3, pp. 231–240, 2011.
- [186] S. E. Schaeffer, “Graph clustering,” *Computer Science Review*, vol. 1, no. 1, pp. 27–64, 2007.
- [187] L. Candillier, *Contextualisation, visualisation et évaluation en apprentissage non supervisé*. Thèse de doctorat, Université Charles de Gaulle - Lille 3, 2006.
- [188] M. Ester, H. Kriegel, J. Sander, and X. Xu, “A density-based algorithm for discovering clusters in large spatial databases with noise,” in *Proceedings of the 2nd International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, vol. 1996, pp. 226–231, AAAI Press, 1996.
- [189] J. Ferrigno, *Caractérisation de circuits intégrés par émission de lumière statique et dynamique*. Thèse de doctorat, Université de Bordeaux I, 2008.
- [190] J. L. Bentley, “Multidimensional binary search trees used for associative searching,” *Communications of the ACM*, vol. 18, no. 9, pp. 509–517, 1975.
- [191] A. Uchikado, S. Kawanab, T. Okubo, A. Shimase, T. Majima, N. Hirai, Y. Ito, and T. Nakamura, “Case studies on application of time resolved imaging emission microscopy for backside timing analysis,” in *Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA), 2012 19th IEEE International Symposium on the*, pp. 1–4, 2012.
- [192] S. Chef, S. Jacquir, P. Perdu, K. Sanchez, and S. Binczak, “Spatial correction in dynamic photon emission by affine transformation matrix estimation,” in *Proceedings of the 21st International Symposium on the Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits (IPFA)*, 2014.
- [193] H. Bay, A. Ess, T. Tuytelaars, and L. Van Gool, “Speeded-up robust features (surf),” *Computer Vision and Image Understanding*, vol. 110, no. 3, pp. 346–359, 2008.
- [194] P. Torr and A. Zisserman, “Robust computation and parametrization of multiple view relations,” in *Proceedings of the 6th International Conference on Computer Vision (ICCV)*, pp. 727–732, IEEE, 1998.





# SPIM

■ École doctorale SPIM - Université de Bourgogne/UFR ST BP 47870 F - 21078 Dijon cedex  
■ tél. +33 (0)3 80 39 59 10 ■ [ed-spim@univ-fcomte.fr](mailto:ed-spim@univ-fcomte.fr) ■ [www.ed-spim.univ-fcomte.fr](http://www.ed-spim.univ-fcomte.fr)

