

COUVERTURE

COUVERTURE

Table des matières

Remerciements	7
Liste des abréviations	9
Introduction	10
1.1 Comment un visage est-il perçu ?	12
1.2 Neuropsychologie et naissance de la notion de prosopagnosie	16
1.2.1 Historique	16
1.2.2 Bases fonctionnelles de la prosopagnosie	17
1.2.3 Bases neurales de la prosopagnosie	18
1.2 Neurophysiologie	23
1.3.1 Neurones uniques chez le singe et réponses sélectives aux visages	23
1.3.2 EEG de surface et la N170	25
1.3.3 Études EEG intracrâniennes : la N200 et les activités gamma	27
1.4 Neuroimagerie fonctionnelle	31
1.4.1 Les premières études : un large réseau	31
1.4.2 L'approche du « functional localizer »	31
1.4.3 Le retour au réseau	33
1.4.4 Identification des visages : adaptation et MVPA	35
1.4.5 Modèles dérivés de la neuroimagerie	37
1.5 Les problématiques	39
1.5.1 Nécessité d'explorer l'ensemble du VOTC	39
1.5.2 Nécessité de réponses objectives	40
1.5.3 Nécessité d'une précision anatomique	42
1.5.4 Nécessité de déterminer les régions critiques	43
1.5.5 Distribution spatiale des réponses	44
1.5.6 Prédominance droite	45
1.6 Notre approche originale	47
1.6.1 La SEEG	47
1.6.2 La stimulation visuelle périodique rapide (FPVS)	48
1.7 Buts de l'étude	51
Cartographie des réponses sélectives des visage enregistrées dans le VOTC	53
Stimulations électriques intracérébrales de régions sélectives aux visages	77
3.1 La stim. élect. intra. d'une aire sélective pour les visages provoque une prosopagnosie transitoire	77
3.2 La stim. élect. intra. d'une aire sélective pour les visages dans le gyrus occipital inférieur droit provoque un déficit de discrimination individuelle des visages	89
3.3 La stim. élect. intra. d'une aire sélective pour les visages dans le gyrus fusiforme droit provoque une prosopagnosie transitoire	104

Discussion	124
4.1 Un vaste territoire impliqué dans la perception des visages	124
4.1.1 Réponses sélectives aux visages largement distribuées dans le VOTC	124
4.1.2 Pics de sélectivité aux visages dans le VOTC	128
4.1.3 Des régions critiques pour la reco. largement distribuées dans le VOTC	129
4.1.4 Pourquoi un si vaste territoire ?	133
4.2 Prédominance droite de la perception des visages	133
4.2.1 Le gyrus fusiforme latéral droit	134
4.2.2 Les régions critiques pour la reconnaissance dans l'hémisphère droit	135
4.2.3 Réponses exclusives aux visages dans le lobe temporal antérieur droit	136
4.2.4 Pourquoi une prédominance droite ?	138
4.3 Plusieurs régions du lobe temporal ant. impliquées dans la perception des visages	141
4.3.1 Un ensemble de régions sélectives aux visages	141
4.3.2 Le gyrus fusiforme antérieur est critique pour la reco. des visages	144
 Conclusion et perspectives	 147
5.1 Résumé des résultats	147
5.2 Une nouvelle approche méthodologique	149
5.3 Explorer l'ensemble du VOTC	151
5.4 Déterminer le rôle de ces régions	152
5.5 Faire un lien causal grâce aux stimulations électriques	153
5.6 Explorer la dynamique temporelle	155
5.7 Explorer les différents types de réponses	156
 Bibliographie	 159

Remerciements

Je voudrais faire ici de mon mieux pour remercier l'ensemble des personnes qui ont contribué à ce travail.

J'aimerais tout d'abord adresser mes plus vifs remerciements à mes directeurs de thèse, Louis Maillard et Bruno Rossion. Je pourrais faire une longue liste des choses qu'ils ont apportées à ce travail et qu'ils m'ont apportées personnellement. Mais par pudeur, je n'en citerai qu'une, la plus importante à mes yeux : la confiance ; la confiance en moi nécessaire à mon développement et à l'achèvement de ce travail.

Je souhaiterais ensuite remercier les membres du jury, le Pr Marc Braun, le Pr Aina Puce, le Pr Pierre Burbaud, le Pr André Mouraux et le Dr Alexandre Zénon. Merci pour votre temps précieux et de m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse. Je voudrais avoir une pensée pour le Pr Etienne Olivier qui devait être membre du jury mais qui nous a malheureusement quitté bien trop tôt.

Je voudrais ici remercier chaleureusement mes parents alors qu'il est d'usage de les remercier à la fin. C'est bien parce que sans eux, rien n'aurait été possible. Durant toutes mes études (qui ont tout de même débutées en 1998), je n'ai cessé d'avoir leur soutien inconditionnel. Merci Papa et Maman, je vous aime.

J'aimerais exprimer ma gratitude à l'ensemble du service de Neurologie du CHU de Nancy et au Pr Marc Debouverie qui m'ont permis de poursuivre mes recherches, et tout particulièrement à l'unité d'épileptologie, le Dr Jean-Pierre Vignal, le Pr Louise Tyvaert et le Pr Sophie Colnat-Coulbois. Le service de Neurologie a toujours été un endroit

où je me suis senti à l'aise et où j'ai pu développer mon travail en toute confiance. Merci pour cela. Merci à l'équipe d'infirmiers et d'infirmières EEG pour leur aide pendant les expériences. Merci aussi aux patients qui ont eu la gentillesse de participer à nos recherches.

Merci au CRAN, au Pr Didier Wolf, au Pr Valérie Louis-Dorr et au Dr Laurent Koessler. Merci en particulier à Alain Delconte pour son soutien technique précieux.

Merci à mes collègues de labo à Louvain, et tout particulièrement à Joan et à Corentin. Merci pour votre patience, vous m'avez appris énormément. J'ai pu me rendre compte à vos côtés quelles sont les formidables capacités qui sont nécessaires pour être un bon scientifique. Merci aussi à Assaf de m'avoir supporté dans le bureau aussi longtemps (tu peux fermer la fenêtre ?).

Merci à Hélène Brissart et à sa famille, pour leur soutien et leur hospitalité. Vous avez toujours fait en sorte que mon séjour à Nancy soit le plus agréable possible. Je vous en remercie chaleureusement.

Merci enfin à celle qui partage ma vie, Sophie. Merci de ton amour, de ton soutien, de ta bonne humeur mais aussi de ton regard critique sur ce que je fais. Je t'ai rencontré au cours de cette thèse et tu as mis de la vie dans ce travail. Pour le reste, j'aurai bien l'occasion te dire tout ce que je pense.

Et pour terminer, je voudrais remercier la chance. La chance qui a fait que par une série d'évènements assez imprévisibles, j'ai été amené à travailler sur ce sujet ; la chance qui fait que j'ai pu mener à bien ce travail dans d'excellentes conditions ; et enfin la chance d'y avoir pris un réel plaisir.

Liste des abréviations

BOLD : Blood-oxygen-level dependent

ECOG : Electro-corticographie

EEG : Electro-encéphalographie

iEEG : EEG intracrânien

FFA : Fusiform Face Area

FPVS : Fast Periodic Visual Stimulation (stimulation visuelle périodique rapide)

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MNI : Montreal Neurological Institute

MVPA : Multi-Voxel Patern Analysis

OFA : Occipital Face Area

SEEG : Stéréo-électroencéphalographie

SSVEP : Steady-State Visual Evoked Potentials

TEP : Tomographie par émission de positons

VOTC : Ventral occipito-temporal cortex (cortex occipito-temporal ventral)

VPP : Vertex Positive Potential

Introduction

La perception des visages est une fonction essentielle pour la vie sociale de l'Homme. A partir de la perception d'un visage, nous sommes capables d'extraire une multitude d'informations sur les personnes avec qui nous interagissons (âge, sexe, identité, ethnie, émotion, beauté, etc.). En tant qu'animal social, l'Homme doit avoir en particulier la capacité de différencier et de reconnaître ses congénères. Malgré une forte similarité, chaque visage comprend des éléments qui le rend unique et propre à une seule identité. Le visage est donc utilisé en priorité pour déterminer l'identité d'une personne.

La perception des visages est le mécanisme qui à partir des informations sensorielles, construit une représentation interne visuelle du visage. Cette représentation permet : (1) la discrimination des visages des autres catégories visuelles (objets, plantes, animaux, etc.) dans une scène visuelle (détection des visages) ; (2) la perception des éléments visuels qui rendent chaque visage unique et propre à une seule identité (individualisation ou discrimination individuelle des visages) ; (3) l'association de cette représentation avec un visage particulier stocké en mémoire et la récupération des informations liées à ce visage (reconnaissance des visages)¹ (Figure 1).

La perception des visages est une fonction extrêmement complexe pour le système visuel humain (Figure 1). Il existe certaines catégories non visages qui partagent des propriétés visuelles avec les visages et qui potentiellement ressemblent aux visages (comme des fruits ou des

¹ Dans ce travail le terme de « perception des visages » réfère à ces 3 processus (détection, discrimination, reconnaissance).

animaux). Les visages représentent une catégorie visuelle très homogène et sont visuellement très similaires (surface, éléments du visage, structure générale). Enfin, la perception des visages doit rester efficace dans un environnement naturel et donc malgré une multitude de conditions physiques qui modifient l'aspect visuel des visages (orientation de la tête, taille relative, niveau d'éclairage, vision partielle, expression des émotions, etc.).

Malgré cette complexité, les humains sont très efficaces pour percevoir les visages. Un visage peut être détecté dans une scène visuelle à partir de 100ms (Crouzert et al., 2010) et un visage peut être perçu comme familier à partir de 200ms (Caharel et al., 2014). Cette efficacité rend très difficile la compréhension des mécanismes mis en jeu. Comprendre comment le cerveau humain perçoit les visages est donc un enjeu essentiel pour les neurosciences. Dans cet objectif, l'identification des structures cérébrales impliquées est une étape cruciale. La recherche de ces structures cérébrales a débuté avec la neuropsychologie et la description de patients atteints de lésions cérébrales et s'est ensuite fortement développée il y a 20-30 ans avec le développement de la neuroimagerie fonctionnelle. Nous allons dans un premier temps faire un état des connaissances actuelles des bases neurales de la perception des visages, puis montrer en quoi ces connaissances restent incomplètes et enfin proposer une nouvelle approche afin de combler ces lacunes.



Figure 1. Exemple de perception des visages dans un environnement naturel.

La perception des visages permet en seul coup d'œil de : (1) détecter les visages dans la scène et de les différencier des autres catégories (caméras, appareils photos, etc.) (détection des visages) ; (2) de discriminer plusieurs identités (discrimination individuelle des visages) ; (3) de reconnaître des personnages familiers comme Jacques Chirac (reconnaissance des visages). Ces processus sont réalisés facilement par le cerveau humain malgré des fortes variations de taille relative, d'orientation de la tête, d'expression du visage etc.

1.1 Comment un visage est-il perçu ?

Notre capacité à reconnaître un visage nous paraît si facile, rapide et automatique qu'il est difficile pour nous d'imaginer les mécanismes mis en jeu. Dès le XIX^{ème} siècle, malgré l'absence d'éléments scientifiques, certains scientifiques s'interrogent. Par exemple, Francis Galton qui s'intéresse à la physionomie des visages, écrit en 1883 : « l'expression générale d'un visage est la somme d'une multitude de petits détails, qui sont vus de manière successive avec une telle rapidité que nous paraissions les percevoir tous comme une unité » (traduction de l'anglais, Galton, 1883).

Plus tard, la psychologie va émettre la même hypothèse, en suggérant que les visages sont perçus comme un tout, comme une unité globale (« Gestalt », Wagemans, 2012a, 2012b). Cette capacité de percevoir les multiples éléments d'un visage simultanément au sein d'une représentation unique et globale est appelée processus holistique (Farah et al., 1998 ; Rossion, 2008). Plusieurs évidences supportent un mécanisme holistique de la perception des visages. L'une des preuves incontestables d'un processus holistique de perception des visages vient de l'illusion composite des visages (Young et al., 1987 ; Rossion, 2013). Cette illusion repose sur le fait qu'une partie d'un visage ne peut pas être perçue sans être influencée par l'autre partie visage. Par exemple, deux moitiés supérieures identiques vont être perçues comme différentes si elles sont associées à 2 moitiés inférieures différentes (Figure 2). Cette illusion ne fonctionne pas si les 2 moitiés sont décalées dans l'espace. Une moitié de visage A, lorsqu'elle est associée à une autre moitié B, ne peut être perçue isolément mais va être automatiquement perçue dans une représentation globale qui associe A et B (représentation globale qui n'est pas possible lorsque les 2 moitiés sont décalées spatialement et que la structure de base d'un visage n'est pas respectée).

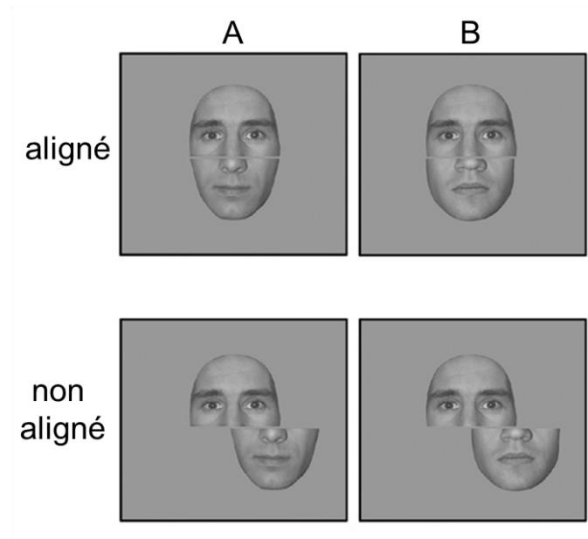


Figure 2. L'effet composite des visages. Exemples de stimuli utilisés pour mettre en évidence l'effet composite des visages. Pour les 2 conditions (aligné et non aligné), la consigne est de déterminer si les parties supérieures de 2 visages A et B sont identiques ou non. Dans l'exemple, les parties supérieures sont identiques tandis que les parties inférieures sont différentes. En condition « aligné », nous avons l'illusion que les 2 parties supérieures sont légèrement différentes (ce qui se traduit dans cette tâche par une baisse des réponses correctes ou un rallongement des temps de réaction). Cette illusion disparaît en condition « non aligné ». Adapté de Ramon et al. (2010).

Une autre preuve vient de notre tendance à beaucoup mieux percevoir les visages à l'endroit qu'à l'envers (voir exemple Figure 3). Des études comportementales ont montré que la perception d'un visage est perturbée lorsque les visages sont présentés à l'envers (effet d'inversion des visages ; Sergent, 1984 ; Tanaka et Farah, 1993 ; Tanaka et Sengco, 1997). Cela montre que la perception des visages ne repose pas sur les éléments individuels (par exemple, les éléments nez, bouche, yeux, sont les mêmes à l'endroit et à l'envers) mais sur une représentation globale qui est possible uniquement lorsque le visage est perçu à l'endroit.

D'un point de vue théorique, la théorie privilégiée concernant l'organisation du système visuel est celle d'une organisation hiérarchique avec dans un premier temps une perception « élément par élément » puis une perception de ces éléments dans une représentation globale (DiCarlo et al., 2012 ; Felleman and Van Essen, 1991 ; Haxby et al., 2000). Cette vision est presque incompatible avec une perception holistique des visages et les résultats présentés ci-dessus dans lesquels la représentation globale joue un rôle majeur (illusion composite, effet d'inversion). Il a donc été proposé un autre modèle d'organisation de la perception des visages appelé « coarse-to-fine » (Rossion, 2008 ; Sergent, 1986). Les visages seraient toujours perçus de manière globale, tout d'abord dans une représentation grossière permettant uniquement de catégoriser un visage en tant que visage. Puis cette représentation globale s'enrichirait en détails jusqu'à ce qu'elle contienne suffisamment d'informations pour individualiser le visage et déterminer son identité.

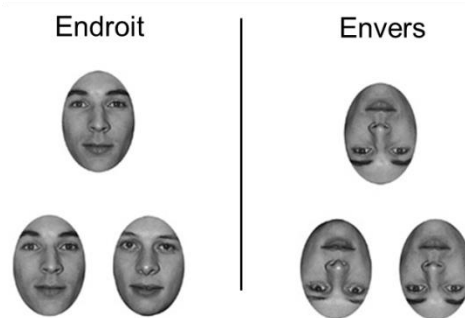


Figure 3. Exemple d'effet d'inversion des visages avec une tâche d'appariement de visages. Il s'agit d'apparier l'identité du visage au-dessus avec l'un des 2 visages en dessous. A l'endroit, la tâche est facile (appariement avec le visage de gauche). Lorsque les mêmes visages sont présentés à l'envers, la tâche est beaucoup plus difficile (perte d'une discrimination de l'identité par inversion des visages). Sur le plan expérimental, l'effet d'inversion se traduit par une baisse du taux de réponses correctes et une augmentation des temps de réaction en condition « à l'envers » par rapport à la condition « à l'endroit ».

1.2 Neuropsychologie et naissance de la notion de prosopagnosie

1.2.1 Historique

La première preuve d'un système spécifiquement dédié à la perception des visages vient des cas de patients qui à la suite d'une lésion cérébrale perdent la capacité à reconnaître les visages. Les premiers cas ont été décrits au XIX^{ème} siècle. Leurs descriptions résument parfaitement bien les signes cliniques et restent d'actualité aujourd'hui. Un premier cas a été rapporté par Wigan en 1844 (Wigan, 1944). Selon Wigan, ce patient était « incapable de reconnaître les visages. Il pouvait converser avec une personne pendant une heure, mais après un intervalle d'un jour, il ne pouvait plus le reconnaître. Même des amis avec qui il avait été engagé dans des transactions commerciales, il pensait ne les avoir jamais vus. Il était presque incapable de faire une image mentale de quelqu'un, et ce n'est qu'après avoir entendu le son de la voix qu'il pouvait reconnaître la personne avec laquelle il interagissait » (traduction de l'anglais). Peu après en 1867, Quaglino a décrit le cas d'un patient (LL) qui après un accident vasculaire cérébral avait perdu la capacité de reconnaître les visages (traduction de l'article historique dans Quaglino et al., 2003). Quaglino écrit : « le patient ne reconnaît plus les visages des personnes avec lesquels il était familier (...). Il voit les visages comme des photographies délavées, même pire en fait, puisqu'une photographie peut représenter le moindre élément d'un visage... alors que ses yeux ne sont plus capables de percevoir les éléments les plus rudimentaires du visage. Une telle confusion entre les différents éléments d'un visage rend la distinction entre un visage humain et un autre impossible. Les visages sont très similaires les uns des autres, mais ils ont tous leurs propres caractéristiques, grâce auxquelles Tom peut être distingué de Dick. Lui, en revanche, ne voit qu'un visage fantomatique, qui se mélange à tous les autres ».

Le terme de « prosopagnosie » définissant l'incapacité à reconnaître des visages suite à une lésion cérébrale a été introduit pour la première fois par le psychiatre allemand Joachim Bodamer en 1947 (Bodamer, 1947). Bodamer y décrit 3 patients présentant un déficit de reconnaissance prédominant au niveau des visages par rapport aux autres catégories visuelles (agnosie des visages ou prosopagnosie). La définition de la prosopagnosie comprend les caractéristiques suivantes : incapacité à reconnaître les personnes par leurs visages, incapacité à apprendre de nouveaux visages, incapacité à faire une image mentale d'un individu, capacité préservée à catégoriser un visage en tant que visage, capacité préservée à reconnaître les personnes par d'autres modalités (par la voix par exemple).

1.2.2 Bases fonctionnelles de la prosopagnosie

De nombreuses études ont montré que la prosopagnosie est liée à un déficit de traitement holistique des visages (Barton et al., 2002 ; Behrmann et al., 2005 ; Boutsen et Humphreys, 2002 ; Busigny et Rossion, 2010 ; Busigny et al., 2010 ; Levine et Calvanio, 1989 ; Ramon et al., 2010 ; Riddoch et al., 2008 ; Saumier et al., 2001 ; Sergent et Villemure, 1989). En effet, les patients prosopagnosiques présentent une réduction ou l'absence d'effet d'inversion des visages, une réduction ou l'absence d'effet composite des visages et un déficit dans le traitement des relations spatiales entre les éléments du visage. Même si les patients prosopagnosiques perçoivent les éléments des visages, ils sont incapables de les unifier dans une représentation globale du visage et de percevoir en un coup d'œil ce qui rend chaque visage unique.

1.2.3 Bases neurales de la prosopagnosie

Les patients prosopagnosiques sont restés pendant longtemps la seule source d'informations pour déterminer les bases neurales de la reconnaissance des visages. En 1962, Hécaen et Angelergues ont rapporté un groupe de 22 cas de prosopagnosie et ont fait une observation simple mais essentielle (Hécaen et Angelergues, 1962). La majorité des patients (91 %) présentent un déficit visuel de l'hémichamp gauche, ce qui montre que la prosopagnosie est le plus souvent associée à une lésion de l'hémisphère droit. Par la suite, cette donnée a été confirmée par l'imagerie structurelle des patients prosopagnosiques : ces patients présentent soit des lésions bilatérales, soit des lésions unilatérales droites (à l'exception de quelques rares cas de gauchers ; Barton, 2008, Bouvier et Engel, 2006 ; De Renzi et al., 1994 ; Rossion et al., 2003 ; Meadows, 1974 ; pour une revue, voir Rossion, 2014a).

L'imagerie structurelle des patients prosopagnosiques a également montré que les lésions intéressent principalement le cortex ventral occipito-temporal (VOTC) dans sa partie postérieure, c'est-à-dire : le gyrus occipital inférieur, le gyrus lingual, le gyrus fusiforme, le gyrus para-hippocampique et le gyrus temporal inférieur (Bouvier et Engel, 2006 ; Damasio et al., 1982 ; Barton, 2008 ; Rossion et al., 2003). La Figure 4 illustre l'anatomie du VOTC. Le VOTC est une structure corticale vaste et complexe s'étendant du lobe occipital jusqu'au lobe temporal antérieur. Il est organisé dans l'axe médio-latéral selon 2 sillons majeurs : le sillon collatéral et le sillon occipito-temporal. Ces 2 sillons dessinent 3 grandes parties dans le VOTC, la partie médiale située médialement par rapport au sillon collatéral (gyrus lingual, gyrus parahippocampique), la partie moyenne située entre ces 2 sillons (gyrus fusiforme) et la partie latérale située latéralement par

rapport au sillon occipito-temporal (gyrus occipital inférieur, gyrus temporal inférieur).

La Figure 5 montre des exemples de lésions du VOTC chez plusieurs patients prosopagnosiques. Même si toutes ces lésions intéressent le VOTC, il existe une grande variabilité de leurs localisations à travers les patients. Les lésions peuvent toucher différentes structures (le gyrus occipital inférieur, le gyrus fusiforme, le gyrus parahippocampique etc.) et être unilatérales ou bilatérales. Malgré cette variabilité, des études ont essayé de déterminer les régions les plus souvent impliquées par ces lésions. Bouvier et Engel (2006) ont superposé les imageries cérébrales de patients prosopagnosiques et ont montré que le chevauchement spatial des lésions est maximal dans la partie postérieure du VOTC droit, en particulier dans le gyrus occipital inférieur et le gyrus fusiforme (Figure 6).

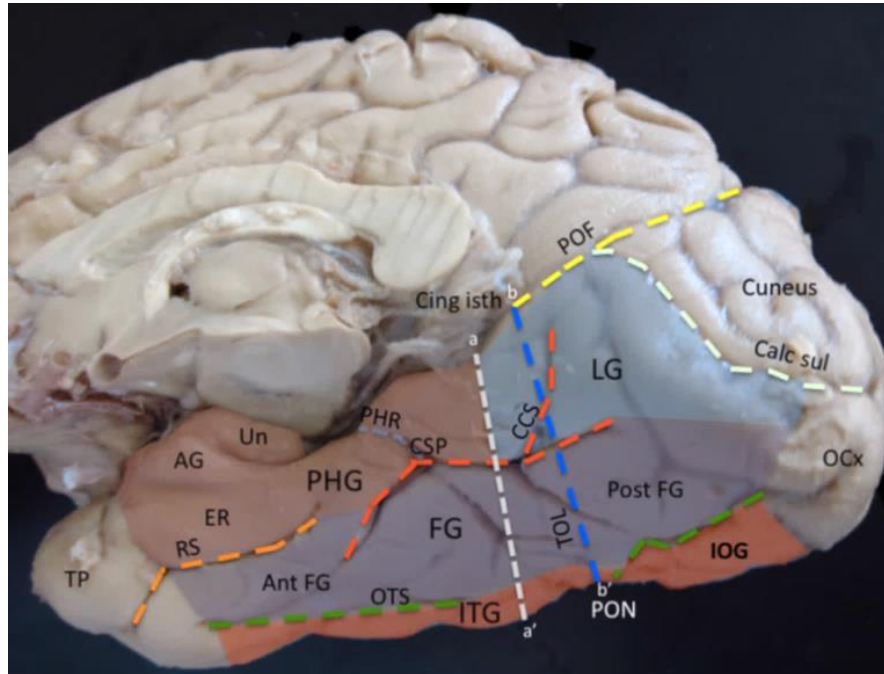


Figure 4. Anatomie du VOTC. Vue inféro-médiale d'un hémisphère droit. Les régions comprises dans le VOTC sont colorées. Le gyrus fusiforme (FG) est l'une des régions les plus importantes pour la perception des visages. Le FG court tout le long du cortex temporal-occipital ventral, du lobe occipital jusqu'au lobe temporal antérieur, entre 2 sillons, le sillon collatéral (CSP et RS) et le sillon occipito-temporal (OTS). Une autre région très importante, le gyrus occipital inférieur (IOG), se situe dans le lobe occipital, en arrière du gyrus temporal inférieur (ITG) et de l'incisure temporo-occipital (PON). Autres abréviations : AG, amygdale ; CSP, sillon collatéral moyen ou « proper » ; CCS, sillon collatéral postérieur (2 branches) ; ER, cortex entorhinal ; LG, gyrus lingual ; OCx, cortex occipital ; PHG, gyrus para-hippocampique ; POF, sillon pariéto-occipital ; RS, sillon rhinal (ou sillon collatéral antérieur) ; TP, pôle temporal ; Un, uncus. Adapté de Chau et al. (2014).

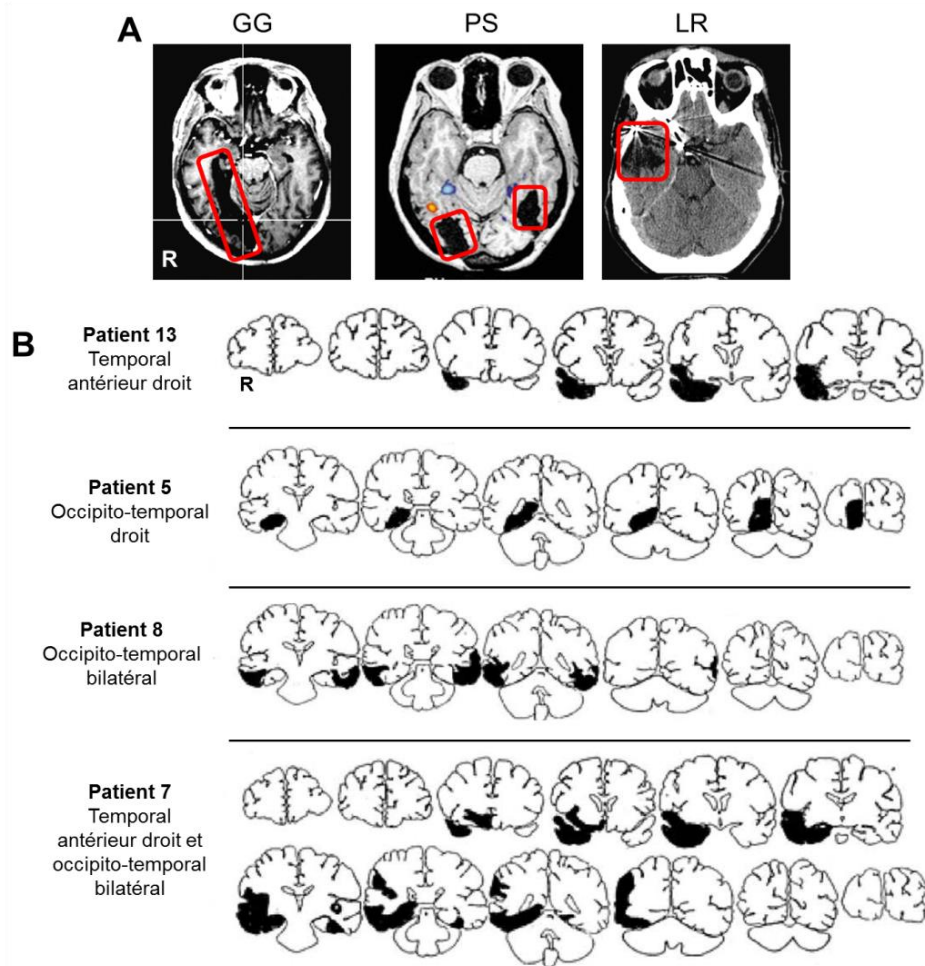


Figure 5. Variabilité des lésions cérébrales associées à une prosopagnosie.

A. Exemples chez 3 patients en coupes axiales (GG : accident vasculaire ischémique ; PS : traumatisme crânien ; LR : traumatisme crânien ; DF : intoxication au monoxyde de carbone). Les lésions sont mises en évidence en rouge. Adapté de Busigny et al., 2010, Busigny et al., 2014 et Rossion et al., 2003.

B. Exemples chez 4 patients en coupes frontales. Les lésions sont mises en évidence en noir. Adapté de Barton (2008).

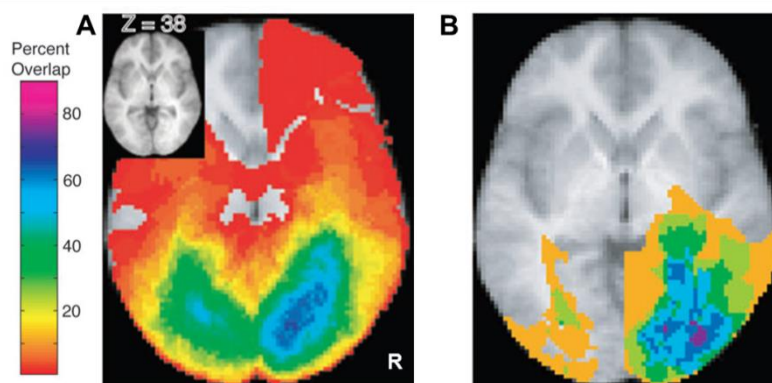


Figure 6. Chevauchement spatial de lésions chez des patients prosopagnosiques. **A.** Chez 52 patients prosopagnosiques (dont certains avec achromatopsie). **B.** Chez 8 patients prosopagnosiques sans achromatopsie. Les couleurs « bleu » et « violet » représentent un chevauchement maximal. Adapté de Bouvier et Engel (2006).

Mais des cas de prosopagnosie ont également été rapportés après des lésions de la partie antérieure du VOTC dans le lobe temporal antérieur (voir patient LR dans la Figure 5A ; Busigny et al., 2014). Le lobe temporal antérieur dans sa partie ventrale constitue une grande partie du VOTC (Figure 7). Il est organisé de la même manière que le reste du VOTC, avec les 2 sillons majeurs (sillon collatéral et le sillon occipito-temporal) qui le divise dans l'axe médio-latéral (Figure 7). Médialement au sillon collatéral (souvent appelé sillon rhinal dans le lobe temporal antérieur) se trouvent les structures temporelles médianes (cortex rhinal, hippocampe, amygdale).

En résumé, les lésions associées à une prosopagnosie impliquent de manière vaste et distribuée le VOTC, du lobe occipital au lobe temporal antérieur, avec une prédominance droite.

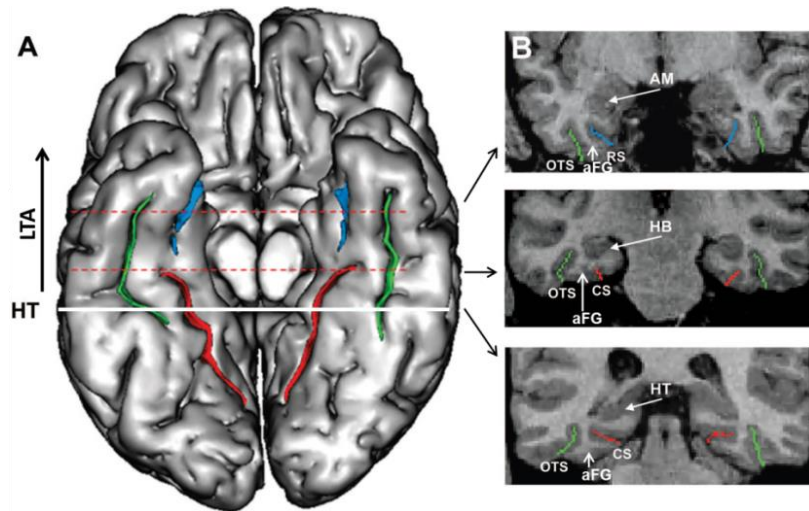


Figure 7. Structures anatomiques de la partie ventrale du lobe temporal antérieur. **A.** Surface en 3D du cortex temporal ventral. La limite postérieure du lobe temporal antérieur (LTA) est souvent définie par la queue de l'hippocampe (Kim et al., 2000), matérialisée ici par une basse horizontale blanche (HT = hippocampal tail). **B.** Coupes coronales IRM le long du lobe temporal antérieur. Le sillon occipito-temporal (OTS) est indiqué en vert, le sillon collatéral moyen ou « proper » (CS) en rouge, et la partie toute antérieure du sillon collatéral ou sillon rhinal (RS) en bleu. Par simplicité, dans nos études, la partie antérieure du sillon collatéral moyen en avant de la queue de l'hippocampe et le sillon rhinal ont tous les 2 été considérés comme le sillon collatéral antérieur. Le gyrus fusiforme antérieur (aFG) se situe entre le sillon occipito-temporal et le sillon collatéral moyen ou le sillon rhinal. Adapté de Kim et al. (2008).

1.2 Neurophysiologie

1.3.1 Neurones uniques chez le singe et réponses sélectives aux visages

La seconde source historique d'information concernant les bases neurales de la perception des visages provient des enregistrements unitaires réalisés chez le singe dans les années 1970. Des enregistrements

de neurones unitaires au niveau du sillon temporal supérieur ont mis en évidence des neurones générant plus de potentiels d'action lors de la présentation d'un visage que lors de la présentation d'un objet (Gross et al., 1972). Ce type de réponse, plus forte pour les visages par rapport aux autres objets visuels a été défini comme « sélective aux visages » (voir un exemple dans la Figure 8). Cette notion de sélectivité aux visages va être couramment utilisée par les études ultérieures en électrophysiologie humaine et en neuroimagerie fonctionnelle afin de définir les régions impliquées dans la perception des visages. Dans ces études, les bases neurales de la perception des visages sont définies comme l'ensemble des régions qui sont sélectives aux visages.

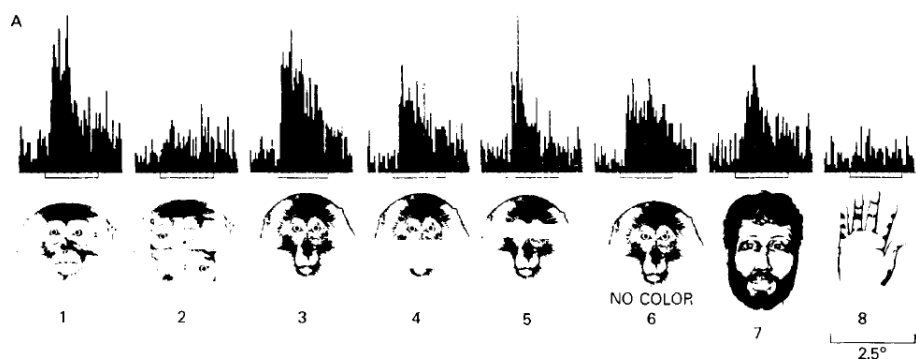


Figure 8. Sélectivité aux visages d'un neurone dans le sillon temporal supérieur d'un singe. Ce neurone répond fortement aux visages de singes et d'humains (stimuli 1, 3, 4, 5, 6, 7) mais beaucoup moins aux mains (stimulus 8) et aux visages dont les éléments ont été réarrangés (stimulus 2). Les histogrammes représentent le nombre de potentiels d'action en fonction du temps. Adapté de Desimone et al. (1984).

1.3.2 EEG de surface et la N170

La technique des potentiels évoqués visuels consiste à enregistrer l'activité électrique du cerveau en réponse à différentes catégories de stimuli visuels et à moyenner entre elles les réponses évoquées par les stimuli appartenant à la même catégorie. Les premières études de potentiels évoqués en EEG (électro-encéphalographie) de surface étudiant la perception des visages ont comparé les réponses évoquées par des visages à d'autres catégories visuelles (Bentin et al., 1996 ; Bötzel et al., 1995 ; George et al., 1996). Elles ont mis en évidence un potentiel négatif, sélectif pour les visages (c'est-à-dire plus ample pour les visages que pour les autres catégories visuelles), atteignant son maximum d'amplitude aux alentours de 170ms, et localisé de manière prédominante au niveau des électrodes occipito-temporales droites (et associé à une composante positive au niveau du vertex, la VPP, « Vextex Positive Potential »; Bentin et al., 1996 ; Bötzel et Grüsser, 1989 ; Jeffreys, 1989 ; Jeffreys et al., 1992 ; Seek et Grüsser, 1992). Ce potentiel a été appelé la N170 (voir exemple Figure 9). Le générateur potentiel de la N170 se situerait dans le cortex occipito-temporal droit, probablement au niveau du gyrus fusiforme (Bentin et al., 1996). Comme la N170 est le potentiel sélectif pour les visages le plus précoce, il reflète donc probablement la première étape de construction d'un percept « visage » et de catégorisation d'un visage en tant que visage.

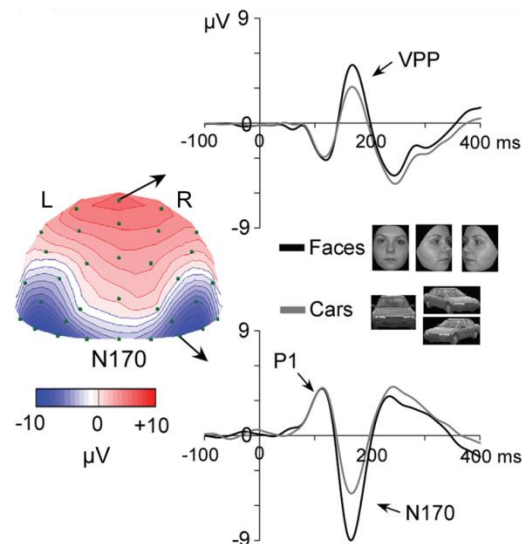


Figure 9. La N170 en EEG de surface. Enregistrement typique d'une N170 et de sa composante positive sur le vertex (VPP : Vertex Positive Potential) après la présentation de visages et voitures (moyennage de 20 participants). A gauche, représentation d'une cartographie d'amplitude en EEG de surface en vue postérieure et à 170ms post-stimulus. A droite, exemples de 2 enregistrements, l'un sur l'électrode PO8 (en bas) mettant en évidence la N170 et l'autre sur Cz (en haut) mettant en évidence la VPP. La N170 est plus ample pour les visages que les autres catégories (ici des voitures) et localisée principalement au-dessus des électrodes occipito-temporales droites. Adapté de Rossion et Jacques (2011).

Le lien entre N170 et discrimination de l'identité des visages a été plus débattu. Néanmoins, de nombreuses études récentes montrent que la N170 reflète bien le codage de l'identité des visages. En effet, l'amplitude de la N170 est modulée par l'effet composite et par la répétition de visages de la même identité (effet d'adaptation) (Jacques et Rossion, 2009 ; Rossion et Jacques, 2011). La N170 reflète donc à la fois la détection des visages (catégorisation d'un visage en tant que visage) ainsi que le codage de l'identité faciale et situe ces 2 processus dans le domaine temporel aux alentours de 170ms.

1.3.3 Études EEG intracrâniennes : la N200 et les activités gamma

L'EEG intracrânien (iEEG) est réalisé chez des patients épileptiques afin de localiser précisément la zone cérébrale responsable de leurs crises d'épilepsie. L'enregistrement à l'intérieur du crâne permet de s'affranchir de la dispersion spatiale du signal EEG due à l'os crânien. Il existe 2 méthodes chirurgicales : l'ECOG (électro-corticographie) qui correspond au placement d'électrodes sur la surface corticale après avoir retiré une partie du crâne et la SEEG (stéréo-électroencéphalographie) qui correspond à l'implantation d'électrodes profondes intracérébrales (Figure 10). Les études d'EEG de surface étant limitées par leur résolution spatiale, les études d'iEEG représentent donc une opportunité unique d'enregistrer l'activité neuronale directe liée à la perception des visages avec une très grande précision anatomique.

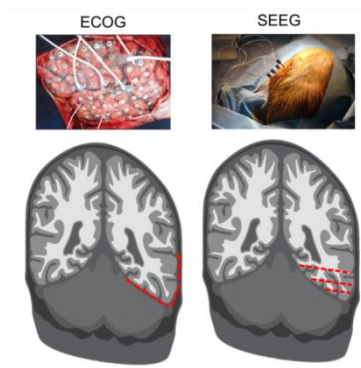


Figure 10. Principes de l'ECOG et de la SEEG. En haut, photographies des modes opératoires. L'ECOG correspond à l'application d'électrodes sur la surface corticale après avoir retiré une partie du crâne (électrodes sous-durales). La SEEG correspond à l'implantation d'électrodes à l'intérieur du cerveau en réalisant de petits orifices au niveau du crâne (électrodes intracérébrales). En bas, représentations schématiques d'électrodes placées au niveau du VOTC selon les 2 méthodes. Chaque rectangle rouge correspond à un site d'enregistrement (en SEEG, chaque site d'enregistrement est appelé contact, et une série de contacts constitue une électrode).

Une équipe de l'Université de Yale a été la pionnière dans ce domaine à partir des années 1990 en utilisant la méthode ECOG (Aina Puce, Truett Allison, Gregory McCarthy, Anna Nobre, Dennis Spencer). Dès 1994, ils ont enregistré un potentiel sélectif pour les visages au-dessus du VOTC, négatif et culminant en amplitude aux alentours de 200ms (Allison et al., 1994). Ce potentiel a été appelé N200² (voir exemples dans Figure 11A). En 1999, ces auteurs ont publié une série de 3 articles dans un même volume de la revue *Cerebral Cortex* qui sont maintenant reconnus comme des travaux pionniers dans le domaine de la neurophysiologie de la perception des visages (Allison et al., 1999 ; McCarthy et al. ; 1999 ; Puce et al., 1999). Ils rapportent une série de 98 patients enregistrés en ECOG ayant participé à une multitude d'expériences. Parmi les nombreuses observations réalisées, nous avons retenu 2 résultats cruciaux : (1) l'enregistrement d'un potentiel sélectif pour les visages au niveau du lobe temporal antérieur, plus tardif que la N200 (appelé AP350, Figure 11B) ; (2) la distribution spatiale des potentiels évoqués sélectifs pour les visages (N200 et AP350) localisés de manière dispersée, tout le long du VOTC (du lobe occipital au lobe temporal antérieur) (Figures 11A et 11B). Cette dispersion des réponses dans tout le VOTC corrobore les observations de patients prosopagnosiques dont les lésions intéressent un vaste territoire du VOTC.

² Même si la N170 de l'EEG de surface et la N200 de l'ECOG sont très probablement issus de générateurs communs, le décalage temporel de 30ms n'est pour l'instant pas expliqué. L'hypothèse la plus probable est celle d'une grande variabilité interindividuelle entre les patients explorés en ECOG ([Engel et McCarthy, 2014a](#)).

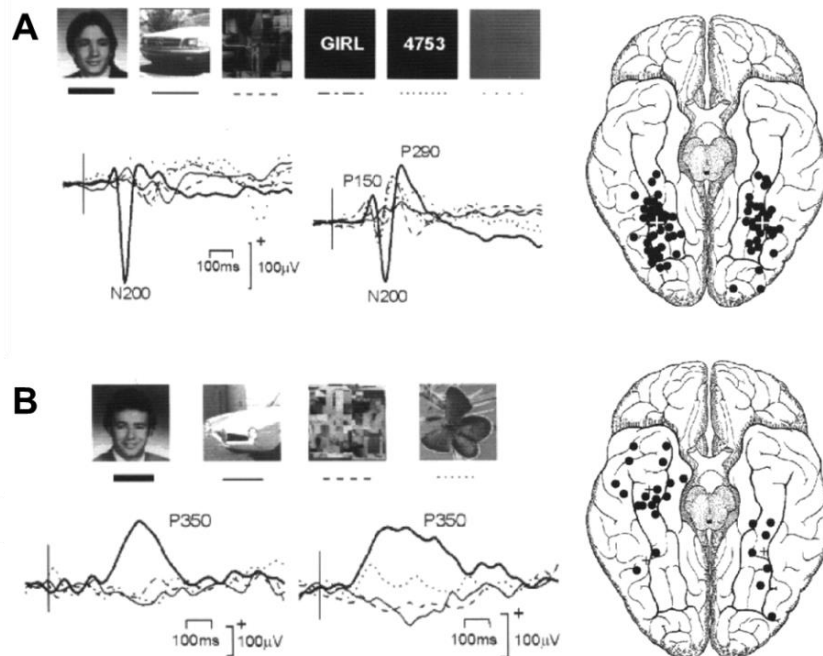


Figure 11. Enregistrements en ECOG de potentiels N200 et AP350 sélectifs aux visages. **A.** Exemples d'enregistrements de N200 sélectifs aux visages et répartition spatiale des sites N200 sélectifs aux visages dans le VOTC. **B.** Exemples d'enregistrements d'AP350 sélectifs pour les visages et répartition spatiale des sites AP350 sélectifs aux visages dans le VOTC. Adapté de Allison et al., (1999).

Dans les années 2000, les études iEEG se sont concentrées sur les activités hautes fréquences (activités au-dessus de 40 Hz appelées activités gamma ou « high frequency broadband activity ») induites par les visages (par exemple voir Lachaux et al., 2005). Ces activités hautes fréquences sont censées être corrélées avec la génération des potentiels d'action et donc avec l'activité neuronale locale (Manning et al., 2009). L'autre avantage de ces activités hautes fréquences est l'absence de polarité des activités enregistrées ce qui facilite leur interprétation. Des

études ECOG ou SEEG ont enregistré des activités gamma sélectives aux visages c'est-à-dire avec une puissance plus importante pour les visages par rapport aux autres catégories visuelles dans le VOTC (voir exemple Figure 12A ; Davidesco et al., 2014 ; Engell et McCarthy, 2011 ; Jacques et al., 2016 ; Rangarajan et al., 2014 ; Sato et al., 2014 ; Tanji et al., 2012 ; Vidal et al., 2010). Les activités gamma sélectives aux visages sont également localisées de manière dispersée tout le long du VOTC (Figure 12B).

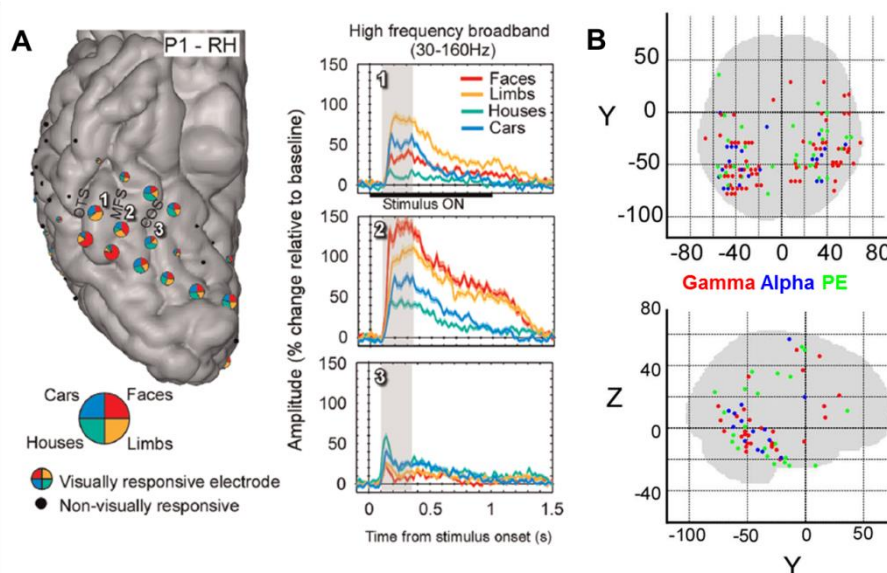


Figure 12. Réponses gamma sélectives aux visages enregistrées en iEEG dans le VOTC. **A.** Exemple d'une réponse enregistrée en ECOG au niveau du gyrus fusiforme droit chez 1 patient (électrode numéro 2 positionnée sur la surface ventrale du lobe temporal droit). Les visages sont en rouge, les voitures en bleu, les maisons en vert et les membres humains en jaune. Adapté de Jacques et al., (2016). **B.** Réponses sélectives aux visages en gamma enregistrées en SEEG chez 18 patients et représentées dans l'espace de Talairach (en rouge). Les réponses dans la bande alpha et en potentiels évoqués (PE) sont également représentées, respectivement en bleu et en vert. Adapté de Vidal et al., (2010).

1.4 Neuroimagerie fonctionnelle

1.4.1 Les premières études : un large réseau

La première étude de neuroimagerie fonctionnelle de la perception des visages a été réalisée en TEP (tomographie par émission de positons) en 1992 par Sergent et al. (1992). Les auteurs ont mis en évidence une série de régions dans le VOTC impliquée dans l'identification des visages (plus activées pour des visages familiers que pour des visages inconnus). Ces régions comprennent le lobe occipital (gyrus lingual), le gyrus fusiforme moyen et le lobe temporal antérieur. Ils rapportent également une prédominance droite pour la perception des visages par rapport aux objets. Cette étude montre donc un vaste réseau impliqué dans la perception des visages, composé de régions dispersées dans le VOTC, du lobe occipital au lobe temporal antérieur, avec une prédominance droite. Ce vaste territoire cortical à prédominance droite mis en évidence en neuroimagerie fonctionnelle corrobore les données de neuroimagerie structurale recueillies chez les patients prosopagnosiques. Des études pionnières en IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) ont confirmé ces observations, en rapportant des activations pour les visages par rapport à des stimuli contrôles (visages brouillés) dans le gyrus occipital inférieur, le gyrus fusiforme, et le sillon temporal supérieur (Puce et al., 1995 ; Puce et al., 1996).

1.4.2 L'approche du « functional localizer » et la FFA

En 1997, Kanwisher et al. (1997) publient une étude IRMf introduisant l'approche dite « functional localizer ». Cette approche consiste à présenter aux participants des visages et des stimuli contrôles (généralement des objets) et de leur demander de réaliser une tâche

simple sur l'une des 2 catégories. Par analogie aux études de neurones unitaires chez le singe, une aire cérébrale est définie comme sélective aux visages si elle répond plus aux visages qu'aux objets. Cette aire est définie comme une région d'intérêt et le rôle de cette aire est ensuite étudiée plus en profondeur à l'aide d'autres expériences IRMf. A l'aide de cette approche, les auteurs ont identifié l'aire la plus sélective aux visages et l'ont localisée dans le gyrus fusiforme droit, dans sa partie postérieure et moyenne (Figure 13). Cette aire a été nommée FFA (Fusiform Face Area). Les auteurs ont considéré cette aire comme l'unique module important pour la perception des visages, en ignorant les autres aires sélectives aux visages mises en évidence dans leur étude (voir Figure 13B). La perception des visages ne reposerait plus sur un réseau vaste, mais principalement sur une seule et unique région, la plus sélective aux visages. Les études ultérieures dans les années 2000 ont été grandement influencées par cette vision et ont souvent centré leurs analyses sur la FFA.

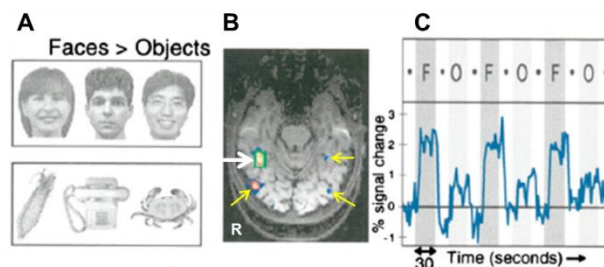


Figure 13. La FFA et l'approche « functional localizer ». Figure adaptée de l'article original de Kanwisher et al. (1997). **A.** Stimuli visages et objets utilisés dans l'expérience IRMf. **B.** Exemple d'une cartographie des aires sélectives aux visages chez un sujet individuel (coupe axiale). L'aire la plus sélective, la FFA droite, est indiquée par une flèche blanche. Mais d'autres aires sélectives sont également identifiées, indiquées par des flèches jaunes. **C.** Signal IRMf enregistré dans cette région, plus ample pour les visages (F) que pour les objets (O).

1.4.3 Le retour au réseau

Malgré l'accent mis sur l'étude de la FFA, les études IRMf suivantes ont mis en évidence d'autres régions sélectives aux visages : dans le gyrus occipital inférieur en arrière de la FFA (Occipital Face Area ou OFA, Gauthier et al., 2000) et dans la partie postérieure du sillon temporal supérieur (STS, Puce et al., 1998) (Figure 14A). Plus récemment, des aires sélectives aux visages ont été mis en évidence dans la partie ventrale du lobe temporal antérieur, plus précisément dans le gyrus fusiforme antérieur ou dans le sillon collatéral antérieur (Figure 14B ; Axelrod et Yovel, 2013 ; Nasr et Tootell, 2012 ; Pyles, et al. 2013; Rajimehr et al., 2009 ; Rossion et al., 2012 ; Tsao et al., 2008 ; pour une revue voir Collins et Olson, 2014). Néanmoins, malgré les preuves de l'implication du lobe temporal antérieur dans la perception des visages apportées par les patients prosopagnosiques (Busigny et al., 2014) et les premières études de neuroimagerie (Sergent et al., 1992), peu d'études IRMf ont mis en évidence une activation sélective des visages dans le lobe temporal antérieur. En effet, un artefact de susceptibilité magnétique réduit considérablement le signal enregistré dans cette région (artefact lié principalement au canal auditif). Récemment des études rapportant des cartes statiques chez des sujets individuels ont montré une grande variabilité interindividuelle des aires sélectives en terme de nombre, de localisation et de volume (Rossion et al., 2012 ; Zhen et al., 2015). Il a parfois été montré plusieurs aires sélectives dans une même région anatomique (par exemple 2 ou 3 aires dans le gyrus occipital inférieur, le gyrus fusiforme postérieur et moyen ou le sillon temporal supérieur).

Ces nombreuses régions sélectives aux visages fonctionnent probablement au sein d'un réseau dédié à la perception des visages. Les études IRMf ont étudié cette question à l'aide des techniques de

connectivité structurelle (tractographie par IRM de diffusion) ou de connectivité fonctionnelle (« resting-state correlation »). Ces études ont montré que ces régions sélectives aux visages dans le VOTC (OFA, FFA, lobe temporal antérieur) sont densément connectées entre elles, tant sur le plan structurel que fonctionnel (Davies-Thompson et Andrews, 2012 ; Gschwind et al., 2012 ; O'Neil et al., 2014 ; Pyles et al., 2013 ; Zhu et al., 2011).

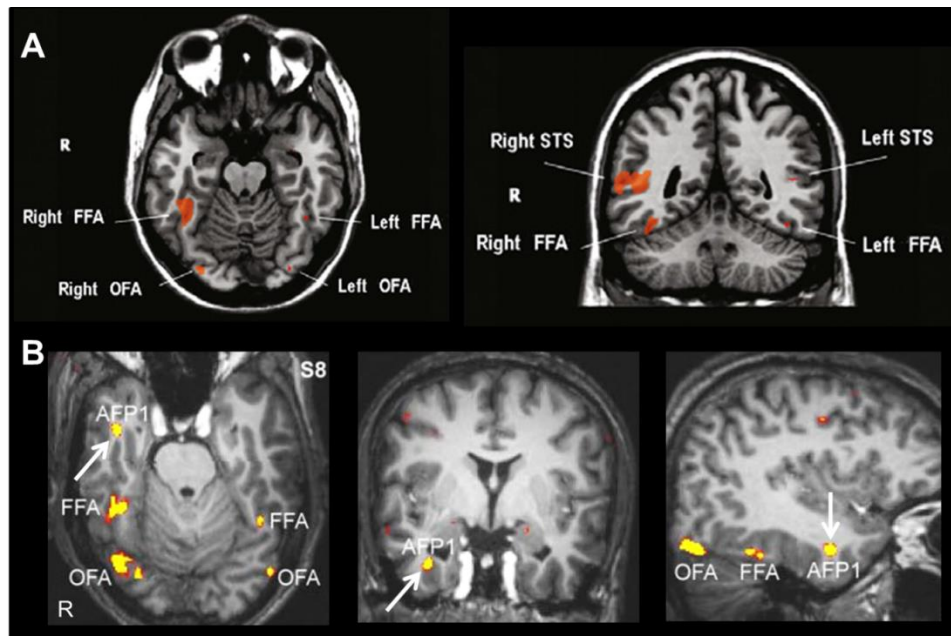


Figure 14. Régions sélectives aux visages en IRMf. **A.** Localisation anatomique des aires sélectives aux visages de la région postérieure du VOTC (OFA, FFA et STS) après moyennage des cartes statistiques de 40 sujets. Adapté de Rossion et al. (2012). **B.** Localisation anatomique des aires sélectives aux visages chez un sujet individuel. Ces régions sont observées dans le lobe occipital (OFA), dans le gyrus fusiforme (FFA) et dans le lobe temporal antérieur (AFP1, indiqué par une flèche blanche). AFP1 est localisé dans le sillon collatéral antérieur. Adapté de Tsao et al. (2008).

1.4.4 Identification des visages : adaptation et MVPA

Après la mise en évidence de ces aires sélectives aux visages, les études IRMf ont testé leur rôle la discrimination individuelle des visages. La méthode principale utilisée pour répondre à cette question a été l'« adaptation » (ou « répétition-suppression » ; Grill-Spector et Malach, 2001 ; Grill-Spector et al., 2006). Cette méthode repose sur le fait que la réponse neurale à un stimulus donné diminue lorsque ce même stimulus est présenté de manière répétée (adaptation). Si ce phénomène d'adaptation disparaît suite à la présentation de stimuli différents (« released from adaptation »), alors on peut conclure que la région étudiée distingue ces 2 types de stimuli (identique et différent) et qu'elle est sensible à ce qui diffère entre les 2 types de stimuli.

Des études IRMf ont retrouvé des effets d'adaptation pour l'identité dans le VOTC, c'est-à-dire une diminution de la réponse neuronale pour une répétition de visages de la même identité par rapport à une répétition de visages d'identités différentes (ces régions du VOTC distinguent ces 2 types de visages qui diffèrent uniquement sur l'identité). Ces effets d'adaptation ont été principalement retrouvés dans l'OFA et la FFA (Figure 15 ; Davies-Thompson et al., 2009 ; Ewbank et al., 2013 ; Gauthier et al., 2000 ; Gilaie-Dotan & Malach, 2007 ; Schiltz et al., 2006). Ces études montrent de manière reproductible que l'OFA et la FFA sont sensibles aux informations perceptives liées à l'identité des visages.

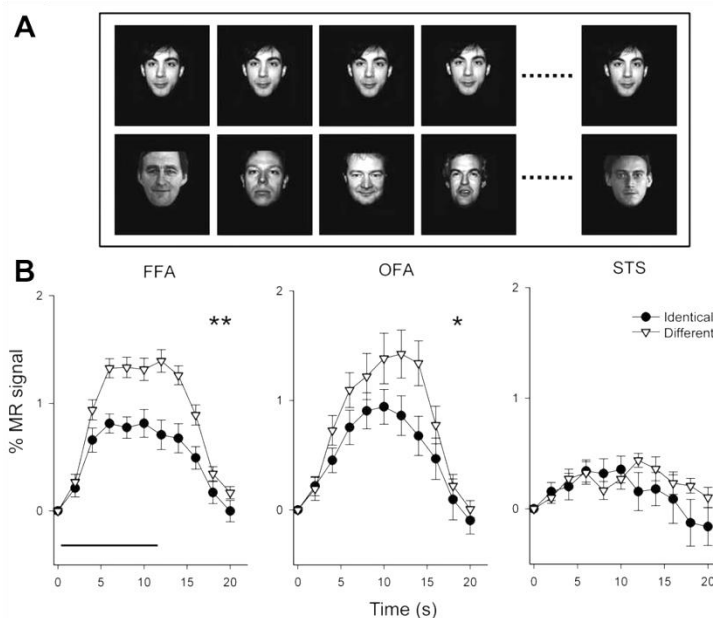


Figure 15. Adaptation pour l'identité dans la FFA et l'OFA. **A.** Paradigme. Présentations répétées de visages de même identité ou de visages d'identités différentes. **B.** Diminution du signal BOLD pour les visages identiques par rapport aux visages différents dans l'OFA et la FFA, mais pas dans le STS (moyennage de 14 participants). Adapté d'Ewbank et Andrews (2008).

Une méthode IRMf plus récente appelée MVPA (Multi-Voxel Pattern Analysis) considère le profil d'activation d'une aire à travers tous ses voxels plutôt que la réponse globale et moyenne de cette aire (Haxby et al., 2001). Il s'agit essentiellement d'une méthode de corrélation : un profil d'activation en réponse à un visage X est corrélé au profil d'activation en réponse à une autre présentation du visage X versus le profil en réponse à un autre visage Y. Si le profil d'activation pour le visage X est constant à travers les différentes présentations alors la corrélation sera plus grande entre 2 présentations de X qu'entre les présentations de X et Y. Si c'est le cas,

alors ce profil d'activation peut être utilisé pour prédire les stimuli perçus des essais suivants. Malheureusement, ces études n'ont apporté que très peu d'informations concernant la localisation des aires sensibles à l'identité (Goesart et Op de Beeck, 2013 ; Kriegeskorte et al., 2007 ; Nestor et al., 2011) et cela pour les raisons suivantes : (1) les localisations retrouvées sont très différentes entre les études ; (2) les activations censées coder l'identité sont souvent retrouvées en dehors des aires sélectives aux visages ; (3) les effets de discrimination sont très faibles (juste au-dessus du niveau du hasard) ; (4) les effets de discrimination sont testés sur un très faible nombre de visages différents (1 visage d'homme et 1 visage de femme pour l'étude principale ; Kriegeskorte et al., 2007). De manière plus générale ces études MVPA ont le défaut de reposer sur l'hypothèse que l'identité de chaque visage est codée dans le cerveau et que ce code est accessible à l'échelle du voxel.

1.4.5 Modèles dérivés de la neuroimagerie

Principalement à partir des données de neuroimagerie, des modèles de fonctionnement du réseau de perception des visages ont été proposés. Le plus influent est celui d'Haxby et al. (2000) (Figure 16A). Il introduit plusieurs points importants : (1) il divise les régions en 2 groupes, un groupe d'aires formant le noyau (« core system », OFA, FFA, STS, voir Figure 14A) impliqué dans le traitement visuel des visages et un groupe prolongeant ce noyau (« extended system ») impliqué dans l'extraction d'informations liées aux visages (expression, intentions, nom, informations sémantiques ou biographiques) ; (2) il organise de manière hiérarchique ces aires, avec les aires occipitales impliquées dans la détection des éléments du visages (OFA), les aires temporales moyennes impliquées dans la construction d'une représentation visuelle des visages (avec les aspects invariants et changeants pour l'extraction de l'identité et de

l'expression faciale, FFA et STS) et les aires temporeles antérieures impliquées dans l'extraction d'informations liées aux visages (lobe temporal antérieur, amygdale) ; et (3) il dessine au sein du (« core system ») 2 voies distinctes : une voie ventrale impliquée dans la perception des éléments invariants du visages, le traitement holistique et donc de l'identité faciale (dans le VOTC et principalement dans la FFA) et une voie dorsale impliquée dans la perception des éléments changeants des visages et donc de l'expression faciale (dans le sillon temporal supérieur, STS).

Ce modèle a influencé de nombreuses études depuis sa publication et reste influent de nos jours. Le modèle de Haxby et al. (2000) a été révisé récemment mais ce nouveau modèle contient tous les éléments de base du modèle original (Duchaine et Yovel, 2015 ; Figure 16B). En revanche, son organisation est moins hiérarchique (avec la possibilité d'une hiérarchie inverse entre l'OFA et la FFA par une connexion directe entre le cortex visuel primaire et la FFA, Rossion, 2008). Il contient aussi un plus grand nombre d'aires ce qui montre bien que la vision d'un réseau supportant la perception des visages est prédominante actuellement.

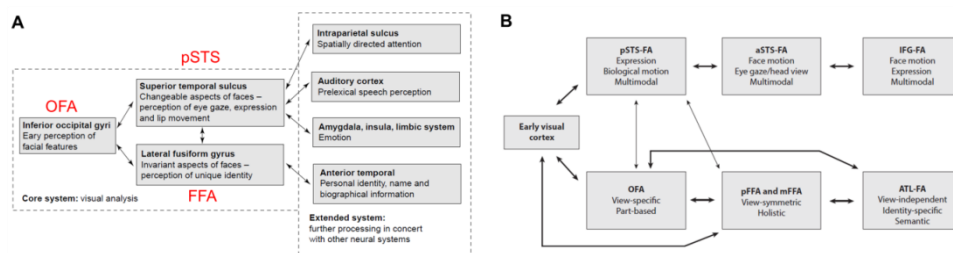


Figure 16. Modèles de perception des visages. A. Modèle de Haxby et al. (2000). **B.** Modèle de Haxby et al. (2000) révisé en 2015 (Duchaine et Yovel, 2015).

1.5 Les problématiques

Les paragraphes précédents nous ont montré que la perception des visages repose sur un vaste territoire du VOTC. Mais les études citées précédemment ne répondent pas à toutes les questions et sont souvent contradictoires.

1.5.1 Nécessité d'explorer l'ensemble du VOTC

Comme nous venons de le voir, la perception des visages repose sur un vaste territoire du VOTC, du lobe occipital jusqu'au lobe temporal antérieur. Or la méthode la plus couramment utilisée, l'IRMf, est limitée dans sa capacité d'étudier de manière homogène l'ensemble du VOTC. Un artefact de susceptibilité magnétique secondaire à l'anatomie locale (principalement au canal auditif) entraîne une baisse importante du signal enregistré dans le lobe temporal antérieur (« signal drop-out », voir exemple Figure 16A). Cela limite donc l'IRMf dans sa capacité à enregistrer des réponses sélectives aux visages fiables dans le lobe temporal antérieur.

Cette limitation a plusieurs conséquences majeures : (1) la restriction de l'étude de la perception des visages aux régions postérieures, principalement OFA et FFA (voir un exemple Figure 17B) ; (2) la limitation des connaissances sur les régions sélectives aux visages dans le lobe temporal antérieur, tant sur le plan anatomique que fonctionnel ; (3) l'impossibilité de comparer les régions postérieures aux régions antérieures puisque les données de ces 2 régions sont acquises avec des niveaux de rapport signal/bruit très différents.

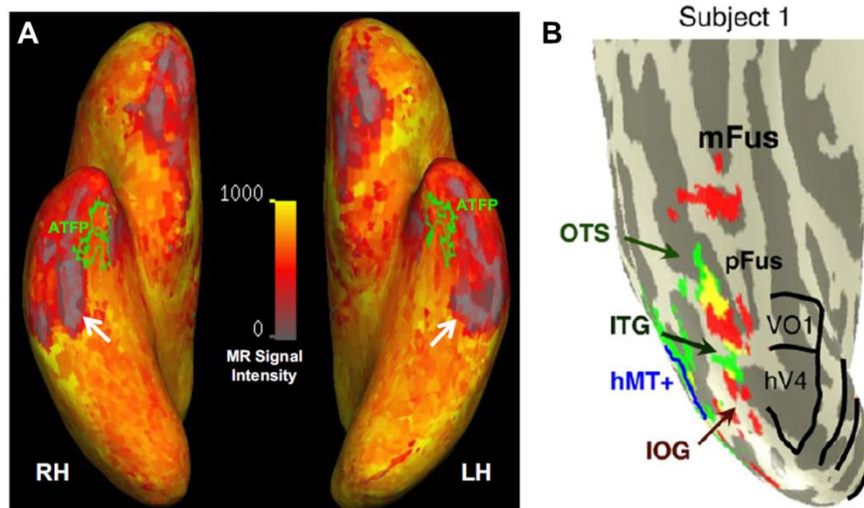


Figure 17. Chute du signal IRM dans le lobe temporal antérieur. **A.** Signal IRM brute projeté sur un cerveau gonflé avec chute du signal dans le lobe temporal antérieur (indiqué par une flèche blanche, zone grise). Adapté de Rajimehr et al., (2009). **B.** Exemple d'un hémisphère droit gonflé d'un sujet individuel sur lequel sont représentées uniquement les activations sélectives aux visages (en rouge) de la partie postérieure du VOTC (la partie antérieure a été coupée et n'est pas représentée). Adapté de Wiener et Grill-Spector (2010).

1.5.2 Nécessité de réponses objectives

Les études iEEG représentent une opportunité d'étudier les réponses neuronales directes sur l'ensemble du VOTC, sans problèmes de variations de rapport signal/bruit en fonction de la localisation. Malgré un haut rapport signal/bruit, les réponses enregistrées manquent cependant d'objectivité. Ces études rapportent des réponses sélectives aux visages (Figures 11 et 12) mais cette sélectivité peut se retrouver dans différentes fenêtres temporelles (de 50 à plus de 500 ms) et dans différentes bandes de fréquences (basses fréquences ou potentiels évoqués ; hautes fréquences ou activité gamma). La définition des réponses sélectives aux visages

dépend donc du choix de la fenêtre temporelle et de la bande de fréquence.

En ce qui concerne la fenêtre temporelle, la Figure 18 illustre ce manque d'objectivité. Il s'agit d'un potentiel évoqué intracérébral que nous avons enregistré dans le gyrus occipital inférieur chez une patiente (Jonas et al., 2014a). Les réponses sont distribuées dans le temps, sur plusieurs composantes ayant chacune leur polarité. De plus, il existe un léger décalage temporel entre les 2 catégories étudiées (visages et voitures). Ainsi, pour certaines fenêtres temporelles la réponse pour les visages apparaît plus ample que la réponse pour les voitures alors que c'est l'inverse pour d'autres fenêtres temporelles. Il est donc très difficile de déterminer si cet enregistrement reflète une réponse sélective ou non (voir aussi les enregistrements de N200 dans la Figure 11).

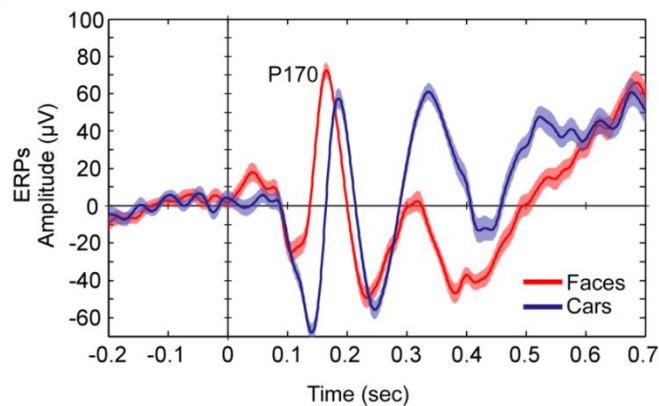


Figure 18. Subjectivité des réponses en potentiels évoqués. Exemple d'un enregistrement d'un potentiel évoqué intracérébral dans le gyrus occipital inférieur droit d'une patiente (KV). Le caractère sélectif pour les visages de cette réponse dépend de la fenêtre temporelle et de la composante choisies. Adapté de Jonas et al. (2014a).

En ce qui concerne la fenêtre fréquentielle, il a été montré que la localisation des réponses sélectives aux visages enregistrées en ECOG dépend de la fenêtre fréquentielle utilisée. En effet, les localisations des réponses sélectives aux visages sont différentes en potentiels évoqués et en activité gamma (Engell et McCarthy, 2011).

Ce manque d'objectivité a eu comme conséquence un manque de quantification des réponses sélectives des visages dans les études iEEG. Malgré un enregistrement direct de l'activité cérébrale, les études iEEG n'ont pas comparé le niveau de sélectivité aux visages à travers toutes les régions du VOTC, ni déterminer quelles régions sont les plus sélectives et déterminé le niveau de sélectivité du lobe temporal antérieur.

1.5.3 Nécessité d'une précision anatomique

La perception des visages implique de nombreuses structures anatomiques du VOTC. Les études iEEG représentent une opportunité d'étudier les réponses sélectives aux visages dans le VOTC avec une importante résolution spatiale et une grande précision anatomique. Mais les études iEEG précédentes n'ont pas tiré avantage de leur méthode afin de préciser les structures anatomiques impliquées dans la perception des visages.

La plupart des études iEEG (ECOG et SEEG) ont localisé leurs réponses à l'aide d'un espace standard (cerveau MNI ou Talairach), sans utiliser l'anatomie individuelle qui leur est pourtant facilement accessible (Allison et al., 1999 ; Engell et McCarthy, 2011 ; Engell et McCarthy, 2014b ; Vidal et al., 2010). Or la normalisation a tendance à brouiller l'organisation anatomo-fonctionnelle individuelle propre à chaque cerveau. D'autres études ont utilisé l'anatomie individuelle mais ont identifié les régions anatomiques de manière automatisée (Liu et al., 2009). D'autres

encore ne rapportent que très peu d'informations sur la localisation des électrodes (Davidesco, et al., 2014 ; Engell et McCarthy, 2014b ; Sato et al., 2014). Enfin, plusieurs études ne rapportent pas la latéralisation hémisphérique de leurs réponses (Davidesco et al., 2014 ; Engell et McCarthy, 2014a ; Liu et al., 2009).

De plus, les études ECOG ont le désavantage d'enregistrer l'activité cérébrale uniquement à partir de la surface corticale. Ces études ne peuvent donc pas enregistrer l'activité directement au sein des sillons (par exemple au sein du sillon collatéral antérieur où se trouve une des régions sélectives aux visages dans le lobe temporal antérieur, Tanji et al., 2012) et distinguer une activité issue d'un sillon d'une activité issue d'un gyrus.

1.5.4 Nécessité de déterminer les régions critiques

Au-delà de l'enregistrement de réponses sélectives aux visages dans des régions cérébrales spécifiques, une question cruciale est de savoir lesquelles de ces régions jouent un rôle causal dans la perception des visages. Le fait d'enregistrer des réponses sélectives aux visages ou un effet d'adaptation pour l'identité dans une région (en IRMf ou en iEEG) n'implique pas que cette région joue un rôle causal dans la perception des visages. En d'autres termes, ces régions peuvent montrer une préférence pour les visages par rapport aux autres catégories sans être critiques pour la perception des visages.

Les études de cas de prosopagnosie ont montré que les régions impliquées de manière causale dans la perception des visages sont localisées dans le VOTC, avec une prédominance droite. En effet, suite à des lésions dans le VOTC, ces patients sont devenus incapables de reconnaître les visages. Mais la localisation de ces lésions sont très variables d'un patient à l'autre et sont souvent très étendues et bilatérales

(Figure 5), ce qui a empêché de déterminer précisément les régions critiques pour la perception des visages.

Une autre approche a été utilisée : la stimulation électrique corticale. Cette méthode consiste à délivrer un courant électrique au niveau d'électrodes intracrâniennes implantées chez des patients épileptiques afin de produire un signe clinique en rapport avec la fonction de la région stimulée. Cette méthode est utilisée en clinique afin de localiser la zone de départ des crises et de réaliser une cartographie fonctionnelle des régions critiques avant chirurgie. Les études de stimulation ont rapporté chez certains patients des difficultés à nommer/reconnaître les visages célèbres ou des hallucinations de visages lors de la stimulation électrique de certaines régions du VOTC (Allison et al., 1994 ; Puce et al., 1999). Mais ces descriptions restent relativement imprécises car peu de détails cliniques et anatomiques ont été rapportés (déficit de reconnaissance ou de dénomination, localisation précise et latéralité des sites stimulés). De plus, d'autres phénomènes ont été évoqués durant la stimulation de ces sites, ce qui remet en cause la spécificité de ces résultats pour la perception des visages (hallucinations visuelles de phosphènes, détérioration des couleurs, alexie, distorsion visuelle globale). Enfin, les stimulations ont été réalisées avec des intensités très importantes (jusqu'à 10 mA). Les régions qui jouent un rôle causal dans la perception des visages restent donc à déterminer.

1.5.5 Distribution spatiale des réponses

Une contradiction importante existe entre les études IRMf et iEEG. Les études IRMf retrouvent des réponses sélectives aux visages dans des régions circonscrites, de quelques mm³ appelées aires, « patches » ou « clusters » (OFA, FFA, etc., Figure 14). A l'inverse, les études iEEG

retrouvent des réponses de manière dispersée dans le VOTC, sans regroupement de ces réponses dans des régions circonscrites (Figure 11). L'une des raisons possibles pour expliquer cette contradiction est que les études iEEG précédentes n'ont pas quantifié la sélectivité aux visages à travers les différentes régions et n'ont donc pas pu mettre en évidence les régions spécifiques où la sélectivité aux visages est la plus forte. Afin de réconcilier les résultats des études IRMf et iEEG, il est donc nécessaire de rapporter une quantification et une comparaison des réponses sélectives aux visages à travers les différentes régions du VOTC à partir d'enregistrements iEEG.

1.5.6 Prédominance droite

Les études de cas de prosopagnosie ont montré sans ambiguïté la prédominance de l'hémisphère droit pour la perception des visages (Barton, 2008 ; Bouvier et Engel, 2006 ; Hécaen et Angelergues, 1962 ; Rossion et al., 2003). La plupart des études IRMf montrent des réponses sélectives aux visages plus importantes dans la FFA droite que dans la FFA gauche (Kanwisher et al., 1997 ; Rossion et al., 2012).

Mais de manière surprenante, même si elles ont accès à l'activité neuronale directe, les études iEEG n'ont pas mis en évidence de prédominance hémisphérique en termes de sélectivité aux visages. Une étude iEEG étudiant le niveau de sélectivité aux visages dans le gyrus fusiforme ne retrouve aucune différence en potentiels évoqués (N200) et en activité gamma (Figure 19 ; Rangarajan et al., 2014). Allison et al. (1999) n'ont retrouvé aucune différence hémisphérique en amplitude ou en latence de la N200 enregistrée au-dessus du gyrus fusiforme.

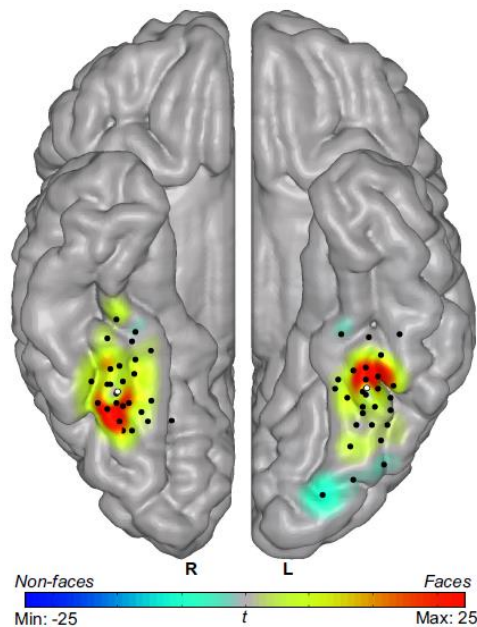


Figure 19. Exemple d'absence de prédominance hémisphérique en iEEG. Mesure des réponses sélectives aux visages en activité gamma dans le fusiforme droit et gauche. Chaque point représente une électrode sous-durale. Les réponses enregistrées sur ces électrodes ont été projetées sur la surface corticale. Plus l'activation est rouge, plus les réponses sont sélectives aux visages. Adapté de Rangarajan et al. (2014).

En ce qui concerne la sensibilité à l'identité des visages, de nombreuses études IRMf utilisant l'adaptation, la MVPA ou des méthodes de contraste classiques ne retrouvent pas de prédominance hémisphérique que ce soit pour l'OFA, la FFA ou les régions plus antérieures (Andrews et Ewbank 2004 ; Davies-Thompson et al., 2009 ; Ewbank et Andrews, 2008 ; Ewbank et al., 2013 ; Gauthier et al., 2000 ; Goesart et Op de Beeck, 2013 ; Nasr et Tootel, 2012 ; Xu et Biederman). Les études iEEG étudiant les bases neurales de l'extraction de l'identité n'ont pas étudié la latéralité des réponses (Davidesco et al., 2014 ; Ghuman et al., 2014).

La prédominance droite en termes de sélectivité aux visages et de sensibilité à l'identité doit être confirmée par des méthodes électrophysiologiques intracrâniennes.

1.6 Notre approche originale

Notre approche combine les enregistrements intracérébraux (SEEG) avec un mode de présentation périodique des stimuli visuels (Fast Periodic Visual Stimulation ou FPVS).

1.6.1 La SEEG

La SEEG est une méthode d'enregistrement EEG intracrânien utilisée chez des patients épileptiques afin de localiser précisément la zone cérébrale responsable de leurs crises d'épilepsie. Elle a été développée dans les années 1950 par Jean Talairach et Jean Bancaud à l'Hôpital Saint-Anne à Paris. Elle consiste en l'implantation d'électrodes « aiguilles » au sein de structures cérébrales spécifiques (Figure 10). Chaque électrode est constituée d'une série de sites d'enregistrement indépendants (appelés contacts) distribués tout le long de l'électrode (les contacts font 2 mm de long et sont espacés de 1,5 mm). Ces électrodes vont explorer les structures cérébrales sur tout le trajet de l'électrode, du point d'entrée (surface corticale) à la fin du trajet (structures profondes comme l'hippocampe ou structures médianes comme le gyrus para-hippocampique, le precuneus, etc.).

Le SEEG a plusieurs avantages : (1) elle permet un enregistrement intracérébral, au sein des gyri et des sillons, à l'aide de contacts directement enchâssés dans la substance grise ; (2) elle permet un enregistrement focal des différentes structures cérébrales grâce à des contacts de très petite taille (2 mm) ; (3) elle permet un enregistrement

spécifique des sillons ; (4) elle permet la réalisation de stimulations électriques corticales focales par l'envoi d'un courant de très faible intensité entre 2 contacts adjacents (entre 0,8 et 2 mA).

1.6.2 La stimulation visuelle périodique rapide (FPVS)

Une méthode de présentation visuelle originale et performante consiste à présenter les stimuli visuels de manière périodique pendant l'enregistrement EEG. Il s'agit en fait d'une méthode ancienne, souvent utilisée avec des stimuli simples comme des flashes de lumière (Adrian et Matthews, 1934 ; Regan, 1989 ; « Steady-State Visual Evoked Potentials » ou SSVEP). Récemment, l'équipe du Pr Bruno Rossion (Université Catholique de Louvain) a adapté cette méthode à l'étude de processus visuels de haut niveau comme la perception des visages ou la lecture (Fast Periodic Visual Stimulation ou FPVS ; Liu-Shuang et al., 2014 ; Lochy et al., 2015 ; Rossion et Boremanse, 2011 ; Rossion et al., 2015 ; pour une revue voir Norcia et al., 2015 ou Rossion, 2014b).

Au lieu d'une présentation lente des stimuli visuels avec un intervalle inter-stimulus variable comme dans la technique des potentiels évoqués, la FPVS repose sur une présentation rapide et périodique stimuli visuels (c'est-à-dire à une fréquence fixe et rapide). Le principe en est simple : présenter des stimuli visuels à une fréquence fixe va générer une réponse EEG périodique à la même fréquence que la fréquence de présentation (Figure 20A). L'analyse des réponses se fait ensuite principalement dans le domaine fréquentiel.

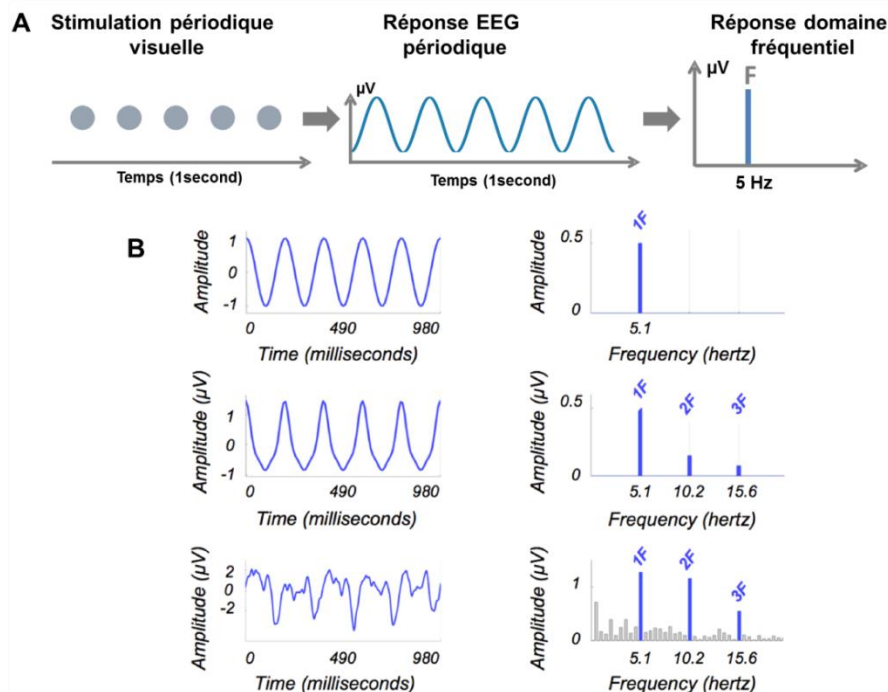


Figure 20. Le principe de la stimulation visuelle périodique rapide (FPVS). A. Principe. Une stimulation visuelle à une fréquence fixe (périodique) génère une réponse EEG à exactement la même fréquence. Cette réponse est mise en évidence dans le domaine fréquentiel. **B.** Origine des harmoniques (exemple avec une stimulation à 5,1 Hz). En fonction de la forme réelle de la réponse dans le domaine temporel (à gauche), la réponse dans le domaine fréquentiel se distribue plus ou moins sur plusieurs harmoniques de la fréquence de stimulation (à droite).

Le plus grand avantage de cette méthode est l'objectivité avec laquelle les réponses sont enregistrées (voir un exemple Figure 21). La réponse d'intérêt est entièrement et exactement concentrée sur une ou plusieurs fréquences connues, la fréquence de stimulation et ses harmoniques (pour une explication des harmoniques voir Figure 20B). Ces réponses sont enregistrées avec un haut rapport signal/bruit car les réponses d'intérêt sont concentrées sur une fréquence précise alors que le bruit se distribue sur l'ensemble du spectre fréquentiel. Les réponses peuvent donc être objectivement identifiées et quantifiées.

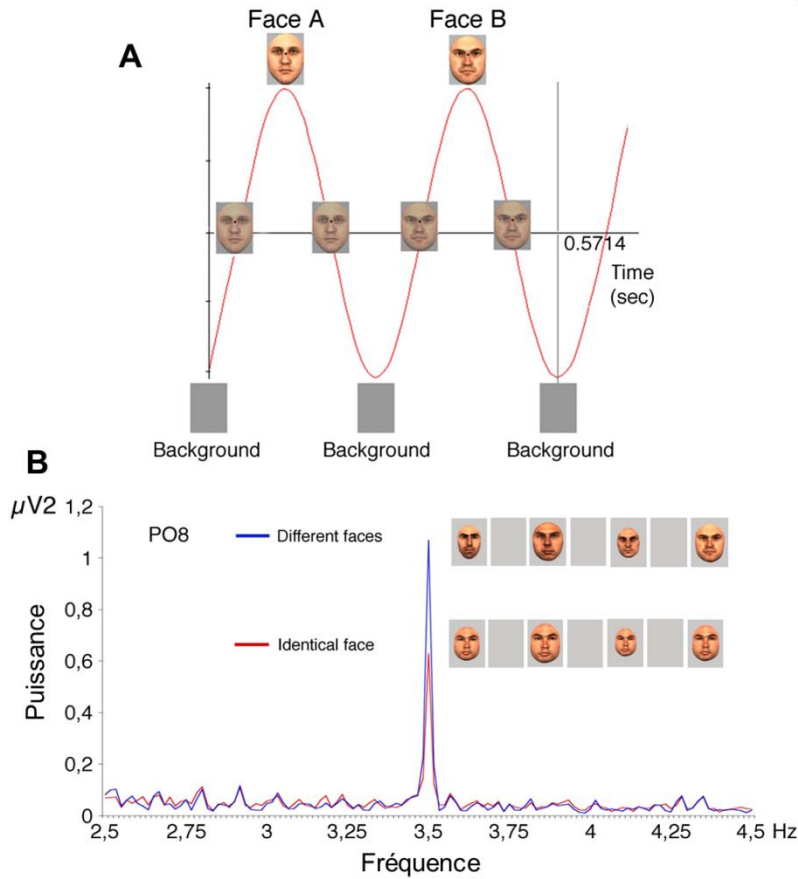


Figure 21. Réponses objectives obtenues en FPVS. **A.** Paradigme. Les visages sont présentés de manière périodique à la fréquence exacte de 3,5 Hz (mode de présentation sinusoïdale). **B.** Enregistrement EEG de surface sur l'électrode occipito-temporale droite PO8 (moyennage de 12 participants). La réponse est enregistrée exactement à la fréquence de stimulation (3,5 Hz), avec un très haut rapport signal/bruit. La réponse est diminuée pour la présentation de visages identiques par rapport à la présentation de visages d'identités différentes (adaptation pour l'identité), ce qui reflète un traitement de l'identité des visages au niveau de cette électrode. Adapté de Rossion et Boremanse (2011).

Cette méthode a été récemment appliquée à l'enregistrement des réponses sélectives aux visages en EEG de surface (Rossion et al., 2015). Les participants ont observé des séquences de 70 secondes comprenant des images d'objets variables présentées à une fréquence fixe et rapide de 5,88 Hz (Figure 22A). Au sein des séquences, un visage était présenté toutes les 5 images (les autres catégories ont été présentées de manière aléatoire). La fréquence des visages a donc été fixée à 1,18 Hz (5.88 Hz/5). L'analyse du signal EEG a été réalisée dans le domaine fréquentiel. Les réponses sélectives aux visages ont été enregistrées de manière objective et avec un très haut rapport signal/bruit au niveau des électrodes occipito-temporales droites (Figure 22B).

1.7 Buts de l'étude

Les buts de l'étude sont donc les suivants : (1) cartographier avec une grande précision anatomique les régions sélectives aux visages dans tout le VOTC, de la région occipitale au lobe temporal antérieur à l'aide de la SEEG et de la FPVS ; (2) quantifier les réponses sélectives aux visages afin de comparer les régions entre elles et de faire des comparaisons inter-hémisphériques ; (3) déterminer la distribution spatiale des réponses sélectives aux visages ; (4) déterminer les régions critiques pour la perception des visages.

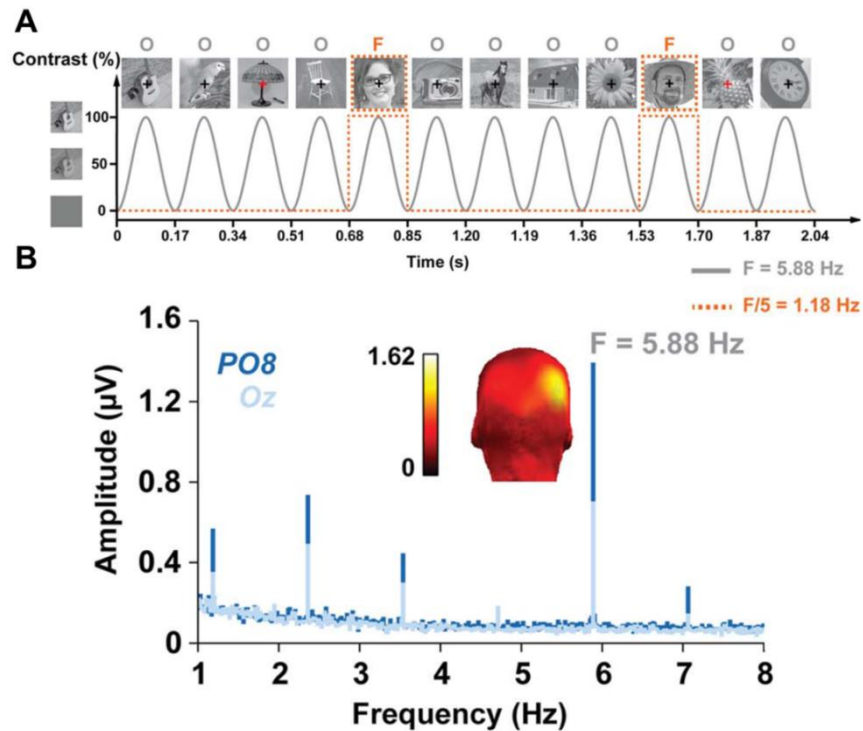


Figure 22. Réponses sélectives aux visages enregistrées en EEG de scalp grâce à la méthode FPVS. A. Schéma du paradigme FPVS. Des images d'objets variables sont présentées à la fréquence de 5,88 Hz (15 catégories différentes) et un visage est présenté toutes les 5 images (fréquence des visages : $5,88/5=1,18$ Hz). Les participants doivent appuyer sur un bouton lorsque la croix de fixation change de couleur. **B.** Enregistrements de réponses sélectives aux visages (réponses à 1,18 Hz et harmoniques) en EEG de surface (électrode occipitale médiane Oz et électrode occipito-temporale droite PO8, moyennage de 12 participants). La cartographie d'amplitude montre une prédominance des réponses sélectives aux visages au niveau des électrodes occipito-temporal droites. Adapté de Rossion et al. (2015).

Partie empirique 1 : Cartographie des réponses sélectives des visages enregistrées dans le VOTC

(Jonas et al., sous presse)

L'étude des bases neurales de la perception des visages a débuté il y a plusieurs décennies mais les résultats de ces études restent encore incomplets. La détermination des bases neurales de la perception des visages est pourtant un prérequis essentiel à la compréhension des mécanismes de perception des visages. L'imagerie structurale des patients prosopagnosiques a montré l'importance d'un vaste territoire au sein du VOTC, du lobe occipital jusqu'au lobe temporal antérieur, avec une prédominance droite (Barton et al., 2008 ; Bodamer, 1947 ; Bouvier et Engel, 2006 ; Busigny et al., 2014 ; Damasio et al., 2002 ; Rossion et al., 2003). Les études d'IRMf ont enregistré des réponses sélectives aux visages (plus amples pour les visages par rapport autres objets visuels) dans des régions circonscrites du VOTC (organisation en « cluster » des réponses sélectives aux visages). Ces réponses ont été principalement enregistrées dans la partie postérieure du VOTC (Weiner et Grill-Spector, 2010) car l'IRMf est limitée dans sa capacité à étudier le lobe temporal antérieur en raison d'artefacts méthodologiques qui réduisent le signal dans cette région (Axelrod et Yovel, 2013). Les études iEEG réalisées chez les patients épileptiques sont une opportunité unique d'enregistrer l'activité neuronale directe avec un très haut rapport signal/bruit, du lobe occipital jusqu'au lobe temporal antérieur. Au contraire des études IRMf, les études iEEG ont enregistrées des réponses sélectives aux visages de manière dispersée dans le VOTC, sans organisation particulière en « clusters » (Allison et al., 1999 ; Davidesco et al., 2014, Engell et McCarthy, 2011,

Jacques et al., 2016 ; Rangarajan et al., 2014, Sato et al., 2014 ; Tanji et al., 2012 ; Vidal et al., 2010). L'obstacle majeur de ces études iEEG a été le manque d'objectivité pour la définition des réponses sélectives aux visages, ce qui a limité leur quantification. En effet, les réponses sélectives aux visages ont pu être enregistrées dans différentes fenêtres temporelles et dans différentes fenêtres fréquentielles (en basse fréquences ou potentiels évoqués et en hautes fréquences ou activité gamma).

Une approche efficace afin de surmonter ce manque d'objectivité est de stimuler le cerveau à une fréquence fixe, rapide et sur une longue période (FPVS, Rossion, 2014b). Le principe en est simple : présenter des stimuli visuels à une fréquence fixe va générer une réponse EEG périodique à la même fréquence. Les avantages de cette méthode sont l'enregistrement de réponses avec un très haut rapport signal/bruit et surtout son objectivité : les réponses d'intérêt sont concentrées exactement sur une seule et même fréquence connue par l'expérimentateur, ce qui permet aux réponses d'être facilement identifiées et quantifiées. Cette méthode a été utilisée pour enregistrer des réponses sélectives aux visages en EEG de surface chez des adultes (Rossion et al., 2015) et chez des nourrissons (de Herring et Rossion, 2015), mais n'a jamais été utilisée pour enregistrer ces réponses en iEEG.

Dans cette étude, nous avons utilisé cette approche afin de rapporter une cartographie et une quantification des réponses sélectives aux visages à travers tout le VOTC, du lobe occipital au lobe temporal antérieur. Vingt-huit patients ont été inclus dans l'étude. Au total, 192 électrodes ont été implantées dans le VOTC, correspondant à 1678 contacts d'enregistrement individuel (chaque électrode est composée d'une série de 5 à 15 contacts). Nous leur avons montré des séquences d'images d'objets variables (visages, chaises, fruits, chiens, lampes, etc.)

présentées à une fréquence fixe et rapide (6 Hz c'est-à-dire 6 images par seconde). Au sein des séquences, un visage était présenté toutes les 5 images (les autres catégories ont été présentés de manière aléatoire dans la séquence). La fréquence des visages a donc été fixée à 1,2 Hz (6 Hz/5). L'analyse du signal SEEG a été réalisée dans le domaine fréquentiel (les séquences temporelles ont été transformée dans le domaine fréquentiel par une transformée de Fourier). Les réponses se produisant à 6 Hz (et harmoniques) correspondent aux réponses pour toutes les images (réponses visuelles générales) et les réponses à 1,2 Hz (et harmoniques) correspondent aux réponses sélectives aux visages (réponses différentielles entre les visages et les autres catégories visuelles). Les réponses sélectives aux visages ont été identifiées objectivement (à la fréquence de stimulation) et quantifiées dans tout le VOTC. Les contacts sur lesquels ont été enregistrées ces réponses ont été localisés dans l'anatomie individuelle en utilisant une parcellisation topographique du VOTC basée sur des repères anatomiques prédéfinis (Kim et al., 2000). Nous avons réalisé plusieurs observations importantes.

Premièrement, nous avons enregistré des réponses sélectives aux visages dans le VOTC avec un très haut rapport signal/bruit, malgré un temps bref d'enregistrement (70 secondes). Ces réponses ont donc pu être facilement identifiées et quantifiées. A travers tout le VOTC, nous avons trouvé une proportion importante de contacts avec des réponses sélectives aux visages (33,1%, 555/1678), sans différence de proportion entre les 2 hémisphères. La localisation de ces contacts sélectifs pour les visages a montré qu'ils sont distribués dans tout le VOTC et intéressent de nombreuses régions anatomiques différentes : dans le lobe occipital (cortex occipital ventral et médial, gyrus occipital inférieur), dans le lobe temporal postérieur (gyrus fusiforme médial et sillon collatéral adjacent, gyrus

fusiforme latéral et sillon occipito-temporal adjacent, et gyri temporaux inférieur et moyen), et de manière importante, dans plusieurs régions précises du lobe temporal antérieur (sillon collatéral antérieur, gyrus fusiforme antérieur, sillon occipito-temporal antérieur et gyri temporaux inférieur et moyen dans leurs parties antérieures).

Deuxièmement, la quantification de ces réponses a montré que l'amplitude des réponses sélectives aux visages est maximale dans le gyrus fusiforme latéral droit (dans sa partie postérieure), suivi du gyrus occipital inférieur droit et du gyrus fusiforme antérieur droit. La comparaison entre les régions homologues de l'hémisphère droit et de l'hémisphère gauche a montré une prédominance droite de l'amplitude des réponses sélective aux visages dans le gyrus fusiforme latéral droit (alors qu'il n'y a aucune différence pour la réponse visuelle générale).

Troisièmement, la haute résolution spatiale de la SEEG nous a permis d'étudier l'organisation spatiale des réponses sélectives aux visages au sein des différentes régions. En effet, chaque électrode comprenant plusieurs contacts séparés de 1,5 mm traverse ces régions sélectives aux visages. Dans certaines régions, nous avons trouvé que les réponses les plus amples ont tendance à être co-localisées, c'est-à-dire concentrées au même endroit (organisation en « clusters » dans le gyrus fusiforme latéral, le gyrus occipital inférieur, le sillon collatéral antérieur, le gyrus fusiforme antérieur et le sillon occipito-temporal antérieur). Dans les autres régions, les réponses ont tendance à être plus dispersées.

Enfin, de manière surprenante nous avons enregistré sur certains contacts des réponses exclusives aux visages, c'est-à-dire des réponses sélectives aux visages sans réponse visuelle générale associée. Ces contacts sont donc localisés dans des régions qui répondent exclusivement

aux visages et pas aux autres catégories visuelles présentes dans la séquence d'images. La proportion de réponses exclusives aux visages augmente des régions postérieures aux régions antérieures. La proportion est maximale dans le lobe temporal antérieur droit (presque 50% des réponses sont exclusives aux visages dans cette région).

En résumé, en identifiant et en quantifiant les réponses sélectives aux visages dans tout le VOTC, grâce aux enregistrements intracérébraux couplés à l'approche FPVS, nous avons fait les observations suivantes : (1) une répartition spatiale vaste et distribuée des réponses sélectives aux visages dans tout le VOTC, en accord avec les études iEEG précédentes (Allison et al., 1999) ; (2) une réponse maximale dans une région précise, le gyrus fusiforme latéral droit dans sa partie postérieure, ce qui valide par enregistrement neuronal direct 2 décennies d'études IRMf (retrouvant des réponses sélectives maximales dans cette région correspondant à la FFA droite ; Kanwisher et al., 1997 ; Rossion et al., 2012) ; (3) une organisation spatiale des réponses sélectives aux visages en « clusters » dans certaines régions (comme le gyrus fusiforme ou le gyrus occipital inférieur), ce qui valide également les observations précédentes réalisées en IRMf ; (4) une cartographie précise des régions anatomiques sélectives aux visages dans le lobe temporal antérieur (sillon collatéral antérieur, gyrus fusiforme antérieur, sillon occipito-temporal antérieur); (5) et enfin des réponses exclusives aux visages principalement retrouvées dans le lobe temporal antérieur droit, ce qui suggère que cette région est impliquée dans des processus spécifiques aux visages (discrimination individuelle ou récupération d'informations liées à une identité).

A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials

Jacques Jonas^{a,b,c,1}, Corentin Jacques^{a,1}, Joan Liu-Shuang^a, Hélène Brissart^b, Sophie Colnat-Coulbois^d, Louis Maillard^{b,c}, and Bruno Rossion^{a,2}

^aPsychological Sciences Research Institute and Institute of Neuroscience, University of Louvain, B-1348 Louvain-La-Neuve, Belgium; ^bNeurology Unit, University Hospital of Nancy, F-54000 Nancy, France; ^cCentre de Recherche en Automatique de Nancy, UMR 7039, CNRS and University of Lorraine, F-54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France; and ^dNeurosurgery Unit, University Hospital of Nancy, F-54000 Nancy, France

Edited by Aina Puce, Indiana University, Bloomington, IN, and accepted by Editorial Board Member Randolph Blake May 6, 2016 (received for review November 26, 2015)

Human neuroimaging studies have identified a network of distinct face-selective regions in the ventral occipito-temporal cortex (VOTC), with a right hemispheric dominance. To date, there is no evidence for this hemispheric and regional specialization with direct measures of brain activity. To address this gap in knowledge, we recorded local neurophysiological activity from 1,678 contact electrodes implanted in the VOTC of a large group of epileptic patients ($n = 28$). They were presented with natural images of objects at a rapid fixed rate (six images per second: 6 Hz), with faces interleaved as every fifth stimulus (i.e., 1.2 Hz). High signal-to-noise ratio face-selective responses were objectively (i.e., exactly at the face stimulation frequency) identified and quantified throughout the whole VOTC. Face-selective responses were widely distributed across the whole VOTC, but also spatially clustered in specific regions. Among these regions, the lateral section of the right middle fusiform gyrus showed the largest face-selective response by far, offering, to our knowledge, the first supporting evidence of two decades of neuroimaging observations with direct neural measures. In addition, three distinct regions with a high proportion of face-selective responses were disclosed in the right ventral anterior temporal lobe, a region that is undersampled in neuroimaging because of magnetic susceptibility artifacts. A high proportion of contacts responding only to faces (i.e., “face-exclusive” responses) were found in these regions, suggesting that they contain populations of neurons involved in dedicated face-processing functions. Overall, these observations provide a comprehensive mapping of visual category selectivity in the whole human VOTC with direct neural measures.

face perception | intracerebral recordings | fast periodic visual stimulation | face selectivity | fusiform gyrus

A brief glance at a face provides a wealth of information about a person’s identity, emotional state, sex, age, attractiveness, and other important cues for social communication. Hence, being able to identify a face as a face and distinguish it from multiple variable nonface objects (i.e., face categorization) is a prerequisite for understanding all face-perception functions. The functional definition of brain regions supporting face categorization in humans has been investigated extensively as a primary research goal, and these findings may serve as a rich model for understanding perceptual categorization and brain organization in general.

Postmortem brain autopsies and structural imaging of individuals with face-recognition impairment after brain damage (i.e., prosopagnosia) (1, 2) point to a large territory of the human ventral occipito-temporal cortex (VOTC), from the occipital pole to the temporal pole, with a right hemispheric advantage, as the neural basis of face categorization (refs. 3–7; for recent reviews, see refs. 8 and 9). In the normal human brain, functional neuroimaging has been the primary method for investigating the neural basis of face categorization, first with positron emission tomography (PET) (10) and then with functional MRI (fMRI) (11, 12). Collectively, these studies have reported larger brain responses to face images than other visual objects in clusters, patches, or functional regions

of a few cubic millimeters within the human VOTC (e.g., refs. 10–16). The clusters consistently reported across studies are localized in the lateral part of the middle/posterior fusiform gyrus [fusiform face area (FFA)] (12) and in the lateral part of the inferior occipital gyrus [occipital face area (OFA)] (17), as well as in the posterior superior temporal sulcus, a region that may be involved in more general and dynamic social communication functions (18). In right-handed individuals at least, these face-selective regions are typically larger in the right than the left hemisphere (14, 19). More recently, some fMRI studies have defined two face-selective regions in the lateral part of the middle/posterior fusiform gyrus (FFA1 and FFA2) (15) and one in the anterior temporal lobe (fATL) (14, 20–23).

Each of these regions is thought to have a definite function, or computational role, as a node in a vast network of face-selective areas (8, 13). However, fMRI provides only a hemodynamic (i.e., indirect) measure of neural activity, suffering from wide variations in signal-to-noise ratio (SNR) across brain regions, which has important consequences. For instance, the heterogeneous magnetic susceptibility of the local anatomy causes a strong signal dropout in the anterior VOTC (22, 24) so that fMRI studies may fail to report genuine face-selective responses in this region (25), and category selectivity in general is often limited to the posterior section of the VOTC (15). Moreover, smaller, scattered, face-selective responses in the VOTC may be entirely missed by

Significance

Understanding the neural basis of face perception, arguably the most important visual function for human social ecology, is of the utmost importance. With an original fast periodic visual stimulation approach, we provide a comprehensive quantification of selective brain responses to faces throughout the ventral visual stream with direct recordings in the gray matter. Selective responses to faces are distributed in the whole ventral occipito-temporal cortex, with a right hemispheric and regional specialization supporting two decades of indirect recordings of human brain activity in neuroimaging. We also disclose three distinct face-selective regions in the anterior temporal lobe, an undersampled region in neuroimaging, and reveal exclusive responses to faces at the neural population level in these regions.

Author contributions: J.J., C.J., and B.R. designed research; J.J., C.J., J.L.-S., H.B., and S.C.-C. performed research; C.J. contributed new reagents/analytic tools; J.J. and C.J. analyzed data; and J.J., C.J., J.L.-S., L.M., and B.R. wrote the paper.

The authors declare no conflict of interest.

This article is a PNAS Direct Submission. A.P. is a Guest Editor invited by the Editorial Board.

Data deposition: The intracranial electroencephalographic data have been deposited in the Dryad Digital Repository, datadryad.org (doi: 10.5061/dryad.5f9v7).

¹J.J. and C.J. contributed equally to this work.

²To whom correspondence should be addressed. Email: bruno.rossion@uclouvain.be.

This article contains supporting information online at www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1522033113/-DCSupplemental.

fMRI studies that identify only sufficiently large clusters of activation near blood vessels. More generally, these variations in SNR make it impossible for neuroimaging studies to identify, quantify, and thus compare face-selective responses across the whole human VOTC.

To date, the only alternative approach to clarify this issue is afforded by field potentials recorded in awake patients implanted with intracranial electrodes along the ventral and lateral occipito-temporal cortex (26, 27). These relatively rare (i.e., compared with neuroimaging) intracranial electroencephalographic (iEEG) recordings offer a unique opportunity to measure direct local neural activity with a very high SNR. iEEG studies comparing faces and nonface objects have recorded face-selective responses in widely distributed regions of the VOTC and made a number of important observations for understanding the neural basis of face categorization (26–34). However, even when large samples of participants are tested, face-selective responses are broadly distributed in the VOTC, without evidence of a clustered organization as found in fMRI (27, 30, 34). Thus, even though a good correlation between fMRI and iEEG face-selective responses has been shown in specific cortical regions of a few participants (35–39), the dominant role of the posterior fusiform gyrus (FG) and inferior occipital gyrus (IOG), and of the right hemisphere, in face categorization, has never been validated by direct measures of neural activity. More generally, although iEEG recordings do not suffer from regional variations in SNR, direct neural face-selective responses have not been localized, quantified, and compared across anatomical regions of the human VOTC.

Up to now, beyond the intrinsic difficulty of such studies and the limited availability of implanted patients, the major obstacle against a cartography of face selectivity at a large anatomical field of view in the VOTC has been the lack of objectivity in the definition of iEEG face-selective responses. For instance, increases of neural activity to faces compared with nonface objects can be found at various time scales, both in low-frequency responses time-locked and phase-locked to the stimulus [i.e., event-related potentials (ERPs), such as the N200/N170 component (27, 31, 36, 40)] and in non-phase-locked high-frequency electrophysiological activity [high-frequency broadband, i.e., gamma activity (29, 30, 33–35, 40)]. In the latter case, relevant frequency bands vary substantially across recording sites, individual brains, and time windows, making it virtually impossible to objectively define, quantify, and compare face-selective responses across different brain regions.

A potential powerful approach to overcome this problem is to stimulate the human brain at a fast fixed frequency rate for a prolonged time, a rather old stimulation method (41) best known for the type of electrophysiological responses that it generates, the “steady-state visual evoked potentials”, on the scalp (42). The main advantages of this approach are its extremely high SNR, providing significant responses in a few minutes of stimulation or less, and its objectivity: The neural response of interest concentrates in the EEG exactly and exclusively at the known frequency rate of stimulation and its harmonics (42, 43). To our knowledge, the application of this approach in intracerebral recordings is rare (37, 44) and has not been used to address the issue of category selectivity.

Here, we use this fast periodic visual stimulation (FPVS) approach to report a comprehensive definition and quantification of face-selective responses across the VOTC in a large group of participants ($n = 28$) implanted with intracerebral electrodes. Using a paradigm recently validated in human adults (45) and infants (46), participants were shown sequences (70 s) of widely variable natural images of multiple object categories presented at a rapid periodic rate of six images per second (6 Hz). Images of faces were presented as every fifth image (Fig. 1A and B). In this design, the common neural response to faces and nonface objects projects to the 6-Hz base rate. However, if faces elicit a

differential neural response compared with all other categories, it will appear exactly at the experimentally defined frequency (i.e., $6 \text{ Hz}/5 = 1.2 \text{ Hz}$). Thus, irrespective of the presence and magnitude of a 6-Hz response, a response at 1.2 Hz indicates category selectivity for faces, or face selectivity. This face-selective response can be objectively defined (i.e., at a known stimulation frequency) without subtraction across conditions (45) and quantified within anatomical regions throughout the whole VOTC, providing a cartography of category (face) selectivity in the human brain.

Results

A total of 192 electrode arrays, each containing 5–18 contiguous recording contacts, were implanted in the VOTC of 28 participants (44 individual hemispheres). These electrodes contained 1,678 individual recording contacts in the gray matter (left hemisphere, 988; right hemisphere, 690) (see Fig. 1C for typical electrode trajectories). In the frequency domain, responses occurring at 6 Hz and harmonics reflect the common response to faces and nonface stimuli (i.e., general visual response) whereas responses at 1.2 Hz and harmonics (2.4 Hz, 3.6 Hz, etc.) reflect face-selective responses (Fig. 1A) (45). A contact was considered as face-selective if a significant response was found at one or more of the first four face stimulation frequency harmonics.

Despite the brief recording time (two or four sequences of 70 s), high SNR face-selective responses were recorded in the VOTC exactly at 1.2 Hz and harmonics (see Fig. 2A for an example of

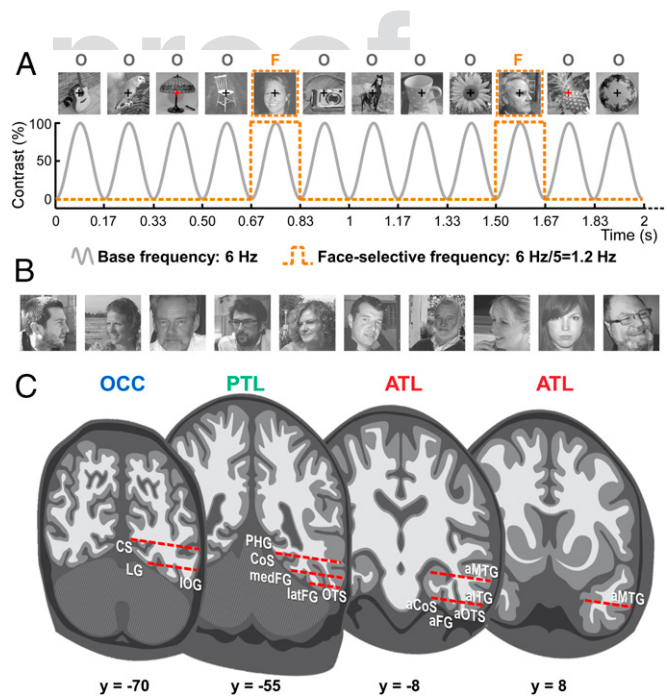


Fig. 1. FPVS and SEEG methods. (A) The FPVS paradigm. Images of objects were presented by sinusoidal contrast modulation at a rate of six stimuli per second (6 Hz). In the periodic condition shown here, a different face image was presented every five stimuli (i.e., appearing at the frequency of $6/5 = 1.2 \text{ Hz}$). (B) Representative examples of natural face images used in the study (actual images not shown for copyright reasons). Faces were embedded in their natural backgrounds and varied in size, viewpoint, and lighting conditions (50 face exemplars were used in total). (C) Schematic representation of the typical trajectories of depth electrodes (SEEG) implanted in the right VOTC. Intracerebral electrodes consist of 5–18 contiguous recording contacts spread along the electrode length, along the medio-lateral axis. Typical trajectories of electrodes are represented as arrays of red rectangles on schematic coronal slices (with Talairach y coordinates indicated below slices). Electrodes penetrate both gyral and sulcal cortical tissues. a, anterior; CS, calcarine sulcus; lat, lateral; LG, lingual gyrus; med, medial; PHG, parahippocampal gyrus.

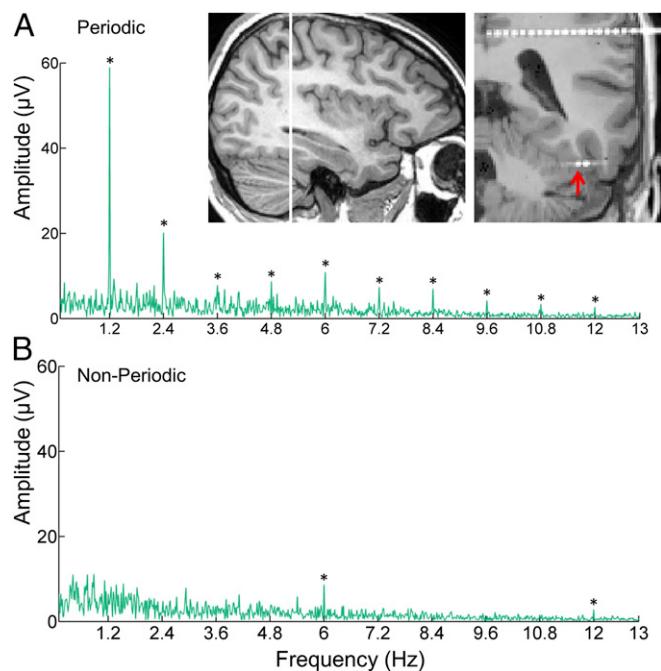


Fig. 2. Objective and high-SNR intracerebral responses in the VOTC. iEEG frequency-domain responses recorded at an individual recording contact (raw FFT amplitude) located in the right latFG (participant 14) are shown. The location of the recording contact (indicated by a red arrow) is shown using a postoperative CT coregistered to a preoperative MRI. (A) In the periodic condition, significant face-selective responses exactly at the face-selective frequency (1.2 Hz) and harmonics (up to 10.8 Hz) were observed. Note the high SNR of these responses (i.e., high amplitude at the specific frequency compared with the neighboring frequency bins), despite the brief recording time (two sequences of 70 s here). (B) In the nonperiodic condition, no face-selective responses were observed. In both conditions, general visual responses occurring exactly at the base frequency (6 Hz) and harmonics were recorded, with comparable amplitudes and SNR across conditions. $*z > 3.1$; $P < 0.001$.

recording in the right FG). In a nonperiodic condition (where the exact same stimuli were shown in random order, with no face periodicity), there were no contacts with significant responses at 1.2 Hz and harmonics (Fig. 2B), even though the 6-Hz general visual response was comparable to that observed in the periodic condition.

Spatial Distribution of Face-Selective Responses in the VOTC. Across the VOTC, we found a high proportion of face-selective contacts (33.1%; 555 of 1,678), with no difference between the left and right hemispheres (left: 313 of 988, 31.7%; right: 242 of 690, 35.1%; $P = 0.146$, Pearson's χ^2 test). These contacts were found in many regions of the occipital and temporal lobes and were widely distributed along the VOTC (Fig. 3A; see also Fig. S1A for the spatial relationship with contacts showing only a significant general visual response). The anatomical location of each face-selective contact was determined in the individual anatomy by using a topographic parcellation of the VOTC based on predefined well-established anatomical landmarks [Fig. S2; see also Fig. S1B for the spatial distribution of face-selective contacts in the Montreal Neurological Institute (MNI) space labeled according to their location in the individual anatomy]. Then, contacts were grouped by anatomical region of interest across all participants (Fig. 4). Table 1 shows the number of contacts in each of these regions (individual brains were not normalized, but see Table S1 for the coordinates of these regions in the MNI and Talairach spaces).

Fig. 4 displays the averaged iEEG frequency spectra in each region of the right hemisphere (see Fig. S3 for the left hemisphere). In the occipital lobe (OCC), face-selective responses

were recorded in the IOG and in a large portion of the ventral and medial occipital cortex. Responses in the ventro-medial occipital cortex were distributed over multiple anatomical regions and were generally small relative to large general visual responses. Therefore, for sake of simplicity, these responses were grouped into the same region of interest [ventromedial occipital (VMO), comprising the occipital part of the CoS, the lingual gyrus, the calcarine sulcus, the cuneus, and the occipital pole].

In the posterior temporal lobe (PTL), face-selective responses were mainly recorded in the middle FG. The middle FG is divided longitudinally by the midfusiform sulcus in its medial and lateral sections (15). We recorded face-selective responses in the medial FG and adjacent CoS (medFG) and in the lateral FG and adjacent occipito-temporal sulcus (latFG). Face-selective responses

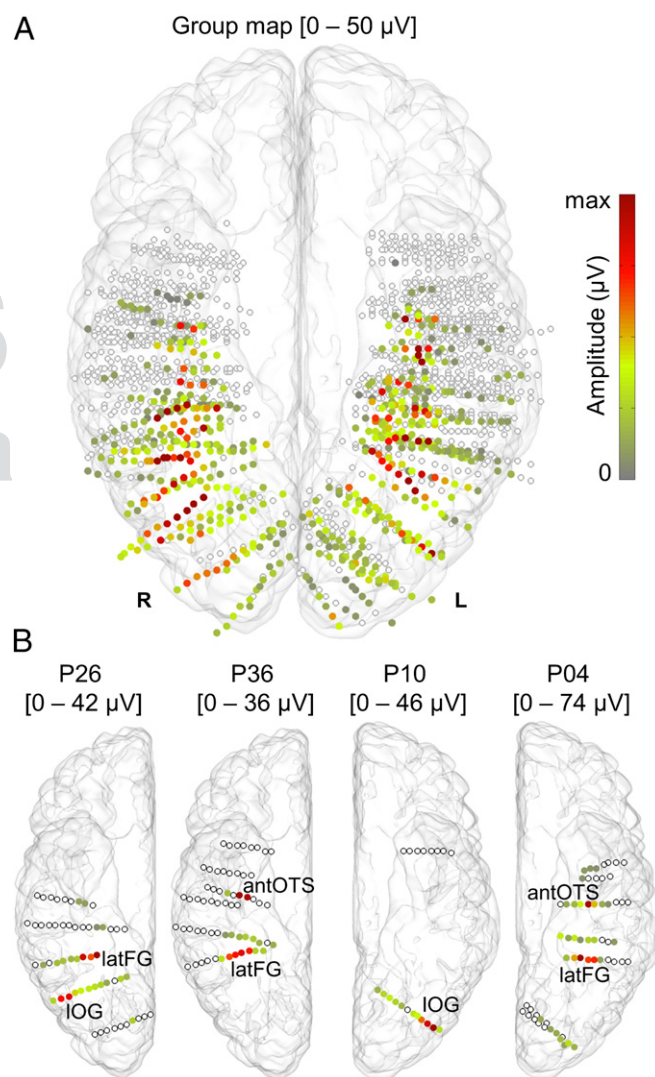


Fig. 3. Spatial distribution of face-selective contacts in the MNI space (ventral view). (A) Map of all 1,678 VOTC recording contacts across the 28 individual brains displayed in the MNI space using a transparent reconstructed cortical surface of the Colin27 brain. Each circle represents a single contact. Colored circles correspond to face-selective contacts color-coded according to their face-selective response amplitude. White-filled circles correspond to contacts that are not face-selective. For visualization purposes, individual contacts are displayed larger than their actual size (2 mm in length). (B) Examples of four individual participant hemispheres. Anatomical labels of the face-selective clusters in each participant are derived from the individual native anatomy.

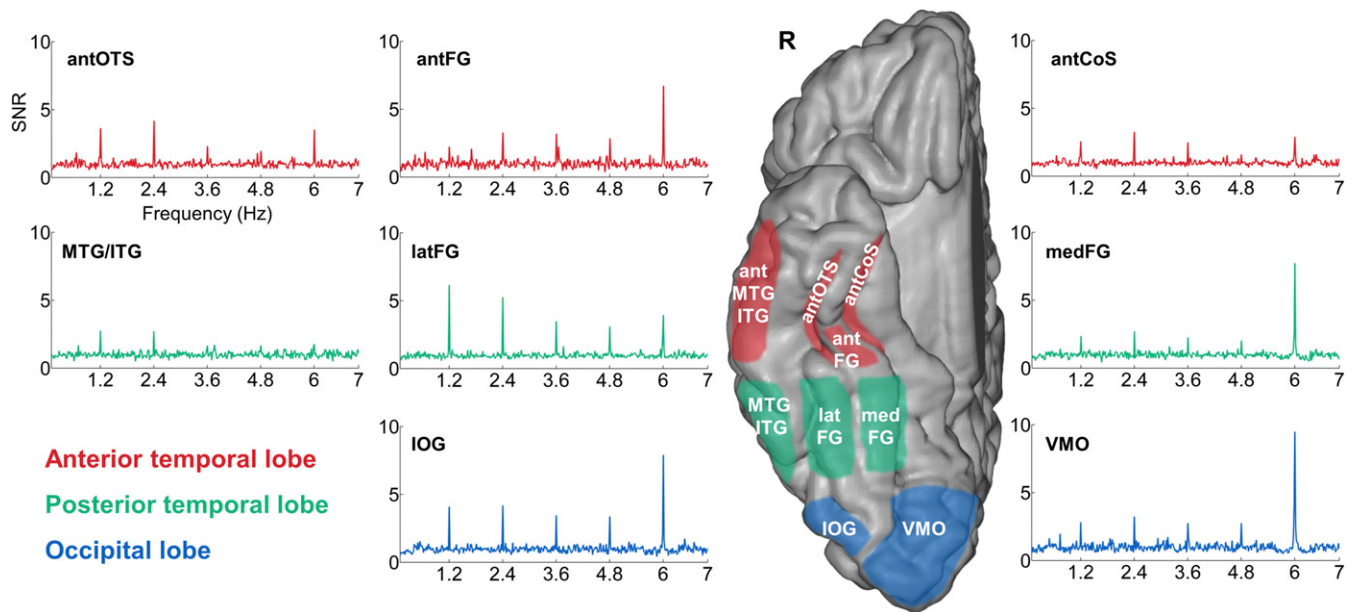


Fig. 4. Face-selective responses in distinct anatomical VOTC regions. iEEG SNR frequency spectra in each region of the right hemisphere averaged across all face-selective contacts located in the same region. SNR is computed by comparing amplitude at the frequency bin of interest to amplitude at neighboring bins (i.e., $\text{SNR} = 1$, no signal above noise level). The schematic locations of each region are shown on a reconstructed cortical surface of the Colin27 brain. For simplicity, regions are depicted over the cortical surface although responses were recorded within the cortex. Note the particularly large (i.e., high SNR) face-selective response recorded in the latFG and to a lesser extent in the IOG compared with other regions. Although face-selective contacts were found in the right antMTG/ITG (Fig. 8A), no clear responses were visible on the averaged spectra, which is therefore not shown. Note that we did not record in the most posterior (in the OCC) and anterior parts of the FG.

were also recorded more laterally in the inferior temporal gyri (ITG) and middle temporal gyri (MTG).

In the anterior temporal lobe (ATL), face-selective responses were mainly recorded in the ventral ATL in three distinct regions: (i) along the anterior segment of the collateral sulcus (antCoS); (ii) along the anterior segment of the occipito-temporal sulcus [antOTS; located laterally to the CoS (47)]; and (iii) in the anterior FG [antFG; located between the antCoS and the antOTS, anteriorly to the posterior tip of the hippocampus (HIP) (25, 48)]. Fig. 5 displays typical recordings from the ventral ATL, as well as their precise anatomical locations in a single participant (P16). Face-selective responses were also recorded more laterally in the anterior part of the MTG and ITG (antMTG/ITG).

In summary, we recorded high-SNR face-selective responses in many regions of the VOTC, extending from the occipital pole to the ATL. These face-selective responses were particularly large in the latFG and IOG (Fig. 4). The general visual responses at 6 Hz were predominant in the OCC, medFG, and antFG.

Quantification of Face-Selective Response Amplitudes. To quantify and compare response amplitudes across regions, we summed the baseline-subtracted amplitudes over harmonics for each face-selective contact, separately for the face-selective responses (sum of the 12 first face-selective frequency harmonics, excluding the 5th and 10th harmonics that coincided with the base frequency) and for the general visual responses (sum over the first four base frequency harmonics). We averaged across contacts to obtain the mean response amplitude for each type of response and region.

Across all regions, the largest face-selective response, by far, was recorded in the right latFG (Fig. 6). This right latFG response was significantly larger than in all other regions taken independently ($P < 0.05$, two-tailed permutation test) (SI Text), except for the right antFG, which had the second largest response together with the right IOG (Fig. 6 and Table S2). Strikingly, the mean Talairach coordinates of the face-selective responses found in the right latFG ($x = 41$, $y = -45$, $z = -16$)

(Table 2) and in the right IOG ($x = 43$, $y = -71$, $z = -7$) match the coordinates of face-selective clusters found with fMRI in these regions [right FFA and right OFA, respectively; e.g., ref. 14; right FFA average Talairach coordinates in a study with a large sample of participants: $x = 38$, $y = -43$, and $z = -17$ (14)]. The largest general visual responses were recorded in the OCC (VMO and IOG), in the medFG and in the antFG, whereas the smallest responses were recorded in the MTG/ITG and in the ATL (antCoS, antOTS, and antMTG/ITG) (Fig. 6). Note that the results of the quantification analysis were independent of the number of harmonics included in the analysis (Fig. S44).

Although the proportion of face-selective contacts did not differ between right and left latFG (left: 30 of 36, 83.3%; right: 33 of 35, 94.3%; $P = 0.144$, Pearson's χ^2 test), there was a significantly

Table 1. Number of contacts showing face-selective responses in each anatomical region

Regions	Left hemisphere	Right hemisphere	Total
VMO	89 (7)	50 (5)	139 (11)
IOG	26 (6)	36 (6)	62 (11)
Subtotal OCC	115 (7)	86 (6)	201 (12)
medFG	40 (11)	30 (8)	70 (17)
latFG	30 (11)	33 (8)	63 (17)
MTG/ITG	30 (7)	25 (8)	55 (13)
Subtotal PTL	109 (13)	96 (11)	188 (21)
antCoS	33 (11)	23 (9)	56 (18)
antFG	10 (4)	11 (4)	21 (7)
antOTS	35 (12)	17 (5)	52 (15)
antMTG/ITG	20 (7)	17 (8)	37 (12)
Subtotal ATL	107 (16)	79 (15)	166 (23)
Total	313 (21)	242 (17)	555 (28)

The corresponding number of participants in which these face-selective contacts were found is indicated in parentheses.

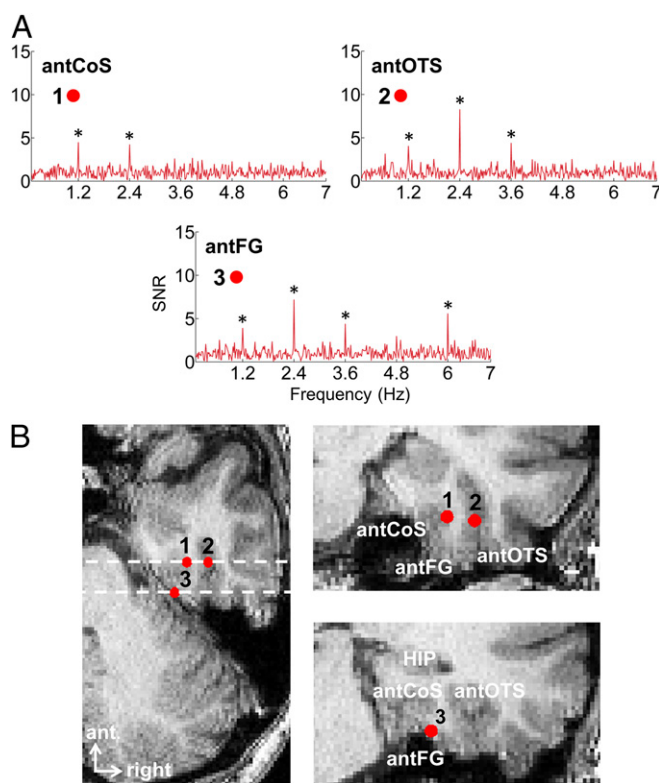


Fig. 5. Example of face-selective responses in three distinct anatomical regions of ventral ATL. (A) Face-selective responses recorded from the right antCoS, antOTS, and antFG in a single brain (participant 16). Note that in the antCoS and antOTS, no general visual responses were recorded at 6 Hz and harmonics (face-exclusive responses; see also Fig. 8A). $*z > 3.1$; $P < 0.001$. (B) Anatomical locations of corresponding recording contacts on MRI slices. Contacts are shown as red dots on axial (Left) and coronal (Right) slices. Electrode contacts 1, 2, and 3 are respectively located in the antCoS, antOTS, and antFG. The antFG is located between the antCoS and antOTS, at a level where the HIP is visible on a coronal slice.

larger face-selective response in the right latFG (mean difference: $26.03 \mu\text{V}$) (Fig. 6; see Table 2 for results of the permutation tests). However, the general visual response did not differ between these two regions (Fig. 6 and Table 2). The IOG also showed a non-significant trend toward a larger face-selective response in the right hemisphere (Fig. 6 and Table 2).

In the ventral ATL, the face-selective response was larger in the antFG than in its adjacent sulci (antOTS and antCoS) in the right hemisphere only ($P < 0.05$). The general visual response was also larger in the antFG than in the antOTS and antCoS in both hemispheres ($P < 0.05$).

Because of the very high frequency resolution, the analysis used here is highly resistant to (intracerebral) artifacts (mainly epileptic spikes), which are more broadly distributed across the frequency spectrum than the specific frequencies of visual stimulation (37, 42). Nevertheless, to test for the robustness of the results, we performed the same quantification analysis after artifact rejection (SI Text). This complementary analysis yielded virtually identical results to those without artifact rejection (Fig. S5).

Clustered Spatial Organization of Face Selectivity in VOTC. Face-selective responses were widely distributed across the VOTC, with the largest responses found in specific anatomical regions of the right hemisphere. Because of the high spatial resolution of the SEEG approach (in the present study, the intercontact center-to-center spacing is 3.5 mm, whereas it is 5–10 mm in recent electrocorticography or ECoG studies) (e.g., refs. 35 and 49), we were also able to explore

the spatial organization of face-selective responses at a finer scale within the different face-selective regions.

To do so, we first visualized face selectivity at single contacts within individual brains (see Fig. 3B for examples of four individual brains). We observed that face-selective contacts along an electrode (i.e., array of recording contacts mainly in the medio-lateral axis) tend to be spatially contiguous. This finding was reflected in the mean number of contiguous face-selective contacts (OCC, 4.3 ± 3.6 contacts; PTL, 4.9 ± 3.5 ; ATL, 2.6 ± 1.9 ; both hemispheres grouped) and in the mean distances between face-selective contacts (OCC, 5.1 ± 3.2 mm; PTL, 4.1 ± 0.9 ; ATL, 5.5 ± 4.2) which were significantly different from when randomly shuffling the contact location ($P < 0.01$ for all comparisons) (SI Text).

We also observed that, among face-selective contacts, the contacts with the largest face-selective amplitude tended to be spatially contiguous. This finding is exemplified in Fig. 3B, where the largest face-selective responses were grouped in specific regions (latFG, antOTS, and IOG). Highly face-selective contacts were defined for each electrode separately as contacts with a distinctively high amplitude (i.e., amplitude > 3 SDs from the amplitude of the lowest contacts) (SI Text). The proportion of electrodes containing highly face-selective contacts was maximal in the antCoS, antFG, antOTS, medFG, latFG, and IOG, while being smaller in the VMO or equal to zero in the remaining regions (Fig. 7A; both hemispheres grouped). Among these electrodes, the mean distance between these contacts was significantly smaller than when randomly shuffling their positions on the electrodes (Fig. 7B and SI Text), showing that highly face-selective contacts tended to spatially cluster.

To further visualize and examine the spatial clustering of highly face-selective responses in each anatomical region, we quantified the spatial variation of face-selective response amplitude across the length of each electrode (SI Text). The profiles displayed in

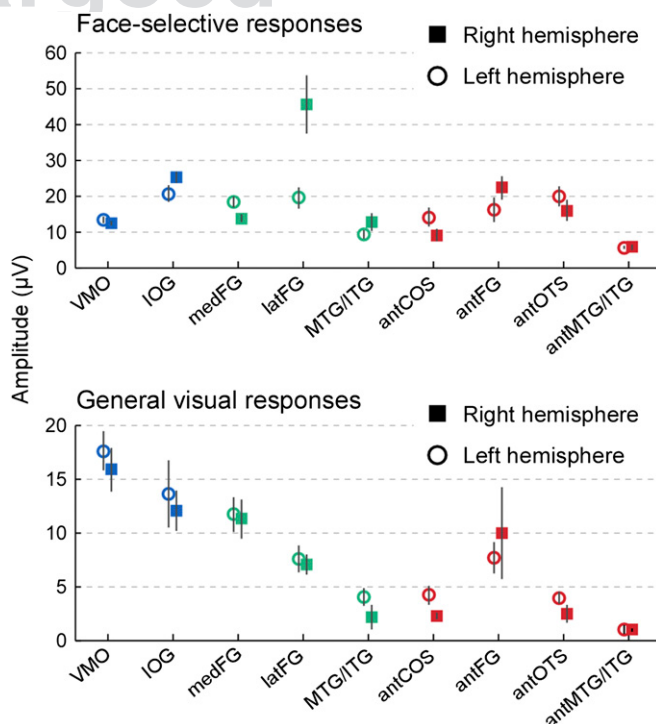


Fig. 6. Quantification of the response amplitudes in each region. Face-selective (Upper) and general visual (Lower) responses were quantified in each region as the average of the response amplitudes across contacts. The average across contacts for each region is shown separately for the left and right hemispheres. Error bars represent the SEM across contacts.

Table 2. Statistical comparisons between right and left hemisphere homologous regions using a permutation test

Regions	Face-selective response		General visual response	
	Mean difference		Mean difference	
	R-L (μ V)	P value	R-L (μ V)	P value
VMO	−0.93	0.526	−1.71	0.542
IOG	4.49	0.112	−1.56	0.657
medFG	−4.68*	0.020	−0.43	0.840
latFG	26.03*	0.001	−0.53	0.723
MTG/ITG	3.41	0.205	−1.83	0.187
antCoS	−4.93	0.165	−1.96	0.097
antFG	6.15	0.219	2.34	0.628
antOTS	−3.90	0.400	−1.49	0.165
antMTG/ITG	0.12	0.904	−0.05	0.914

See *SI Text* for details. L, left; R, right. * $P < 0.05$.

Fig. 7C represent the mean variation of face-selective response amplitude as a function of the distance from the maximum amplitude in each region (averaging both sides around the maximum and pooling across hemispheres to increase the number of data points). In most regions (except in MTG/ITG and antMTG/ITG), the second or third largest responses were contiguous to the maximum and significantly above the amplitude expected by chance if the contacts were randomly located (i.e., 95% confident interval) (Fig. 7C, gray area). This finding indicates that the largest face-selective responses tend to cluster in specific regions.

Face-Exclusive Responses. Strikingly, some individual recording contacts in the VOTC exhibited exclusive responses to faces—i.e., significant face-selective responses without any general visual response (for examples, see Fig. 8A). There were few face-exclusive responses in the occipital cortex (15, mainly in the IOG), 38 in the PTL (mainly in the MTG/ITG and in the latFG), and 58 in the ATL (mainly in the antOTS, antCoS, and antMTG/ITG). The proportion of face-exclusive contacts (with respect to all face-selective contacts) increased from posterior to anterior regions (Fig. 8B) and was maximal in the right ATL (30 of 68; 44.1%). In the ATL only, the proportion of face-exclusive contacts was significantly higher in the right than in the left hemisphere (44.1% vs. 28.6% respectively; $P = 0.039$, Pearson's χ^2 test).

To rule out the possibility that the higher proportion of face-exclusive responses in the ATL was merely due to this region's inability to generate responses at a fast rate (i.e., 6-Hz base rate), 11 of the participants performed a control experiment in which the exact same stimuli were presented at a slower base frequency rate (1.5 Hz) (*SI Text*). The reduction of general visual responses from posterior to anterior regions was similar whether we used 1.5 or 6 Hz as the base stimulation frequency (Fig. S4B). Moreover, the disappearance of the general visual responses on some contacts was not due to a global amplitude reduction, which would have affected first the general visual response because it is lower than face-selective response to begin with ("floor effect"). Indeed, we observed a similar reduction of general visual responses from posterior to anterior regions when general responses were extracted from groups of contacts with similar mean face-selective response amplitudes across regions (Fig. S4C).

Summary. In quantifying face selectivity across the whole human VOTC by intracerebral recordings and a high-sensitivity stimulation approach in a large group of individual brains, we made a number of key observations regarding the neural basis of face categorization. First, in line with human intracranial recording studies, we reported face-selective responses across all of the VOTC. Second, we validated two decades of functional neuroimaging findings with a direct measure of neural activity: Among all VOTC

regions, the right latFG, corresponding to the right FFA, shows the largest face-selective response, followed by the right IOG (OFA). Third, we found different spatial organizations of face-selective responses across regions, with the key regions (i.e., IOG, latFG, and ATL regions) showing a clustered organization of highly face-selective responses. Fourth, we identified three regions exhibiting face-selective responses in the ventral ATL, specifically the antCoS, the antFG, and the antOTS. Finally, we report a number of face-exclusive responses at the population level, with these responses increasing along a posterior to anterior axis in the VOTC to reach almost 50% in the right ATL.

Discussion

Wide Distribution of Face-Selective Responses Across the VOTC. Besides the dominant latFG and IOG, face-selective responses were found in regions that are not, or are rarely, identified as face-selective in fMRI: the VMO, the medFG, the MTG/ITG, and in a large portion of the ventral ATL. These results are in line with

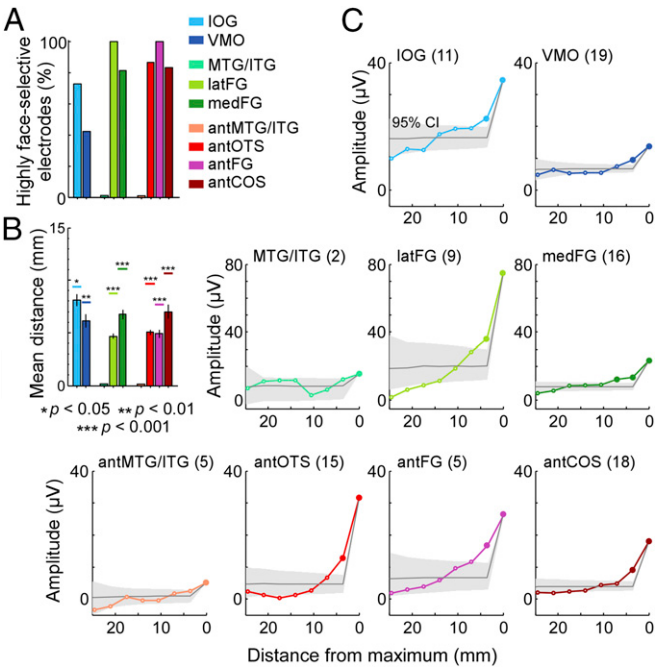


Fig. 7. Clustered organization of face selectivity within each region. (A) Proportion of electrodes showing highly face-selective contacts in each region. (B) Mean distance between highly face-selective contacts in electrodes highlighted in A. Error bars represent the SEM. These distances were significantly smaller than when randomly shuffling the locations of contacts on the electrodes (95% lower confidence interval indicated by horizontal lines). (C) Spatial variation of face-selective response amplitude in each region. All electrodes containing at least one face-selective contact were identified and pooled across hemispheres. The number of electrodes included in the analysis for each region is indicated in parentheses. Next, electrodes were spatially centered with respect to the contact recording the largest face-selective response. Each electrode was then folded around the maximum by averaging responses from equidistant contacts on both sides of the maximum. Face-selective responses measured at corresponding contacts across electrodes were then averaged by region. The resulting profiles represent the mean variation of face-selective response amplitude as a function of the distance from the maximum (maximum located at 0 mm). To statistically assess the clustering of highly face-selective responses in each region, these profiles were compared with a random distribution of profiles generated by repeatedly performing the exact same analysis after randomly shuffling the location of contacts in each electrode (i.e., both original and random profiles were spatially centered on the largest face-selective response). Shaded gray areas and thin gray lines, respectively, represent the 95% confidence interval and the mean of these random distributions. Face-selective responses above or equal to the 95% confidence interval are shown as larger filled markers.

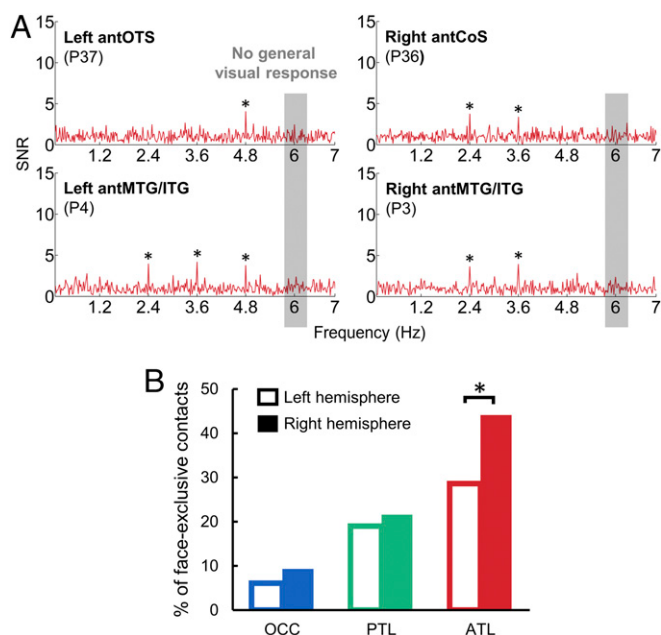


Fig. 8. Face-exclusive responses. (A) Examples of recordings in single participants in right and left ATL regions. $z > 3.1$; $P < 0.001$. (B) Proportion of face-exclusive contacts. The proportion of face-exclusive contacts (with respect to all face-selective contacts) is displayed for the three main regions (OCC, PTL, and ATL). $*P < 0.05$ (Pearson's χ^2 test).

previous iEEG observations of widely distributed face-selective responses in the VOTC (27, 30, 33–35, 50). However, face-selective responses are even more extensively distributed here than previously observed, in particular compared with the seminal study of Allison et al. (27), using grids of electrodes on the cortical surface (ECoG). Moreover, our proportion of VOTC face-selective responses is larger than in previous studies. For example, whereas Allison et al. (27) reported 121 face-selective responses in 98 participants (N200: 82 responses, P350: 39 responses), we disclosed 555 face-selective responses in 28 participants.

Importantly, our wide distribution and high proportion of face-selective responses cannot reflect low-level visual differences between faces and nonface objects, not only because all images were equalized for mean pixel luminance and contrast. Most critically, the numerous natural images of face and object vary widely in lighting, contrast, size, viewpoint, etc. Thus, low-level cues do not vary systematically at the specific periodic rate of faces (1.2 Hz), eliminating the putative contribution of these cues to the measured face-selective response (45). Hence, face-selective responses in this stimulation mode disappear when images are phase-scrambled, preserving low-level visual cues (i.e., power spectrum; refs. 45 and 46). Moreover, with this approach, both generalization (across widely variable face exemplars) and discrimination (from widely variable nonface objects) are mandatory to elicit face-selective responses. Generalization is necessary because categorizing only a subset of the face stimuli as faces would break the 1.2-Hz periodicity. Discrimination of faces from each of the other object categories, not only from an average of their response as in a standard fMRI localizer (e.g., refs. 12, 16, and 51), is also necessary here. Indeed, if one of the nonface categories elicits the same response as faces, the 1.2-Hz periodicity will be disrupted. Finally, high selectivity to faces is ensured by using 14 nonface categories, a larger number than in previous studies, with a majority of studies comparing faces to a single nonface category (houses or cars typically; e.g., ref. 14; see also ref. 27 for 4–6 nonface categories in iEEG). Despite this control, and even though there is no other visual category than faces eliciting such a large specific response at

the population level with such a right hemisphere advantage in the human brain, we cannot formally exclude the possibility that yet another visual category would also elicit category-specific 1.2-Hz responses in the VOTC if presented every fifth stimuli in our rapid visual stimulation sequence. Such a comparison of different category-selective response maps could be directly performed in future studies with the present FPVS approach.

Here we argue that two key aspects of the present study may account for the particularly large proportion and wide spatial distribution of face-selective responses identified. First, unlike ECoG (27), stereotactic electroencephalography (SEEG) records within cortical sulci, in which a substantial proportion of face-selective responses were found (i.e., CoS and OTS in the PTL and antCoS and antOTS in the ventral ATL). Second, we used a FPVS approach providing: (i) an objective criterion to identify even small neural responses above noise level in the frequency domain and (ii) an extremely high SNR compared with standard stimulation approaches (42, 43, 45). In summary, our results support the view that neural populations widely distributed across the human VOTC, rather than a few localized functional regions only as found in neuroimaging studies, generate robust selective responses to faces.

Regional Peaks of Face Selectivity. Although the right latFG shows the largest and most consistent face-selective response in human neuroimaging (e.g., refs. 8 and 12–14), previous iEEG studies did not identify this region as showing the largest face-selective response in the VOTC, because face-selective responses were not compared across regions (30, 34), the issue of FG lateralization was not addressed (35), or face-selective responses in the FG were not lateralized [ERPs (27); broadband gamma activity (40)]. Here, of all anatomically defined VOTC regions, the largest face-selective iEEG response was found in the lateral section of the right middle FG (latFG; Talairach coordinates: $x = 41$, $y = -45$, $z = -16$), which corresponds to the right FFA (10, 12). This observation therefore validates with a direct measure of neural activity the predominant face-selective activation in the right latFG found in human neuroimaging (i.e., the FFA) (12).

The larger face-selective response in the right than in the left latFG may be at least partly due to the spatial organization of face-selective neuronal populations. To record large face-selective responses on some contacts in the right latFG as here, a large number of face-selective neurons should be densely grouped nearby the recording contacts. Although we were not able to compare right and left latFG with our clustering analysis because of a low statistical power (6 and 3 electrodes peaking in right and left latFG, respectively), this hypothesis is supported by the dense clustered organization of highly face-selective responses found in the latFG when both hemispheres were grouped. In addition, although face-selective responses were also recorded in the medFG here, they were substantially smaller in amplitude than in the latFG. This observation supports the recently discovered cytoarchitectonic and fMRI-based functional medio-lateral division of the FG (52).

The right hemispheric dominance of our electrophysiological measures is in line with the well-established dominance of this hemisphere in face perception as evidenced by divided visual field presentation (53), neuroimaging (e.g., refs. 10, 12, and 14) and scalp EEG (54), including studies performed with the same paradigm as used here (45, 46). Most importantly, our results agree with the localization of brain damage in patients with acquired prosopagnosia, whose lesions are either bilateral or localized unilaterally in the right hemisphere (refs. 2–7, except in a few left-handed patients; for review, see ref. 9), as well as with the right dominance of the lateral section of the middle FG in producing conscious distortions of a perceived face (38, 40).

Importantly, prosopagnosia can also be due to lesions of the right IOG (refs. 4 and 51; see also ref. 55 for face-processing

impairment due to transcranial magnetic stimulation over this region), as well as of the right ATL (56). In line with evidence from these lesion studies, here, the second largest face-selective responses were found in the right IOG and antFG, two regions in which highly face-selective responses were also clustered. The right IOG corresponds to the cortical territory where the OFA is typically located (16, 17, 51), so that our observations again validate the findings of neuroimaging studies of face perception. The right antFG is part of the ventral ATL, whose role in face perception is currently the focus of intense research (ref. 25; for review, see ref. 57) and which will be discussed next.

A Set of Face-Selective Regions in the ATL. Although the fMRI signal in the ventral ATL is absent or very weak, previous iEEG studies have found widely distributed face-selective responses in this region, yet without providing precise anatomical information (i.e., ref. 32). Here, we took advantage of the high spatial resolution of depth electrodes and their specific recordings of both gyri and sulci to clarify the locations of face-selective responses in the ventral ATL. We found a wide distribution of face-selective responses in the ventral ATL (antCoS, antFG, and antOTS) in specific and reproducible anatomical locations across individual participants. In these regions, we also found clusters of highly face-selective responses, even if their mean amplitude was not among the largest (except in the right antFG). This result is probably because our anatomical regions of interest were larger in size than the corresponding clusters.

Face selectivity in the antCoS is in line with the finding of face-selective responses in the anterior segment of the CoS bilaterally in a few relatively recent fMRI studies (14, 20–23, 58). Moreover, we found face-selective responses in the antOTS, which is a major VOTC sulcus, located laterally to the antCoS (47). Although the antOTS was never explicitly mentioned as a face-selective area in fMRI, visual analysis of individual data from these studies suggests that some anterior face-selective activations fall into the antOTS, and not into the antCoS as described (20, 22, 23). Our finding is also in agreement with ECoG studies reporting face-selective responses close to the antCoS and antOTS (27, 50). Given that antCoS and antOTS correspond to different cytoarchitectonic structures [perirhinal cortex and temporal isocortex, respectively (59)], these two regions may be functionally distinct and may support different face-selective neural processes.

The antFG is located anteriorly to the posterior FG and the typical location of the FFA (25, 48, 60). Unfortunately, because of magnetic susceptibility artifacts, fMRI signal recorded from this antFG region is absent or very weak (20–25). As a result, only a handful of fMRI studies reported face-selective activations in the antFG, and little is known about the role of this region in face processing (refs. 21, 23, and 58; but see ref. 61 for categorical differences between unfamiliar and familiar faces in the right antFG using PET). A recent iEEG study using depth electrodes recorded electrophysiological face-selective responses directly from the right antFG in a single participant (25). Electrically stimulating these intracerebral sites evoked transient prosopagnosia, pointing to a causal role of the right antFG in face recognition. Identifying clear iEEG face-selective responses specifically in this region in several individual brains here further supports its prominent role in human face recognition.

Accumulating data with the present approach over very large samples of individual brains, as well as refined anatomical definitions of the regions of interest (for example, based on cyto- or receptor-architectonics) (e.g., ref. 52) should progressively clarify the relative functional importance of these ATL regions in face categorization.

Face-Exclusive Responses Predominant in the Right ATL. Previous human iEEG studies recorded large responses to faces with weak responses to nonface stimuli over the VOTC (27, 50). Here, thanks to a clear definition of signal and noise provided by the

fast periodic stimulation and the frequency domain analysis (43), we were able to objectively assess the absence of response (i.e., no signal above noise) to nonface objects at face-selective contacts. We found numerous face-selective responses in the absence of a general visual response. Such EEG spectra have not been found on the human scalp (45). Because intracerebral contacts pool the activity of hundreds of thousands of neurons, this finding reveals the presence of exclusive responses to faces at a macroscopic level of cortical organization (i.e., cell population level). Exclusive responses to the category of faces have been found in single neurons in the monkey superior temporal sulcus (62, 63), and there is evidence that these neurons are grouped in cortical columns or larger clusters (64) so that face-selective areas identified in fMRI in monkeys contain an extremely large proportion of neurons responding exclusively to faces (64). Here, to our knowledge, we report the first evidence of face-exclusive responses at a cell-population level in humans.

The right ATL recorded the highest proportion of face-exclusive responses, suggesting that it is involved in the highest stages of face processing. Compared with face processes that require information about the context (e.g., face detection among visual scenes or other objects), processing faces independently from the context (i.e., nonface categories) may be particularly useful for processes that are known to be specific to faces (e.g., encoding and retrieval of information specific to an individual face, holistic processing of individual exemplars, sex, age, expression, social judgments, etc.). This suggestion is consistent with fMRI and brain lesions studies showing that right ATL may play a role in face individualization and semantic knowledge about people (10, 56, 65, 66).

Conclusions

Thanks to intracerebral recordings performed in a large human population and a fast periodic presentation of objects and faces, objective face-selective responses were defined and quantified by anatomical regions along the whole VOTC. Our findings reconcile two main views of the large-scale functional organization of face selectivity in the VOTC: on the one hand, the partial and clustered organization identified by fMRI studies and, on the other hand, the widely distributed, scattered face-selective responses found by iEEG studies. Although face-selective populations of neurons are present across the whole VOTC, they are more densely distributed in specific regions, such as the right latFG, which are typically identified in fMRI and may be the most critical regions for this function. Even though the frequency-tagging approach used here essentially concentrated on quantitative differences between regions, it also revealed a qualitative difference at a finer-scale level, with an increasing proportion of electrode contacts showing exclusive response to faces as one progresses from posterior to anterior VOTC regions, particularly in the right hemisphere. Taking advantage of this objective and sensitive approach, future studies with higher recording samples in each region may be able to extract significant information from the patterns of face-selective harmonic responses in amplitude and phase (i.e., the shape of the output function) in various VOTC regions, and make further progress in our understanding of the spatiotemporal dynamics of face categorization in the human brain.

Materials and Methods

Participants. The study included 28 right-handed participants (15 females, mean age: 30.5 ± 4.4 y) undergoing clinical intracerebral evaluation with depth electrodes [SEEG (67)] for refractory partial epilepsy. Participants were studied in the Epilepsy Unit of the University Hospital of Nancy between December 2012 and March 2015. Participants were included in the study if they had at least one intracerebral electrode implanted in the temporal or occipital lobe and if they were right-handed (as assessed by the Edinburgh Handedness Inventory). They all gave written consent to participate to the

study, which was part of a protocol approved by the human investigation committee of the University Hospital of Nancy. All but two participants performed the Benton Face Recognition Test (68) before the SEEG exploration, with an average score of 41.8 ± 4.4 (20 participants above a score of 39 of 54, indicating normal performances in matching individual faces, and 6 participants below 39 of 54, indicating mild impairment).

Intracerebral Electrode Implantation and Recording. Intracerebral electrodes were stereotactically implanted within the participants' brains to delineate their seizure onset zone. Each intracerebral electrode consisted of a cylinder of 0.8 mm diameter and contained 8–15 independent recording contacts of 2 mm in length separated by 1.5 mm from edge to edge and by 3.5 mm center-to-center (for details about the electrode implantation procedure, see ref. 25). Typical trajectories of depth electrodes implanted in the temporal and occipital lobes are shown in Fig. 1C. Intracerebral EEG was recorded at a 512-Hz sampling rate with a 256-channel amplifier with either a midline prefrontal scalp electrode (FPz, in 21 participants) or an intracerebral contact in the white matter serving as reference electrode (in 7 participants).

FPVS Paradigm.

Stimuli. A total of 200 grayscale natural images of various nonface objects (from 14 nonface categories: cats, dogs, horses, birds, flowers, fruits, vegetables, houseplants, phones, chairs, cameras, dishes, guitars, and lamps) and 50 grayscale natural images of faces were used, and were the same as in a recent study (45) [see Fig. 1B for examples of various face exemplars (stimuli available at [dx.doi.org/10.5061/dryad.5f9v7](https://doi.org/10.5061/dryad.5f9v7)) and Fig. S6 for mean images for each category]. Each image contained an unsegmented object or face near the center that differed in terms of size, viewpoint, lighting conditions, and background. Images were equalized for mean pixel luminance and contrast. **Procedure.** Participants viewed continuous sequences with highly variable natural images of objects presented at a rate of 6 Hz through sinusoidal contrast modulation (Fig. 1A). A sequence lasted 70 s, including 66 s of stimulation at full contrast flanked by 2 s of fade-in and fade-out, where contrast gradually increased or decreased, respectively. The long sequence duration produces a high-frequency resolution (sequences of 63 s long were taken into account in the analysis, yielding a frequency resolution of $1/63 = 0.016$ Hz) that allows isolating the response of interest into a narrow frequency bin, which greatly enhanced its SNR (42, 43). The experiment consisted of two types of sequences: (i) periodic and (ii) nonperiodic. In the main condition (i.e., periodic), highly variable natural images of faces were presented periodically as every fifth image (i.e., at 1.2 Hz = 6/5 Hz), with all images being randomly selected from their respective categories (Fig. 1A; see also Movie S1 for an example of visual stimulation in the periodic condition). In the control condition (i.e., nonperiodic), the exact same stimuli were shown in random order so that there was no face periodic input at 1.2 Hz. Participants were unaware of the periodicity of the faces in the periodic condition. Each participant was presented with at least two sequences of the periodic condition and one sequence of the nonperiodic condition, in pseudorandom order (~5 min of experiment, including short breaks). The experiment was repeated a second time for 12 of 28 participants. No participant had seizures in the 2 h preceding FPVS recordings. During the sequences, participants were instructed to fixate on a small black cross which was presented continuously at the center of the stimuli and to detect brief (500 ms) color changes (black to red) of this fixation cross.

Intracerebral EEG Analysis.

Frequency domain processing. Segments of iEEG corresponding to stimulation sequences were extracted (74-s segments, -2 to $+72$ s). In our main analyses, no artifact rejection was performed because intracerebral artifacts (mainly epileptic spikes, but also electro-oculographic and electro-myographic activity because we used a prefrontal scalp electrode as reference electrode for most of the participants) are more broadly distributed across the frequency spectrum than the frequencies of interest (i.e., 1.2 and 6 Hz and their respective harmonics). The 74-s data segments were cropped to contain an integer number of 1.2-Hz cycles beginning 2 s after the onset of the sequence (right at the end of the fade-in period) until ~65 s, before stimulus fade-out (75 face cycles ~ 63 s). Sequences were averaged in the time do-

main, separately for each condition and each participant. Subsequently, a fast Fourier transform (FFT) was applied to these averaged segments, and amplitude spectra were extracted for all contacts.

Face-selective responses. The FPVS approach used here allows for identifying and separating two distinct types of responses (45): (i) a general visual response occurring at the base stimulation frequency (6 Hz) and its harmonics, as well as (ii) a face-selective response at 1.2 Hz and its harmonics. Face-selective responses significantly above noise level at the face stimulation frequency (1.2 Hz) and its harmonics (2.4, 3.6 Hz, etc.) were determined by transforming the frequency spectra to z scores (45, 69). The z scores were computed as the difference between amplitude at each frequency bin and the mean amplitude of the corresponding 48 surrounding bins (25 bins on each side, i.e., 50 bins, but excluding the 2 bins directly adjacent to the bin of interest, i.e., 48 bins) divided by the SD of amplitudes in the corresponding 48 surrounding bins. A contact was considered as face-selective if a z score was >3.1 (i.e., $P < 0.001$, one-tailed: signal > noise) for at least one of the first four face-selective frequency harmonics in the periodic condition (1.2, 2.4, 3.6, or 4.8 Hz; we considered it unlikely that face-selective responses would manifest only at harmonics above the 6-Hz base frequency).

Quantification of responses amplitude. Baseline-corrected amplitudes were computed as the difference between the amplitude at each frequency bin and the average of 48 corresponding surrounding bins (25 bins on each side, i.e., 50 bins, but excluding the 2 bins directly adjacent to the bin of interest, i.e., 48 bins) (e.g., ref. 70). The face-selective and general visual responses were then quantified at each face-selective contact as the sum of the baseline-subtracted amplitude across harmonics (70, 71). The range over which face and base frequency harmonics were summed was constrained by the highest significant harmonic across participants (z score > 3.1 ; $P < 0.001$). Across all participants, no significant face-selective response was found above the 14th harmonic (i.e., 16.8 Hz), and no significant base frequency responses was found above the 4th harmonic (i.e., 24 Hz). Face-selective responses were therefore quantified as the sum of the baseline-subtracted amplitudes at the face-selective frequency harmonics from the 1st until the 14th (1.2 until 16.8 Hz), excluding the 5th and 10th harmonics (6 and 12 Hz) that coincided with the base frequency. General visual responses were similarly quantified by summing the amplitudes from the 1st until the 4th base frequency harmonics (6 until 24 Hz). Thus, for each face-selective contact, we obtained two amplitude values that respectively represented the overall face-selective response and the overall general visual response. SNR spectra were also calculated as the ratio between the amplitude at each frequency bin and the average of the corresponding 48 surrounding bins for display purposes and comparison across studies.

Contact Localization in the Individual Anatomy. Rather than normalizing individual brains by linear transformation, which blurs the individuality of functional organization, we subdivided individual brains in anatomical regions of interest using individual anatomical landmarks (i.e., gyri and sulci) (Fig. S2). Individual face-selective contacts were then localized according to this anatomical subdivision and grouped by anatomical location across all participants. We used a topographic parcellation of the VOTC close to that proposed by Kim et al. (48). Major VOTC sulci served as medio-lateral landmarks (CoS and OTS), and coronal reference planes containing given landmarks served as postero-anterior landmarks (Fig. S2). A coronal plane including the anterior tip of the parieto-occipital sulcus served as the border of the occipital and temporal lobes. A coronal plane including the posterior tip of the HIP served as the border of PTL and ATL. In a separate analysis, anatomical MRIs were also spatially normalized to determine Talairach and MNI coordinates of intracerebral contacts.

ACKNOWLEDGMENTS. We thank the participants for their involvement in the study; Ernest Galbrun for helping coregistering brain images; and Talia Retter and two anonymous reviewers for their comments on a previous version of the manuscript. J.J., J.L.-S., and B.R. are supported by the Belgian National Fund for Scientific Research (FNRS) and C.J. is supported by the Belgian Federal Government (BELSPO, return grant 2012). This work was supported by European Research Council Grant facessvpep 284025.

1. Bodamer J (1947) Die Prosopagnosie; die Agnosie des Physiognomieerkennens. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr* 118(1-2):6–53.
2. Quaglino A, Borelli GB, Della Sala S, Young AW (2003) Quaglino's 1867 case of prosopagnosia. *Cortex* 39(3):533–540.
3. Barton JJ (2008) Structure and function in acquired prosopagnosia: Lessons from a series of 10 patients with brain damage. *J Neuropsychol* 2(Pt 1):197–225.
4. Bouvier SE, Engel SA (2006) Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cereb Cortex* 16(2):183–191.

5. De Renzi E, Perani D, Carlesimo GA, Silveri MC, Fazio F (1994) Prosopagnosia can be associated with damage confined to the right hemisphere—an MRI and PET study and a review of the literature. *Neuropsychologia* 32(8):893–902.
6. Hécaen H, Angelergues R (1962) Agnosia for faces (prosopagnosia). *Arch Neurol* 7:92–100.
7. Meadows JC (1974) The anatomical basis of prosopagnosia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37(5):489–501.
8. Duchaine B, Yovel G (2015) A revised neural framework for face processing. *Annu Rev Vis Sci* 1:393–416.

9. Rossion B (2014) Understanding face perception by means of prosopagnosia and neuroimaging. *Front Biosci (Elite Ed)* 6:258–307.
10. Sergent J, Ohta S, MacDonald B (1992) Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain* 115(Pt 1):15–36.
11. Puce A, Allison T, Gore JC, McCarthy G (1995) Face-sensitive regions in human extrastriate cortex studied by functional MRI. *J Neurophysiol* 74(3):1192–1199.
12. Kanwisher N, McDermott J, Chun MM (1997) The fusiform face area: A module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 17(11):4302–4311.
13. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI (2000) The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 4(6):223–233.
14. Rossion B, Hanseeuw B, Dricot L (2012) Defining face perception areas in the human brain: A large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain Cogn* 79(2):138–157.
15. Weiner KS, Grill-Spector K (2010) Sparsely-distributed organization of face and limb activations in human ventral temporal cortex. *Neuroimage* 52(4):1559–1573.
16. Zhen Z, et al. (2015) Quantifying interindividual variability and asymmetry of face-selective regions: A probabilistic functional atlas. *Neuroimage* 113:13–25.
17. Gauthier I, et al. (2000) The fusiform “face area” is part of a network that processes faces at the individual level. *J Cogn Neurosci* 12(3):495–504.
18. Puce A, Allison T, Bentin S, Gore JC, McCarthy G (1998) Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. *J Neurosci* 18(6):2188–2199.
19. Bukowski H, Dricot L, Hanseeuw B, Rossion B (2013) Cerebral lateralization of face-sensitive areas in left-handers: Only the FFA does not get it right. *Cortex* 49(9):2583–2589.
20. Tsao DY, Moeller S, Freiwald WA (2008) Comparing face patch systems in macaques and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(49):19514–19519.
21. Rajimehr R, Young JC, Tootell RB (2009) An anterior temporal face patch in human cortex, predicted by macaque maps. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(6):1995–2000.
22. Axelrod V, Yovel G (2013) The challenge of localizing the anterior temporal face area: A possible solution. *Neuroimage* 81:371–380.
23. Nasr S, Tootell RB (2012) Role of fusiform and anterior temporal cortical areas in facial recognition. *Neuroimage* 63(3):1743–1753.
24. Ojemann JG, et al. (1997) Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts. *Neuroimage* 6(3):156–167.
25. Jonas J, et al. (2015) Beyond the core face-processing network: Intracerebral stimulation of a face-selective area in the right anterior fusiform gyrus elicits transient prosopagnosia. *Cortex* 72:140–155.
26. Halgren E, et al. (1994) Spatio-temporal stages in face and word processing. I. Depth-recorded potentials in the human occipital, temporal and parietal lobes [corrected]. *J Physiol Paris* 88(1):1–50; erratum in *J Physiol Paris* 1994; 88(2): following 151.
27. Allison T, Puce A, Spencer DD, McCarthy G (1999) Electrophysiological studies of human face perception. I: Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cereb Cortex* 9(5):415–430.
28. Barbeau EJ, et al. (2008) Spatio temporal dynamics of face recognition. *Cereb Cortex* 18(5):997–1009.
29. Davedesco I, et al. (2014) Exemplar selectivity reflects perceptual similarities in the human fusiform cortex. *Cereb Cortex* 24(7):1879–1893.
30. Engell AD, McCarthy G (2011) The relationship of γ oscillations and face-specific ERPs recorded subdurally from occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex* 21(5):1213–1221.
31. Liu H, Agam Y, Madsen JR, Kreiman G (2009) Timing, timing, timing: Fast decoding of object information from intracranial field potentials in human visual cortex. *Neuron* 62(2):281–290.
32. Puce A, Allison T, McCarthy G (1999) Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb Cortex* 9(5):445–458.
33. Sato W, et al. (2014) Rapid, high-frequency, and theta-coupled gamma oscillations in the inferior occipital gyrus during face processing. *Cortex* 60:52–68.
34. Vidal JR, et al. (2010) Category-specific visual responses: An intracranial study comparing gamma, beta, alpha, and ERP response selectivity. *Front Hum Neurosci* 4:195.
35. Jacques C, et al. (2016) Corresponding ECoG and fMRI category-selective signals in human ventral temporal cortex. *Neuropsychologia* 83:14–28.
36. Jonas J, et al. (2012) Focal electrical intracerebral stimulation of a face-sensitive area causes transient prosopagnosia. *Neuroscience* 222:281–288.
37. Jonas J, et al. (2014) Intracerebral electrical stimulation of a face-selective area in the right inferior occipital cortex impairs individual face discrimination. *Neuroimage* 99:487–497.
38. Parvizi J, et al. (2012) Electrical stimulation of human fusiform face-selective regions distorts face perception. *J Neurosci* 32(43):14915–14920.
39. Puce A, Allison T, Spencer SS, Spencer DD, McCarthy G (1997) Comparison of cortical activation evoked by faces measured by intracranial field potentials and functional MRI: Two case studies. *Hum Brain Mapp* 5(4):298–305.
40. Rangarajan V, et al. (2014) Electrical stimulation of the left and right human fusiform gyrus causes different effects in conscious face perception. *J Neurosci* 34(38):12828–12836.
41. Adrian ED, Matthews BH (1934) The Berger rhythm: Potential changes from the occipital lobes in man. *Brain* 4(57):355–385.
42. Regan D (1989) *Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine* (Elsevier, New York).
43. Norcia AM, Appelbaum LG, Ales JM, Cottareau BR, Rossion B (2015) The steady-state visual evoked potential in vision research: A review. *J Vis* 15(6):4.
44. Winawer J, et al. (2013) Asynchronous broadband signals are the principal source of the BOLD response in human visual cortex. *Curr Biol* 23(13):1145–1153.
45. Rossion B, Torfs K, Jacques C, Liu-Shuang J (2015) Fast periodic presentation of natural images reveals a robust face-selective electrophysiological response in the human brain. *J Vis* 15(1):18.
46. de Heering A, Rossion B (2015) Rapid categorization of natural face images in the infant right hemisphere. *eLife* 4:e06564.
47. Huntgeburth SC, Petrides M (2012) Morphological patterns of the collateral sulcus in the human brain. *Eur J Neurosci* 35(8):1295–1311.
48. Kim JJ, et al. (2000) An MRI-based parcellation method for the temporal lobe. *Neuroimage* 11(4):271–288.
49. Matsuo T, et al. (2015) Alternating zones selective to faces and written words in the human ventral occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex* 25(5):1265–1277.
50. Tanji K, Iwasaki M, Nakasato N, Suzuki K (2012) Face specific broadband electrocorticographic spectral power change in the rhinal cortex. *Neurosci Lett* 515(1):66–70.
51. Rossion B, et al. (2003) A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain* 126(Pt 11):2381–2395.
52. Weiner KS, Zilles K (2016) The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. *Neuropsychologia* 83:48–62.
53. Hillger LA, Koenig O (1991) Separable mechanisms in face processing: Evidence from hemispheric specialization. *J Cogn Neurosci* 3(1):42–58.
54. Rossion B, Joyce CA, Cottrell GW, Tarr MJ (2003) Early lateralization and orientation tuning for face, word, and object processing in the visual cortex. *Neuroimage* 20(3):1609–1624.
55. Pitcher D, Walsh V, Yovel G, Duchaine B (2007) TMS evidence for the involvement of the right occipital face area in early face processing. *Curr Biol* 17(18):1568–1573.
56. Busigny T, et al. (2014) Face-specific impairment in holistic perception following focal lesion of the right anterior temporal lobe. *Neuropsychologia* 56:312–333.
57. Collins JA, Olson IR (2014) Beyond the FFA: The role of the ventral anterior temporal lobes in face processing. *Neuropsychologia* 61:65–79.
58. Pyles JA, Verstynen TD, Schneider W, Tarr MJ (2013) Explicating the face perception network with white matter connectivity. *PLoS One* 8(4):e61611.
59. Braak H, Braak E (1985) On areas of transition between entorhinal allocortex and temporal isocortex in the human brain. Normal morphology and lamina-specific pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 68(4):325–332.
60. Onitsuka T, et al. (2003) Fusiform gyrus volume reduction and facial recognition in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60(4):349–355.
61. Rossion B, Schiltz C, Robaye L, Pirenne D, Crommelinck M (2001) How does the brain discriminate familiar and unfamiliar faces? A PET study of face categorical perception. *J Cogn Neurosci* 13(7):1019–1034.
62. Gross CG, Rocha-Miranda CE, Bender DB (1972) Visual properties of neurons in inferotemporal cortex of the macaque. *J Neurophysiol* 35(1):96–111.
63. Desimone R (1991) Face-selective cells in the temporal cortex of monkeys. *J Cogn Neurosci* 3(1):1–8.
64. Tsao DY, Freiwald WA, Tootell RB, Livingstone MS (2006) A cortical region consisting entirely of face-selective cells. *Science* 311(5761):670–674.
65. Nestor A, Plaut DC, Behrmann M (2011) Unraveling the distributed neural code of facial identity through spatiotemporal pattern analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(24):9998–10003.
66. Gainotti G (2007) Different patterns of famous people recognition disorders in patients with right and left anterior temporal lesions: A systematic review. *Neuropsychologia* 45(8):1591–1607.
67. Talairach J, Bancaud J (1973) Stereotaxic approach to epilepsy: Methodology of anatomo-functional stereotactic investigations. *Prog Neurol Surg* 5:297–354.
68. Benton AL, Sivan AB, Hamsher K, Varney NR, Spreen O (1983) *Benton Facial Recognition: Stimulus and Multiple Choice Pictures* (Psychological Assessment Resources, Lutz, FL).
69. Liu-Shuang J, Norcia AM, Rossion B (2014) An objective index of individual face discrimination in the right occipito-temporal cortex by means of fast periodic oddball stimulation. *Neuropsychologia* 52:57–72.
70. Dzhelyova M, Rossion B (2014) Supra-additive contribution of shape and surface information to individual face discrimination as revealed by fast periodic visual stimulation. *J Vis* 14(14):15.
71. Appelbaum LG, Wade AR, Vildavski VY, Pettet MW, Norcia AM (2006) Cue-invariant networks for figure and background processing in human visual cortex. *J Neurosci* 26(45):11695–11708.

Supporting Information

Jonas et al. 10.1073/pnas.1522033113

SI Text

Statistical Comparison Between Regions. Amplitudes of general visual and face-selective responses were statistically compared across pairs of regions containing groups of face-selective contacts by using a permutation test. Specifically, the signal amplitudes measured at all recording contacts in two given regions were randomly assigned in two bins, with the number of contacts in each bin being equal to the number of contacts in each region. Next, the difference between the means of the two random bins was computed and stored. Because permutation shuffles the region label of each contact, the difference between the means of the two new bins reflects the difference between regions under the null hypothesis (i.e., that the contacts in the two regions are drawn from the same population). This process was repeated 20,000 times to obtain a distribution of differences across regions expected under the null hypothesis. A two-tailed P value was computed as the fraction of the permutation distribution that was either smaller or larger than the observed mean difference between compared regions (depending on the sign of this difference). The minimal attainable P value was constrained by the number of permutations performed (i.e., here, minimal P value = $2/20,000 = 0.0001$).

Complementary Analysis with Artifact Rejection. In addition to the analyses reported in the main text, an amplitude quantification analysis after a step of SEEG artifact rejection was performed. For each patient's data, the following steps were performed: the 63-s sequences were segmented in epochs of duration of one cycle of 1.2 Hz (i.e., 833 ms); epochs from separate sequences were pooled together; epochs in which signal amplitude at any time point was above or below 4.5 times the across-epoch SD were rejected (the mean percentage of rejected epochs across participants was $28.8\% \pm 12.5\%$); remaining epochs were averaged together; and a FFT was performed on these averaged epochs (frequency resolution of 1.2 Hz). The face-selective and general visual responses at the face-selective contacts identified by our main analysis were quantified by using the same methodology.

Clustered Spatial Organization in Face-Selective Regions. The spatial organization of face-selective responses was explored at a finer scale within the different face-selective regions.

Clustering of face-selective contacts. The tendency of face-selective contacts to be spatially contiguous with each other was determined by measuring for each main region (i) the mean distance between face-selective contacts and (ii) the mean number of face-selective contacts spatially grouped together (i.e., immediately adjacent to each other). Given that recording contacts are regularly spaced apart on electrodes (i.e., arrays of 8–15 recording contacts), this analysis was performed at the level of individual electrodes in each participant's native anatomy. For each participant, we first selected all VOTC electrodes that contained at least one face-selective contact. Each selected electrode was labeled according to the main region where it was located (OCC, PTL, or ATL). Next, the following steps were performed: (i) in each electrode, the number of face-selective contacts contiguously located and the distance between adjacent face-selective contacts were computed and stored; and (ii) these values were averaged across participants/electrodes for each main region. The spatial contiguity and mean distances across face-selective contacts were statistically tested by running a randomization test. Specifically, distributions of contiguity and mean distances expected by chance were built by repeating steps (i) and (ii) 2,000 times after randomly shuffling the location of all contacts from each electrode at each iteration. The significance of

the original contiguity and distances were determined by comparing them to the random distribution.

Clustering of highly face-selective contacts. The tendency of the contacts showing the largest face-selective amplitude to be spatially contiguous was also tested. Highly face-selective contacts were defined at the level of single electrodes, as contacts with a distinctively high amplitude relative to the distribution of amplitudes in the electrode. Highly face-selective contacts were identified as contacts with an amplitude >3 SDs from the mean amplitude of the 75% of the contacts with the lowest amplitude. Each electrode was labeled according to the anatomical location of its most face-selective contact (i.e., contact showing the largest face-selective response amplitude). The clustering of highly face-selective contacts in each anatomical region was examined by first determining the proportion of electrodes containing highly face-selective contacts. Among these electrodes, the mean distances between highly face-selective contacts were measured and statistically tested by using a randomization test similar to that described above.

The spatial clustering of face selectivity was further examined in each anatomical region. To do so, the spatial variation of face-selective response amplitude across the length of each electrode (an electrode is an array of recording contacts) was quantified in the following way: (i) All VOTC electrodes with at least one face-selective recording contact were selected; (ii) the amplitude of the face-selective response at all contacts (face selective or not) of the selected electrodes (i.e., 8–15 contacts separated by 3.5 mm center-to-center, per electrode) was measured; (iii) each electrode was labeled according to the anatomical location of its most face-selective contact; (iv) all electrodes were spatially aligned with respect to the location of the contact with maximal face-selective response amplitude; (v) electrodes were pooled by regions across the left and right hemispheres (to increase the number of data points); (vi) each electrode was “folded” around the maximum by averaging amplitude values from equidistant contacts on both sides of the maximum; and (vii) the resulting face-selective profiles for each region were averaged. The averaged profiles represent the mean variation of face-selective response amplitude as a function of the distance from the maximum. To statistically assess the clustering of highly face-selective responses in each region, a randomization analysis was used. Specifically, the original averaged face-selectivity profiles was compared with a random distribution of profiles generated by repeating steps (iv) to (vii) 2,000 times, randomly shuffling the location of contacts separately in each electrode, at each iteration. This process allowed generating for each region a confidence interval for the average profile expected by chance if the contacts were randomly located. Because we centered each electrode relative to the maximum face-selective amplitude both for the original and the random contact locations, both types of profiles exhibit a maximum of equal amplitude. However, if the largest face-selective responses tend to spatially cluster in a given region (and therefore tend to be contiguous to the maximum), the responses around the maximum should be significantly above the profiles computed after randomly shuffling contacts location.

Control Experiment at 1.5-Hz Stimulation Rate. To ensure that the pattern of variation of the general visual responses across regions was independent from the stimulation rate (6 Hz), the amplitude of general visual responses was measured in an additional control experiment performed in 11 of our participants. They performed the exact same experiment but with a lower base frequency rate (base frequency, 1.5 Hz; face-selective frequency, $1.5/5 = 0.3$ Hz;

three to six sequences of 70 s per participant). General visual responses at 1.5 Hz were quantified at each face-selective contact (defined using the 6-Hz experiment) as the sum of the

baseline-corrected amplitude across harmonics (up to the highest significant harmonic across patients, i.e., 24 Hz for the 6-Hz experiment and up to 13.5 Hz for the 1.5-Hz experiment).

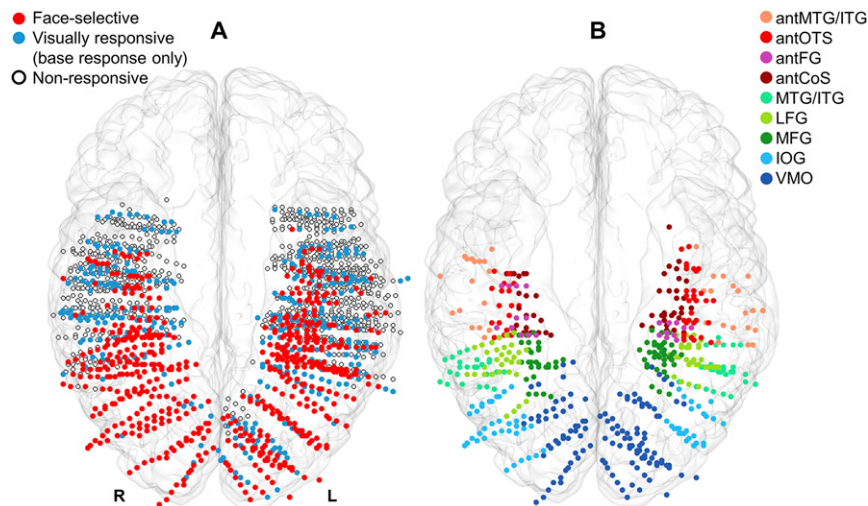


Fig. S1. Spatial distribution of face-selective, visually responsive, and nonresponsive contacts in the MNI space (ventral view). (A) Map of all 1,678 VOTC recording contacts across the group of 28 participants displayed in the MNI space using a transparent reconstructed cortical surface of the Colin27 brain. Each circle represents a single contact. Face-selective contacts (red) are represented along with contacts visually responsive to the base frequency but not face-selective (blue) and nonresponsive contacts (white, no face-selective or general visual responses recorded). The number of recorded contacts was higher in the left than in the right hemisphere (988 vs. 690). (B) Face-selective contacts in the MNI space colored according to their anatomical label in the individual anatomy.

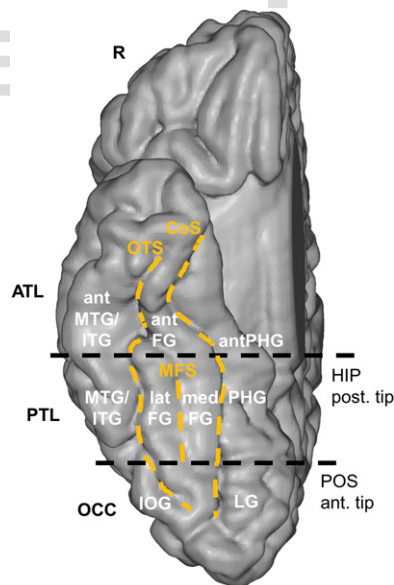


Fig. S2. Schematic representation of the parcellation scheme used to determine the anatomical label of each face-selective contact. Anatomical regions were defined in each individual hemisphere according to major anatomical landmarks. The ventral temporal sulci [CoS, OTS, and midfusiform sulcus (MFS)] serve as medial/lateral borders of regions, whereas two coronal reference planes containing anatomical landmarks [posterior tip of the HIP and anterior tip of the parieto-occipital sulcus (POS)] serve as an anterior/posterior boundary for each region. The anatomical location of each face-selective contact was determined in the individual brain according to this anatomical subdivision and contacts were grouped by anatomical location across all participants. The schematic locations of these anatomical structures are shown on a reconstructed cortical surface of the Colin27 brain.

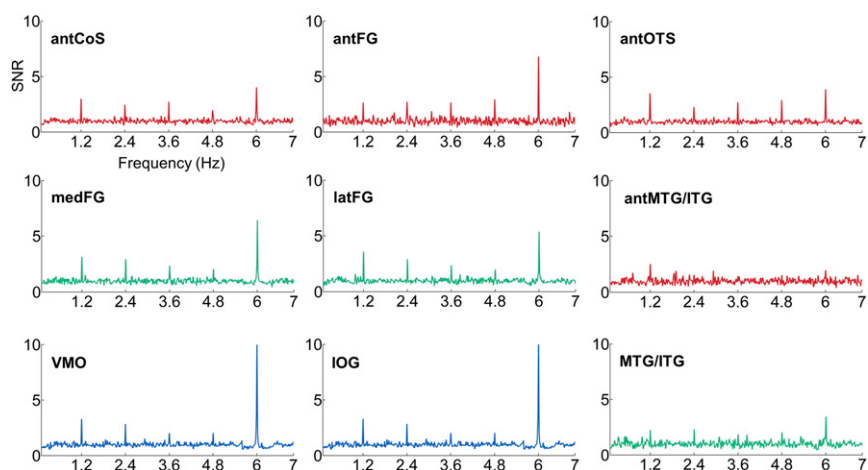
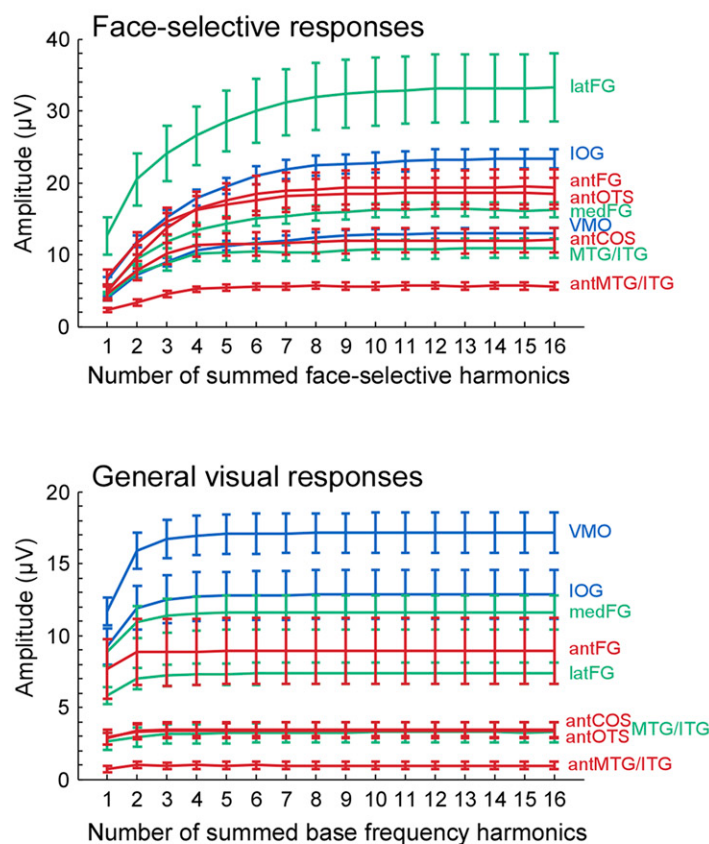


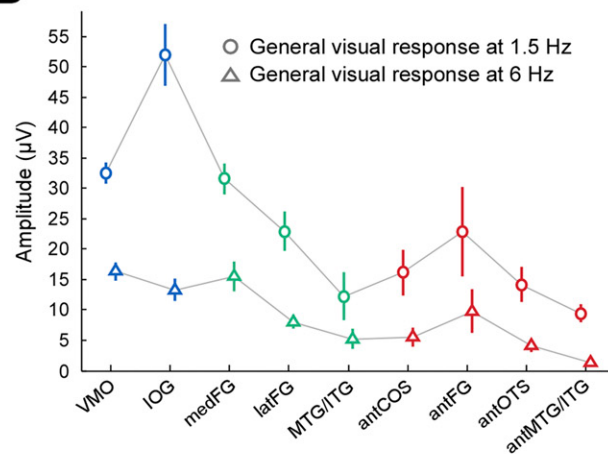
Fig. S3. Averaged iEEG frequency spectra in each region of the left hemisphere. iEEG frequency spectra in each region of the left hemisphere averaged across all face-selective contacts located in the same region are shown.

PNAS proof
Embargoed

A Increasing # of face frequency harmonics
Increasing # of base frequency harmonics



B



C

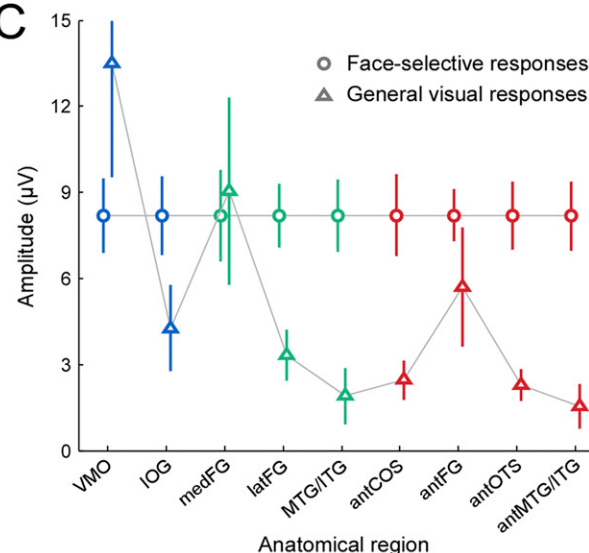


Fig. S4. Control analyses and experiments. (A) The pattern of response amplitudes is independent from the number of harmonics included in the quantification. Although the number of harmonics included to quantify the responses was objectively defined (from the first until the highest significant harmonic across participants), the pattern of results is stable whatever the number of harmonics included in the analyses. Here face-selective responses (*Upper*) and general visual responses (*Lower*) are quantified as a function of the number of harmonics included in the analyses. Data are represented as the mean across contacts for each VOTC region (SEMs across contacts are represented as error bars). Differences between regions already emerge from the first harmonics and remain stable regardless of the number of face or base frequency harmonics used in the analyses. (B) The decrease of the general visual response in anterior regions does not result from an inability of these anterior regions to generate a response at 6 Hz. The figure compares the mean baseline-subtracted amplitude of general visual responses in the 1.5-Hz experiment (control experiment) to the general visual responses in the 6-Hz experiment (main experiment) in the 11 patients who performed both experiments. The same pattern of response amplitude in the 6- and 1.5-Hz base rate experiments are found, with a decrease of amplitudes from posterior to anterior regions. (C) The decrease of the general visual response in anterior regions is not due to a global response amplitude reduction. The mean baseline-subtracted amplitude of the general visual responses is compared across regions for groups of contacts showing similar mean face-selective response amplitudes. To do so, the following analysis was performed: (i) contacts from left and right regions were grouped together; (ii) in each region, contacts for which the face-selective response amplitude was located between 0 and 15 μV were selected (based on the range of the response of the least responsive region: antMTG/ITG: the minimum number of contacts within this amplitude range across regions was 7 in antFG; (iii) for each region a combination of 7 contacts (by randomly sampling from the pool of contacts in the range of 0–15 μV) for which the mean amplitude was the closest to the mean amplitude of the region with the least number of contacts (i.e., antFG: 7 contacts) was searched for; and (iv) the mean general visual response amplitude at corresponding contacts was extracted. A similar reduction of general visual responses from posterior to anterior regions as for the main analysis with all of the contacts was observed.

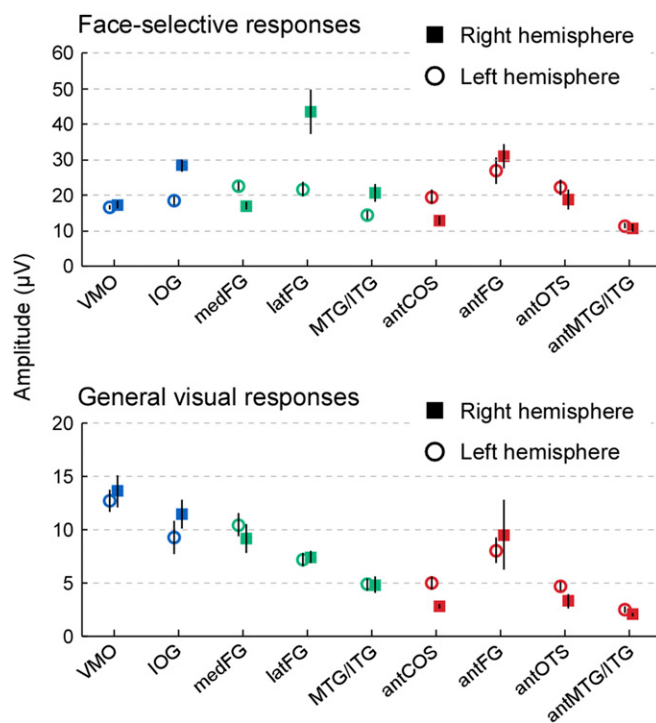


Fig. S5. Quantification of mean face-selective and general visual responses in each region after artifact rejection. The average across contacts for each region is shown separately for the left and right hemispheres. Error bars represent the SEM across contacts. For the artifact rejection procedure, see *SI Text*.

PNAS proof
Embargoed

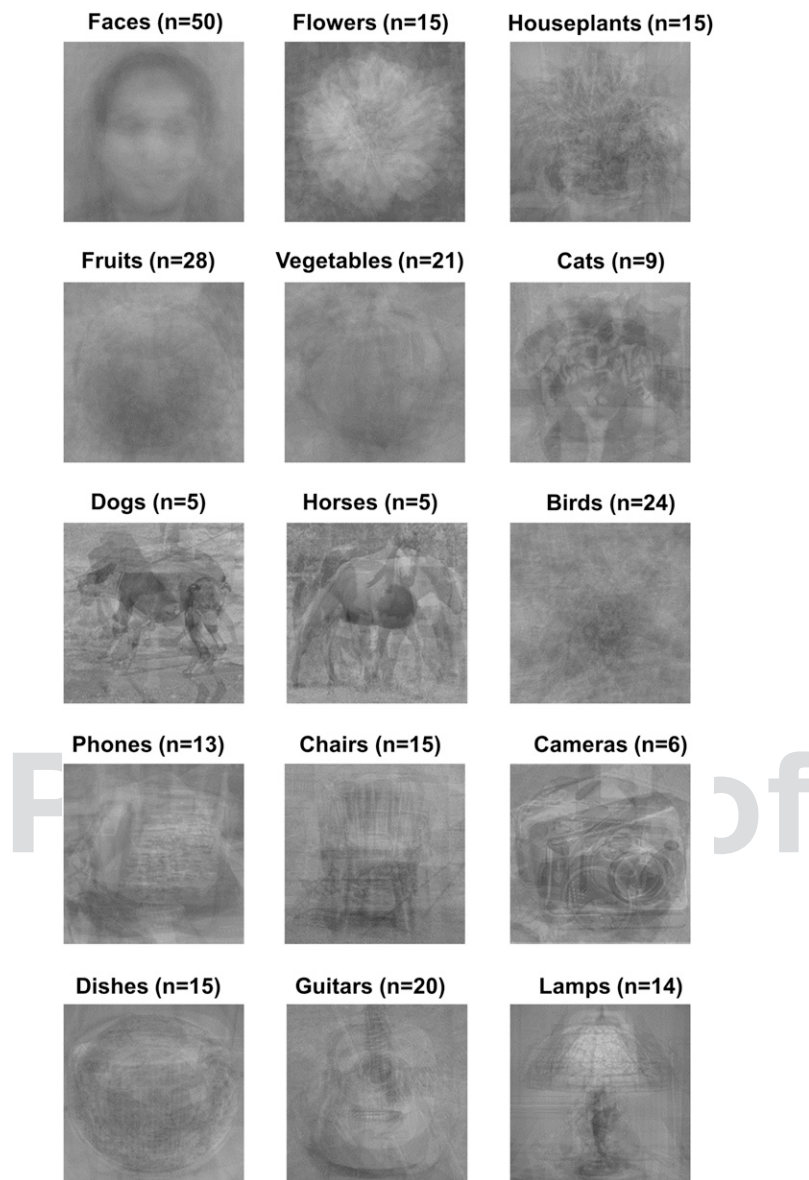


Fig. S6. Average across images in each category (faces and 14 categories including cats, dogs, horses, birds, flowers, fruits, vegetables, houseplants, phones, chairs, cameras, dishes, guitars, and lamps). *n* indicates the number of images for each category in our set of stimuli.

Table S1. Talairach and MNI coordinates of each region

Regions	Left			Right		
	x	y	z	x	y	z
Talairach						
VMO	-16 ± 9	-80 ± 12	3 ± 13	18 ± 7	-75 ± 12	1 ± 7
IOG	-37 ± 6	-74 ± 6	-8 ± 6	43 ± 9	-71 ± 8	-7 ± 10
medFG	-24 ± 4	-44 ± 6	-11 ± 4	28 ± 5	-46 ± 6	-10 ± 6
latFG	-38 ± 6	-46 ± 5	-12 ± 4	41 ± 6	-45 ± 7	-16 ± 6
MTG/ITG	-48 ± 6	-50 ± 7	-9 ± 8	55 ± 7	-48 ± 4	-9 ± 9
antCoS	-29 ± 5	-23 ± 10	-17 ± 6	32 ± 6	-23 ± 9	-15 ± 7
antFG	-28 ± 3	-31 ± 5	-18 ± 1	35 ± 6	-24 ± 8	-23 ± 4
antOTS	-38 ± 3	-23 ± 11	-20 ± 5	40 ± 4	-21 ± 9	-20 ± 7
antMTG/ITG	-55 ± 9	-26 ± 12	-15 ± 5	55 ± 5	-16 ± 11	-16 ± 4
MNI						
VMO	-15 ± 8	-80 ± 12	2 ± 12	17 ± 7	-77 ± 13	1 ± 7
IOG	-36 ± 6	-75 ± 6	-7 ± 6	42 ± 9	-75 ± 9	-7 ± 9
medFG	-24 ± 4	-46 ± 6	-11 ± 4	26 ± 5	-49 ± 7	-9 ± 5
latFG	-36 ± 5	-48 ± 5	-12 ± 3	41 ± 6	-49 ± 9	-16 ± 5
MTG/ITG	-48 ± 7	-53 ± 6	-9 ± 7	53 ± 7	-52 ± 5	-9 ± 9
antCoS	-28 ± 4	-25 ± 10	-16 ± 6	31 ± 5	-27 ± 10	-15 ± 6
antFG	-28 ± 4	-36 ± 3	-17 ± 1	35 ± 5	-29 ± 9	-21 ± 4
antOTS	-37 ± 3	-25 ± 11	-20 ± 5	40 ± 3	-26 ± 9	-20 ± 6
antMTG/ITG	-52 ± 8	-27 ± 11	-14 ± 5	52 ± 6	-19 ± 13	-16 ± 4

Values are mean coordinates of face-selective contacts ± SD.

Table S2. Regions of interest ranked from the highest to the lowest face-selective response amplitude, and the corresponding general visual response amplitude

Regions	Hemisphere	Mean face-selective response (μV)	Mean general visual response (μV)
LFG	Right	45.47 ± 8.0	7.02 ± 0.9
IOG	Right	25.11 ± 1.6	12.03 ± 1.9
antFG	Right	22.28 ± 3.3	9.99 ± 4.3
IOG	Left	20.62 ± 2.3	13.59 ± 3.1
antOTS	Left	19.80 ± 2.9	3.93 ± 0.6
latFG	Left	19.44 ± 3.0	7.55 ± 1.2
medFG	Left	18.30 ± 1.5	11.69 ± 1.6
antFG	Left	16.13 ± 3.4	7.65 ± 1.4
antOTS	Right	15.90 ± 3.0	2.44 ± 0.8
antCoS	Left	13.97 ± 2.6	4.19 ± 0.9
medFG	Right	13.63 ± 1.1	11.26 ± 1.8
VMO	Left	13.27 ± 1.0	17.58 ± 1.8
MTG/ITG	Right	12.62 ± 2.5	2.16 ± 1.1
VMO	Right	12.34 ± 0.8	15.86 ± 2.0
MTG/ITG	Left	9.20 ± 1.2	3.99 ± 0.8
antCoS	Right	9.04 ± 1.6	2.23 ± 0.3
antMTG/ITG	Right	5.74 ± 0.8	0.94 ± 0.2
antMTG/ITG	Left	5.62 ± 0.6	0.99 ± 0.4

Values are means ± SE.



Movie S1. Sample movie of the fast periodic sequence.

[Movie S1](#)

PNAS proof Embargoed

Partie empirique 2 : Stimulations électriques intracérébrales de régions sélectives aux visages

3.1 La stimulation électrique intracérébrale d'une aire sélective pour les visages provoque une prosopagnosie transitoire (Jonas et al., 2012)

D'après la théorie dominante, le système visuel est organisé de manière hiérarchique, avec un traitement des stimuli visuels de plus en plus complexe et abstrait des régions postérieures aux régions antérieures (DiCarlo et al., 2012 ; Felleman and Van Essen, 1991). Cette théorie a été appliquée au réseau de perception des visages (Haxby et al., 2000). Dans ce modèle, les régions sélectives aux visages situées dans le lobe occipital comme l'OFA ont un rôle moins complexe que les régions plus antérieures. L'OFA aurait un rôle dans le traitement des éléments des visages et la détection des visages alors que la FFA aurait un rôle dans le traitement holistique, c'est-à-dire un rôle essentiel dans l'extraction de l'identité. L'OFA n'aurait donc pas un rôle direct dans le traitement de l'identité des visages. Cette hypothèse est corroborée par des études d'EEG-IRMf qui suggèrent que l'OFA est le générateur d'un potentiel évoqué précoce non spécifique des visages (P1) et pas de la N170 (Sadeh et al., 2010). Des études IRMf contredisent cette vision en montrant un effet d'adaptation pour l'identité identité dans l'OFA (Ewbank et Andrews, 2008 ; Gauthier et al., 2000 ; Schiltz et Rossion, 2008). Si ces études montrent que l'OFA est sensible à l'identité, elles ne montrent pas pour autant que l'OFA est critique pour la reconnaissance des visages.

Dans cette étude nous avons eu l'opportunité unique de tester le rôle de l'OFA dans la reconnaissance des visages. Cette opportunité a été possible grâce à une jeune patiente explorée en SEEG (KV). Chez cette patiente une électrode a été implantée par chance au sein de l'OFA droite (définie à postériori par IRMf). Cette électrode a permis de réaliser des stimulations électriques et d'enregistrer l'activité électrophysiologique au sein de l'OFA droite. Pendant les stimulations électriques, il a été demandé à la patiente de reconnaître des photographies de visages célèbres. Les stimulations électriques de l'OFA droite ont provoqué une incapacité transitoire à reconnaître les visages (prosopagnosie transitoire). Pendant le temps de la stimulation, la patiente était incapable de nommer les visages ou de donner d'autres informations biographiques. Ce résultat a été : (1) reproductible (6 sur 7 stimulations de l'OFA) ; (2) spécifique aux visages (pas de déficit lors de la reconnaissance d'objets ou de lieux célèbres) ; (3) spécifique de l'OFA droite (pas de déficit lors de la stimulation d'autres régions cérébrales). Pour certaines stimulations, la patiente a rapporté percevoir les éléments des visages dans le désordre et une difficulté à percevoir ces éléments de manière simultanée.

Au sein de l'OFA droite, un potentiel N170 sélectif pour les visages a été enregistré (plus ample pour les visages que pour les objets). De plus, il a été mis en évidence une inversion de phase de la N170 entre 2 contacts situés tous deux dans l'OFA droite. Un contact a enregistré une N170 sélective pour les visages et un contact plus latéral a enregistré un potentiel similaire mais de polarité inversé (P170).

Notre étude a permis de faire 2 observations cruciales : (1) l'OFA droite est impliquée de manière causale dans la perception des visages car si la fonction de l'OFA droite est perturbée par la stimulation électrique, la reconnaissance des visages n'est plus possible ; (2) l'OFA droite est l'un

des générateurs importants de la N170, le potentiel généralement associé au traitement holistique et à l'extraction de l'identité faciale. Ces 2 observations montrent le rôle important de l'OFA droite dans la reconnaissance des visages malgré sa localisation postérieure dans le VOTC.

FOCAL ELECTRICAL INTRACEREBRAL STIMULATION OF A FACE-SENSITIVE AREA CAUSES TRANSIENT PROSOPAGNOSIA

J. JONAS,^{a,b,f,*} M. DESCOINS,^{c,d†} L. KOESSLER,^{b†}
S. COLNAT-COULBOIS,^e M. SAUVÉE,^a M. GUYE,^{c,d}
J.-P. VIGNAL,^{a,b} H. VESPIGNANI,^{a,b,f} B. ROSSION^g
AND L. MAILLARD^{a,b}

^a Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, 29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France

^b Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), UMR CNRS 7039, Université de Lorraine, Campus Sciences, BP 70239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^c INSERM U751 Epilepsie & Cognition, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille, France

^d Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM), UMR CNRS 6612, Aix-Marseille Université, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille, France

^e Service de Neurochirurgie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, 29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France

^f Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine, 9 Avenue de la Forêt de Haye, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^g Université Catholique de Louvain, 1 Place de l'Université, L0.01.09 B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

Abstract—Face perception is subtended by a large set of areas in the human ventral occipito-temporal cortex. However, the role of these areas and their importance for face recognition remain largely unclear. Here we report a case of transient selective impairment in face recognition (prosopagnosia) induced by focal electrical intracerebral stimulation of the right inferior occipital gyrus. This area presents with typical face-sensitivity as evidenced by functional neuroimaging right occipital face area (OFA). A face-sensitive intracerebral N170 was also recorded in this area, supporting its contribution as a source of the well-known N170 component typically recorded on the scalp. Altogether, these observations indicate that face recognition can be selec-

tively impaired by local disruption of a single face-sensitive area of the network subtending this function, the right OFA. © 2012 IBRO. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Key words: face perception, OFA, electrical stimulation, prosopagnosia, N170.

INTRODUCTION

Face perception is an extremely important social function that is subtended by a set of widely distributed brain areas in human (Sergent et al., 1992; Allison et al., 1994, 1999; Kanwisher et al., 1997; Haxby et al., 2000; Ishai, 2008; Rossion et al., 2012) and non-human primates (Tsao et al., 2008), with a right hemisphere advantage. Despite intense research, important debates remain about the degree of face-specificity, and the functional organization of the areas of the ventral occipito-temporal cortex that are preferentially activated when perceiving faces as compared to other object categories (Wiggett and Downing, 2008; Weiner and Grill-Spector, 2010; Rossion et al., 2012). In particular, whether all of the right hemisphere face-sensitive occipito-temporal areas are necessary for normal face recognition remain unknown. In humans, the localization of lesions causing prosopagnosia – classically the impairment of face recognition following brain damage (Bodamer, 1947) – can potentially provide information about the necessity of occipito-temporal areas and their putative connections for face recognition (Hécaen and Angelergues, 1962; Damasio et al., 1982; Barton et al., 2002; Thomas et al., 2008). However, while there is a much higher prevalence of lesions in the right than the left hemisphere causing prosopagnosia, these patients usually have large and variable lesions that can encompass the lingual, fusiform, and parahippocampal gyri, and even the anterior part of the inferior temporal cortex (Barton et al., 2002; Bouvier and Engel, 2006; Bukach et al., 2006; Sorger et al., 2007), preventing to draw firm conclusions about the necessity of a given area for face recognition. Moreover, brain areas that may appear structurally intact and thus not considered to be critically associated with face recognition in a patient with prosopagnosia may in fact be functionally depressed because they do not receive normal inputs from lesioned areas ('diaschisis', see Price and Friston, 2002; see also Thomas et al., 2008). Another issue related to the functional organization of the cortical face network concerns the relative time-course of these areas: when and along

*Correspondence to: J. Jonas, Service de Neurologie, Hôpital Central, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, 29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France. Tel: +33-3-83-85-14-41; fax: +33-3-83-85-29-45.

E-mail addresses: j.jonas@chu-nancy.fr (J. Jonas), mederic.descoins@gmail.com (M. Descoins), laurent.koessler@univ-lorraine.fr (L. Koessler), s.colnat@chu-nancy.fr (S. Colnat-Coulbois), m.sauvee@chu-nancy.fr (M. Sauvee), Maxime.GUYE@ap-hm.fr (M. Guye), jp.vignal@chu-nancy.fr (J.-P. Vignal), h.vespignani@chu-nancy.fr (H. Vespignani), bruno.rossion@uclouvain.be (B. Rossion), l.maillard@chu-nancy.fr (L. Maillard).

† These authors contributed equally to this study.

Abbreviations: ERP, evoked related potential; FFA, fusiform face area; SEEG, stereo-electroencephalographic; TMS, transcranial magnetic stimulation; MRI, magnetic resonance imaging; CT, computed tomography; TE, echo time; TR, repetition time.

which time-course do they show face-sensitive responses (e.g., Jiang et al., 2011; Sadeh et al., 2010) and contribute to the face-sensitive N170 response recorded on the human scalp (Bentin et al., 1996; for reviews see Eimer, 2011; Rossion and Jacques, 2011).

In the present study we had a unique opportunity to test the role and time-course of the most posterior face-sensitive area that has been consistently reported, namely the right occipital face area ('rOFA', e.g., Gauthier et al., 2000; for a recent review see Pitcher et al., 2011). This opportunity was offered to us in the clinical context of a young human patient with a rare medically intractable right occipital epilepsy related to a focal cortical dysplasia involving the right inferior occipital gyrus. The patient had normal familiar face recognition and face perception outside of the epileptic seizures, as assessed by behavioral tests. Intra-cerebral electrodes were stereotactically implanted in the patients' occipito-temporal region in order to localize the zone of seizure onset, and to determine the post-surgical neuropsychological outcome. As part of her pre-surgical investigation, focal intracerebral electrical stimulations were performed to directly test the role of this region in face recognition, and the patient underwent a functional magnetic resonance examination contrasting the presentation of faces and objects. We also had the unique opportunity of recording intracerebral potentials to visual stimulation of faces and non-face objects in this cortical region, allowing testing for the time-course of its contribution to face recognition.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Case description

The patient is a 32-year-old right-handed woman (K.V.) who has rare medically intractable right occipital epilepsy related to a focal cortical dysplasia involving the right inferior occipital gyrus. She has never complained of difficulties in face recognition, even during seizures. Neuropsychological evaluations performed before the intracerebral exploration revealed a normal performance on intellect, memory, visual perception, and most importantly face and object perception (Table 1). She also has a normal pattern of performance in paradigms measuring integration of local facial features into a global ('holistic/configural') representation (face inversion effect, Fig. 1 and composite face effect, Fig. 2), as tested 6 months after the intracerebral exploration. She gave written consent to participate in these procedures, monitored by the appropriate ethics committee.

Stereo-electroencephalographic (SEEG) placement of intracerebral electrodes

SEEG recording was performed in order to define the epileptogenic zone (Talairach and Bancaud, 1973). The electrode implantation sites were chosen according to non-invasive data collected during the earlier phase of the investigation in order to localize and delineate the zone of epileptic seizure onset and early propagation (Maillard et al., 2009). Stereotactic placement of the intracerebral electrodes (Dixi Medical, Besançon, France), consisting of 5–18 contiguous contacts of 2-mm long separated by 1.5 mm, was performed as follows: after induction of general anesthesia, the Leksell G-frame (Elekta S.A., Stockholm, Sweden) was positioned on the patient's head and a stereotactic MRI (3D SPGR T1 weighted-sequence, TR: 20 ms, TE: 6 ms;

matrix 512 × 512, with double injection of gadolinium, Signa 1.5 Tesla; General Electric Medical System, Milwaukee, United States) was carried out. MRI was imported into a computer-assisted stereotactic module (Leksell Surgiplan; Elekta S.A., Stockholm, Sweden), and electrode trajectories were calculated according to pre-operative planning, with careful avoidance of vascular structures. A post-operative stereotactic CT-scan was then carried out and fused with pre-operative MRI to determine the exact position of each electrode according to the Talairach and Tournoux coordinates. The signal was recorded at a 512-kHz sampling rate on a 128-channels amplifier (2 SD LTM 64 Headbox; Micromed, Italy). The reference electrode was a pre-frontal–central surface electrode (FPz).

Eight electrodes were placed in the right hemisphere targeting the calcarine fissure (electrode Ca, containing 12 contacts), ventral-occipital cortex (electrode O, containing 10 contacts), middle ventral temporal cortex (electrode F containing 15 contacts), occipito-parietal junction (electrode S, containing 18 contacts), collateral fissure and the middle temporal gyrus (electrode TM, containing 15 contacts), entorhinal cortex and inferior temporal gyrus (electrode TB, containing 15 contacts), superior temporal gyrus (electrode T, containing 5 contacts) and hippocampus (electrode B, containing 12 contacts). Four electrodes were placed in the left hemisphere, exploring the ventral occipital cortex (electrode O', containing 12 contacts), the middle ventral temporal cortex (electrode F', containing 15 contacts), occipito-parietal junction (electrode S', containing 18 contacts) and hippocampus (electrode B', containing 15 contacts).

Cortical stimulations

Bipolar electrical intracerebral stimulations were applied between two contiguous contacts along one common electrode and performed at 50 Hz during 5 s at intensities ranging from 1 to 1.8 mA (usual stimulation settings in SEEG). Impulsion was diphasic and 1050 μ s width. Trains of stimulation of electrodes targeting the right occipital lobe and the ventral-temporal cortex bilaterally (electrodes Ca, O, O', F, F') were carried out during naming photographs of famous faces, objects, and famous visual scenes that she has correctly named before the procedure. For a given category, the patient had to name a set of 3 stimuli, one before, one during and one after the stimulation (Fig. 3). Using this procedure we performed 33 stimulations (19 sets of famous faces, 10 sets of objects and 4 sets of famous scenes) at 12 different sites (Table 2). We used 10 different famous faces, 10 different objects and 10 different famous scenes. The patient never had to name the exact same set of 3 stimuli for 2 given stimulations. She was not aware of the stimulation onset and termination, the stimulation site and the potential evoked perceptual changes.

To ensure that the face task does not differ in difficulty from the non-face task, the patient was tested at the face and non-face (objects and famous scenes) recognition tasks the day before the stimulations. She named easily all famous faces, objects and famous scenes that were presented.

Functional mapping

Brain regions of interest for face perception were mapped using fMRI and intracerebral evoked related potentials (intracerebral ERPs) by contrasting responses to pictures of faces and objects (Allison et al., 1994; Bentin et al., 1996; Kanwisher et al., 1997). fMRI was performed 1 month after the SEEG exploration. No seizure occurred in 24 h before ERP recordings and fMRI procedure.

Intracerebral event-related potentials. The material consisted of 60 grayscale pictures of unknown faces and of 45 grayscale pictures of non-living objects extracted from the oral naming

Table 1. Summary of visual functions of KV

	Score
Visual field	Normal
Visual acuity	1.0 bilaterally
Benton line orientation	26
Rey–Osterieth complex figure test	
Copy	33/36
Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)	
Object perception	
Screening test	20/20
Incomplete letters (test 1)	20/20
Silhouettes (test 2)	21/30
Object decision (test 3)	18/20
Progressive silhouettes (test 4)	6/16
Space perception	
Dot counting (test 5)	10/10
Position discrimination (test 6)	18/20
Number location (test 7)	10/10
Cubes analysis (test 8)	10/10
Visual Agnosia Battery (PEGV)	
Entangled figure	10/10
Figure decision	9/10
Functional matching	10/10
Categorical matching	10/10
Benton face recognition test (electronic version, as in de Heering et al. (2012))	43/54, 5'17" duration for whole test
Warrington face recognition test	39/50, normal
Old/new face recognition (experiment 3 in Busigny et al. (2010))	82%, within one SD of normal controls

DO 80 test ([Deloche and Hannequin, 1997](#)). Male and female faces were equally represented. All faces showed a frontal view with a neutral background and neutral or mildly positive expressions. The patient seated in a hospital bed facing a computer screen placed 70 cm from her face. The 60 pictures of faces and the 45 pictures of objects were presented two times randomly on the center of the screen using Bq-Evoque v1.0.3

software (Micromed, Italy). Stimulus duration was 396 ms. Inter-stimulus interval was filled by a black screen and varied randomly between 2000 and 3000 ms. The task consisted of pressing a mouse button with the right hand at a designated repeated check-board (presented 19 times at random).

Off-line processing of SEEG data was performed with Brain-Vision Analyzer[®] software (Brain Products GmbH, Munich, Germany). A Butterworth filter with a low pass of 0.1 Hz (24 dB/oct) and a high band pass of 30 Hz (48 dB/oct) were applied to the raw data. Epochs were created beginning 200 ms before stimulus onset and lasting until 1000 ms post-stimulus. Channels of epochs containing artifacts were individually removed using a semi-automatic thresholding of potential values. A baseline correction was applied between −200 and 0 ms. Averaging was computed separately for faces and objects. Amplitude differences between faces and objects ERPs were assessed with a two-tailed *t*-test ($p < 0.05$ two-tailed, 10 consecutive time points at least).

fMRI. The material consisted of 60 grayscale photographs of unknown faces and of 60 grayscale drawings of objects. Male and female faces were equally represented. All faces showed a frontal view with a neutral background. Presented faces showed neutral or mildly positive expressions. fMRI activations were studied using a block design. Nine epochs of each experimental condition (faces and objects) were performed. Epochs of face and object presentations (14.4 s; 4 TR) were counterbalanced and separated by baseline epochs (fixation cross; 14.4 s; 4 TR). In each face/object epoch, 18 stimuli were randomly presented for 500 ms, followed by a fixation cross (300 ms). The patient was required to perform a one-back task (detection of immediate repetition of an item) by pressing a response key.

Imaging was performed on a 3T wide-bore scanner (Verio, Siemens, Engerlingen, Germany), using 32-channel head coil. A gradient echo, echo-planar sequence (TE = 27 ms; TR = 3600 ms; field of view = 244 cm; pixel size = 2×2 mm; slice thickness = 2.5 mm; TA = 9 min 48 s) was used for the fMRI data acquisition. The images were acquired in the axial plane covering the whole brain. The high resolution T1-weighted anatomical reference images were acquired as a set of 100 contiguous sagittal slices using 3-dimensional magnetization-pre-

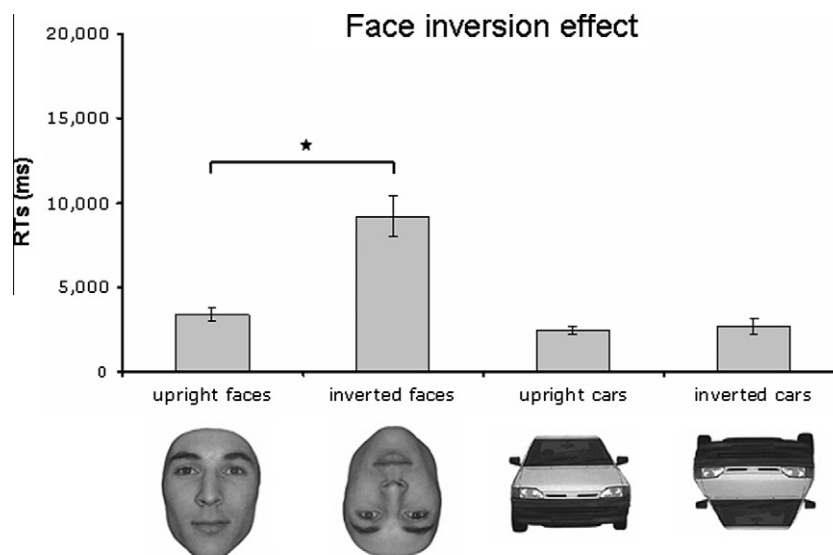


Fig. 1. Average responses times (RTs, $\pm$ SEs) of the patient KV for correct trials in a simultaneous match-to-sample task across viewpoint changes for faces and cars. All methods are described in the study of [Busigny and Rossion \(2010\)](#), experiment 3. The patient made only two mistakes (inverted faces conditions) and showed a typical inversion effect for faces in RTs.

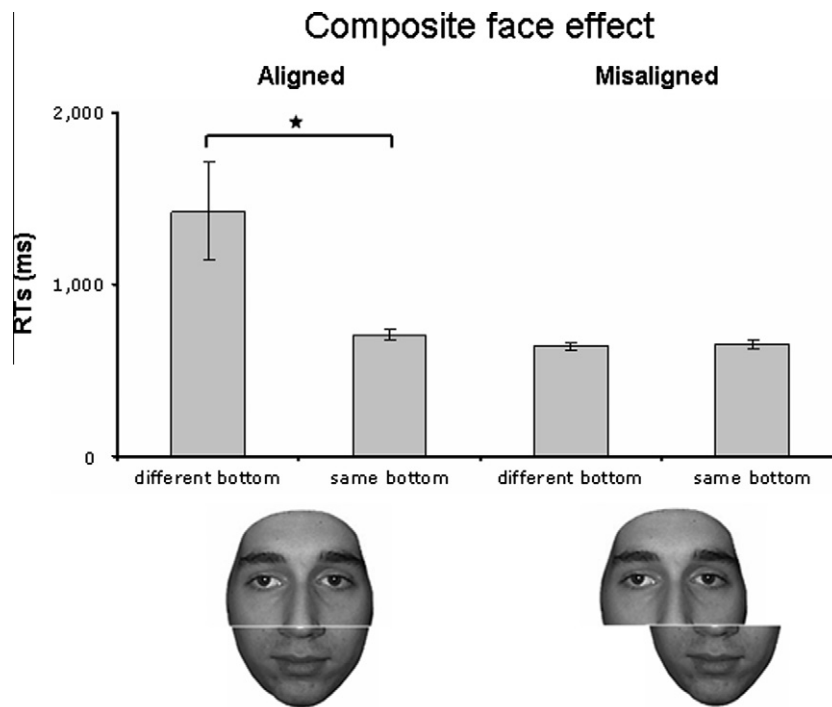


Fig. 2. Average responses times (RTs, $\pm$ SEs) of the patient KV for correct trials in a composite face-matching task. All methods are described in the study of Busigny et al. (2010), experiment 24. The patient had to match the top halves of two consecutively-presented faces and made only four mistakes in total (three in the critical “bottom different” condition). She was significantly slowed down when the bottom halves were different and aligned with the top halves, showing a typical composite face effect.

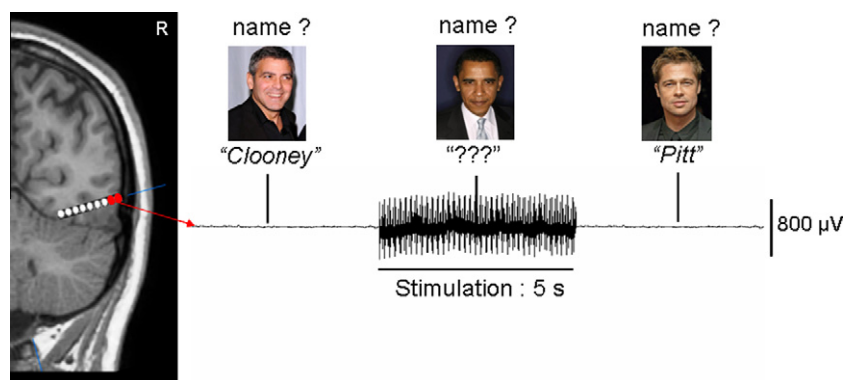


Fig. 3. Typical example of famous face recognition paradigm during intracerebral stimulation in the lateral section of the inferior occipital gyrus between two contiguous contacts along one common electrode.

pared rapid acquisition gradient echo (TE = 2.2 ms; TR = 1900 ms; flip angle = 9°; field of view = 260 cm; pixel size = 1 × 1 mm; slice thickness = 1 mm; TA = 2 min 26 s).

Data processing and statistical analysis were performed using Brain Voyager QX (2.3, Brain Innovation, Maastricht, The Netherlands) running on MacOS 10.6. Preprocessing consisted of a linear trend removal for excluding scanner-related signal, a temporal high-pass filtering applied to remove temporal frequencies lower than 3-cycles per run, and a correction for small inter-scan head movements by a rigid body algorithm rotating and translating each functional volume in 3D space (the patient had almost head movements during recordings). The data were corrected for the difference between the scan times of the different slices. Data were smoothed in the spatial domain (FWHM 4 mm, all three directions), and spatially coregistered with the

3D T1-weighted scans (automatic coregistration in Brain Voyager QX, verified manually). Subsequently, the functional data were analyzed using a multiple regression model (General Linear Model; GLM) consisting of two predictors, which corresponded to the particular experimental conditions (faces, objects). The predictor time courses used were computed on the basis of a linear model of the relation between neural activity and hemodynamic response, assuming a rectangular neural response during phases of visual stimulation (Boynton et al., 1996). A conservative (Bonferroni-corrected, $p < 0.05$) statistical threshold was used to define face-sensitive areas (faces – objects), corresponding to t -values above 5.095. The statistical map was then interpolated on a cubic grid of resolution 0.5 mm using trilinear interpolation for the coregistration with the CT-scan using a custom-based application.

Table 2. Locations of intracerebral electrical stimulations and the number of stimuli for each set used, for each location. Each stimulation location is defined by the name of the two contiguous contact involved in the stimulation, by its anatomical location and if possible by its functional location. (IOG, inferior occipital gyrus; MOTS, medial occipito-temporal sulcus; LOTS, lateral occipito-temporal sulcus)

Locations of stimulations	Sets of stimuli		
	Famous faces	Objects	Famous scenes
O6–O7 Right IOG, within rOFA	3	1	1
O7–O8 Right IOG, within rOFA	4	1	1
O3–O4 Right MOTS	1	1	
O4–O5 Right LOTS	1	1	
Ca5–Ca6 Right lateral and posterior occipital cortex	1	1	
Ca7–Ca8 Right lateral and posterior occipital cortex	1	1	
F5–F6 Right fusiform gyrus, at the edge of the rFFA	2		
F3–F4 Right fusiform gyrus	1		1
F4–F5 Right fusiform gyrus	1	1	
O'5–O'6 Left MOTS	1	1	
O'9–O'10 Left IOG	1	1	1
F'5–F'6 Left fusiform gyrus	2	1	

RESULTS

Six of the 7 stimulations involving one common contact of electrode O (named O7, Fig. 4) located within the right inferior occipital gyrus reproducibly induced a transient inability to recognize the face, that is prosopagnosia. The patient could not name the face and provide any semantic information about the faces (see Movies 1 and 2). This impairment completely recovered immediately upon termination of the stimulation. Stimulations at this eloquent contact never produced visual distortions, deficit in object and scene recognition (4 objects and 2 visual scenes correctly recognized out of 6 stimulations) or epileptic discharges. When she was asked to name objects and scenes during stimulations of the contact O7, the patient named them immediately and correctly without reporting any perceptual changes. When present, after-discharges were always limited to the immediate vicinity of the stimulated site. Stimulation of contacts of other electrodes (Ca, O', F, F') did not elicit prosopagnosia or deficit in object and scene recognition. The epileptogenic zone and the focal-cortical dysplasia were respectively located 2 cm medially (lingual gyrus) and 0.5 cm posteriorly to contact O7.

For 5 out of 6 stimulations producing transient prosopagnosia, the patient spontaneously and reproducibly reported two types of face perception deficits. First, she described a disturbance in perceiving the spatial relationship of facial elements (stimulations number 1, 3, 4, 7). She stated: “the facial elements were mixed” (stimulation 1), “the facial elements were in disarray” (stimulation 4), “the mouth was in the place of the forehead and the nose

was in the place of the mouth” (stimulation 7), “the nose was not in its place” (stimulation 7), (see Movie 1 for stimulation number 7). Second, she reported that she was unable to perceive the face as a whole (stimulations number 1, 3, 6). She stated: “the face does not appear to me as a single entity” (stimulation 1), “the entity of the face was altered” (stimulation 3), “the overview of the face is not forthcoming” (stimulation 6), “the name didn't come to me because I didn't assimilate the face as a whole” (stimulation 6), (see Movie 2 for stimulation number 6). She never reported such distortion for objects and scenes.

The eloquent contact O7 was located within the functionally face-sensitive area in the right inferior occipital gyrus (rOFA; see Fig. 4), which extended more laterally to contacts O8 and O9. This area had a size of 447 voxels at a threshold of $p < 0.05$ (Bonferroni corrected), and is known as the most posterior face-sensitive area in the human brain (e.g., Rossion et al., 2003; Pitcher et al., 2011).

A N170 potential was recorded at the same contact O7 and at O9 with a phase reversal (P170). N170 and P170 potentials recorded on contacts O7 and O9 were much larger in response to faces than objects, as observed on the scalp at the exact same latency in numerous studies (Bentin et al., 1996; for a review see Rossion and Jacques, 2011), but also in intracranial recordings of the ventral occipito-temporal cortex most often in more anterior locations (N200: Allison et al., 1994, 1999; Puce et al., 1999; N160: Mundel et al., 2003; N170: Rosburg et al., 2010; see also Halgren et al., 1994; Barbeau et al., 2008 for SEEG recordings of a P180/P160 respectively in the fusiform gyrus). Here, importantly, the phase reversal observed between

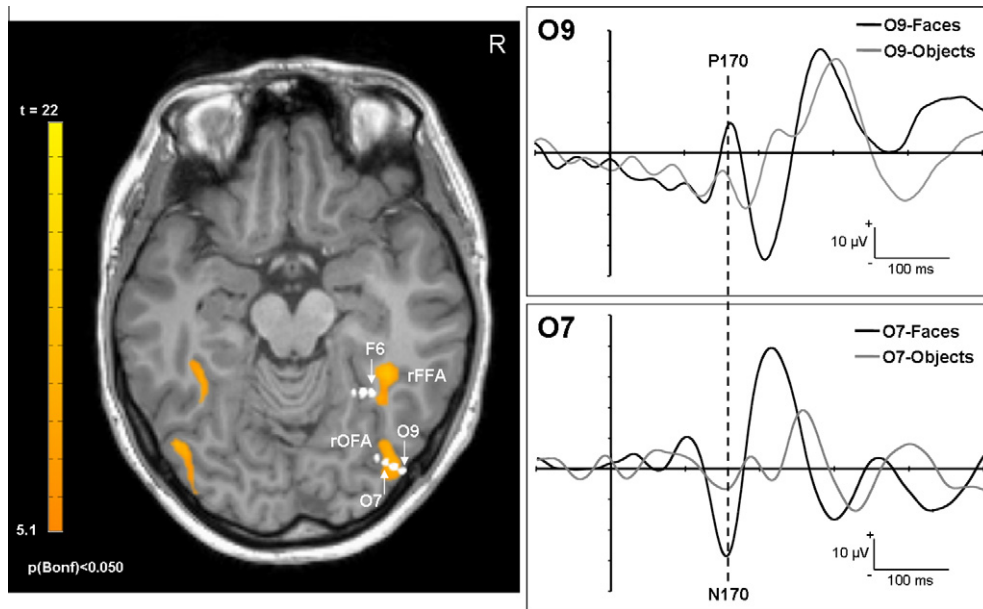


Fig. 4. Anatomical and functional location of the eloquent stimulation site whose stimulation induced transient prosopagnosia (contact O7). Left: Fusion between fMRI and post-operative CT-scan with implanted depth electrodes. fMRI disclosed classical face-selective regions in the right inferior occipital gyrus (most posterior activation, right OFA, Talairach coordinates: $x = 39$ mm, $y = -78$ mm, $z = -17$ mm, 447 voxels) comprising the contacts O7 to O9 and in the right fusiform gyrus (most anterior activation, right FFA, $x = 33$, $y = -43$, $z = -21$, 3162 voxels). Homologous regions in the left hemisphere were also disclosed at this threshold (left OFA: 145 voxels, $x = -44$ mm, $y = -72$ mm, $z = -17$ mm; left FFA: 291 voxels, $x = -36$ mm, $y = -47$ mm, $z = -14$ mm). Note that the Talairach coordinate were obtained after standardization in the Talairach space, but the non-normalized image is displayed here. Right: Visual potentials evoked by faces and objects on contacts O7 and O9. A face sensitive N170/P170 potential (latency: 160 ms) was recorded on contacts O7 and O9. The polarity reversal observed for the face sensitive N170/P170 potential between these two close contacts suggests a local generator of this face-sensitive component.

contacts O7 and O9 (more lateral) suggests a local generator of the face sensitive N170 recorded within the right inferior occipital gyrus (Fig. 4). A face-selective P170 potential was also recorded at a contact of electrode F (named F6) located at the edge of the well-known right

fusiform face area (FFA; Kanwisher et al., 1997), albeit with a much lower signal-to-noise ratio. However, stimulation at this latter contact did not evoke prosopagnosia, probably because the contact was located at the edge of the right FFA as shown by its anatomical location and

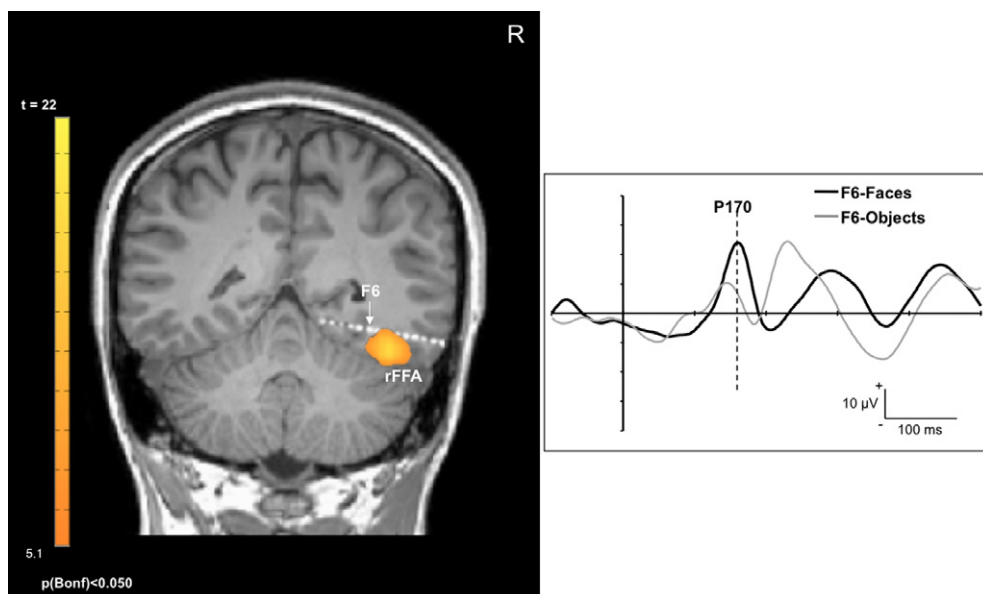


Fig. 5. Anatomical and functional location of the contact F6 on a coronal slice. Left: Fusion between fMRI and post-operative CT-scan with implanted depth electrodes. fMRI disclosed the classical rFFA in the right fusiform gyrus. Contact F6 was located at the edge of the rFFA. Note that more lateral contacts F7, F8, and F9 that were closer to the rFFA than F6 were not recorded because they were located in the white matter. Right: Visual potentials evoked by faces and objects on contact F6. A face sensitive P170 potential (latency: 160 ms) was recorded on contact F6, albeit with a low signal-to-noise ratio.

the low signal-to-noise ratio of the face-selective P170 potential recorded at this location (Fig. 5). No other face-selective N170 or P170 potentials were recorded on other contacts.

DISCUSSION

In a unique patient, we found that focal stimulation of the right inferior occipital gyrus elicited a specific and reproducible transient prosopagnosia. Transient impairments in face recognition, or face-name association (“person, or face, anomia”) have been previously reported following electrical stimulations of the fusiform gyrus using grids of subdural electrodes (Allison et al., 1994; Puce et al., 1999). In some cases, object naming was reported as normal or near-normal (Puce et al., 1999). However, these reports were only anecdotally mentioned in studies that rather focused on detailed electrophysiological investigations. Consequently the tests were limited to 1 or 2 items, without information about the procedure and the face processing abilities of the epileptic patients outside of the electrical stimulation. Most importantly, rare stimulations of the lateral inferior occipital cortex and inferior temporal gyrus (Puce et al., 1999) produced either no deficits in face recognition or deficits that were not specific, including very general deficits in sentence reading (alexia) and distortions of any viewed image, suggestive of a general perceptual deficit.

In the present case, the specificity of the induced prosopagnosia for electrical stimulation outside of the fusiform gyrus was most likely due to several factors. First, stimulation was performed in a face-selective area, as defined in fMRI (see also Murphey et al., 2009 for FFA stimulation). Here, the coordinates of the stimulated region, and most importantly the fMRI and electrophysiological mapping provide decisive evidence that the disrupted functional area is the right OFA. Second, in contrast to subdural grids as used in previous stimulation studies (Allison et al., 1994, 1999; Puce et al., 1999; Mundel et al., 2003), the Stereo-EEG method (Talairach and Bancaud, 1973) relies on intra-cerebral electrodes which allow us to use low voltage-electrical currents resulting in a very focal effect (e.g., 10 mA in Allison et al. (1994) and Puce et al. (1999) for 1 to 1.8 mA in the present study). Supporting this claim, high frequency intracerebral stimulation at low voltage is thought to evoke experiential phenomena through the disruption of the neural function near the stimulating electrode (Halgren and Chauvel, 1993).

Our stimulation findings provide direct evidence that the right OFA is necessary for normal face perception as a critical node within a bilateral occipito-temporal network of face-sensitive areas (Haxby et al., 2000; Rossion et al., 2003; Pitcher et al., 2011). In line with these observations, it has been recently shown that scalp transcranial magnetic stimulation (TMS) above the right OFA may transiently and selectively disrupt the matching/discrimination of individual faces (Pitcher et al., 2008). However, such disruptive effects are relatively small and the effects of cortically-localized TMS need not be necessarily limited to the cortical area directly under the coil (Sack and

Linden, 2003). In addition, the nature of the disturbance in face perception reported by the patient here could be speculatively described as holistic/configural perception (integration of multiple facial elements into a whole; e.g., Tanaka and Farah, 1993). Therefore, and although this is purely based on a subjective report, our observations may suggest a critical role of the right OFA in holistic/configural processing, a fundamental process of human face recognition.

Finally, our recording of a N170 directly in the human right OFA has implications for the understanding of the sources of the N170 typically recorded on the scalp (Bentin et al., 1996; see Rossion and Jacques, 2011 for a review), and more largely for the spatio-temporal course of face perception. Many studies have recorded face-specific or face-sensitive potentials around that latency in the fusiform gyrus (N200: Allison et al., 1994, 1999; P180: Halgren et al., 1994; N200: McCarthy et al., 1999; Puce et al., 1999; N160: Mundel et al., 2003; P160: Barbeau et al., 2008), including one study with fMRI functional co-localization in the FFA (Puce et al., 1997). However, such potentials have been only rarely reported in the lateral occipital region (N200: Allison et al., 1999; N170: Rosburg et al., 2010) and without any functional co-localization in fMRI. The present observation of a face sensitive N170/P170 within the rOFA, with a phase reversal between two closed-by contacts, is informative because it strongly suggests that rather than being associated with earlier low-level face-sensitive P1 response (Sadeh et al., 2010), this area is an important generator of the face-sensitive N170 recorded on the human scalp, in line with other indirect sources of evidence (e.g., Bötzel et al., 1995; Herrmann et al., 2005; Deffke et al., 2007).

REFERENCES

- Allison T, McCarthy G, Nobre A, Puce A, Belger A (1994) Human extrastriate visual cortex and the perception of faces, words, numbers, and colors. *Cereb Cortex* 4:544–554.
- Allison T, Puce A, Spencer DD, McCarthy G (1999) Electrophysiological studies of human face perception. I: potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cereb Cortex* 9:415–430.
- Barbeau EJ, Taylor MJ, Regis J, Marquis P, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C (2008) Spatio temporal dynamics of face recognition. *Cereb Cortex* 18:997–1009.
- Barton JJ, Press DZ, Keenan JP, O'Connor M (2002) Lesions of the fusiform face area impair perception of facial configuration in prosopagnosia. *Neurology* 58:71–78.
- Bentin S, Allison T, Puce A, Perez E, McCarthy G (1996) Electrophysiological studies of face perception in humans. *Cogn Neurosci* 8:551–565.
- Bodamer J (1947) Die Prosop-Agnosie. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr* 118:6–53.
- Bötzel K, Schulze S, Stodieck SR (1995) Scalp topography and analysis of intracranial sources of face-evoked potentials. *Exp Brain Res* 104:135–143.
- Bouvier SE, Engel SA (2006) Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cereb Cortex* 16:183–191.
- Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ (1996) Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci* 16:4207–4221.
- Bukach CM, Bub DN, Gauthier I, Tarr MJ (2006) Perceptual expertise effects are not all or none: spatially limited perceptual expertise for faces in a case of prosopagnosia. *J Cogn Neurosci* 18:48–63.

- Busigny T, Joubert S, Felician O, Ceccaldi M, Rossion B (2010) Holistic perception of the individual face is specific and necessary: evidence from an extensive case study of acquired prosopagnosia. *Neuropsychologia* 48:4057–4092.
- Busigny T, Rossion B (2010) Acquired prosopagnosia abolishes the face inversion effect. *Cortex* 46:965–981.
- Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen GW (1982) Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology* 32:331–341.
- de Heering A, Rossion B, Maurer D (2012) Developmental changes in face recognition during childhood: evidence from upright and inverted faces. *Cogn Dev* 27:17–27.
- Deffke I, Sander T, Heidenreich J, Sommer W, Curio G, Trahms L, Lueschow A (2007) MEG/EEG sources of the 170-ms response to faces are co-localized in the fusiform gyrus. *Neuroimage* 35:1495–1501.
- Deloche G, Hannequin D (1997) Test de dénomination orale d'images DO80. Paris: Les éditions du Centre de Psychologie appliquée.
- Eimer M (2011) The face-sensitivity of the n170 component. *Front Hum Neurosci* 5:119.
- Gauthier I, Tarr MJ, Moylan J, Skudlarski P, Gore JC, Anderson AW (2000) The fusiform “face area” is part of a network that processes faces at the individual level. *J Cogn Neurosci* 12:495–504.
- Halgren E, Baudena P, Heit G, Clarke JM, Marinkovic K, Clarke M (1994) Spatio-temporal stages in face and word processing. I. Depth-recorded potentials in the human occipital, temporal and parietal lobes. *J Physiol Paris* 88:1–50.
- Halgren E, Chauvel P (1993) Experimental phenomena evoked by human brain electrical stimulation. *Adv Neurol* 63:123–140.
- Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI (2000) The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 4:223–233.
- Hécaen H, Angelergues R (1962) Agnosia for faces (prosopagnosia). *Arch Neurol* 7:92–100.
- Herrmann MJ, Ehlis AC, Muehlberger A, Fallgatter AJ (2005) Source localization of early stages of face processing. *Brain Topogr* 18:77–85.
- Ishai A (2008) Let's face it: it's a cortical network. *Neuroimage* 40:415–419.
- Jiang F, Dricot L, Weber J, Righi G, Tarr MJ, Goebel R, Rossion B (2011) Face categorization in visual scenes may start in a higher order area of the right fusiform gyrus: evidence from dynamic visual stimulation in neuroimaging. *J Neurophysiol* 106:2720–2736.
- Kanwisher N, McDermott J, Chun MM (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 17:4302–4311.
- MacCarthy G, Puce A, Belger A, Allison T (1999) Electrophysiological studies of human face perception. II: response properties of face-specific potentials generated in occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex* 9:431–444.
- Maillard L, Koessler L, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Louis-Dorr V, Marie PY, Vespignani H (2009) Combined SEEG and source localisation study of temporal lobe schizencephaly and polymicrogyria. *Clin Neurophysiol* 120:1628–1636.
- Mundel T, Milton JG, Dimitrov A, Wilson HW, Pelizzari C, Uftiring S, Torres I, Erickson RK, Spire JP, Towle VL (2003) Transient inability to distinguish between faces: electrophysiologic studies. *J Clin Neurophysiol* 20:102–110.
- Murphey DK, Maunsell JH, Beauchamp MS, Yoshor D (2009) Perceiving electrical stimulation of identified human visual areas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:5389–5393.
- Pitcher D, Walsh V, Duchaine B (2011) The role of the occipital face area in the cortical face perception network. *Exp Brain Res* 209:481–493.
- Pitcher D, Walsh V, Yovel G, Duchaine B (2008) TMS evidence for the involvement of the right occipital face area in early face processing. *Curr Biol* 17:1568–1573.
- Price CJ, Friston KJ (2002) Functional imaging studies of neuropsychological patients: applications and limitations. *Neurocase* 8:345–354.
- Puce A, Allison T, McCarthy G (1999) Electrophysiological studies of human face perception. III: effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb Cortex* 9:445–458.
- Puce A, Allison T, Spencer SS, Spencer DD, McCarthy G (1997) Comparison of cortical activation evoked by faces measured by intracranial field potentials and functional MRI: two case studies. *Hum Brain Mapp* 5:298–305.
- Rosburg T, Ludwig E, Düpelmann M, Alba-Ferrara L, Urbach H, Elger CE (2010) The effect of face inversion on intracranial and scalp recordings of event-related potentials. *Psychophysiology* 47:147–157.
- Rossion B, Jacques C (2011) The N170: understanding the time-course of face perception in the human brain. In: Luck, Kappenman E, editors. *The Oxford Handbook of ERP components*. Oxford: University Press. p. 115–142.
- Rossion B, Caldara R, Seghier M, Schuller AM, Lazeyras F, Mayer E (2003) A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain* 126:2381–2395.
- Rossion B, Hanseeuw B, Dricot L (2012) Defining face perception areas in the human brain: a large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain Cogn* 79:138–157.
- Sack AT, Linden DE (2003) Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. *Brain Res Brain Res Rev* 43:41–56.
- Sadeh B, Podlipsky I, Zhdanov A, Yovel G (2010) Event-related potential and functional MRI measures of face-selectivity are highly correlated: a simultaneous ERP-fMRI investigation. *Hum Brain Mapp* 31:1490–1501.
- Sergent J, Ohta S, MacDonald B (1992) Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain* 115:15–36.
- Sorger B, Goebel R, Schiltz C, Rossion B (2007) Understanding the functional neuroanatomy of prosopagnosia. *Neuroimage* 35:836–852.
- Talairach J, Bancaud J (1973) Stereotaxic approach to epilepsy: methodology of anatomic-functional stereotactic investigations. *Prog Neurol Surg* 5:297–354.
- Tanaka JW, Farah MJ (1993) Parts and wholes in face recognition. *Q J Exp Psychol A* 46:225–245.
- Thomas C, Avidan G, Humphreys K, Jung KJ, Gao F, Behrmann M (2008) Reduced structural connectivity in ventral visual cortex in congenital prosopagnosia. *Nat Neurosci* 12:29–31.
- Tsao DY, Moeller S, Freiwald WA (2008) Comparing face patch systems in macaques and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:19514–19519.
- Wiggett AJ, Downing PE (2008) The face network: overextended? (Comment on: “Let's face it: It's a cortical network” by Almut Ishai). *Neuroimage* 40:420–422.
- Weiner KS, Grill-Spector K (2010) Sparsely-distributed organization of face and limb activations in human ventral temporal cortex. *Neuroimage* 52:1559–1573.

APPENDIX A. SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.021>.

3.2 La stimulation électrique intracérébrale d'une aire sélective pour les visages dans le gyrus occipital inférieur droit provoque un déficit de discrimination individuelle des visages (Jonas et al., 2014)

La discrimination de l'identité faciale est une étude importante dans la perception des visages et l'extraction de l'identité. Elle permet, à partir des informations perceptives des visages, de catégoriser les visages selon leur identité et de percevoir ce qui rend chaque visage unique. Les études de cas de prosopagnosie (Barton et al., 2008 ; Bouvier et Engel, 2006 ; Damasio et al., 2002 ; Rossion et al., 2003) et des études d'adaptation en IRMf (Andrews et Ewbank, 2004 ; Ewbank et al., 2013 ; Davies-Thompson et al., 2009 ; Gauthier et al., 2000 ; Gilaie-Dotan et Malach, 2007 ; Schiltz et al., 2006 ; Xu et Biederman, 2010) ont montré que la discrimination de l'identité faciale impliquent plusieurs régions du VOTC postérieur. Les patients prosopagnosiques ont souvent des lésions cérébrales vastes et bilatérales, ce qui empêche de déterminer le rôle critique de régions spécifiques. Les études IRMf ont montré que certaines régions sont sensibles à l'identité faciale, mais cela ne montre pas qu'elles jouent un rôle critique. Dans l'étude précédente, nous avons montré que l'OFA joue un rôle dans la reconnaissance des visages de manière générale (reconnaissance de visages familiers) mais nous n'avons pas fourni d'informations quant au rôle précis que pourrait jouer l'OFA. Dans cette étude, nous adressons la question du rôle critique de l'OFA droite dans la discrimination de l'identité faciale.

Cela a été rendu possible par une nouvelle SEEG réalisée chez la patiente KV (Jonas et al., 2012) comprenant à nouveau électrode dans l'OFA droite. Nous avons construit un tâche de discrimination de l'identité des visages comprenant des paires de visages qui étaient soit identiques

(de la même identité) ou légèrement différents (d'identités différentes). Il lui a été demandé de déterminer si les paires de visages appartenaient à une même identité ou à des identités différentes. En dehors de la stimulation, la patiente a montré de très bonnes performances (91% de réponses correctes, 49/54, pas de différence significative avec un groupe de sujets contrôles). Lors de la stimulation de l'OFA droite, ses performances ont chuté à 0%. Pour 6 des 6 stimulations de l'OFA droite, la patiente a répondu que les visages étaient identiques alors que les visages présentés étaient différents (6 réponses incorrectes sur 6). Elle n'a rapporté aucune distorsion des visages mais a déclaré que pour elle les visages apparaissaient identiques. Les stimulations électriques de l'OFA droite ont donc provoqué une incapacité transitoire à discriminer les visages.

De manière indépendante aux stimulations, nous avons mesuré la sensibilité de l'OFA droite à l'identité faciale. Pour cela, nous avons enregistré l'activité électrophysiologique intracérébrale lors d'un paradigme FPVS comportant des séquences de visages identiques ou différents, à l'endroit ou à l'envers, présentés à une fréquence fixe et rapide (6 Hz : 6 visages par secondes). Dans plusieurs régions du VOTC droit nous avons enregistré une forte réponse à 6 Hz. Certaines régions ont montré un effet d'adaptation pour l'identité, c'est-à-dire une réduction de la réponse à 6 Hz pour les visages identiques par rapport aux visages différents. Grâce à la méthode FPVS, cet effet d'adaptation a pu être quantifié sur chaque contact intracérébral. De manière remarquable, l'effet d'adaptation le plus ample et le plus spécifique des visages à l'endroit a été enregistré dans l'OFA droite, précisément sur le contact intracérébral impliqué lors des stimulations électriques provoquant une incapacité à discriminer les visages.

Cette étude montre que l'OFA droite est impliquée de manière causale dans la discrimination de l'identité faciale car si la fonction de l'OFA droite est perturbée par la stimulation électrique, cette discrimination n'est plus possible. Cette observation est corroborée par nos enregistrements intracérébraux réalisés à l'aide de la méthode FPVS. Cela montre la pertinence fonctionnelle de la méthode FPVS qui a été capable de mettre en évidence les régions critiques pour la discrimination de l'identité faciale.

 CrossMark

^f Service de Neurochirurgie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, 29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France

discrimination remains unknown. Moreover, these neuroimaging studies are not in a position to clarify the extent to which these identified brain regions encode *critical* information for individual face discrimination behavior.

This question can be tackled with other approaches. For instance, studies of neuropsychological patients with prosopagnosia – typically impairment in face recognition following brain damage – suggest that multiple regions of the right ventral occipito-temporal cortex play an important role in individual face discrimination (e.g., Barton, 2008; Bouvier and Engel, 2006; Rossion et al., 2003; Sergent and Signoret, 1992). However, patients with acquired prosopagnosia usually have large cortical lesions (e.g., Barton, 2008; Busigny et al., 2010a) preventing firm conclusions to be drawn about the critical role of a given cortical area in this process. Transcranial magnetic stimulation (TMS) on the scalp above a right face-selective area of the lateral occipital cortex (right “occipital face area”, “OFA”) may also impair individual face discrimination (Pitcher et al., 2007). Yet, it is fair to say that the TMS disruptive effects on individual face discrimination are relatively small (e.g., Solomon-Harris et al., 2013) and not always observed (Pitcher et al., 2008). More generally, these effects are of limited localizing value because TMS cannot be applied to other face-selective areas of the ventral visual stream, and the TMS effects are not necessarily limited to the cortical area directly under the coil (Sack and Linden, 2003).

In a recent study, we reported a transient inability to recognize photographs of famous faces during intracerebral electrical stimulation of the right occipital cortex in an epileptic patient implanted with depth electrodes (Jonas et al., 2012). Since the stimulated area was located in the right OFA, this study provided evidence for a causal link between this face-selective area and face recognition (Jonas et al., 2012; see also Vignal et al., 2000 and Parvizi et al., 2012 for reports of a distortion of the physician's face following electrical stimulation of the prefrontal cortex and fusiform gyrus respectively). Here we report the results of a second intracerebral exploration performed a year later in the same patient (KV, Jonas et al., 2012). Since this second exploration also involved intracerebral electrodes in the right inferior occipital cortex, it provided a unique opportunity to test the causal link between the right OFA and behavioral individual face discrimination. To do so, we designed an experimental paradigm with unfamiliar rather than familiar faces during intracerebral stimulation, testing individual face discrimination independently from memory factors. To test the relationship between repetition suppression/adaptation effects and individual face discrimination behavior, we measured repetition suppression by means of a fast periodic visual stimulation (FPVS) paradigm with trains of either identical faces or different faces (Rossion and Boremanse, 2011; Rossion et al., 2012b). This approach has the advantage of providing high signal-to-noise ratio repetition suppression effects for face identity within a few minutes of stimulation, a factor that is particularly important in a clinical context with limited testing time.

Materials and methods

Case description

The patient is a 32-year-old right-handed female (KV) who has rare refractory right occipital epilepsy related to a focal cortical dysplasia involving the right inferior occipital gyrus. Her case was previously reported as evidence of a transient inability to recognize famous faces following intracerebral electrical stimulation of the right inferior occipital gyrus (Jonas et al., 2012). Because she was contraindicated to conventional resection based on this first stereo-electroencephalography (SEEG; Talairach and Bancaud, 1973), the patient underwent a second SEEG about a year later (December 2011) in order to perform radiofrequency-thermolesions of the epileptic focus (Catenioix et al., 2008). To date, the patient did not have surgery. All of the SEEG and behavioral data reported in the present paper study come from this second electrode implantation and have never been reported.

The patient never reported face recognition difficulties, between and during seizures and had preserved memory and preserved visual perception (including faces and objects), as shown by neuropsychological evaluations (Jonas et al., 2012). She gave written informed consent for this study, which was approved by the ethical committee of the Nancy University Hospital.

Intracerebral electrode placement and SEEG recordings

Stereotactic placement of 3 intracerebral electrodes, consisting of 8–11 contiguous contacts of 2 mm in length, separated by 1.5 mm, was performed according to a well-defined and previously described procedure (Maillard et al., 2009). Intracerebral EEG was recorded at a 512 kHz sampling rate with a 128 channel amplifier (2 SD LTM 64 Headbox; Micromed, Italy). The reference electrode was a prefrontal midline surface electrode (FPz). All three electrodes were placed in the right ventral occipito-temporal cortex (see Fig. 1). Electrodes D (8 contacts, D1 to D8) targeted the right ventral occipital cortex, from the lateral part of the inferior occipital gyrus to the posterior collateral sulcus. Electrode F (11 contacts, F1 to F11) was located more anteriorly in the ventral occipito-temporal junction, from the right inferior temporal gyrus to the lingual gyrus. Electrode L (8 contacts, L1 to L8) was located between electrodes D and F, also in the right occipital cortex but slightly above these electrodes. Note that this kind of electrode implantation is very rare in clinical practice, where most epileptic patients are implanted with more anterior electrodes to sample the temporal cortex.

Cortical stimulation: individual face discrimination task

Since typical clinical settings in SEEG do not allow performing a large number of electrical stimulations and the patient was only implanted with intracerebral electrodes during 3 days which were mainly dedicated to clinical investigations, we first identified the relevant electrode contacts for face processing, in order to test these contacts with a well-controlled individual discrimination task limited to the category of faces. Therefore, we first screened the effect of electrical stimulation on recognition of famous faces, scenes, and everyday objects, for most of the contacts (recognition task; Table 1). This allowed us to select relevant electrode contacts whose stimulation evoked perceptual or recognition disturbances specifically for faces (i.e., no recognition difficulties for visual scenes or object pictures). Then, we tested the effect of electrical stimulation on individual face discrimination only on these selected electrode contacts (individual face discrimination task; Table 1).

Stimuli

Pictures of unfamiliar faces of 48 Caucasian undergraduate students were used. Faces were cropped along the face contour, so that no hair or external cues were visible. All images were obtained under identical conditions (distance, lighting, position). Photo Morpher v3.10 (Morpheus, Santa Barbara, CA, USA) was used to create 48 morph continua by morphing each face with two other faces of the same sex. For each face, 300 points were placed on the critical features (i.e., pupils, iris, eye bulbs, eyelids, eyebrows, mouth, nose, and overall facial contour) to allow smooth transitions between the 11 stimuli defining each morph continuum (two original faces representing the extremes, with consecutive increments of 10%). For each of the continua, two stimuli that differed from each of the two original faces (0% and 100%) by 40% (i.e., 30% and 70%) were selected. We constructed pairs of stimuli that consisted of two identical faces (two 30% or two 70%) or two different faces (one 30% and one 70%) presented next to each other (Fig. 2). For each continuum, there were thus 3 kinds of trials ($3 \times 48 = 144$). Then, we constructed 28 sets of 5 pairs of photographs. Out of the 28 potential sets, the patient was eventually shown 13 sets (65 pairs) in total. In the majority of sets (11/13), there were three pairs of different faces and two pairs of identical faces. The size of the presented faces was 8 cm in height $\times$ 6 cm in width (roughly $8^\circ \times 6^\circ$ at a distance of 60 cm).

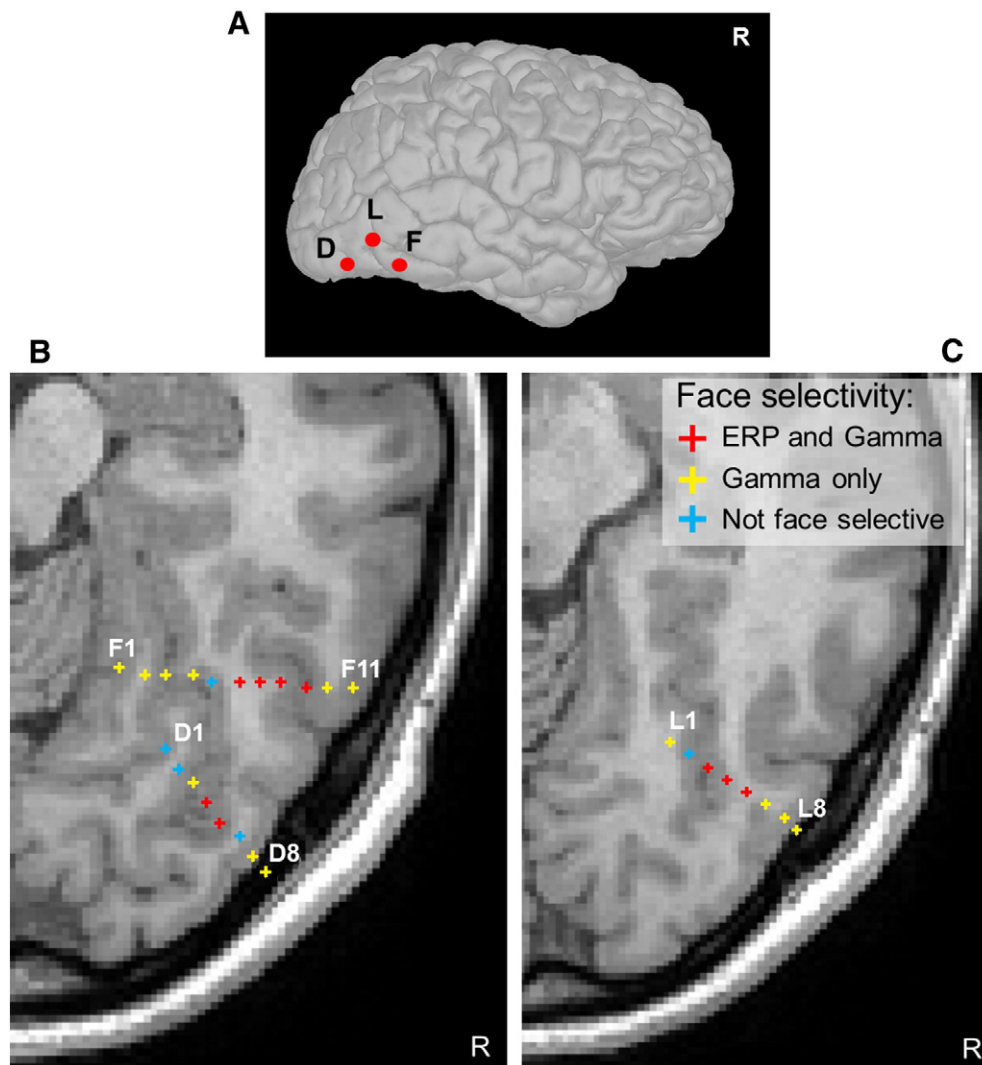


Fig. 1. Anatomical locations of the 3 intracerebral electrodes implanted in the right inferior occipito-temporal cortex (electrodes, D, L and F) and face selectivity results on each contact. **A.** Schematic locations of enter points of the 3 electrodes shown on a segmented brain of patient KV. **B and C.** Schematic locations of the electrodes and all contacts along these electrodes on MRI axial slices. Each contact is represented by a cross. The color of the cross indicates face selectivity responses recorded on each contact. Only the most medial and the most lateral contacts of each electrode are named. Electrode L is located slightly above electrodes F and D. Contact D8 is the most lateral contact of electrode D and was not located inside the brain but sitting on the surface of the lateral occipital cortex.

Procedure

Bipolar electrical intracerebral stimulations were applied between two contiguous contacts along a common electrode (50 Hz over 5 s at intensities ranging from 1 to 2 mA; Jonas et al., 2012). During the recognition task, the patient was shown with sets of 5 colored photographs of a same category (famous faces, famous scenes or objects that she correctly recognized before the stimulation procedure) presented one by one. The patient had to name each photograph in turn. For each set, the stimulation was triggered randomly during the presentation of one of the 5 photographs (1 s before the presentation). During the individual discrimination task, each face pair was presented one by one, with 5 pairs presented consecutively. Stimulations were triggered randomly during the presentation of only one pair of each set, beginning 1 s before the onset of that pair (Fig. 2). Within a set (i.e., 5 pairs presented consecutively), each pair of faces was presented for 2000 ms, with an interstimulus interval varying randomly between 4100 ms and 4500 ms (black screen of 300 ms followed by a central fixation cross randomized between 3800 ms and 4200 ms). One face was located in the center of the screen and the other face on the right side, so that the patient's first fixation fell onto a face rather than between the two faces. For each pair of faces the patient was instructed to decide whether the

faces were identical or different. A video camera and sound recorder recorded the patient performing the experiment and an experimenter sitting behind the patient in the room also recorded her oral response. Electrical stimulation was applied only on a pair of different faces because we hypothesized that the effect of stimulation would disrupt the perception of the information that differs between different faces rather than making identical faces look different. The patient was not aware of the stimulation onset, stimulation offset, or the localization of the stimulation site. The patient was seated in a chair in her hospital room, facing the computer screen placed 60 cm away from her face. Visual stimuli were presented on a computer screen using E-Prime v2.0. For two sets of 5 pairs, the patient was also asked to perform the matching task without any electrical stimulation.

Face-selectivity: fMRI face localizer

The comprehensive method used for this fMRI localizer study was previously reported in detail (Jonas et al., 2012) and will only be briefly summarized here. Nine epochs [duration 14.4 s; 4 repetition time (TR)] of two conditions (faces and objects) were presented alternatively during fMRI recording. In each epoch, 18 stimuli were presented, each

Table 1

Number of electrical stimulations performed at each stimulation site and type of stimulus sets used. For each stimulation, the patient was presented with a set of 5 successive images of the same category, 4 images without stimulation and 1 image during stimulation. In brackets are indicated the corresponding number of stimulations which evoked difficulties in recognizing visual objects for the recognition task and incorrect responses for the individual face discrimination task. Each stimulation location is defined by the name of the 2 contiguous contacts involved in the stimulation, by its anatomical location, and if possible by its functional location (OTS: occipito-temporal sulcus; CoS: collateral sulcus, rOFA: right occipital face area).

Locations of stimulations	Number of sets			
	Recognition task			Individual face discrimination task
	Famous faces	Objects	Famous scenes	Morphs of unknown faces
D2–D3 Right CoS	1 (0)			
D3–D4 Right CoS	1 (0)			
D4–D5 Right CoS, within rOFA	1 (0)	1 (0)		
D5–D6 Right CoS, within rOFA	2 (2)		1 (0)	6 (6)
D6–D7 Right lateral occipital cortex, within rOFA	2 (2)		1 (0)	1 (0)
L1–L2 Right CoS		1 (0)		
L2–L3 Right CoS	1 (0)			
L4–L5 Right CoS	2 (0)			
L6–L7 Right lateral occipital cortex	5 (3)		2 (0)	4 (2)
L7–L8 Right lateral occipital cortex	1 (0)			
F1–F2 Right lingual gyrus	1 (0)			
F2–F3 Right CoS		1 (0)		
F3–F4 Right CoS	2 (0)			
F4–F5 Right CoS	1 (0)	1 (0)		
F5–F6 Right CoS	1 (0)			
F6–F7 White matter	1 (0)			
F7–F8 Right OTS	1 (0)			
F9–F10 Right OTS		1 (0)		

stimulus being presented for 500 ms followed by a fixation cross (300 ms). The patient was required to perform a one-back task (detection of immediate repetition of an item) by pressing a response key.

Imaging was performed on a 3 T wide-bore scanner (Verio, Siemens, Engerlingen, Germany), using 32-channel head coil. Both a high

resolution T1-weighted anatomical image (100 contiguous sagittal slices, echo time (TE) = 2.2 ms; TR = 1900 ms; flip angle = 9°; field of view (FOV) = 260 cm; pixel size = 1 × 1 mm; slice thickness = 1 mm) and a gradient echo, echo-planar sequence (TE = 27 ms; TR = 3600 ms; FOV = 244 cm; pixel size = 2 × 2 mm; slice thickness = 2.5 mm; acquisition time (TA) = 9 min 48 s) were acquired. Data processing (linear trend removal, slice scan time correction, high-pass filtering of > 3-cycles/run, and head motion correction) and statistical analysis were performed using Brain Voyager QX. The fMRI data were spatially smoothed (full width at half maximum of 4 mm, all three directions), and coregistered with the 3D T1-weighted scans. Functional data were analyzed using a General Linear Model with two predictors (faces, objects). Predictors' time courses were computed on the basis of a linear model of the relation between neural activity and hemodynamic response, assuming a rectangular neural response during phases of visual stimulation. A conservative statistical threshold (Bonferroni-corrected, $p < 0.05$) was used to define face-selective areas (faces–objects), corresponding to t -values above 5.095. The statistical map was then interpolated on a cubic grid of resolution 0.5 mm using trilinear interpolation for the coregistration with the computed tomography (CT)-scan using a custom-based application.

Face-selectivity: intracerebral ERP and gamma activity

Face-selectivity of the electrode contacts was determined by comparing the response to faces, objects, and phase-scrambled stimuli, exactly as in a scalp event-related potential (ERP) study (Rossion and Caharel, 2011). Color photographs of full-front segmented faces and cars were used, in addition to their phase-scrambled versions. All stimuli subtended approximately $6.52^\circ \times 7.44^\circ$ of visual angle at a distance of 60 cm.

Procedure

The patient was seated in a chair in her hospital room facing a computer screen placed 60 cm from her face. In each trial, a fixation point was displayed at the center of the screen for 100 ms, followed approximately 300 ms (200–400 ms) later by the test stimulus for 300 ms. An inter-trial interval of about 1700 ms (1600–1800 ms) was used. The patient was asked to judge whether the presented stimulus was an object (face or car) or a “texture” (scrambled versions), by pressing one of two response keys with her right hand. The patient performed two blocks of 86 trials (172 trials in total with 43 trials per condition, randomized).

ERP analysis

Stereo-electroencephalographic ERPs were analyzed using *Letswave* (Mouraux and Janetti, 2008) and MATLAB v7.9 (The Mathworks, Inc.). The analysis consisted of: (i) bandpass filtering (0.1–48 Hz, 24 dB/oct), (ii) epoching (−200 ms to +1000 ms relative to stimulus onset), (iii) baseline correction (−200 ms to 0 ms), and (iv) averaging of epochs per condition. Conditions were compared by pairs on each time-point and differences were considered to be significant if they

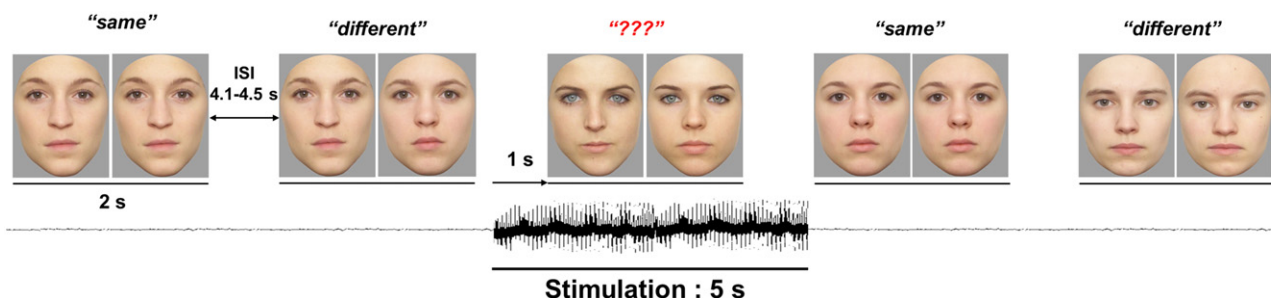


Fig. 2. Schematic representation of the individual face discrimination task during electrical intracerebral stimulation in the right inferior occipital gyrus. The electrical stimulation was performed randomly on one of five consecutive trials, always on a pair showing two different faces.

reached $p < 0.05$ for 10 consecutive time-points (10 ms). To compare ERPs that were shifted in time, a paired t-test ($p < 0.05$) was done on maximum amplitudes of single trials.

Gamma-ERSP analysis

Event-related spectral perturbations (ERSP) were computed using *Letswave* and MATLAB v7.9. Variation in signal amplitude as a function of time and frequency was estimated by a Morlet wavelet transform on each single trial from frequencies of 2 to 200 Hz in 120 steps (non-filtered data). The number of cycles (i.e., central frequency) of the wavelet was adapted as a function of frequency from 2 cycles at the lowest frequency to 10 cycles at the highest frequency. The wavelet transform was computed on each time-sample and the resulting amplitude envelope was downsampled by a factor of 10 (i.e., to a 102.4 Hz sampling rate). Amplitude was normalized across time and frequency to obtain the percentage of power change generated by the stimulus onset relative to the mean power in a pre-stimulus time-window (–600 ms to –300 ms relative to stimulus onset).

The amplitude difference between the gamma-band signal (30–100 Hz) generated by face and car stimuli was statistically assessed by running a permutation test at each time-sample of the response between –100 and 800 ms relative to stimulus onset. This frequency range for gamma was selected on the basis of the prior intracerebral studies (Engell and McCarthy, 2011). In short, the single-trial amplitudes obtained in the two conditions at a given time-point were randomly assigned in two bins, the number of trials in each bin being equal to the number of trials in each original condition. Next, the difference between the means of the two random bins was computed and stored. Because permutation shuffles the assignment of the conditions, the difference between the means of the two new bins reflects the difference between conditions under the null hypothesis. This process was performed 10,000 times to generate a distribution of differences at a $p < 0.001$ (two-tailed) and values that reached this threshold for at least 3 consecutive time-samples (i.e., 30 ms) were considered as significant.

Repetition suppression effects for individual faces measured with fast periodic visual stimulation

The main aspects of the procedure for this experiment have been previously described in two different studies comparing the presentation of trains of different faces to identical faces at a fixed frequency rate (Rossion and Boremanse, 2011; Rossion et al., 2012b). From a methodological perspective, this fast periodic visual stimulation (FPVS) approach – which leads to so-called steady-state visual evoked potentials (SSVEPs, Regan, 1966, 1989) – has multiple advantages: objectivity of definition and quantification of the response of interest, high signal-to-noise ratio (SNR), short time duration of the experiment, and recording of the response of interest during a simple incidental task (see Rossion, 2014 for a review), making it a tool of choice for the study of patients implanted with intracerebral electrodes. Here faces were presented at a 6 Hz rate because this frequency rate provides the largest repetition suppression effect on the right occipito-temporal scalp (Alonso-Prieto et al., 2013).

Stimuli

Eighteen full-front color pictures of unfamiliar faces ($7^\circ \times 10^\circ$ of visual angle for the base face size) equalized in luminance online by the stimulation software were used.

Procedure

In each condition, a face stimulus appeared and disappeared (sinusoidal contrast modulation) on the screen, at a stimulation rate of 6 faces/s (one face every 166.66 ms; Fig. 3; see Movie 1 for an example of a 6 Hz periodic stimulation of different faces). A trigger was sent to the parallel port of the EEG recording computer at each minimal

level of visual stimulation (gray background) using a photodiode placed on the left upper corner of a laptop monitor. In the *identical face* condition, a randomly selected face picture was presented repeatedly during the whole stimulation duration (70 s). In the *different face* condition, the same face identity was presented for the first 15 s, and from then on the face identity changed with every cycle until the end of the sequence (Rossion et al., 2012b). In that condition, 18 individual faces of the same sex were used and presented in random order. The same face identity never appeared twice in a row, so that the face identity change rate was always 6 Hz. To minimize repetition suppression effects due to low-level cues, the face stimulus changed substantially in size with each presentation, i.e., at a rate of 6 Hz, in all conditions (random face size between 82% and 118% of base face size).

The patient performed 8 sequences of 70 s in total: 2 (identity change: identical or different faces) $\times$ 2 (orientation: upright/inverted) $\times$ 2 repetitions (sex: male or female faces). The whole experiment lasted about 10 min, including the pauses between the runs. The order of conditions was randomized. During each 70 s run, the patient was instructed to fixate on a small black cross located centrally on the face, slightly below the bridge of the nose. The fixation cross changed color (black to red) briefly (200 ms) 6 to 8 times during each run and the patient was instructed to report the color changes by pressing a response key.

SEEG analysis for periodic stimulation

All analyses were performed using *Letswave* (<http://nocions.webnode.com/letswave/>, Mouraux and Lanetti, 2008) and MATLAB v7.8 (The Mathworks, Inc.), according to the procedure described in Rossion et al. (2012b). Fifty seconds of stimulation (300 cycles at 6.0 Hz) from the 18th second onset point (i.e., 18 s onset to 67 s offset) were considered for analysis. Discrete Fourier Transform (DFT) was applied to the individual windows, and SEEG amplitude extracted at a high spectral resolution of $1/50 = 0.02$ Hz. Frequency spectra of the two trials of each condition were averaged. Signal-to-noise ratio (SNR) was computed at each channel for all frequency bins between 0 and 100 Hz as the ratio of the amplitude at each frequency to the average amplitude of the 20 neighboring bins (e.g., Rossion et al., 2012b). Significant responses above noise level were defined by computing a Z-score using the mean and standard deviation of the 20 neighboring bins of the frequency of interest. Comparison between conditions was made separately for each orientation by computing Z-scores on the subtracted SEEG spectra (*different faces* – *identical faces*). A complementary analysis was performed by segmenting the SEEG windows in 13 pieces of 4 s (17 s to 69 s), which were Fourier Transformed (resolution 0.25 Hz). A paired t-test was then performed between the two conditions using 26 trials by condition.

Results

Functional location of intracerebral contacts

Contacts D5, D6 and D7 were located within a functionally face-selective area in the right inferior occipital gyrus (right OFA; Fig. 4). Lateral contacts of electrode L (L6 and L7) were adjacent to the right OFA. Contacts D5 and D7 were found face-selective in ERP and/or in gamma-ERSP. On contact D5, a P170 component and the gamma-ERSP were much larger for faces than for cars (normal pictures only, Fig. 5). Contact D7 was only face-selective in gamma-ERSP. The adjacent D6 was not face-selective (but located in the white matter, see Fig. 1).

Twenty other contacts in the right occipito-temporal cortex were also found to be face-selective in ERP and/or in gamma-ERSP. Eight contacts were found face-selective in both ERP and gamma-ERSP (D4, L3, L4, L5, F6, F7, F8, F9). The remaining 12 contacts (D3, D8, L1, L6, L7, L8, F1, F2, F3, F4, F10, F11) were only found face selective in gamma-ERSP. This is in line with a previously reported co-localization on the occipito-temporal cortical surface of electrode sites showing both ERP and gamma-ERSP face-selective responses and sites showing only

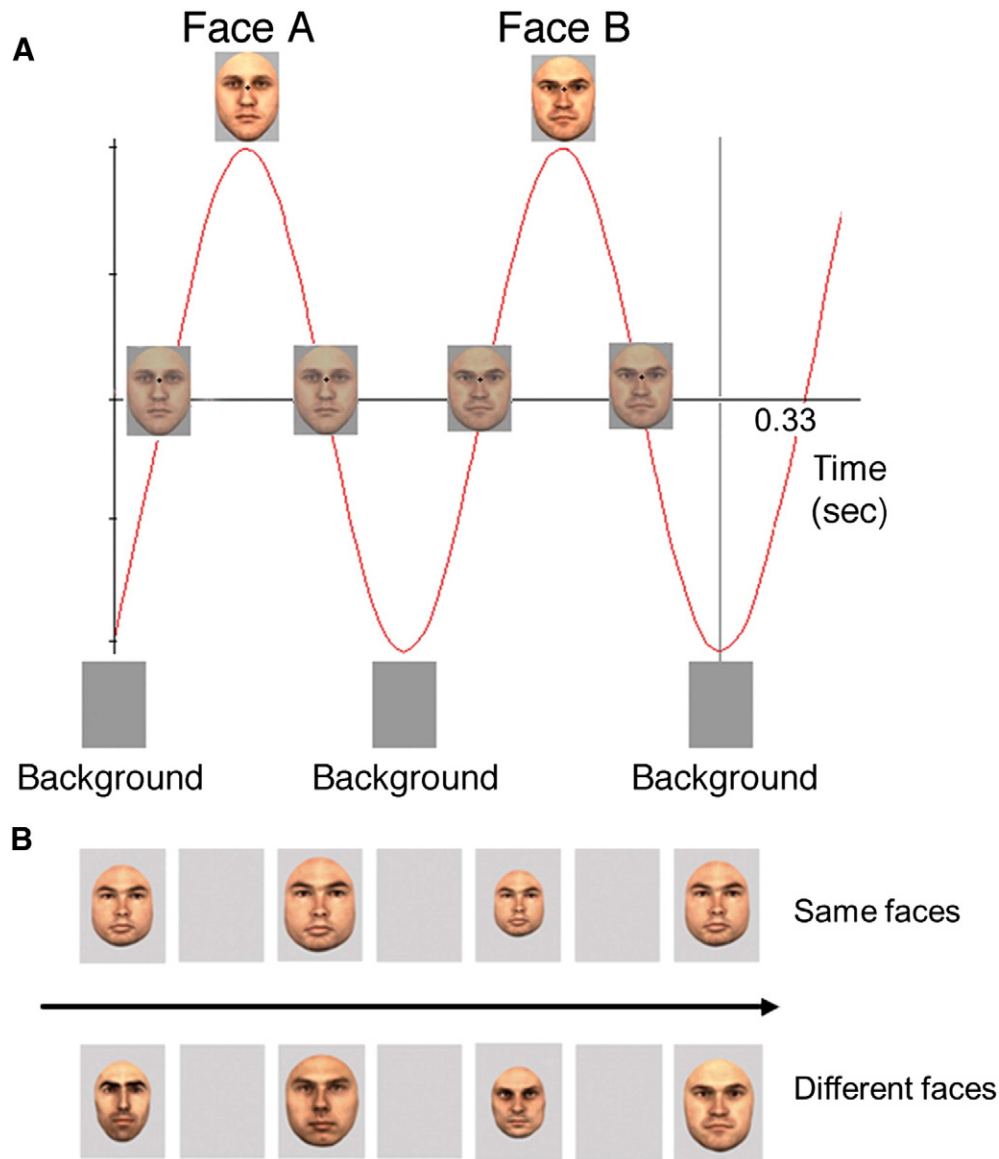


Fig. 3. **A.** Visual stimulation to measure an electrophysiological index of individual face discrimination. Full-front pictures of faces were presented at a periodic rate of 6 cycles/s (6 Hz, one face every 166 ms, here two cycles presented), following sinusoidal contrast stimulation (Rossion and Boremanse, 2011; see Movie 1). The beginning of the 70-s stimulation (420 cycles in total, here 2 cycles represented) was always the (gray) background. The lower contrast face stimulus in the midline, between the background and the full face stimulus, represents an intermediary stage of stimulation at the onset of the face stimulus. **B.** The two main conditions of the study, in which either the same face was repeated throughout the 70-s stimulation sequence (above) or different face identities were presented successively (below). Note that there were large changes of size between each face picture to minimize low-level adaptation effects. A fixation cross was also present on the top of the nose.

gamma-ERSP face-selective responses (Engel and McCarthy, 2011). Fig. 1 shows selectivity results across all intracerebral contacts in MRI axial slices. No amplitude differences were found between responses evoked by scrambled faces and scrambled cars on face-selective contacts in ERP or in gamma-ERSP.

Intracerebral electrical stimulation

Pre-experiment recognition task

Among the 15 sites tested with the recognition task (Table 1), the patient reported difficulties in recognizing famous faces during stimulation of 3 sites, all located in the right inferior occipital gyrus. When stimulating contacts located within the right OFA, the patient reported such difficulties for 4 out of 4 stimulations (D5–D6: 2 stimulations; D6–D7: 2 stimulations). When stimulating contacts adjacent to the right OFA, she

also reported such subjective difficulties but with less reproducibility (L6–L7: 3 out of 5 stimulations). The patient reported these difficulties specifically for famous faces presented during the stimulation and never for faces presented without stimulation. These difficulties occurred only after stimulation onset and recovered immediately upon termination of the stimulation. The patient spontaneously reported: “something disturbs the identification of an entity that is the face”, “I did not process the face as a whole”, “my brain had to process the different facial elements simultaneously”, “my brain had to process several pieces of information simultaneously, the forehead, the chin, the eyes, the nose”. It is important to note that the patient was able to name all the famous faces (without and with stimulation) and she never reported distortions of faces during stimulation; she correctly recognized all the non-face images and she never reported these recognition difficulties when presented objects or visual scenes during stimulations (in total, her

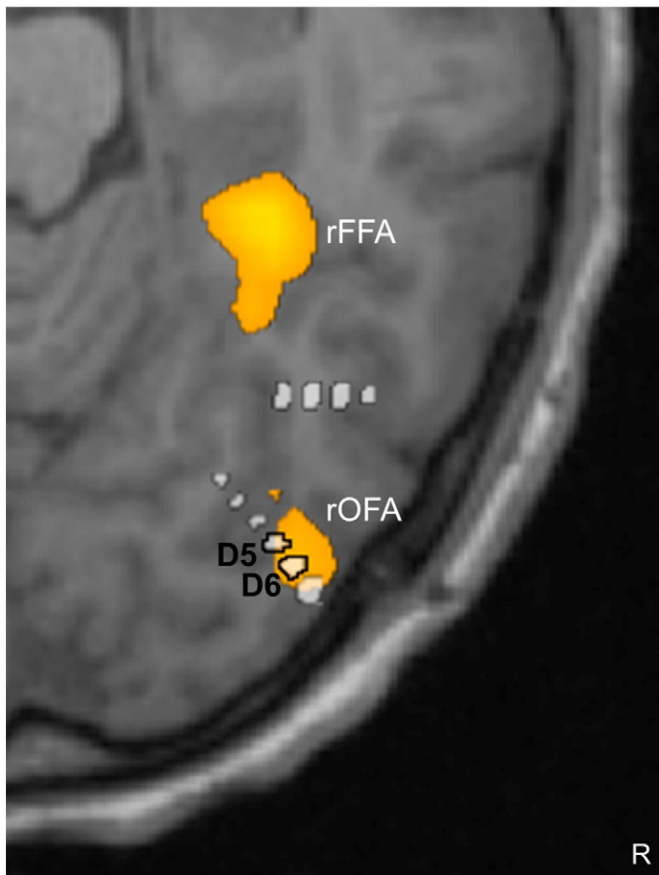


Fig. 4. Functional location of the 2 stimulated contacts D5–D6 inducing reproducible impairment of individual face discrimination (6 times). Contacts D5–D6 are both located within the right OFA. D7 is located also within this region also, just laterally to D6. The figure was obtained by fusing the functional MRI and the post-operative stereotactic CT-scan.

performance at the recognition task was at 100% for face and non-face stimuli, including the stimuli presented during stimulation).

Main experiment: individual face discrimination task

Without stimulation, the patient performed the individual discrimination task with an accuracy rate of 91% (49/54, 4 errors when faces were different). For comparison, a group of 11 age-, sex- and education level-matched controls performed the same task with an accuracy rate of 74%, $\pm 8\%$ (91% vs. 74%, $t = 1.858$, $p = 0.093$). In contrast, when stimulating the contacts D5–D6 located in the right OFA, the patient's correct response rate dropped to 0% (0/6) (for functional location of contacts D5–D6 see Fig. 4; for a video of stimulation see Movie 2). Specifically, although the morphed faces were different, the patient always responded “same”. The patient stated: “I saw the faces, I had a feeling of a strong resemblance”, “for me, there were two identical faces”. She clearly stated that there were no visual distortions of the presented faces and that she was always aware that she was seeing faces: “the faces are not distorted”, “there was no deformation”, “I knew it was a face”, “the outlines are distinct, there is no blurring”, “there was no disturbed arrangement of the facial elements”. Note that her score of 0/6 should not be compared to chance level but to her performance without stimulation, on the ‘different’ trials (23/27, 85.2%) ($p = 0.037$, Fisher's exact test). She was also incorrect for 2 out of 4 morphs presented when stimulating contacts L6–L7, adjacent to the right OFA. At contacts D6–D7, she responded correctly during the single stimulation tested (1/1). Stimulations at these sites (D5–D6, D6–D7 and L6–L7) never produced epileptic discharges. When present, afterdischarges were always limited to the immediate vicinity of the stimulated site.

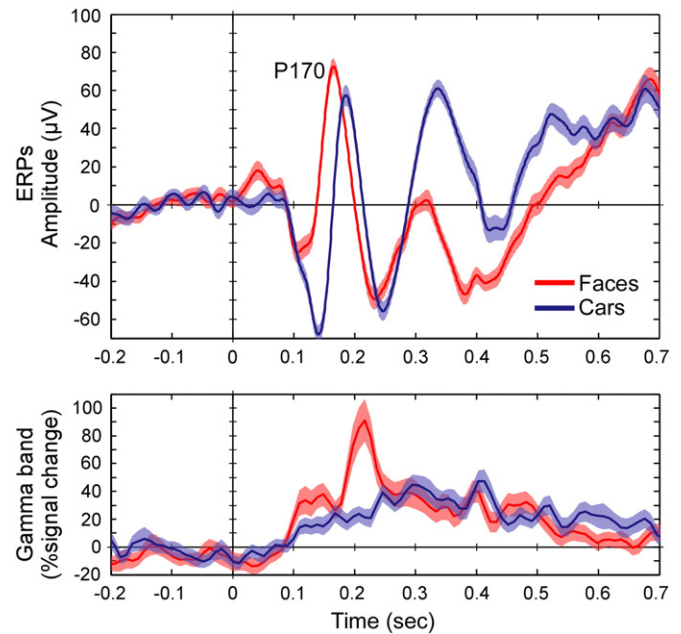


Fig. 5. Face-selectivity in ERP (above) and gamma-ERSP (below) of the stimulated contact D5. On average, the potential evoked by faces (i.e., P170, see Jonas et al., 2012) peaked earlier (167 ms) and had larger amplitude (75.3 μV) than the P170 evoked by cars (186 ms, 55.7 μV). At this contact, the P170 peak could be identified on single trials (after low-pass filtering at 20 Hz). The maximum amplitude was extracted automatically for each single trial between 140 and 200 ms for faces and 160 ms and 223 ms for cars. The P170 at contact D5 was significantly larger for pictures of faces than pictures of cars ($t = 2.021$; $p = 0.036$).

Repetition suppression effects for individual faces

Upright faces

For upright faces, a large response confined to the 6 Hz frequency bin and its harmonics (2 F = 12 Hz, 3 F = 18 Hz, etc.) was observed on many contacts of electrodes D and L. Much weaker responses were observed on electrode F. There were large repetition suppression effects on electrode contact D5, whose stimulations evoked impairment in individual face discrimination (i.e., 6 Hz response 2 μV larger for different than same faces, $Z > 2.9$, $p < 0.05$, corrected for multiple tests on all electrodes, Fig. 6A). A t-test performed using the 26 segments of EEG data (see methods) showed the same results ($t_{25} = 31.34$, $p < 0.0001$ at channel D5). Fig. 6C shows the time–frequency analysis for the relevant contact D5. The response is centered on the 6 Hz stimulation band, showing an immediate rebound and then sustained activity when different face identities are presented, as compared to when the exact same face is presented until the end of the sequence. There were also statistically significant repetition suppression effects recorded on other electrode contacts located in the right inferior occipital gyrus and in the right posterior fusiform gyrus (D7, D8, L7, L8, F3, F8, see Fig. 7 for quantification of repetition suppression effects in each contact and Fig. 8 for anatomical locations of repetition suppression results). In Fig. 8, we can see clearly that the largest effect for upright faces was located in the right inferior occipital cortex, in contacts located within or close to the right OFA (D5, D7, D8, L7, L8).

Inverted faces

Large 6 Hz-specific responses were also observed for inverted faces at the same contacts as for upright faces. Although the differences between conditions were much smaller than in the upright condition, the 6 Hz response was significantly larger for different than for same faces on contacts located in the right inferior occipital gyrus and in the right posterior fusiform gyrus (D7, D8, L7, L8, F6, F8, F9, $Z > 2.9$, $p < 0.05$, corrected for multiple comparisons, see Fig. 7 for quantification of repetition suppression effects on each contact). For contact D5,

the difference was strongly reduced as compared to the upright condition ($0.99 \mu\text{V}$ vs. $2.03 \mu\text{V}$; see Fig. 6B) and was not statistically significant in the inverted condition ($p > 0.05$). This reduction of repetition suppression effects for inverted faces is consistent with effects observed on the scalp with the same approach in normal participants (Rossion and Boremanse, 2011; Rossion et al., 2012b). More generally, inversion is a manipulation that preserves low-level features of the face but disrupts individual face discrimination performance (e.g., Yin, 1969; Freire et al., 2000; Rossion, 2008 for a review) and substantially reduces repetition suppression effects in face-selective areas (Gilaie-Dotan et al., 2010; Mazard et al., 2006; Yovel and Kanwisher, 2005). This effect is known to be highly specific to faces (i.e., non-face stimuli elicit either no inversion effect or an inversion effect of smaller magnitude than face stimuli, Yin, 1969; Rossion, 2008). Therefore, the lack of repetition suppression effect for inverted faces on contact D5 reinforces the fact that this contact was located in a face-selective region involved in individual face discrimination.

Upright vs. inverted faces

For all contacts, the repetition suppression effect for upright faces was subtracted out from the effect for inverted faces (i.e. repetition suppression index). This index reflects the specificity of repetition suppression to upright faces on each intracerebral contact. Of all recorded contacts, the largest repetition suppression index was observed on electrode contact D5 ($1.24 \mu\text{V}$, $Z = 5.24$, $p < 0.0001$; Fig. 7).

Discussion

In the present study, we had a unique opportunity to test the critical role of a face-selective region of the right inferior occipital cortex in individual face discrimination. We were able to test only a single case because the patient had a rare electrode implantation. Moreover, the patient performed extremely well at face recognition and individual face discrimination when she was not stimulated in this brain region. Electrically stimulating contacts within this region (contacts D5–D6) evoked a transient impairment at discriminating two simultaneously presented photographs of different faces. By means of fast periodic visual stimulation with unfamiliar faces, we found on the stimulated contact D5 the most specific face identity repetition suppression effects of all recorded contacts in the patient's brain. Altogether, these data provide converging evidence for a causal role of the right face-selective inferior occipital cortex in individual face discrimination.

The right OFA is critical for individual face discrimination behavior

Intracerebral electrical stimulation of a face-selective cortical area in a unique patient impaired individual discrimination of unfamiliar faces. This observation goes beyond our previous report of impairment in recognizing famous faces during a previous implantation in the same region (Jonas et al., 2012) and other electrical stimulation studies reporting impairment in face vs. no face categorization (Chong et al., 2013, see also Afraz et al., 2006 for modulation of face categorization by electrical stimulation of the monkey infero-temporal cortex), impairment in face naming (Allison et al., 1994; Puce et al., 1999) or distortions of the physician's face following electrical stimulation of other face-selective regions (Parvizi et al., 2012; Vignal et al., 2000). More related to our observations, Mundel et al. (2003) reported an epileptic patient who stated that “all faces look the same” following electrical brain stimulation of the right fusiform gyrus, suggesting impairment in individual face discrimination. However, the patient reported the same feeling during epileptic seizures, and individual face discrimination was not tested experimentally during electrical stimulation. Most importantly, relevant electrical stimulations were performed over a undefined brain lesion in the right fusiform gyrus.

Here, to our knowledge, we report the first case in which individual face discrimination was experimentally tested during electrical

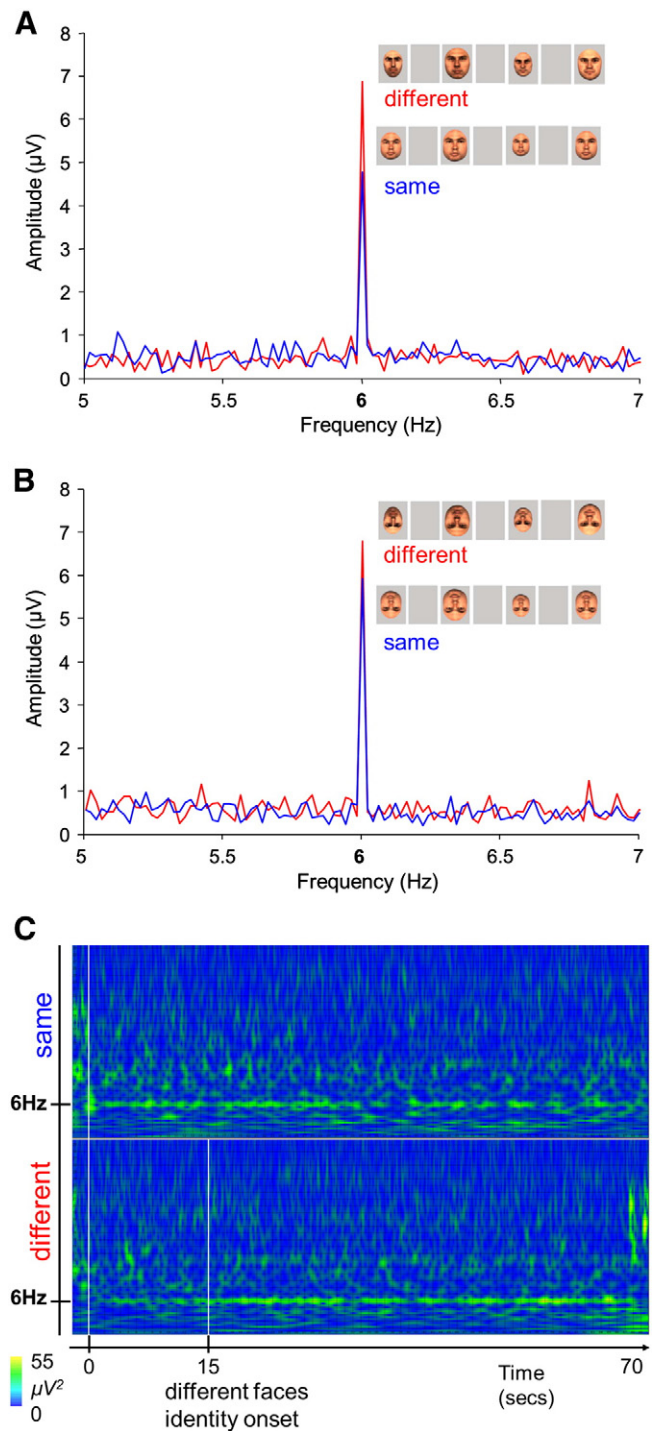


Fig. 6. Repetition suppression effect for individual faces on intracerebral contact D5 with fast periodic visual stimulation. **A.** For upright faces in the frequency domain. **B.** For inverted faces in the frequency domain. **C.** For upright faces in the time domain: time-frequency analysis (Morlet wavelet) for the relevant contact D5 between -1 and 70 s and between 0 and 30 Hz for same and different upright faces.

stimulation of the human brain. Indeed, here we were able to design a psychophysical task of matching similarly looking faces that specifically tested individual face discrimination. Moreover, since the faces were unfamiliar and were presented simultaneously on the screen, there were no memory processes involved during the individual face discrimination task. Hence, these findings indicate that the area targeted by the intracerebral stimulation is critical for the *perception* of the individuality of the face, independently of long-term memory representations.

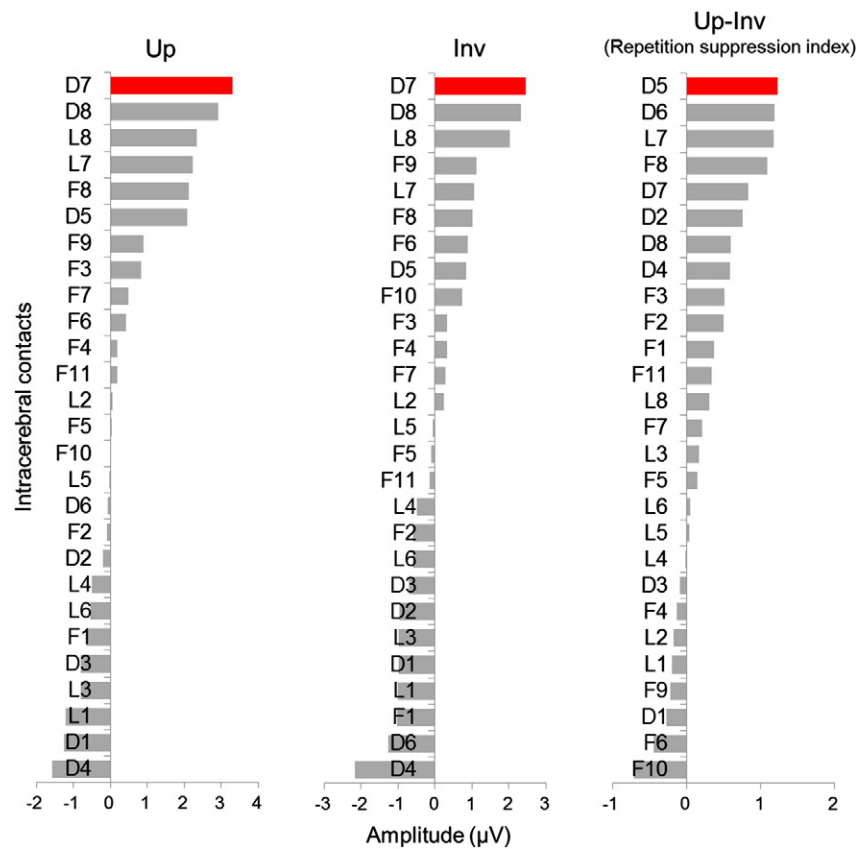


Fig. 7. Graphical representation of individual face repetition suppression effects obtained on each intracerebral contact (upright condition, inverted condition and repetition suppression index that is upright condition minus inverted condition). Of all contacts, the largest difference when comparing the magnitude of the effect between upright and inverted faces was observed on contact D5. It is important to note that there was also a large repetition suppression index on contact D6, but essentially related to a larger response for identical than for different faces in the inverted condition. Therefore, the high repetition suppression index found on D6 does not reflect a high sensitivity to individual faces, which is consistent with the absence of face-selective responses and repetition suppression effect for upright faces recorded on this contact and its anatomical location in the white matter.

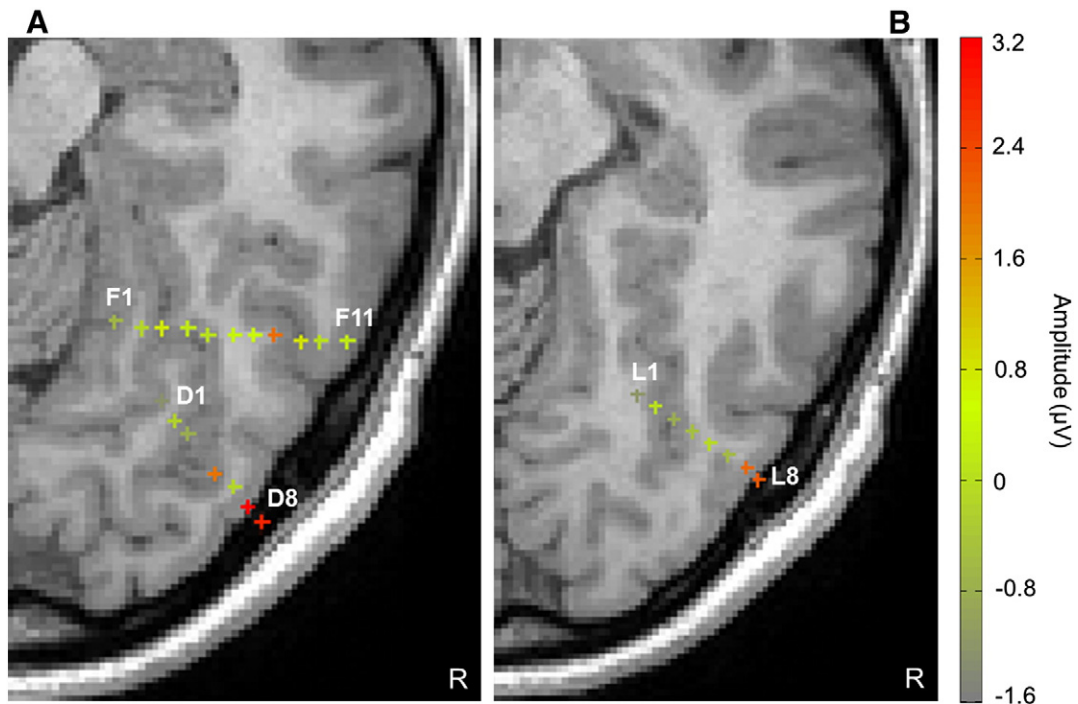


Fig. 8. Anatomical location of individual face repetition suppression effects for the upright condition on MRI axial slices. **A.** Electrodes D and F. **B.** Electrode L. Each contact is represented by a cross. The color of the cross indicates the magnitude of repetition suppression in the upright condition. Only the most medial and the most lateral contacts of each electrode are named. Electrode L is located slightly above electrodes F and D. Note that the largest repetition suppression is located in the lateral section of the right inferior occipital cortex. Contact D8 is the most lateral contact of electrode D and was not located inside the brain but sitting on the surface of the lateral occipital cortex.

It is very unlikely that other factors were involved in the impairment in individual face discrimination reported here: (i) low-level process: the patient clearly stated that there were no distortions of the face stimuli and the relevant electrical stimulations were done within a high-level visual area (i.e., OFA); (ii) habituation or simulation: the patient was not informed about the exact time and duration of electrical stimulation, which was performed randomly during one out of five consecutive individual face discrimination trials; (iii) neuropsychological deficit in face perception: without electrical stimulation, the patient's performance was similar to normal controls, and her performance at an extensive battery of neuropsychological tests of face perception indicates that she has no impairment at individualizing faces (Jonas et al., 2012). Hence, her failure to discriminate the individual faces in six out of six trials during electrical stimulation (a relatively high number of stimulations at the same location in a clinical setting) cannot be attributed to chance. Rather, the effect of focal electrical stimulation appears to disrupt the processing of visual information that is necessary to discriminate individual faces.

The relevant stimulation producing this transient inability in individual face discrimination was located in a face-selective cortical region, as determined both by electrophysiological (ERP, gamma synchronization) and hemodynamic responses (fMRI). This area corresponds to the most posterior face-selective area of the cortical face network, the so-called right OFA. Therefore, the effect of focal electrical stimulation provides original evidence for a causal link between a well-defined face-selective region (i.e., the right OFA) and behavioral individual face discrimination.

Although due to the constraints of the clinical setting we were not able to test stimuli other than faces in the individual discrimination task, the functional location of the stimulation (i.e., a cortical region identified as face-selective) and the much larger repetition suppression effects to upright faces as compared to inverted faces recorded at the stimulation site suggest that the impairment in individual face discrimination is limited to the category of faces. Moreover, the patient was also tested with a recognition task of face and non-face stimuli at 15 different anatomical sites and she reported recognition difficulties only for faces. These face recognition difficulties were observed specifically during stimulation of contacts located within or adjacent to the right OFA (D5, D6, D7, L6, L7), thus reinforcing the view that stimulation of this region impairs face-specific processes.

This observation of a critical role of the face-selective right occipito-temporal cortex in individual face discrimination is in agreement with lesion studies, the right occipital cortex being one of the most consistent sites of brain damage causing prosopagnosia (Bouvier and Engel, 2006). Interestingly, patients with prosopagnosia following lesions to the right inferior occipital cortex are impaired at individual face discrimination (e.g., Busigny et al., 2010b; Rossion et al., 2003) and may be impaired for faces only (Busigny et al., 2010a). Moreover, applying TMS on the scalp above the right OFA may specifically impair face discrimination in a delayed matching task (Pitcher et al., 2007; Pitcher et al., 2009; Solomon-Harris et al., 2013). However, an impairment of individual discrimination of faces with TMS is not always found (e.g. Pitcher et al., 2008) and this effect remains relatively small in magnitude, whether it is expressed in terms of a slowing down of the response or a small drop of accuracy rates. Here, during intracerebral stimulation of the right OFA, our patient was completely unable to discriminate individual faces. Moreover, while the localizing value of TMS is limited, the Stereoelectroencephalography approach used here provides electrical stimulation contacts that are embedded into brain tissue, with the low voltage-electrical currents, causing local disruptive effects.

The functional value of repetition suppression effects during fast periodic visual stimulation

The effect of stimulation in the right face-selective occipito-temporal cortex is also consistent with fMRI studies showing repetition

suppression effects for individual faces in this OFA region (e.g., Andrews and Ewbank, 2004; Davies-Thompson et al., 2009; Ewbank et al., 2013; Gauthier et al., 2000; Gilaie-Dotan and Malach, 2007; Grill-Spector and Malach, 2001; Schiltz et al., 2006). This stimulation result complements these observations by indicating that the right OFA is a critical node among the set of areas showing sensitivity to individual face information. More importantly, our observation shows that the right OFA carries crucial individual face information that is directly related to individual face discrimination behavior.

A recent study has reported electrophysiological face repetition suppression effects at multiple frequency rates (alpha, low and high gamma) for face-selective contacts over the ventral occipito-temporal cortex (Engell and McCarthy, 2014). Here, release from repetition suppression was evidenced intracerebrally by means of a fast periodic visual stimulation paradigm, providing a robust face identity repetition suppression effect at an experimentally defined stimulation frequency (Rossion and Boremanse, 2011; Rossion, 2014 for a review). The electrode contact D5, associated with the transient impairment in individual face discrimination, recorded the largest and most specific repetition suppression effect for individual faces (i.e., the largest difference when comparing the magnitude of the repetition suppression effect between upright and inverted faces among all contacts). This observation – which is consistent with the right occipito-temporal localization of this effect on the scalp (Rossion and Boremanse, 2011; Rossion et al., 2012b) – provides further evidence for the sensitivity of the right OFA to differences between individual faces. Moreover, the unique correlation between the repetition suppression effects and the behavioral impairment at individual face discrimination highlights the functional value of face adaptation/repetition suppression effects, at least when they are measured in electrophysiology with the fast periodic visual stimulation approach.

Given the fact that the most consistent effect of electrical stimulation and the largest repetition suppression effect were found on the same electrode site, our findings even suggest that crucial information for individual face discrimination may be encoded in brain regions showing the largest repetition suppression effect to individual faces. If this is the case, measuring objectively the magnitude of repetition suppression effects (i.e., at an experimentally-defined frequency rate) and with a high signal-to-noise ratio may be particularly important, suggesting that the fast periodic visual stimulation approach used here may be a tool of choice in the future to rapidly identify cortical nodes that are critical for individual face discrimination and other brain functions.

Conclusion

In summary, to our knowledge, this is the first report of transient impairment of individual discrimination of unfamiliar faces following intracerebral electrical stimulation. These findings point to the causal role of the right face-selective inferior occipital cortex in the perception of the individuality of the face, independently of long-term memory representations. These findings also support the functional relevance of repetition suppression/visual adaptation effects obtained with high-level visual stimuli by means of fast periodic visual stimulation, and provide evidence that these effects index the neural representation of the changed stimulus property.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.017>.

Acknowledgments

The authors would like to thank Meike Ramon and Joan Liu for the morph face stimuli, as well as Talia Retter for her careful comments on a previous version of the paper. Jacques Jonas and Bruno Rossion are supported by the Belgian National Fund for Scientific Research (Fonds de la Recherche Scientifique; FNRS). Corentin Jacques is supported by a postdoctoral grant from the Belgian Federal Government (BELSPO).

This work was supported by a grant from the European Research Council (ERC, facessvpe 284025).

References

- Afraz, S.R., Kiani, R., Esteky, H., 2006. Microstimulation of inferotemporal cortex influences face categorization. *Nature* 10 (442), 692–695.
- Allison, T., McCarthy, G., Nobre, A., Puce, A., Belger, A., 1994. Human extrastriate visual cortex and the perception of faces, words, numbers, and colors. *Cereb. Cortex* 4, 544–554.
- Alonso-Prieto, E., Belle, G.V., Liu-Shuang, J., Norcia, A.M., Rossion, B., 2013. The 6Hz fundamental stimulation frequency rate for individual face discrimination in the right occipito-temporal cortex. *Neuropsychologia* 51, 2863–2875.
- Andrews, T.J., Ewbank, M.P., 2004. Distinct representations for facial identity and changeable aspects of faces in the human temporal lobe. *Neuroimage* 23, 905–913.
- Barton, J.J., 2008. Structure and function in acquired prosopagnosia: Lessons from a series of 10 patients with brain damage. *J. Neuropsychol.* 2, 197–225.
- Bouvier, S.E., Engel, S.A., 2006. Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cereb. Cortex* 16, 183–191.
- Busigny, T., Joubert, S., Felician, O., Ceccaldi, M., Rossion, B., 2010a. Holistic perception of the individual face is specific and necessary: Evidence from an extensive case study of acquired prosopagnosia. *Neuropsychologia* 48, 4057–4092.
- Busigny, T., Graf, M., Mayer, E., Rossion, B., 2010b. Acquired prosopagnosia as a face-specific disorder: Ruling out the general visual similarity account. *Neuropsychologia* 48, 2051–2067.
- Calder, A.J., Young, A.W., 2005. Understanding the recognition of facial identity and facial expression. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 641–651.
- Catenoix, H., Mauguère, F., Guénot, M., Rylvlin, P., Bissery, A., Sindou, M., Isnard, J., 2008. SEEG-guided thermocoagulations: A palliative treatment of nonoperable partial epilepsies. *Neurology* 71, 1719–1726.
- Chong, S.C., Jo, S., Park, K.M., Joo, E.Y., Lee, M.J., Hong, S.C., Hong, S.B., 2013. Interaction between the electrical stimulation of a face-selective area and the perception of face stimuli. *Neuroimage* 77, 70–76.
- Davies-Thompson, J., Gouws, A., Andrews, T.J., 2009. An image-dependent representation of familiar and unfamiliar faces in the human ventral stream. *Neuropsychologia* 47, 1627–1635.
- DiCarlo, J.J., Cox, D.D., 2007. Untangling invariant object recognition. *Trends Cogn. Sci.* 11, 333–341.
- Engell, A.D., McCarthy, G., 2011. The relationship of γ oscillations and face-specific ERPs recorded subdurally from occipitotemporal cortex. *Cereb. Cortex* 21, 1213–1221.
- Engell, A.D., McCarthy, G., 2014. Repetition suppression of face-selective evoked and induced EEG recorded from human cortex. *Hum. Brain Mapp.* <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22467>.
- Ewbank, M.P., Henson, R.N., Rowe, J.B., Stoyanova, R.S., Calder, A.J., 2013. Different neural mechanisms within occipitotemporal cortex underlie repetition suppression across same and different-size faces. *Cereb. Cortex* 23, 1073–1084.
- Freire, A., Lee, K., Symons, L.A., 2000. The face-inversion effect as a deficit in the encoding of configural information: Direct evidence. *Perception* 29, 159–170.
- Gauthier, I., Tarr, M.J., Moylan, J., Skudlarski, P., Gore, J.C., Anderson, A.W., 2000. The fusiform “face area” is part of a network that processes faces at the individual level. *J. Cogn. Neurosci.* 12, 495–504.
- Gilaie-Dotan, S., Malach, R., 2007. Sub-exemplar shape tuning in human face-related areas. *Cereb. Cortex* 17, 325–338.
- Gilaie-Dotan, S., Gelbard-Sagiv, H., Malach, R., 2010. Perceptual shape sensitivity to upright and inverted faces is reflected in neuronal adaptation. *Neuroimage* 50, 383–395.
- Goesaert, E., Op de Beeck, H.P., 2013. Representations of facial identity information in the ventral visual stream investigated with multivoxel pattern analyses. *J. Neurosci.* 33, 8549–8558.
- Grill-Spector, K., Malach, R., 2001. fMR-adaptation: A tool for studying the functional properties of human cortical neurons. *Acta Psychol. (Amst.)* 107, 293–321.
- Grill-Spector, K., Henson, R., Martin, A., 2006. Repetition and the brain: Neural models of stimulus-specific effects. *Trends Cogn. Sci.* 10, 14–23.
- Haxby, J.V., Hoffman, E.A., Gobbini, M.I., 2000. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn. Sci.* 4, 223–233.
- Jonas, J., Descoins, M., Koessler, L., Colnat-Coulbois, S., Sauvée, M., Guye, M., Vignal, J.P., Vespignani, H., Rossion, B., Maillard, L., 2012. Focal electrical intracerebral stimulation of a face-sensitive area causes transient prosopagnosia. *Neuroscience* 222, 281–288.
- Kriegeskorte, N., Formisano, E., Singer, B., Goebel, R., 2007. Individual faces elicit distinct response patterns in human anterior temporal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104 (104), 20600–20605.
- Maillard, L., Koessler, L., Colnat-Coulbois, S., Vignal, J.P., Louis-Dorr, V., Marie, P.Y., Vespignani, H., 2009. Combined SEEG and source localisation study of temporal lobe schizencephaly and polymicrogyria. *Clin. Neurophysiol.* 120, 1628–1636.
- Mazard, A., Schiltz, C., Rossion, B., 2006. Recovery from adaptation to facial identity is larger for upright than inverted faces in the human occipito-temporal cortex. *Neuropsychologia* 44, 912–922.
- Mouraux, A., Lannetti, G.D., 2008. Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond. *Magn. Reson. Imaging* 26, 1041–1054.
- Mundel, T., Milton, J.G., Dimitrov, A., Wilson, H.W., Pelizzari, C., Uffring, S., Torres, I., Erickson, R.K., Spire, J.P., Towle, V.L., 2003. Transient inability to distinguish between faces: Electrophysiologic studies. *J. Clin. Neurophysiol.* 20, 102–110.
- Nestor, A., Plaut, D.C., Behrmann, M., 2011. Unraveling the distributed neural code of facial identity through spatiotemporal pattern analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 9998–10003.
- Parvizi, J., Jacques, C., Foster, B.L., Witthoft, N., Rangarajan, V., Weiner, K.S., Grill-Spector, K., 2012. Electrical stimulation of human fusiform face-selective regions distorts face perception. *J. Neurosci.* 32, 14915–14920.
- Pitcher, D., Walsh, V., Yovel, G., Duchaine, B., 2007. TMS evidence for the involvement of the right occipital face area in early face processing. *Curr. Biol.* 17, 1568–1573.
- Pitcher, D., Garrido, L., Walsh, V., Duchaine, B.C., 2008. Transcranial magnetic stimulation disrupts the perception and embodiment of facial expressions. *J. Neurosci.* 28, 8929–8933.
- Pitcher, D., Charles, L., Devlin, J.T., Walsh, V., Duchaine, B., 2009. Triple dissociation of faces, bodies, and objects in extrastriate cortex. *Curr. Biol.* 19, 319–324.
- Puce, A., Allison, T., McCarthy, G., 1999. Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb. Cortex* 9, 445–458.
- Regan, D., 1966. Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 20, 238–248.
- Regan, D., 1989. Human brain electrophysiology: Evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine. Elsevier, New York.
- Rossion, B., 2008. Picture-plane inversion leads to qualitative changes of face perception. *Acta Psychol. (Amst.)* 128, 274–289.
- Rossion, B., 2014. Understanding individual face discrimination by means of fast periodic visual stimulation. *Exp. Brain Res.* 232, 1599–1621.
- Rossion, B., Boremanse, A., 2011. Robust sensitivity to facial identity in the right human occipito-temporal cortex as revealed by steady-state visual-evoked potentials. *J. Vis.* 11 (2).
- Rossion, B., Caharel, S., 2011. ERP evidence for the speed of face categorization in the human brain: Disentangling the contribution of low-level visual cues from face perception. *Vis. Res.* 51, 1297–1311.
- Rossion, B., Caldara, R., Seghier, M., Schuller, A.M., Lazeyras, F., Mayer, E., 2003. A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain* 126, 2381–2395.
- Rossion, B., Hanseeuw, B., Dricot, L., 2012a. Defining face perception areas in the human brain: A large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain Cogn.* 79, 138–157.
- Rossion, B., Prieto, E.A., Boremanse, A., Kuefner, D., Van Belle, G., 2012b. A steady-state visual evoked potential approach to individual face perception: Effect of inversion, contrast-reversal and temporal dynamics. *Neuroimage* 63, 1585–1600.
- Sack, A.T., Linden, D.E., 2003. Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: Possibilities and limitations. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 43, 41–56.
- Schiltz, C., Singer, B., Caldara, R., Ahmed, F., Mayer, E., Goebel, R., Rossion, B., 2006. Impaired face discrimination in acquired prosopagnosia is associated with abnormal response to individual faces in the right middle fusiform gyrus. *Cereb. Cortex* 16, 574–586.
- Sergent, J., Signoret, J.L., 1992. Varieties of functional deficits in prosopagnosia. *Cereb. Cortex* 2, 375–388.
- Sergent, J., Ohta, S., MacDonald, B., 1992. Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain* 115, 15–36.
- Solomon-Harris, L.M., Mullin, C.R., Steeves, J.K., 2013. TMS to the “occipital face area” affects recognition but not categorization of faces. *Brain Cogn.* 83, 245–251.
- Talairach, J., Bancaud, J., 1973. Stereotaxic approach to epilepsy: Methodology of anatomo-functional stereotactic investigations. *Prog. Neurol. Surg.* 5, 297–354.
- Vignal, J.P., Chauvel, P., Halgren, E., 2000. Localised face processing by the human prefrontal cortex: Stimulation-evoked hallucinations of faces. *Cogn. Neuropsychol.* 17, 281–291.
- Weiner, K.S., Grill-Spector, K., 2010. Sparsely-distributed organization of face and limb activations in human ventral temporal cortex. *Neuroimage* 52, 1559–1573.
- Xu, X., Biederman, I., 2010. Loci of the release from fMRI adaptation for changes in facial expression, identity, and viewpoint. *J. Vis.* 10 (14).
- Yin, R.K., 1969. Looking at upside-down faces. *J. Exp. Psychol.* 81, 141–145.
- Yovel, G., Kanwisher, N., 2005. The neural basis of the behavioral face-inversion effect. *Curr. Biol.* 15, 2256–2262.

3.3 La stimulation électrique intracérébrale d'une aire sélective pour les visages dans le gyrus fusiforme antérieur droit provoque une prosopagnosie transitoire (Jonas et al., 2015)

Le rôle du lobe temporal antérieur dans la perception des visages et l'extraction de l'identité faciale fait actuellement l'objet d'intenses recherches (Collins et Olson, 2014). Des études de cas de prosopagnosie ont montré que cette région joue un rôle dans la reconnaissance des visages (Busigny et al., 2014). De rares études IRMf ont mis en évidence des régions sélectives aux visages dans cette région, principalement dans le sillon collatéral antérieur (Nasr et Tootell, 2012 ; Rajimehr et al., 2009 ; Rossion, et al., 2012 ; Tsao, et al, 2008). Malheureusement nous disposons actuellement de très peu d'informations sur cette région, notamment parce que cette région est affectée par un artefact en IRMf qui réduit très fortement le signal enregistré dans cette région (Axelrod et Yovel, 2013 ; Ojemann et al., 1997).

Nous rapportons le cas d'une patiente (CD) explorée en SEEG et chez qui une électrode a été implantée dans le lobe temporal antérieur droit. De manière similaire à la première étude de stimulation (Jonas et al., 2012), il a été demandé à la patiente de reconnaître des photographies de visages célèbres pendant les stimulations électriques. Les stimulations électriques d'une région précise du lobe temporal antérieur droit (gyrus fusiforme antérieur) ont provoqué une incapacité transitoire de la patiente à reconnaître des visages célèbres (prosopagnosie transitoire). Ce résultat a été : (1) reproductible (8 sur 8 stimulations) ; (2) spécifique des visages (pas de déficit lors de la reconnaissance d'objets) ; (3) spécifique du gyrus fusiforme antérieur droit (pas de déficit lors de la stimulation d'autres régions cérébrales).

Pendant la SEEG, nous avons réalisé une cartographie fonctionnelle des régions sélectives aux visages en enregistrant les réponses électrophysiologiques aux visages et aux objets (en potentiels évoqués et en activité gamma). Nous avons montré que les stimulations ont intéressé une région sélective pour les visages dans le gyrus fusiforme droit (réponses sélectives aux visages en PE et en activité gamma, précisément sur les contacts impliqués durant les stimulations). Après la SEEG, nous avons également réalisé une cartographie des aires sélectives aux visages en IRMf. L'IRMf a permis de faire 2 observations importantes : (1) le site de stimulation dans le gyrus fusiforme antérieur est situé en avant de la FFA droite (c'est-à-dire en avant du « core face processing system » défini par Haxby et al., 2000) ; (2) aucune activation IRMf sélective pour les visages n'a été retrouvée dans la région du site de stimulation, malgré l'enregistrement de réponses électrophysiologiques sélectives aux visages en intracérébral. En effet, la superposition spatiale de la position de l'électrode et de l'amplitude du signal brut acquis pendant cette IRMf a montré que l'électrode a été placée au sein d'une zone comprenant très peu de signal en raison d'un artefact lié au canal auditif, ce qui explique l'absence de réponses sélectives aux visages retrouvées en IRMf dans cette région.

Cette étude a montré que le lobe temporal antérieur droit et des régions sélectives aux visages situées en avant de la FFA sont impliqués de manière causale dans la perception des visages. En effet, si la fonction de cette région est perturbée par la stimulation électrique, la reconnaissance des visages n'est plus possible. De manière plus précise, cette étude met en évidence une région méconnue, le gyrus fusiforme antérieur droit. Cette région a été que très rarement identifiée comme sélective aux visages en IRMf en raison d'un artefact de susceptibilité

magnétique (Axelrod et Yovel, 2013 ; Nasr et Tootell, 2012 ; Pyles et al., 2013 ; Rossion et al., 2012). Enfin, cette étude illustre l'intérêt des enregistrements et des stimulations intracérébraux pour la compréhension des mécanismes de perception des visages mais aussi pour la perception visuelle en général.



Special issue: Research report

Beyond the core face-processing network: Intracerebral stimulation of a face-selective area in the right anterior fusiform gyrus elicits transient prosopagnosia



Jacques Jonas ^{a,b,c}, Bruno Rossion ^{c,*}, H       Brissart ^a, Sol     Frismand ^a,
Corentin Jacques ^c, Gabriela Hossu ^d, Sophie Colnat-Coulbois ^e,
Hervé Vespignani ^{a,b}, Jean-Pierre Vignal ^{a,b} and Louis Maillard ^{a,b}

^a Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France

^b UMR 7039, CNRS, Université de Lorraine, Nancy, France

^c Université de Louvain, Louvain-La-Neuve, Belgium

^d CIC-IT, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France

^e Service de Neurochirurgie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 November 2014

Reviewed 13 April 2015

Revised 2 May 2015

Accepted 19 May 2015

Published online 4 June 2015

Keywords:

Intracerebral recordings

Electrical brain stimulation

Prosopagnosia

Anterior fusiform gyrus

Fusiform face area

ABSTRACT

According to neuropsychological evidence, a distributed network of regions of the ventral visual pathway – from the lateral occipital cortex to the temporal pole – supports face recognition. However, functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have generally confined ventral face-selective areas to the posterior section of the occipito-temporal cortex, i.e., the inferior occipital gyrus occipital face area (OFA) and the posterior and middle fusiform gyrus fusiform face area (FFA). There is recent evidence that intracranial electrical stimulation of these areas in the right hemisphere elicits face matching and recognition impairments (i.e., prosopagnosia) as well as perceptual face distortions. Here we report a case of transient inability to recognize faces following electrical stimulation of the right anterior fusiform gyrus, in a region located anteriorly to the FFA. There was no perceptual face distortion reported during stimulation. Although no fMRI face-selective responses were found in this region due to a severe signal drop-out as in previous studies, intracerebral face-selective event-related potentials and gamma range electrophysiological responses were found at the critical site of stimulation. These results point to a causal role in face recognition of the right anterior fusiform gyrus and more generally of face-selective areas located beyond the “core” face-processing network in the right ventral temporal cortex. It also illustrates the diagnostic value of intracerebral electrophysiological recordings and stimulation in understanding the neural basis of face recognition and visual recognition in general.

   2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. University of Louvain (UCL), Psychological Sciences Research Institute and Institute of Neuroscience, 10, Place du Cardinal Mercier, 1348 Louvain-La-Neuve, Belgium.

E-mail address: bruno.rossion@uclouvain.be (B. Rossion).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2015.05.026>

0010-9452/   2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The ability to recognize people by their face is an extremely important function of the human brain, critical for social interactions. The neural basis of this function has been defined by studies of patients with face recognition impairment following brain damage – prosopagnosia – (Bodamer, 1947), which point to a large territory of the ventral occipito-temporal cortex, from the lateral occipital cortex to the temporal pole, with a right hemisphere advantage (Barton, 2008; Busigny et al., 2014a; Hécaen & Angelergues, 1962; Meadows, 1974; Rossion et al., 2003a; Sergent & Signoret, 1992; see Rossion, 2014 for a review). Early neuroimaging studies using positron emission tomography (PET) as well as intracranial recordings by means of subdural grids of electrodes electrocorticography (ECOG) have also shown larger responses to faces than objects (i.e., “face-selective” responses) across the entire ventral occipito-temporal cortex, again with a right hemisphere advantage (Sergent, Ohta, & MacDonald, 1992 for PET; Allison, McCarthy, Nobre, Puce, & Belger, 1994 and Allison, Puce, Spencer, & McCarthy, 1999 for ECOG).

Subsequent studies using functional magnetic resonance imaging (fMRI) have generally confined face-selective areas to the posterior half of the ventral occipito-temporal cortex, namely in the inferior occipital gyrus [occipital face area (OFA), Gauthier et al., 2000] and in the posterior and middle fusiform gyrus [fusiform face area (FFA), Kanwisher, McDermott, & Chun, 1997; Puce, Allison, Gore, & McCarthy, 1995]. Together with a face-selective region in the posterior part of the superior temporal sulcus (pSTS), these areas have been defined as the “core” network for face perception (Atkinson & Adolphs, 2011; Calder & Young, 2005; Haxby, Hoffman, & Gobbini, 2000; Ishai, 2008; Rossion, 2008; Weiner & Grill-Spector, 2010). Moreover, transcranial magnetic stimulation (TMS) applied on the scalp, and intracranial electrical stimulation, have shown that areas of the core network play a causal role in face recognition (Pitcher, Walsh, Yovel, & Duchaine, 2007; Solomon-Harris, Mullin, & Steeves, 2013 for TMS studies of the OFA; Jonas et al., 2012, 2014; Parvizi et al., 2012 for intracranial electrical stimulation studies). Jonas et al. (2012) reported a case of transient prosopagnosia by electrically stimulating the right OFA of an epileptic patient implanted with depth electrodes. Parvizi et al. (2012) reported a distortion of a clinician's face during electrical stimulation of the cortical surface over the right FFA (see also Rangarajan et al., 2014).

Most recently, fMRI studies have also reported ventral face-selective regions anterior to the FFA, up to the temporal pole (e.g., Avidan et al., 2014; Nasr & Tootell, 2012; Rajimehr, Young, & Tootell, 2009; Rossion, Hanseeuw, & Dricot, 2012; Tsao, Moeller, & Freiwald, 2008; for a recent review, see Collins & Olson, 2014). Unfortunately, due to large hemodynamic signal drop-outs caused by magnetic susceptibility artifacts (Axelrod & Yovel, 2013; Ojemann et al., 1997), fMRI studies are limited in their understanding of the function(s) of the anterior ventral temporal face-selective areas, in particular in the anterior part of the fusiform gyrus (e.g., Fig. S7 in Rajimehr et al., 2009; Fig. S7 in Tsao et al., 2008). Moreover, unlike the OFA and pSTS, the function of these ventral regions

cannot be disrupted by TMS during face recognition. Hence, aside from the association of lesions in the right anterior temporal lobe with acquired prosopagnosia (e.g., Busigny et al., 2014a) and reduced cortical volume of the anterior part of the fusiform gyrus in low performers at face recognition (i.e., “congenital prosopagnosia”, Behrmann, Avidan, Gao, & Black, 2007), the causal role of anterior ventral temporal regions in this function remains largely unknown.

Here we report a novel case of transient prosopagnosia following electrical stimulation of a face-selective region of the right ventral temporal cortex located anteriorly to the FFA. As in previous studies of our group (Jonas et al., 2012, 2014), this epileptic patient (CD) was implanted with depth intracerebral electrodes [stereotactic electroencephalography (SEEG), Talairach & Bancaud, 1973; e.g., Barbeau et al., 2008; Halgren et al., 1994]. While performing electrical stimulation of the patient's right anterior fusiform gyrus (anterior FG), we observed her transient inability to recognize famous face photographs. Intracerebral electrophysiological face-selective responses were recorded at the critical site of stimulation. A subsequent fMRI examination showed that the critical stimulation site was located anteriorly to the right FFA, extending further the causal role of face-selective areas to anterior ventro-temporal regions beyond the core face-processing network.

2. Materials and methods

2.1. Case description

The patient was a 44-year-old woman (CD) who had medically intractable left temporal epilepsy related to a left temporal lobe schizencephaly. She never complained of face recognition difficulties in everyday life or during and after epileptic seizures.

She was right-handed as attested by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) and also by intracerebral electrical stimulations performed during the SEEG exploration (stimulations in the left FG elicited impairments in naming and reading, showing unambiguously the left hemispheric language dominance). The SEEG exploration took place in June 2011. SEEG exploration delineated the seizure onset zone in the left ventral temporal cortex. CD was contraindicated to conventional resection and she did not have surgery eventually. The face processing behavioral tests and the neuroimaging recordings took place in April and May 2014. CD gave written consent to participate in the experimental procedures, which were part of the clinical investigation.

2.2. Neuropsychological assessment

2.2.1. General assessment

Patient CD showed a general intelligence in the lower range (full-scale IQ of 70) with verbal-performance IQ discrepancy (performance score > verbal score). She was impaired in object naming and verbal fluency. This impairment in language functions is consistent with the localization of the brain lesion and the epileptic focus in the left temporal lobe. Importantly, CD showed normal basic visual perception attested by the

Visual Object and Space Perception Battery (VOSP). The results of this neuropsychological assessment are summarized in Table 1.

2.2.2. Face perception and memory

We conducted a series of stringent behavioral tests to assess CD's face/object perception and memory. Six control participants (age-, sex- and education level-matched controls, not matched in IQ) performed the same tests. To compare the results of CD to the control participants, we used the modified t-test of Crawford–Howell for single-case studies (Crawford & Howell, 1998) with a p value of $<.05$ considered as statistically significant. These tests included: (1) individual discrimination of unfamiliar categories: individual face matching (Benton Face Recognition Test: BFRT, Benton, Sivan, Hamsher, Varney, & Spreen, 1983) and individual face and car matching at upright and inverted orientations (experiment 22 in Busigny, Joubert, Felician, Ceccaldi, & Rossion, 2010); (2) visual memory: encoding followed by an old/new forced choice decision with faces (experiment 3 in Busigny et al., 2010) and on the same task with bird pictures, using the same parameters as for faces; (3) a famous face recognition test for French celebrities (cropped faces, CELEB test, Busigny et al., 2014b).

The results of these tests are shown in Table 2. Patient CD was in the normal range at individualizing unfamiliar faces.

Table 1 – General neuropsychological assessment of patient CD.

	Score
IQ	
WAIS-R	
Verbal IQ	64
Performance IQ	80
Full-scale IQ	70
Memory	
Immediate memory/Working memory	
Forward span	5
Backward span	4
Grober & Buschke 16 items	
Encoding	16/16
Immediate free recall	9-9-12/16
Immediate total recall	15-16-16/16
Recognition	16
Delayed free recall	11/16
Delayed total recall	16/16
Basic visual perception	
Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)	
Screening test	19/20
Incomplete letters (test 1)	20/20
Silhouettes (test 2)	20/30
Dot counting (test 5)	10/10
Position discrimination (test 6)	17/20
Number location (test 7)	10/10
Language	
Verbal fluency in 2 min	
Semantic (letter R)	20
Phonological (“fruit” category)	12 ^a
Naming (DO 80)	65/80 ^a
Reading words	20/20

^a Indicates impaired scores.

She was in the normal range at the BFRT and at matching upright and inverted faces. Her decrease of performance for inverted compared to upright faces (accuracy: 86.6% vs 72.2%; reaction times: 1553 msec vs 1869 msec) was also in the normal range ($t = .62$, $p = .56$ and $t = .99$, $p = .37$ respectively, revised standardized difference test, Crawford & Garthwaite, 2005). However, she scored below normal controls at the old/new test for faces and non-face objects (birds), although her performance at memorizing faces was well above chance level (73.3%). She was also below normal controls at recognizing famous faces [CELEB test, Face Recognition Index (FRI)] and at naming famous faces [CELEB test, Name Access Index (NAI)].

In summary, patient CD had no impairment at perceiving faces but she was below normal controls at memorizing unfamiliar faces, and at recognizing and naming famous faces. Such difficulties are often found in patients with temporal lobe epilepsy (Glosser, Salvucci, & Chiaravalloti, 2003). Nevertheless, we acknowledge that this is a factor to take into account for the experimentation (i.e., the identity of the famous faces selected) and the interpretation of the behavioral tests with faces performed during intracerebral stimulation (see Discussion section).

2.3. Stereotactic placement of intracerebral electrodes

Intra-cerebral electrodes (Dixi Medical, Besançon, France) were stereotactically implanted in the patient's brain in order to delineate the seizure onset zone (Talairach & Bancaud, 1973). The sites of electrode implantation were determined based on non-invasive data collected during an earlier phase of the investigation. Each intracerebral electrode consists in a cylinder of .8 mm diameter and contains 5–18 contiguous contacts of 2 mm in length separated by 1.5 mm from edge to edge. A few days before surgery, a non-stereotactic T1 weighted MRI with gadolinium was carried out and imported into a computer-assisted software (iPlan Stereotaxy, Brainlab, Germany). Each electrode trajectory was then determined according to the investigation planning with careful avoidance of vascular structures. The day of surgery, after induction of general anesthesia, the stereotactic frame (Leksell G-frame, Elekta, Sweden) was positioned on the patient's head. A stereotactic CT-scan was then carried out and fused to the pre-operative non-stereotactic MRI. Stereotactic coordinates were then calculated for each trajectory. A post-operative non-stereotactic CT-scan was carried out and fused with a T1-weighted MRI to determine the exact position of each electrode.

Nine electrodes were placed in the left hemisphere targeting the occipito-temporal cortex. Two electrodes were also placed in the right hemisphere, targeting the right ventral occipito-temporal cortex. Electrode F (containing 12 contacts) explored the anterior FG and the adjacent occipito-temporal sulcus (OTS). The border between the anterior and posterior FG was defined as the most posterior temporal lobe slice where the hippocampus was visible (e.g., Onitsuka et al., 2003). Electrode O (containing 12 contacts) explored the ventral occipital cortex (inferior bank of the calcarine sulcus and inferior occipital gyrus).

Table 2 – Performances of CD and 6 control participants in neuropsychological tests on face/object perception and memory (Acc: accuracy; RT: reaction times in ms; BFRT: Benton Face Recognition Test; FRI: Face Recognition Index; NAI: Name Access Index).

		Patient CD	Normal controls (n = 6)	t-test (Crawford–Howell)
BFRT	Acc	40/54	45.4/54 ± 2.7	t = 1.808, p = .065
	RT	445 ^a	254 ± 77.6	t = 2.278, p = .036
Face matching (upright and inverted)	Acc upright	86.1%	93.3% ± 5	t = 1.326, p = .121
	Acc inverted	72.2%	80% ± 10	t = .716, p = .253
	RT upright	1553	1292 ± 229	t = 1.055, p = .17
	RT inverted	1869	1496 ± 469	t = .738, p = .247
Car matching (upright and inverted)	Acc upright	94.4%	95% ± 3.6	t = .144, p = .446
	Acc inverted	86.1% ^a	95.6% ± 3.7	t = 2.365, p = .032
	RT upright	1528 ^a	1086 ± 185	t = 2.212, p = .039
	RT inverted	1752 ^a	1134 ± 234	t = 2.261, p = .037
Old/New face	Acc	73.3% ^a	90% ± 4.7	t = 3.276, p = .011
	RT	1624	1763 ± 513	t = .250, p = .406
Old/New bird	Acc	50% ^a	87.8% ± 8.4	t = 4.183, p = .004
	RT	2168	1742 ± 557	t = .709, p = .255
CELEB test	FRI	63.5 ^a	90.8 ± 8.7	t = 2.909, p = .017
	NAI	53.1 ^a	87.3 ± 10.4	t = 3.053, p = .014

^a Indicates impaired scores compared to matched normal controls (p < .05).

2.4. Intracerebral electrical stimulations

Intracerebral electrical stimulations targeting the right ventral occipito-temporal cortex (contacts of electrodes F and O) were carried out while the patient performed famous face and object recognition tasks and a face versus object categorization task (Table 3). These stimulations were applied between two contiguous contacts along one common electrode and performed at 50 Hz during 5 sec or 10 sec at intensities ranging from .8 to 1.2 mA (usual stimulation settings in SEEG). CD was not aware of the stimulation onset and termination, the stimulation site and the nature of the impairments that could be potentially elicited.

Table 3 – Number of electrical stimulations performed at each stimulation site and type of task asked. The corresponding number of stimulations that evoked a transient impairment is indicated in brackets (aFG: anterior fusiform gyrus; CoS: collateral sulcus; CS: calcarine sulcus; IOG: inferior occipital gyrus; ITG: inferior temporal gyrus; ITS: inferior temporal sulcus; OTS: occipito-temporal sulcus; WM: white matter).

Stimulation site	Cognitive tasks		
	Famous face recognition	Object recognition	Face/object categorization
F1–F2 (CoS-aFG)	1 (0)		
F3–F4 (aFG)	5 (5)	2 (0)	3 (0)
F4–F5 (aFG-OTS)	2 (2)	1 (0)	
F5–F6 (OTS)	1 (1)		
F7–F8 (ITS)	1 (0)		
F8–F9 (ITG)	1 (0)		
O1–O2 (CS)	1 (0)		
O2–O3 (CS)	1 (0)		
O3–O4 (CS)	1 (0)		
O5–O6 (CS)	1 (0)		
O6–O7 (CS)	1 (0)		
O7–O8 (WM)	1 (0)		
O9–O10 (IOG)	1 (0)		

2.4.1. Famous face and object recognition task

Stimulations were carried out during recognition of sets of photographs of the same category presented one by one (famous faces with all external features or common objects). The patient had to name each photograph in turn. She had to recognize several photographs, before, during and after the stimulation (Fig. 1A, Table 4). For each set, the stimulation was triggered randomly during the presentation of one of the photographs. The stimulation was triggered manually, around .5–1 sec before the visual presentation and the current was delivered throughout the entire duration of the visual presentation. Because of a limited time of testing due to the clinical context, we first screened all the contacts located in the right hemisphere using one stimulation per site (electrodes F and O). Next, we studied more extensively the relevant contacts evoking face recognition impairment by performing additional electrical stimulations on these sites. Thirteen famous faces that CD easily recognized and named prior to the stimulation procedure were selected. The number of stimulations was well above the number of face photographs used, so that the same faces were repeated across stimulations. In total the patient was presented with 51 photographs of faces, 22 during electrical stimulation, 19 before and 10 after. CD was also presented with 16 different objects (no repetition), 6 during the time of the stimulation, 4 before and 6 after.

Immediately after 3 stimulations of one site in the anterior FG (contacts F3–F4), CD was asked to recall the faces that were presented during the stimulation procedure (recall task, Fig. 2B). She was presented again with the faces presented during the stimulation procedure along with distractors (for 2 stimulations) and was asked to indicate verbally which of these faces she saw a moment ago.

2.4.2. Face/object categorization task

During stimulations of one site in the right anterior FG (F3–F4, Table 3), CD was presented alternatively with photographs of faces and objects (the same as in the recognition task) and was

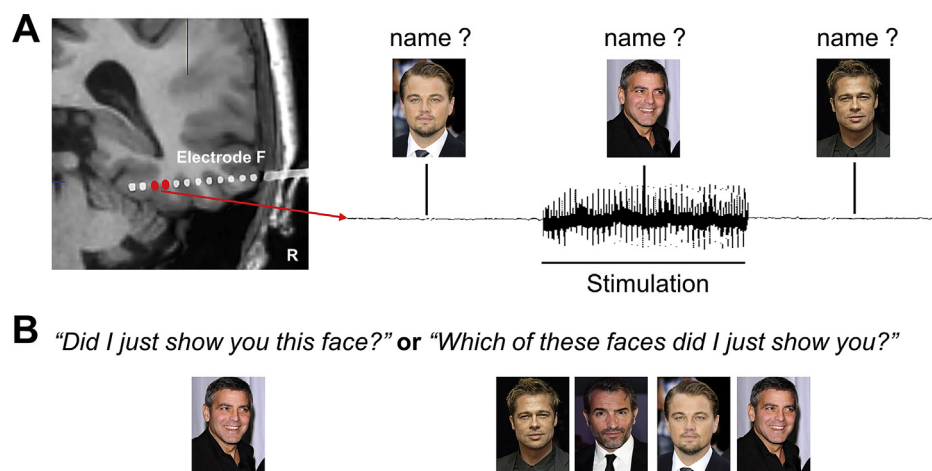


Fig. 1 – Schematic representation of the stimulation procedure for the famous face recognition task and the recall task. **A.** In the famous face recognition task, the patient CD had to recognize several photographs of famous faces before, during and after the electrical stimulation of 2 contiguous electrode contacts (here located in the anterior FG). She was presented mainly with famous faces of French politicians, actors, singers, etc. but famous faces of internationally renowned celebrities are showed here for illustration. **B.** When tested, after the stimulation procedure, CD was presented with the faces again as well as faces not presented during the stimulation (face distractors) and she was asked to indicate the faces that were presented before (recall task).

Table 4 – Details of electrical stimulation during famous face recognition: stimulation site, stimulation parameters (intensity, duration), performance (before, during and after stimulation) and transcripts of the patient responses during stimulation. The anatomical locations of the stimulation sites are indicated in [Table 3](#).

Stimulation site	Stimulation parameters	Performance	Patient responses during stimulation
F1–F2	1 mA, 5sec	Before: 1/1 During: 1/1	Named the face
F3–F4	1 mA, 5sec	During: 0/1	Remained silent
F3–F4	1 mA, 5sec	During: 0/1	"Damn"
F3–F4	1 mA, 10sec	Before: 3/3 During: 0/1	"Damn" (see Video S3)
F3–F4	1 mA, 10sec	Before: 3/3 During: 0/1 After: 3/5	"Why am I blocked?" (see Video S2)
F3–F4	1 mA, 10sec	During: 0/1	"It's a man, he is smiling"
F4–F5	1 mA, 5sec	During: 0/1	"I'm blanking"
F4–F5	1 mA, 5sec	Before: 3/3 During: 0/1	"Damn" (see Video S1)
F5–F6	1 mA, 5sec	Before: 1/1 During: 0/1 After: 1/1	"Er"
F7–F8	1.2 mA, 5sec	During: 1/1	Named the face
F8–F9	1.2 mA, 5sec	During: 1/1	Named the face
O1–O2	1 mA, 5sec	During: 2/2 After: 4/4	Named the 2 faces
O2–O3	.8 mA, 5sec	During: 1/1	Named the face
O3–O4	.8 mA, 5sec	Before: 2/2 During: 2/2	Named the 2 faces
O4–O5	.8 mA, 5sec	Before: 1/1 During: 1/1	Named the face
O5–O6	.8 mA, 5sec	Before: 2/2 During: 1/1	Named the face
O6–O7	.8 mA, 5sec	Before: 1/1 During: 1/1	Named the face
O7–O8	.8 mA, 5sec	Before: 2/2 During: 2/2	Named the 2 faces
O9–O10	1.2 mA, 5sec	During: 1/1	Named the face

asked to tell whether the photograph represented a face or an object. In total, she was presented with 23 stimuli (11 faces, 12 objects) with 17 of these stimuli presented during the time of stimulation (9 faces, 8 objects) and 6 before or after stimulation (3 faces, 3 objects).

2.5. Face-selectivity: intracerebral ERP and gamma activity

2.5.1. Procedure

The material consisted of 60 grayscale pictures of faces and of 60 grayscale pictures of objects. All faces showed a frontal view with a neutral background and neutral or mildly positive expressions. The patient seated in a hospital bed facing a computer screen placed 70 cm from her face. Stimuli were presented on the center of the screen using Bq-Evoque v1.0.3 software (Micromed, Italy). Stimulus duration was 396 msec. Interstimulus interval was filled by a black screen and varied randomly between 2000 and 3000 msec. The task consisted of determining whether the presented stimulus was a face or an object (by pressing keyboard buttons). The patient performed 2 blocks of 120 trials (60 faces and 60 objects in each block, randomized). The signal was recorded at a 512 kHz sampling rate on a 128 channels amplifier (2 SD LTM 64 Headbox; Micromed, Italy). The reference electrode was an intracerebral contact located in the white matter (left parietal lobe).

2.5.2. ERP analysis

Off-line processing of intracerebral EEG was computed using Letswave 5 (<http://nocions.webnode.com/letswave/>)

and MATLAB v7.9 (The Mathworks, Inc.). Epochs were created beginning 200 msec before stimulus onset and lasting until 1000 msec post-stimulus. A baseline correction was applied between –200 msec and 0 msec. Averaging was computed separately for faces and objects stimuli. Amplitude differences between faces and objects ERPs were assessed with a two-tailed t-test ($p < .01$, 10 consecutive milliseconds at least).

2.5.3. Gamma-ERSP analysis

Event-related spectral perturbations (ERSP) were computed using Letswave 5 and MATLAB v7.9. Variation in signal amplitude as a function of time and frequency was estimated by a Morlet wavelet transform on each single trial from frequencies of 1–160 Hz, in 160 steps. Analyses concentrated on the high frequency broadband range (gamma: 30–160 Hz; Lachaux et al., 2005; Parvizi et al., 2012; Sato et al., 2014; Vidal et al., 2010). Broadband gamma activity increase has been shown to be correlated with the local neuronal population spiking activity (Manning, Jacobs, Fried, & Kahana, 2009). The number of cycles (i.e., central frequency) of the wavelet was adapted as a function of frequency from 2 cycles at the lowest frequency to 10 cycles at the highest frequency. The wavelet transform was computed on each time-sample and the resulting amplitude envelope was downsampled by a factor of 4 (i.e., to a 128 Hz sampling rate). Amplitude was normalized across time and frequency to obtain the percentage of power change generated by the stimulus onset relative to the mean power in a pre-stimulus time-window (–700 msec to –300 msec relative to stimulus onset).

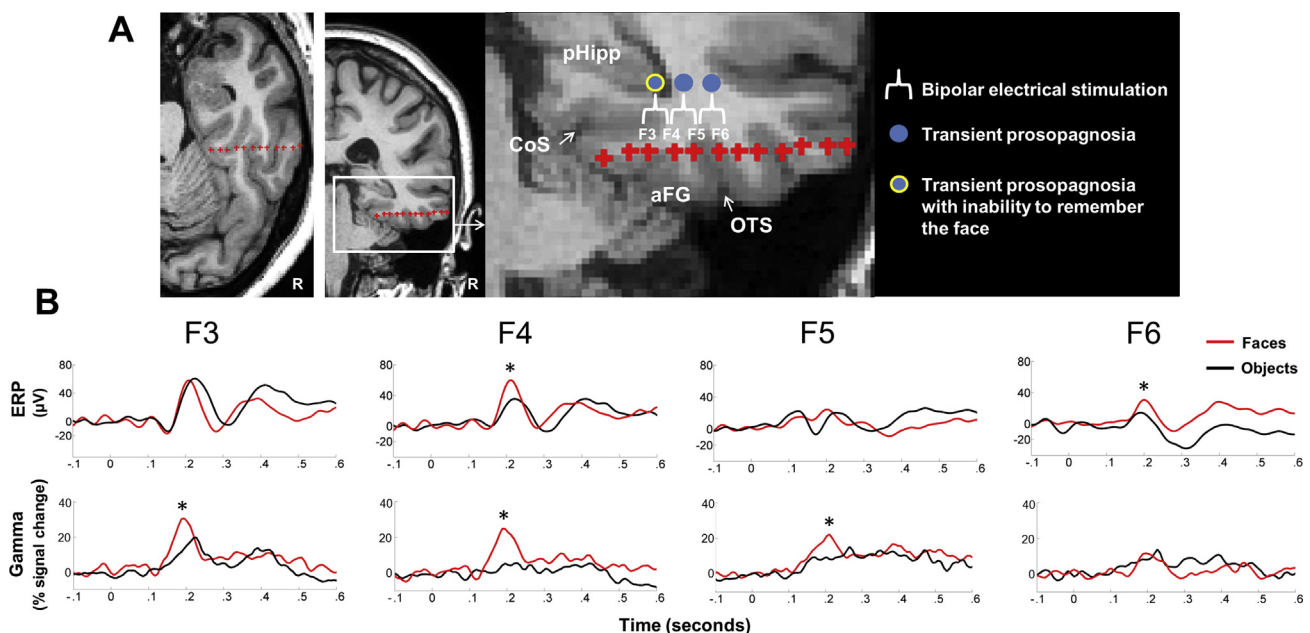


Fig. 2 – Anatomical and functional location of the stimulation sites inducing transient prosopagnosia: these sites were located in a face-selective region of the anterior FG. A. Anatomical location of electrode F (in red) and relevant contacts inducing transient prosopagnosia (F3, F4, F5, and F6). These contacts are located in the anterior FG (the posterior hippocampus, pHipp, is visible). B. Low- (ERP) and high-frequency (gamma: 30–160 Hz) electrophysiological responses to faces and objects recorded on these contacts. These contacts were face-selective in ERP and/or in gamma-ERSP. Abbreviations: aFG: anterior fusiform gyrus; OTS: occipito-temporal sulcus; CoS: collateral sulcus; pHipp: posterior hippocampus. *face-selective responses ($p < .01$).

The amplitude difference between the gamma-band signal (30–160 Hz) generated by face and object stimuli was statistically assessed by running a permutation test at each time-sample of the response between –300 and 700 msec relative to stimulus onset. In short, the single-trial amplitudes obtained in the two conditions at a given time-point were randomly assigned in two bins, the number of trials in each bin being equal to the number of trials in each original condition. Next, the difference between the means of the two random bins was computed and stored. Because permutation shuffles the assignment of the conditions, the difference between the means of the two new bins reflects the difference between conditions under the null hypothesis. This process was performed 5000 times to generate a distribution of differences at a $p < .01$ (two-tailed) and values that reached this threshold for at least 10 consecutive milliseconds were considered as significant.

2.6. Face-selectivity: fMRI

The comprehensive methods (stimuli, stimulation procedures) used for this fMRI localizer study were the same as those used in several previous studies (summarized in [Rossion et al., 2012](#)).

2.6.1. Stimuli

Four categories of stimuli were used: photographs of faces (F), cars (C), and their phase-scrambled versions: scrambled faces (SF) and scrambled cars (SC). The face condition consisted of 43 pictures of faces (22 females) cropped so that no external features (hair, etc.) were revealed. All faces were shown in frontal view (for all stimulus information, see [Rossion & Caharel, 2011](#)). They were inserted in a gray rectangle. Similarly, the car condition consisted of 43 pictures of different cars in a full-front view also embedded in a gray rectangle. The scrambled stimuli were made using a Fourier phase randomization procedure (FFT with phase replaced by phase of a uniform noise) that yields images preserving the low-level properties of the original image (i.e., luminance, contrast, spectral energy, etc.), while completely degrading any category-related information. Pictures of faces/cars and the phase scrambled face/car pictures subtended equal shape, size and contrast against background.

2.6.2. Paradigm

The patient performed 3 runs of 11 min duration each. In each run, there were 6 blocks of 18 sec duration for each of the 4 types of stimuli. Blocks were separated by a baseline condition (cross fixation) of 9 sec. In each block, 24 stimuli of the same condition were presented (750 msec per stimuli, no ISI) on a black background screen, with 2 or 3 consecutive repetitions of the exact same stimulus in each block (target trials in the one-back task). This gave a total amount of 144 stimuli per category per run. The stimuli and the fixation cross were presented centrally, but stimulus location varied randomly in x (6%) and in y (8%) direction at each presentation. This change in stimulus location was made so that specific elements of the non-scrambled face and car stimuli (e.g., the eyes or headlights) do not appear at the same location at each trial, as it would be the case for scrambled stimuli even without jittering

position. The patient performed a one-back identity task (2 or 3 targets per block).

2.6.3. Imaging acquisition parameters

Functional MR images of brain activity were collected using a 3T head scanner (Signa HDXT, GE Medical Systems, Milwaukee, WI) at the University Hospital of Nancy with repeated single-shot echo-planar imaging: echo time (TE) = 33 msec, flip angle (FA) = 77°, matrix size = 64×64 , field of view (FOV) = 192 mm, slice thickness = 3 mm, repetition time (TR) = 2250 msec, 36 slices. A high-resolution anatomical volume of the whole brain was acquired using a T1-weighted sequence (resolution: $1 \times 1 \times 1$ mm).

2.6.4. Data analysis

The fMRI signal in the different conditions was compared using Brain Voyager QX (Version 2.8.0, Brain Innovation, Maastricht, The Netherlands). Preprocessing consisted of a linear trend removal for excluding scanner-related signal, a temporal high-pass filtering applied to remove temporal frequencies lower than three cycles per run, and a correction for small interscan head movements by a rigid body algorithm rotating and translating each functional volume in 3D space. Functional data were smoothed in the spatial domain (FWHM 4 mm, all three directions), and spatially aligned with the high-resolution anatomical volume which was previously aligned to the AC-PC plane (automatic co-registration in Brain Voyager QX, adjusted manually). Subsequently, the functional data were analyzed using one multiple regression model [General Linear Model (GLM)] consisting of predictors, which corresponded to the particular experimental conditions of each experiment. The predictor time courses used were computed on the basis of a linear model of the relation between neural activity and hemodynamic response, assuming a rectangular neural response during phases of visual stimulation.

The contrast of interest was the conjunction contrast [(F-C) and (F-SF)]. This contrast was aimed at isolating the regions responding more to faces than non-faces objects, and for which this difference could not be accounted for by low-level visual cues ([Rossion et al., 2012](#)). The statistical threshold was set at $p < .01$ (uncorrected), corresponding to t -values above 2.58. A relatively liberal statistical threshold was used because the goal of the fMRI examination was not to test the whole brain but to assess whether the face-selective regions overlapped with the stimulated electrodes.

2.6.5. Intracerebral contact localization

The high-resolution T1 (aligned to the AC-PC plane) was fused with the post-operative CT-scan. The electrode contact coordinates were automatically extracted (MRI coordinates in the individual anatomy centered on the AC-PC plane). These electrode contact coordinates were then rendered in Brain Voyager software. The anatomical locations of relevant fMRI activations and intracerebral contacts were therefore assessed in the individual anatomy. Anatomical and functional volumes were also spatially normalized ([Talairach & Tournoux, 1988](#)) but only to determine Talairach coordinates of fMRI activations and intracerebral contacts.

3. Results

3.1. Electrical stimulation of the anterior FG elicits transient prosopagnosia

Eight out of eight stimulations involving the right anterior FG and adjacent OTS induced a transient inability to recognize the face, i.e., transient prosopagnosia (stimulation of contacts F3–F4, F4–F5, F5–F6, Talairach coordinates: x: 29 to 45, y: –30, z: –18; see Fig. 2A for stimulation site location; see also Table 4). During the stimulation, the patient was unable to name or identify the famous faces presented (i.e., name or provide any semantic information about the person from his/her face). The patient stated: “I didn’t recognize him at first”, “I asked to myself, who is this person?”, “I’m not able to tell who this person is” (see Videos S1, S2 and S3). Importantly, these stimulations never produced visual distortions of the face. When asked explicitly if the face was distorted, the patient responded: “distorted? No, not at all”, “the face was not distorted”. In most trials, the prosopagnosia stopped upon the termination of the stimulation (but see Video S2 for a persistent effect with 2 non-recognized faces just after the termination of the stimulation). In total, the patient did not recognize the 8 faces presented during stimulation of the right anterior FG (1 face per stimulation), and 2 faces presented immediately after 1 stimulation of contacts F3–F4 (performance during anterior FG stimulation: 0/8, 0%, see Table 4). In contrast, she immediately recognized and named the 41 remaining faces, either presented during stimulation of contacts outside the anterior FG (14 faces) or without stimulation (27 faces) (performance beside anterior FG stimulation: 41/43, 95.3%; see Table 4; performance during vs beside anterior FG stimulation: $p = .008$, Fisher’s exact test). Stimulation of the right anterior FG did not evoke object recognition impairment (the 6 objects presented during the time of stimulation were correctly recognized, Table 3). Moreover, stimulations of contacts F3–F4 (right anterior FG) did not disrupt her face detection ability, since she was 100% correct at the face/object categorization task (23 stimuli in total, 17 during stimulation).

Supplementary video related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2015.05.026>.

When tested at the end of the stimulation procedure, CD was unable to remember specifically the non-recognized faces presented during the stimulation (3 stimulations of contacts F3–F4 in the right anterior FG, see Video S2 and S3). Across the 3 stimulations performed to test this point specifically, CD did not remember the 3 faces presented during stimulation (1 face per stimulation), but she correctly remembered 3 faces presented outside the stimulation and she correctly detected the 4 distractor faces. Therefore, in total, her accuracy rate at this task was 0% during stimulation (0/3) and 100% outside stimulation (7/7).

Stimulation of the right anterior FG never produced after-discharges, epileptic spikes or epileptic seizures. Note also that the right anterior FG stimulation results were independent from the patient epilepsy: (i) contacts F3, F4, F5 and F6 never recorded epileptic spikes; (ii) the epileptic focus was found in the contralateral (left) hemisphere. Stimulation of

contacts outside the right anterior FG did not produce any recognition impairment (contacts F1, F2, F7, F8, F9 of electrode F, contacts of electrode O; Tables 3 and 4).

3.2. Stimulation sites in the right anterior FG are located in a face-selective region

We tested the face-selectivity of each intracerebral contact by comparing electrophysiological responses to unknown faces and non-faces objects. Stimulated electrode contacts producing transient prosopagnosia (F3, F4, F5, F6) recorded larger responses to faces than non-face objects in ERP and/or in gamma-ERSP (ERP and gamma-ERSP: F4; ERP only: F6; gamma-ERSP only: F3 and F5, see Fig. 2B, see Engell & McCarthy, 2011 for a similar co-localization of these 3 types of responses in the human ventral temporal cortex). This shows that these contacts were located in a face-selective region of the anterior FG. On contacts F4 and F6, we recorded a positive face-selective ERP peaking at 200 msec after stimulus onset (Fig. 2B). On contacts F3, F4 and F5, we recorded significantly higher gamma band activity to faces compared to objects, starting from 100 msec and peaking at 200 msec after stimulus onset (Fig. 2B, see Supplementary Fig. S1 for time-frequency analyses). Contact F4, whose stimulation systematically evoked transient prosopagnosia (7 out of 7 stimulations) was the only face-selective contact both in ERPs and gamma-ERSP. Contacts of electrode F that were not associated with a face recognition impairment did not record face-selective responses (i.e., medial contacts F1 and F2 recorded larger responses for objects than for faces in both ERP and gamma-ERSP; lateral contacts F7, F8 and F9 did not record any visual responses). Contacts located in the right inferior occipital gyrus (O9, O10, O11) recorded face-selective ERPs but their stimulation did not produce face recognition impairment. However, this region was tested only once while presenting faces (1 stimulation on contacts O9–O10). In the left hemisphere, face-selective ERPs were observed in the FG (5 contacts: F’2, F’3, L’3, L’5, L’6) and in the inferior occipital gyrus (1 contact: O’8). These left face-selective contacts were not tested with faces during stimulation.

3.3. Stimulation sites are located anteriorly to the core face-processing network defined in fMRI

In fMRI, the conjunction contrast [(F-C) and (F-SF)] revealed typical face-selective activations of the core processing network (Figs. 3 and 4, Table 5). In the right hemisphere, we found the OFA in the inferior occipital gyrus, the pSTS the posterior section of the superior temporal sulcus and the FFA in the fusiform gyrus. Specifically, the right FFA was located in the posterior FG (posteriorly to the end of the hippocampus) in its lateral section (lateral FG, laterally to the mid-fusiform sulcus; Weiner & Grill-Spector, 2010; Weiner et al., 2014). We also found a face-selective activation in the left hemisphere (left FFA in the posterior FG). The left OFA was not found in fMRI but a face-selective ERP was found in the left inferior occipital gyrus. Taken together, all these left sided face-selective responses (left FFA in fMRI and intracranial face-selective ERPs in the left FG and left inferior occipital gyrus)

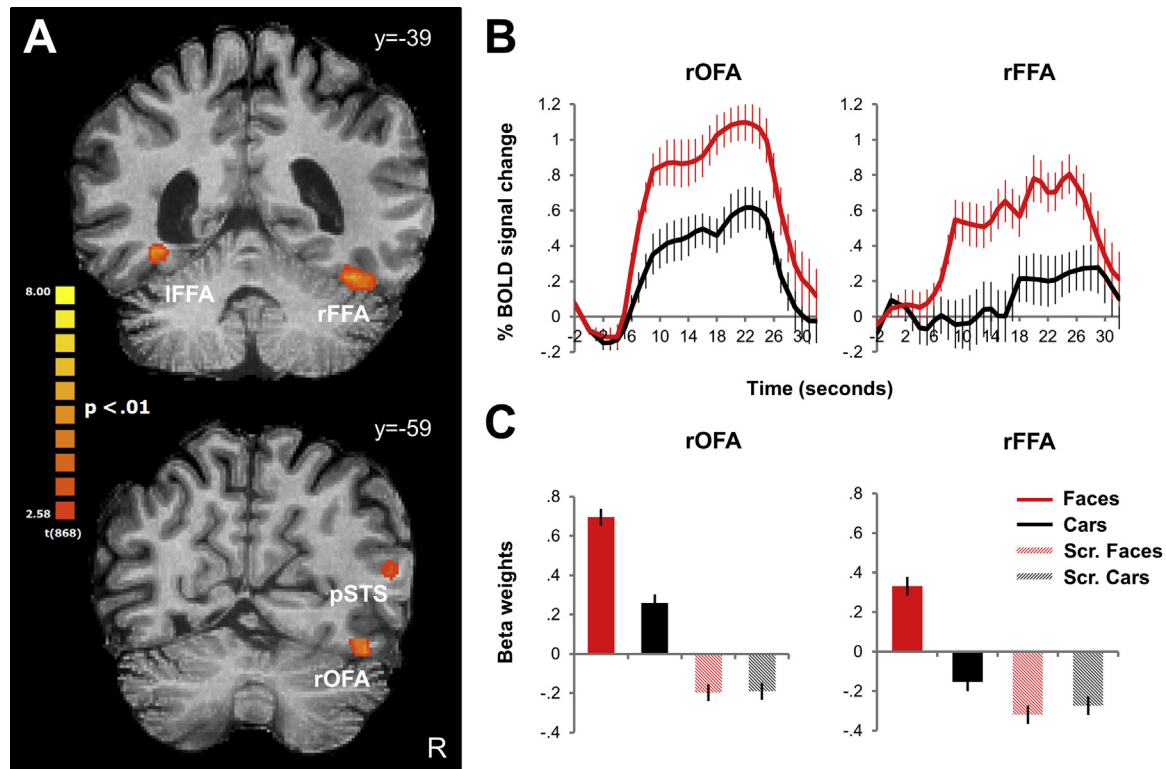


Fig. 3 – Patient CD shows a typical core face-processing network as revealed with fMRI. **A.** Face-selective areas of the core face-processing network on coronal slices [conjunction contrast (F-C) and (F-SF), $p < .01$ uncorrected]. **B.** BOLD time courses (right OFA and FFA). **C.** Beta weights (right OFA and FFA). Abbreviations: FFA: fusiform face area; OFA: occipital face area; pSTS: posterior superior temporal sulcus face-selective area. Vertical bars indicate standard errors.

suggest normal face processing functions in the left hemisphere, despite the patient's left temporal epilepsy.

Importantly, the electrode contacts whose stimulation led to transient prosopagnosia (F3, F4, F5 and F6) were located anteriorly to the right FFA (Fig. 4). More precisely, these contacts were located 8 mm forward of the anterior edge of the

right FFA and 12 mm forward of the center of mass of the right FFA (y axis, native space). Although these contacts were located in a face-selective region, no face-selective activations overlapped the location of these contacts contrast [contrast (F-C) and (F-SF), $p < .01$ uncorrected, see Fig. 4]. No face-selective activations were found in 2-mm-diameter ROIs centered on

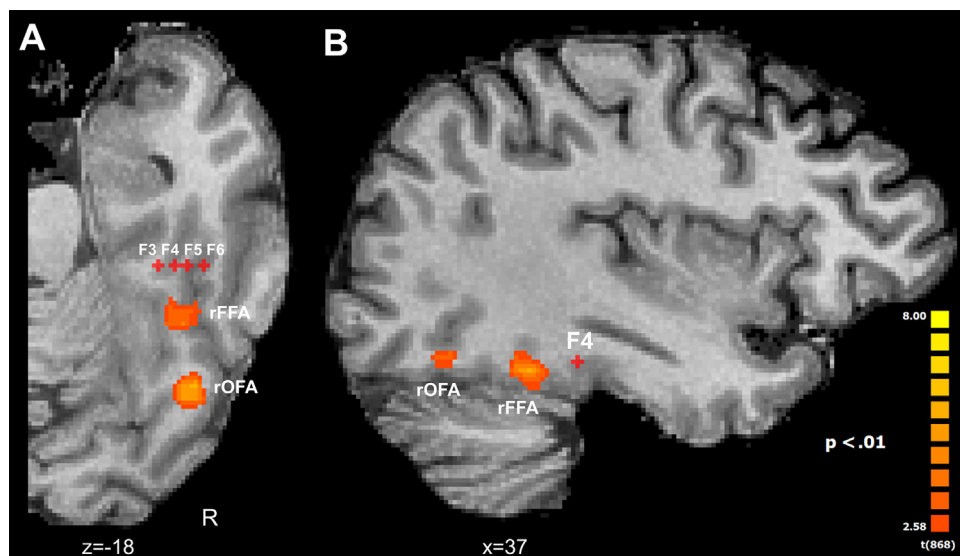


Fig. 4 – The critical stimulation sites eliciting transient prosopagnosia are located anteriorly to the core face processing network. **A.** Axial slice passing through electrode F contacts. **B.** Sagittal slice passing through contact F4.

Table 5 – Talairach coordinates (center of mass), mean *t* and *p* values of face-selective activations of the core processing network identified in fMRI (conjunction contrast F-C and F-SF, *p* < .01 uncorrected).

	Talairach coordinates			Cluster size (number of voxels)	Mean <i>t</i> value	Mean <i>p</i> value
	x	y	z			
Right OFA	37	−60	−23	322	3.67	.0019
Right pSTS	52	−47	8	2001	3.26	.0027
Right FFA	37	−39	−26	589	3.42	.0022
Left FFA	−36	−37	−15	408	3.46	.0022

the location of each of the intracerebral contacts F3, F4, F5 and F6 (*p* > .05 for all ROIs using a contrast F-C). Moreover, no significant activation overlapped these contacts, even when using an unspecific contrast [(F + C)−(SF + SC), *p* < .01 uncorrected].

It is well known that a strong MRI signal drop-out occurs in the antero-inferior temporal cortex (Axelrod & Yovel, 2013; Ojemann et al., 1997). This signal drop-out is caused by susceptibility artifacts related to the local anatomy (mainly the ear canals). This may explain why we did not find any fMRI face-selective activation in the right anterior FG. When displaying fMRI face-selective activations and relevant contacts on raw functional slices (e.g., Rajimehr et al., 2009; Tsao et al., 2008), we observed indeed that the stimulation sites (contacts F3, F4, F5 and F6) lie within a severe signal drop-out involving the antero-inferior temporal cortex (Fig. 5A). For instance, the MRI intensity was around 3000 (scanner units) in the right FFA while it was around 300 in the vicinity of contact F4. This signal drop-out specifically involved the anterior FG and inferior temporal gyrus and spared more medial structures as the parahippocampal gyrus and adjacent collateral sulcus (Fig. 5B, see also Rajimehr et al., 2009).

4. Discussion

We report a case of transient inability to recognize faces following electrical stimulation of a face-selective region in the right anterior FG. This observation provides original evidence that a face-selective region of the right ventral temporal cortex anterior to the FFA is critical for face recognition.

4.1. Electrically stimulating the anterior FG induces transient prosopagnosia

As mentioned in the introduction, in Humans, previous evidence for a causal role of brain regions in face recognition come from lesion studies, TMS and intracerebral electrical stimulation. In right-handed individuals, this evidence systematically concerns the right hemisphere (see Bukowski, Dricot, Hanseeuw, & Rossion, 2013 and Rossion, 2014 for discussion of this issue of lateralization). Although studies of acquired prosopagnosic patients provide invaluable sources of information regarding the neuro-functional aspects of face recognition (Rossion, 2014), these patients usually have large and variable lesions, preventing to draw firm conclusions about the necessity of a specific region such as the anterior FG

for face recognition (Barton, 2008; Barton, Press, Keenan, & O'Connor, 2002; Bouvier & Engel, 2006; Busigny et al., 2010; Sergent & Signoret, 1992; Sorger, Goebel, Schiltz, & Rossion, 2007). Moreover, these lesion studies cannot determine if the site of the lesion was face-selective prior to brain damage. TMS cannot be applied to ventral occipito-temporal areas (e.g., in the FG), so that TMS-evoked impairments in face processing have been found only following stimulation of the lateral occipital cortex (right OFA, e.g., Pitcher et al., 2007; Solomon-Harris et al., 2013) or of the lateral temporal cortex (pSTS, e.g., Dzhelyova, Ellison, & Atkinson, 2011). Moreover, these significant TMS effects concern decreases of a few percent in accuracy rates and/or increase in RTs in face discrimination tasks, but no interruption of the ability to recognize faces. Finally, in previous studies, electrical stimulation of the cortical surface of the posterior and middle FG caused visual distortion of real faces (Parvizi et al., 2012; Rangarajan et al., 2014). However, these latter studies do not report face recognition impairments. Thus, to our knowledge, prior to the present study, the only instance of an impairment of face recognition following electrical stimulation is the case of KV reported by Jonas et al. (2012). When stimulating the right OFA, KV was transiently unable to recognize famous faces along with face distortions for some stimulations.

Here, stimulating the right anterior FG induced transient prosopagnosia (i.e., inability to recognize faces) without any face distortions (i.e., the patient denied any such distortions when she was asked specifically, Video S1). Electrical stimulation of the anterior FG affected face recognition without affecting face/object categorization ability (i.e., face detection), as also sometimes observed following electrical stimulation of the FG (Chong et al., 2013). Moreover, here, the patient was subsequently unable to remember the presented faces that she did not recognize, suggesting that these faces were not encoded. This latest observation show that the impairment reported here was related to visual encoding/recognition rather than an impairment in face–name association as previously reported (e.g., Allison et al., 1994). Taken together, these observations indicate that we transiently evoked a prosopagnosia as typically described in chronically brain damaged patients: inability to recognize and encode faces, absence of conscious distortion of the face percept, and, in most cases, intact face detection ability (Barton, 2008; Busigny et al., 2010, 2014a; Rossion, 2014; Rossion et al., 2003a; Sergent & Signoret, 1992).

Without electrical stimulation, CD was able to discriminate/match pictures of unfamiliar faces and showed a typical face inversion effect. This shows that her face perception ability was in the normal range. Admittedly, a potential limitation of the present report is that CD's ability to recognize famous faces as evaluated by neuropsychological tests was below normal controls (CELEB test; Busigny et al., 2014b). This is not surprising since patients with temporal lobe epilepsy usually score below normal controls at famous face recognition and naming tests (Glosser et al., 2003). Unfortunately, face perception/recognition ability (i.e., discrimination of unfamiliar faces, familiar face recognition) was not tested in intracranial electrical stimulation studies that reported face perceptual distortions (Parvizi et al., 2012; Rangarajan et al., 2014; Vignal, Chauvel, & Halgren, 2000) or face–name association impairments (Allison et al., 1994). Therefore, we argue

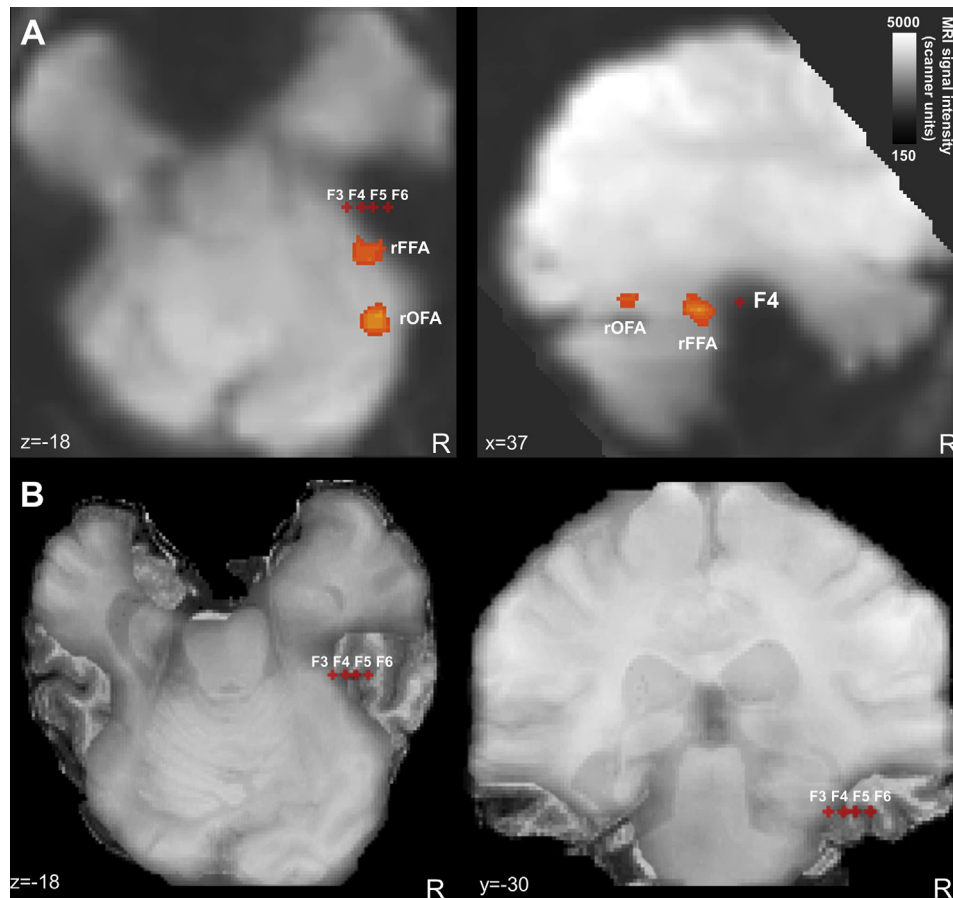


Fig. 5 – The critical stimulation sites are located in a MRI signal drop-out. **A.** Face-selective areas (rOFA and rFFA) and intracerebral contacts F3, F4, F5 and F6 are shown on raw functional slices (axial and sagittal slices). The MRI signal intensity shows a strong signal drop-out in the antero-inferior temporal cortex (in black), where these contacts are located. The right OFA and FFA are spared by this drop-out. **B.** Superimposition of raw functional and anatomical images (axial and coronal slices), showing that the signal drop-out specifically involved the anterior FG and the inferior temporal gyrus.

that the stringent neuropsychological evaluation performed here (as well as in [Jonas et al., 2012](#)) is a strength of the present study, and that such evaluations should be routinely performed in intracerebral stimulation studies. In this context, there are at least two arguments suggesting that CD's difficulties with face recognition outside of the stimulation cannot account for the transient prosopagnosia observed during intracerebral stimulation. First, the neuropsychological test assessing famous face recognition performance (CELEB) was quite difficult, using faces without external features and limited presentation times. In contrast, the faces shown during the stimulation had external features, and were presented until response. Second, beside anterior FG stimulation, CD's performance at recognizing famous faces with such pictures was almost perfect (41 out of 43 famous faces, 95.3%), while she was completely unable to recognize any of the famous faces during anterior FG stimulation (0/8, 0%).

4.2. Specificity and nature of the functional impairment

Even though we did not test famous non-face objects (such as famous places, [Jonas et al., 2012](#)), several considerations

suggest that CD's recognition impairment was specific to faces. Firstly, the anatomical location of the stimulation sites was relatively distant from medial temporal structures (hippocampus, rhinal cortex), involved in recognition memory and long-term memory representations. Secondly, the patient was not impaired at recognizing common non-face objects when stimulating the anterior FG. Thirdly, the stimulation sites were located in a face-selective cortical region, as shown by the intracerebral face-selective responses in ERP and in the gamma band recorded within this region. Moreover, as responses recorded in the gamma band typically reflect local cortical activity ([Crone, Miglioretti, Gordon, & Lesser, 1998](#); [Manning et al., 2009](#); [Miller et al., 2007](#)), this shows that face-selective responses were generated by a local face-selective region of the right anterior fusiform gyrus.

Given the reported absence of face distortion, it may be tempting to interpret CD's deficit as a form of “associative prosopagnosia”, namely an impairment of face recognition despite an intact percept ([Davies-Thompson, Pancaroglu, & Barton, 2014](#); [De Renzi, 1986](#); [Gainotti & Marra, 2011](#); [McNeil & Warrington, 1991](#); [Sergent & Signoret, 1992](#)), and to contrast it with the kind of “apperceptive prosopagnosia”

evoked by stimulating the OFA (Jonas et al., 2012, 2014) and FFA (Parvizi et al., 2012; Rangarajan et al., 2014). However, the distinction between perception and memory impairments in neuropsychological patients with (prosop)agnosia (or in congenital/developmental forms of prosopagnosia) is not clear-cut (Farah, 1990; Rossion, 2014). That is, so-called pure associative cases of prosopagnosia usually perform below normal range at matching different pictures of unfamiliar faces or use extremely slow and painstaking strategies (e.g., Davidoff & Landis, 1990; Delvenne, Seron, Coyette, & Rossion, 2004; Farah, 1990; Levine & Calvanio, 1989), even when brain damage is restricted to anterior regions (e.g., Busigny et al., 2014a). Hence, given that CD was not tested with simultaneous matching of unfamiliar face pictures, there is no objective evidence that her percept was intact, and thus one should remain cautious in interpreting CD's transient impairment as reflecting a form of associative prosopagnosia.

4.3. The anterior FG: an undefined face-selective region

The critical stimulation site in the anterior FG was located anteriorly to the right FFA individually identified in CD's brain. This right FFA was localized in the posterior and middle FG (Talairach y axis: –39), a localization fully consistent with the typical localization of the right FFA (Talairach y axis around –40/–70; e.g., Fox, Iaria, & Barton, 2009; Kanwisher et al., 1997; Rossion et al., 2012). Moreover, the stimulation site was located anteriorly to the most anterior FFA cluster when the FFA is separated into 2 clusters along the FG, as in some recent studies (e.g., “mFus-faces/FFA-2”, Weiner & Grill-Spector, 2010; Weiner et al., 2014). Indeed, this most anterior FFA cluster is located in the middle FG at the level of the mid-fusiform sulcus (Weiner et al., 2014), whereas our stimulation site was located in the anterior FG, where the mid-fusiform sulcus is not visible (Fig. 3A). However, it is important to note that the critical stimulation site was located posteriorly to most anterior fMRI face-selective activations found in the ventral temporal lobe, these activations being generally found in the anterior segment of the collateral sulcus (Talairach y axis around 0/–10; Avidan et al., 2014; Axelrod & Yovel, 2013; Nasr & Tootell, 2012; Pinsky et al., 2009; Pyles, Verstynen, Schneider, & Tarr, 2013; Rajimehr et al., 2009; Rossion et al., 2012; Tsao et al., 2008).

In sum, our critical stimulation site was located anteriorly to the FFA but posteriorly to the most anterior face-selective activations in the ventral temporal lobe. In fMRI, these “intermediate” ventral temporal face-selective activations have been reported specifically in the anterior FG in a handful of studies (Talairach y axis around –30; Axelrod & Yovel, 2013; Nasr & Tootell, 2012; Pyles et al., 2013; Rossion et al., 2012). However, anterior FG face-selective activations were rarely reported and were not consistently found in individual subjects in these studies due to a hemodynamic signal drop-out created by magnetic susceptibility artifacts (Axelrod & Yovel, 2013; Ojemann et al., 1997; Rajimehr et al., 2009; Tsao et al., 2008). Consistently with these observations, we were unable to find fMRI face-selective activations overlapping the relevant stimulation sites due to a severe signal drop-out affecting specifically the anterior FG, even though we recorded local ERP and gamma face-selective responses showing the face-

selectivity of this region. This hemodynamic signal drop-out in fMRI may also explain why little is known about the role of anterior FG face-selective region in face processing (beyond PET studies, see below). In this context, our study illustrates the value of both intracerebral recordings, revealing highly significant local ERPs and gamma band face-selective responses here in the anterior FG, and electrical stimulation for better understanding face-selective regions anterior to the FFA and thus the function of the whole cortical face network.

Although intracerebral electrical stimulations are focal (thanks to low intensity stimulations of small contacts directly embedded into the gray matter), the stimulation signal may propagate to other connected face-selective areas throughout white matter tracts (Gomez et al., 2015; Gschwind, Pourtois, Schwartz, Van De Ville, & Vuilleumier, 2012; Pyles, et al., 2013).¹ In monkeys, microstimulation of face-selective patches has been shown to produce activation in other face patches (Moeller, Freiwald, & Tsao, 2008). However, the specific connectivity of the face-selective anterior FG region remains unknown so that the propagation of the stimulation signal is difficult to estimate (Gschwind et al., 2012; Pyles, et al., 2013). One potential reason for this lack of knowledge is that fMRI-tractography studies have so far failed to localize this face-selective region in a sufficient number of participants. For instance, one study identified face-selective activations in the anterior FG in 2 subjects only, so that the specific connectivity of this region was not examined further (Pyles, et al., 2013).

4.4. What is the role of the right anterior FG in face processing?

Using famous faces, we showed that the right anterior FG is critical for familiar face recognition. This suggests that the anterior FG plays a role in person identification and memory. This hypothesis is consistent with fMRI and brain lesions studies showing that anterior temporal lobe may play a role in face individualization and semantic knowledge about people (e.g., Busigny et al., 2014a; Joubert et al., 2006; Kriegeskorte, Formisano, Sorger, & Goebel, 2007; Nestor, Plaut, & Behrmann, 2011; Sergent et al., 1992; Von Der Heide, Skipper, & Olson, 2013; for reviews see Collins & Olson, 2014; Gainotti, 2007; Gobbini & Haxby, 2007; Olson, Plotzker, & Ezzyat, 2007). However, these studies rarely investigated the role of the anterior FG specifically. As discussed above, fMRI studies rarely reported activation in this region since fMRI signal is notoriously weak in the anterior FG. Brain lesions studies have concentrated on anterior temporal lobe damaged patients following stroke, trauma, neurodegenerative disorder (such as fronto-temporal dementia) or cortical resection. These lesions were usually large or undefined, extending from

¹ It is very unlikely that our stimulation effects were solely related to the stimulation of white matter tracts connected with more posterior face-selective areas, for several reasons: (i) the stimulated contacts were located in the gray matter; (ii) stimulation of adjacent contacts in the white matter did not evoke any recognition impairment (e.g., contact F7); (iii) the stimulation sites were located in a face-selective cortical area; (iv) only contacts showing face-selective responses were associated with face recognition impairment.

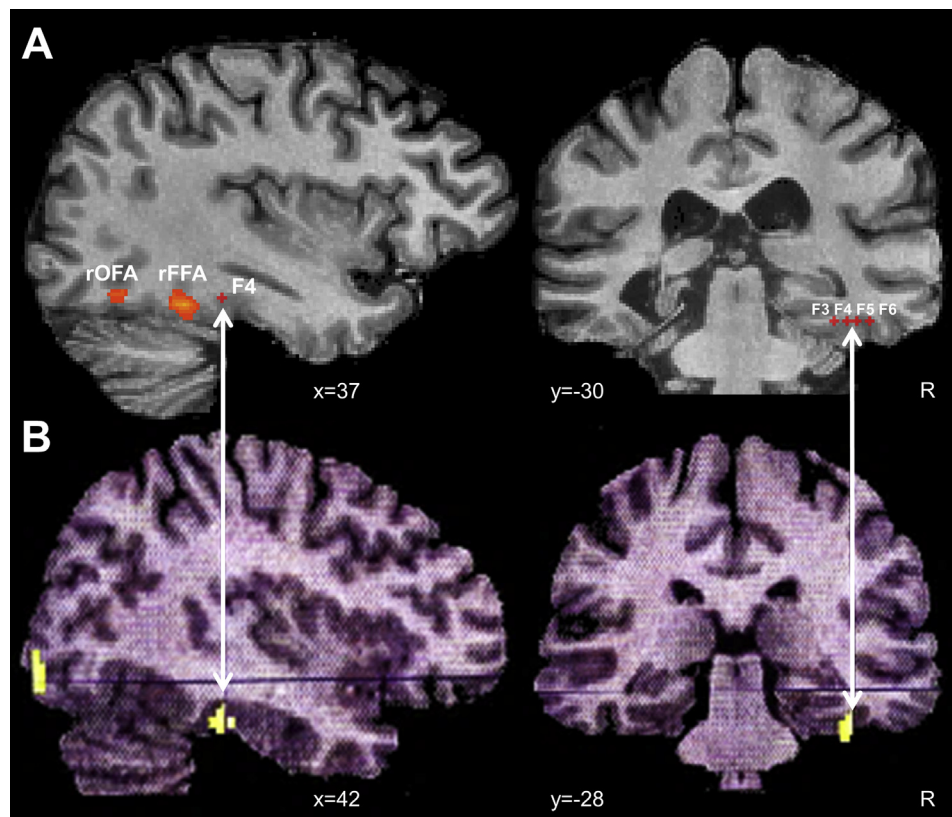


Fig. 6 – The critical stimulation sites overlap the location of PET activations for familiar faces (Rossion et al., 2001). Comparison of the locations of the stimulated region in the present study (A.) and the differential activation for familiar and unfamiliar faces in the PET study of Rossion et al. (2001) (B.), in sagittal and coronal slices. The right anterior FG PET activation displayed below (Talairach coordinates: $x: 42, y: -28, z: -24$) was anterior to the localized right FFA ($x: 38, y: -44, z: -28$; Rossion et al., 2003b).

the middle ventral temporal cortex to the temporal pole, and thus not specific to the anterior FG.

Overall, our findings regarding the critical function of the right anterior FG relate better to two independent, and rather unusual, observations. First, two early studies using PET, in which there is no issue of signal drop-out to consider in these regions, identified the right anterior FG in a contrast between familiar and unfamiliar faces (Rossion, Schiltz, Robaye, Pirenne, & Crommelinck, 2001; Wiser et al., 2000). In the first of these studies, the right anterior FG signaled a clear-cut (i.e., categorical) difference between familiar and unfamiliar faces in an orthogonal task (Rossion et al., 2001). The localization of the focus of activation strikingly corresponds to the site of stimulation evoking prosopagnosia here (Fig. 6), and was clearly distinct from the right FFA as defined independently in the same group of subjects (Rossion, Schiltz, & Crommelinck, 2003b). Second, a study investigating the anatomical structure of the fusiform gyrus in congenital prosopagnosic patients reported specifically a volume reduction of the anterior FG in these patients compared to normal controls (Behrmann, et al., 2007). Moreover, this volumetric reduction of the anterior FG was correlated with participants' behavioral decrement in famous face recognition. Taken together, these studies and the present original report point to the right anterior FG as a

critical node for distinguishing familiar and unfamiliar faces and thus recognizing familiar faces.

5. Conclusion

To our knowledge, this is the first report of transient impairment of familiar face recognition with no evidence of perceptual face distortion, and following electrical stimulation a face-selective region anterior to the middle fusiform gyrus. These findings point to the causal role in face recognition of the right anterior fusiform gyrus and more generally of face-selective regions located beyond the OFA and FFA, i.e., anteriorly to the so-called “core” cortical network for face processing in humans.

Acknowledgments

We thank the patient CD for taking part in the study. JJ and BR are supported by the Belgian National Foundation for Scientific Research (FNRS), and CJ is supported by the Belgian Federal Science Policy Office (BELSPO). This work was partly

supported by an ERC grant (facessvpe 284025) and a FRSM 3.4601.12 grant.

Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2015.05.026>.

REFERENCES

- Allison, T., McCarthy, G., Nobre, A., Puce, A., & Belger, A. (1994). Human extrastriate visual cortex and the perception of faces, words, numbers, and colors. *Cerebral Cortex*, 4, 544–554.
- Allison, T., Puce, A., Spencer, D. D., & McCarthy, G. (1999). Electrophysiological studies of human face perception. I: potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cerebral Cortex*, 9, 415–430.
- Atkinson, A. P., & Adolphs, R. (2011). The neuropsychology of face perception: beyond simple dissociations and functional selectivity. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 366, 1726–1738.
- Avidan, G., Tanzer, M., Hadj-Bouziane, F., Liu, N., Ungerleider, L. G., & Behrmann, M. (2014). Selective dissociation between core and extended regions of the face processing network in congenital prosopagnosia. *Cerebral Cortex*, 24, 1565–1578.
- Axelrod, V., & Yovel, G. (2013). The challenge of localizing the anterior temporal face area: a possible solution. *NeuroImage*, 81, 371–380.
- Barbeau, E. J., Taylor, M. J., Regis, J., Marquis, P., Chauvel, P., & Liégeois-Chauvel, C. (2008). Spatio-temporal dynamics of face recognition. *Cerebral Cortex*, 18, 997–1009.
- Barton, J. J. (2008). Structure and function in acquired prosopagnosia: lessons from a series of 10 patients with brain damage. *Journal of Neuropsychology*, 2, 197–225.
- Barton, J. J., Press, D. Z., Keenan, J. P., & O'Connor, M. (2002). Lesions of the fusiform face area impair perception of facial configuration in prosopagnosia. *Neurology*, 58, 71–78.
- Behrmann, M., Avidan, G., Gao, F., & Black, S. (2007). Structural imaging reveals anatomical alterations in inferotemporal cortex in congenital prosopagnosia. *Cerebral Cortex*, 17, 2354–2363.
- Benton, A. L., Sivan, A. B., Hamsher, K., Varney, N. R., & Spreen, O. (1983). *Benton facial recognition: Stimulus and multiple choice pictures*. Lutz: Psychological Assessment Resources Inc.
- Bodamer, J. (1947). Die Prosop-Agnosie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, vereinigt mit Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 118, 6–53.
- Bouvier, S. E., & Engel, S. A. (2006). Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cerebral Cortex*, 16, 183–191.
- Bukowski, H., Dricot, L., Hanseeuw, B., & Rossion, B. (2013). Cerebral lateralization of face-sensitive areas in left-handers: only the FFA does not get in right. *Cortex*, 49, 2853–2859.
- Busigny, T., Joubert, S., Felician, O., Ceccaldi, M., & Rossion, B. (2010). Holistic perception of the individual face is specific and necessary: evidence from an extensive case study of acquired prosopagnosia. *Neuropsychologia*, 48, 4057–4092.
- Busigny, T., Praïral, C., Nootens, J., Kindt, V., Engels, S., Verplancke, S., et al. (2014b). CELEB: a neuropsychological tool for famous face recognition and proper name production. *Revue de Neuropsychologie*, 6, 69–81.
- Busigny, T., Van Belle, G., Jemel, B., Hosein, A., Joubert, S., & Rossion, B. (2014a). Face-specific impairment in holistic perception following focal lesion of the right anterior temporal lobe. *Neuropsychologia*, 56, 312–333.
- Calder, A. J., & Young, A. W. (2005). Understanding the recognition of facial identity and facial expression. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 641–651.
- Chong, S. C., Jo, S., Park, K. M., Joo, E. Y., Lee, M. J., Hong, S. C., et al. (2013). Interaction between the electrical stimulation of a face-selective area and the perception of face stimuli. *NeuroImage*, 77, 70–76.
- Collins, J. A., & Olson, I. R. (2014). Beyond the FFA: the role of the ventral anterior temporal lobes in face processing. *Neuropsychologia*, 61, 65–79.
- Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (2005). Testing for suspected impairments and dissociations in single-case studies in neuropsychology: evaluation of alternatives using Monte Carlo simulations and revised tests for dissociations. *Neuropsychology*, 19, 318–331.
- Crawford, J. R., & Howell, D. C. (1998). Comparing an individual's test score against norms derived from small samples. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 482–486.
- Crone, N. E., Miglioretti, D. L., Gordon, B., & Lesser, R. P. (1998). Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain*, 121, 2301–2315.
- Davidoff, J., & Landis, T. (1990). Recognition of unfamiliar faces in prosopagnosia. *Neuropsychologia*, 28, 1143–1161.
- Davies-Thompson, J., Pancaroglu, R., & Barton, J. (2014). Acquired prosopagnosia: structural basis and processing impairments. *Frontiers in Bioscience*, 6, 159–174.
- De Renzi, E. (1986). Current issues on prosopagnosia. In H. D. Ellis, M. A. Jeeves, F. Newcombe, & A. Young (Eds.), *Aspects of face processing* (pp. 243–252). Dordrecht, Netherlands: Martinus Nijhoff.
- Delvenne, J. F., Seron, X., Coyette, F., & Rossion, B. (2004). Evidence for perceptual deficits in associative visual (prosop) agnosia: a single-case study. *Neuropsychologia*, 42, 597–612.
- Dzhelyova, M. P., Ellison, A., & Atkinson, A. P. (2011). Event-related repetitive TMS reveals distinct, critical roles for right OFA and bilateral posterior STS in judging the sex and trustworthiness of faces. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23, 2782–2796.
- Engell, A. D., & McCarthy, G. (2011). The relationship of γ oscillations and face-specific ERPs recorded subdurally from occipitotemporal cortex. *Cerebral Cortex*, 21, 1213–1221.
- Farah, M. J. (1990). *Visual agnosia: Disorders of object recognition and what they tell us about normal vision*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Fox, C. J., Iaria, G., & Barton, J. J. (2009). Defining the face processing network: optimization of the functional localizer in fMRI. *Human Brain Mapping*, 30, 1637–1651.
- Gainotti, G. (2007). Different patterns of famous people recognition disorders in patients with right and left anterior temporal lesions: a systematic review. *Neuropsychologia*, 45, 1591–1607.
- Gainotti, G., & Marra, C. (2011). Differential contribution of right and left temporo-occipital and anterior temporal lesions to face recognition disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 55.
- Gauthier, I., Tarr, M. J., Moylan, J., Skudlarski, P., Gore, J. C., & Anderson, A. W. (2000). The fusiform “face area” is part of a network that processes faces at the individual level. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 495–504.
- Glosser, G., Salvucci, A. E., & Chiaravalloti, N. D. (2003). Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 61, 81–86.
- Gobbini, M. I., & Haxby, J. V. (2007). Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*, 45, 32–41.
- Gomez, J., Pestilli, F., Witthoft, N., Golarai, G., Liberman, A., Poltoratski, S., et al. (2015). Functionally defined white matter

- reveals segregated pathways in human ventral temporal cortex associated with category-specific processing. *Neuron*, 85, 216–227.
- Gschwind, M., Pourtois, G., Schwartz, S., Van De Ville, D., & Vuilleumier, P. (2012). White-matter connectivity between face-responsive regions in the human brain. *Cerebral Cortex*, 22, 1564–1576.
- Halgren, E., Baudena, P., Heit, G., Clarke, J. M., Marinkovic, K., & Clarke, M. (1994). Spatio-temporal stages in face and word processing. I. Depth-recorded potentials in the human occipital, temporal and parietal lobes. *Journal of Physiology – Paris*, 88, 1–50.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Science*, 4, 223–233.
- Hécaen, H., & Angelergues, R. (1962). Agnosia for faces (prosopagnosia). *Archives of Neurology*, 7, 92–100.
- Ishai, A. (2008). Let's face it: it's a cortical network. *NeuroImage*, 40, 415–419.
- Jonas, J., Descoins, M., Koessler, L., Colnat-Coulbois, S., Sauvée, M., Guye, M., et al. (2012). Focal electrical intracerebral stimulation of a face-sensitive area causes transient prosopagnosia. *Neuroscience*, 222, 281–288.
- Jonas, J., Rossion, B., Krieg, J., Koessler, L., Colnat-Coulbois, S., Vespignani, H., et al. (2014). Intracerebral electrical stimulation of a face-selective area in the right inferior occipital cortex impairs individual face discrimination. *NeuroImage*, 99, 487–497.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Ranjeva, J. P., Christophe, M., Didic, M., et al. (2006). The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia: cognitive and neuroanatomical profile of three patients. *Journal of Neurology*, 253, 1447–1458.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of Neuroscience*, 17, 4302–4311.
- Kriegeskorte, N., Formisano, E., Sorger, B., & Goebel, R. (2007). Individual faces elicit distinct response patterns in human anterior temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 20600–20605.
- Lachaux, J. P., George, N., Tallon-Baudry, C., Martinerie, J., Hugueville, L., Minotti, L., et al. (2005). The many faces of the gamma band response to complex visual stimuli. *NeuroImage*, 25, 491–501.
- Levine, D. N., & Calvanio, R. (1989). Prosopagnosia: a defect in visual configural processing. *Brain and Cognition*, 10, 149–170.
- Manning, J. R., Jacobs, J., Fried, I., & Kahana, M. J. (2009). Broadband shifts in local field potential power spectra are correlated with single-neuron spiking in humans. *The Journal of Neuroscience*, 29, 13613–13620.
- McNeil, J. E., & Warrington, E. K. (1991). Prosopagnosia: a reclassification. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 43, 267–287.
- Meadows, J. C. (1974). The anatomical basis of prosopagnosia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 37, 489–501.
- Miller, K. J., Leuthardt, E. C., Schalk, G., Rao, R. P., Anderson, N. R., Moran, D. W., et al. (2007). Spectral changes in cortical surface potentials during motor movement. *The Journal of Neuroscience*, 27, 2424–2432.
- Moeller, S., Freiwald, W. A., & Tsao, D. Y. (2008). Patches with links: a unified system for processing faces in the macaque temporal lobe. *Science*, 320, 1355–1359.
- Nasr, S., & Tootell, R. B. (2012). Role of fusiform and anterior temporal cortical areas in facial recognition. *NeuroImage*, 63, 1743–1753.
- Nestor, A., Plaut, D. C., & Behrmann, M. (2011). Unraveling the distributed neural code of facial identity through spatiotemporal pattern analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 9998–10003.
- Ojemann, J., Akbudak, E., Snyder, A., McKinstry, R., Raichle, M., & Conturo, T. (1997). Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts. *NeuroImage*, 6, 156–167.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97–113.
- Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*, 130, 1718–1731.
- Onitsuka, T., Shenton, M. E., Kasai, K., Nestor, P. G., Toner, S. K., Kikinis, R., et al. (2003). Fusiform gyrus volume reduction and facial recognition in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60, 349–355.
- Parvizi, J., Jacques, C., Foster, B. L., Witthoft, N., Rangarajan, V., Weiner, K. S., et al. (2012). Electrical stimulation of human fusiform face-selective regions distorts face perception. *The Journal of Neuroscience*, 32, 14915–14920.
- Pinsk, M. A., Arcaro, M., Weiner, K. S., Kalkus, J. F., Inati, S. J., Gross, C. G., et al. (2009). Neural representations of faces and body parts in macaque and human cortex: a comparative fMRI study. *Journal of Neurophysiology*, 101, 2581–2600.
- Pitcher, D., Walsh, V., Yovel, G., & Duchaine, B. (2007). TMS evidence for the involvement of the right occipital face area in early face processing. *Current Biology*, 17, 1568–1573.
- Puce, A., Allison, T., Gore, J. C., & McCarthy, G. (1995). Face-sensitive regions in human extrastriate cortex studied by functional MRI. *Journal of Neurophysiology*, 74, 1192–1199.
- Pyles, J. A., Verstynen, T. D., Schneider, W., & Tarr, M. J. (2013). Explicating the face perception network with white matter connectivity. *PLoS One*, 8, e61611.
- Rajimehr, R., Young, J. C., & Tootell, R. B. (2009). An anterior temporal face patch in human cortex, predicted by macaque maps. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 1995–2000.
- Rangarajan, V., Hermes, D., Foster, B. L., Weiner, K. S., Jacques, C., Grill-Spector, K., et al. (2014). Electrical stimulation of the left and right human fusiform gyrus causes different effects in conscious face perception. *The Journal of Neuroscience*, 34, 12828–12836.
- Rossion, B. (2008). Constraining the cortical face network by neuroimaging studies of acquired prosopagnosia. *NeuroImage*, 40, 423–426.
- Rossion, B. (2014). Understanding face perception by means of prosopagnosia and neuroimaging. *Frontiers in Bioscience*, 6, 258–307.
- Rossion, B., & Caharel, S. (2011). ERP evidence for the speed of face categorization in the human brain: disentangling the contribution of low-level visual cues from face perception. *Vision Research*, 51, 1297–1311.
- Rossion, B., Caldara, R., Seghier, M., Schuller, A. M., Lazeyras, F., & Mayer, E. (2003a). A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain*, 126, 2381–2395.
- Rossion, B., Hanseeuw, B., & Dricot, L. (2012). Defining face perception areas in the human brain: a large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain and Cognition*, 79, 138–157.
- Rossion, B., Schiltz, C., & Crommelinck, M. (2003b). The functionally defined right occipital and fusiform “face areas” discriminate novel from visually familiar faces. *NeuroImage*, 19, 877–883.
- Rossion, B., Schiltz, C., Robaye, L., Pirenne, D., & Crommelinck, M. (2001). How does the brain discriminate familiar and unfamiliar faces?: a PET study of face categorical perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13, 1019–1034.
- Sato, W., Kochiyama, T., Uono, S., Matsuda, K., Usui, K., Inoue, Y., et al. (2014). Rapid, high-frequency, and theta-coupled gamma

- oscillations in the inferior occipital gyrus during face processing. *Cortex*, 60, 52–68.
- Sergent, J., Ohta, S., & MacDonald, B. (1992). Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain*, 115, 15–36.
- Sergent, J., & Signoret, J. L. (1992). Varieties of functional deficits in prosopagnosia. *Cerebral Cortex*, 2, 375–388.
- Solomon-Harris, L. M., Mullin, C. R., & Steeves, J. K. (2013). TMS to the “occipital face area” affects recognition but not categorization of faces. *Brain and Cognition*, 83, 245–251.
- Sorger, B., Goebel, R., Schiltz, C., & Rossion, B. (2007). Understanding the functional neuroanatomy of acquired prosopagnosia. *NeuroImage*, 35, 836–852.
- Talairach, J., & Bancaud, J. (1973). Stereotaxic approach to epilepsy: methodology of anatomo-functional stereotactic investigations. *Progress in Neurological Surgery*, 5, 297–354.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Coplanar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging*. Stuttgart: Thieme.
- Tsao, D. Y., Moeller, S., & Freiwald, W. A. (2008). Comparing face patch systems in macaques and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 19514–19519.
- Vidal, J. R., Ossandón, T., Jerbi, K., Dalal, S. S., Minotti, L., Ryvlin, P., et al. (2010). Category-specific visual responses: an intracranial study comparing gamma, beta, alpha, and ERP response selectivity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 195.
- Vignal, J. P., Chauvel, P., & Halgren, E. (2000). Localised face processing by the human prefrontal cortex: stimulation-evoked hallucinations of faces. *Cognitive Neuropsychology*, 17, 281–291.
- Von Der Heide, R. J., Skipper, L. M., & Olson, I. R. (2013). Anterior temporal face patches: a meta-analysis and empirical study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 17.
- Weiner, K. S., Golarai, G., Caspers, J., Chuapoco, M. R., Mohlberg, H., Zilles, K., et al. (2014). The mid-fusiform sulcus: a landmark identifying both cytoarchitectonic and functional divisions of human ventral temporal cortex. *NeuroImage*, 84, 453–465.
- Weiner, K. S., & Grill-Spector, K. (2010). Sparsely-distributed organization of face and limb activations in human ventral temporal cortex. *NeuroImage*, 52, 1559–1573.
- Wiser, A. K., Andreasen, N., O’Leary, D. S., Crespo-Facorro, B., Boles-Ponto, L. L., Watkins, G. L., et al. (2000). Novel vs. well-learned memory for faces: a positron emission tomography study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 255–266.

SUPPLEMENTARY DATA (Jonas et al., 2015)

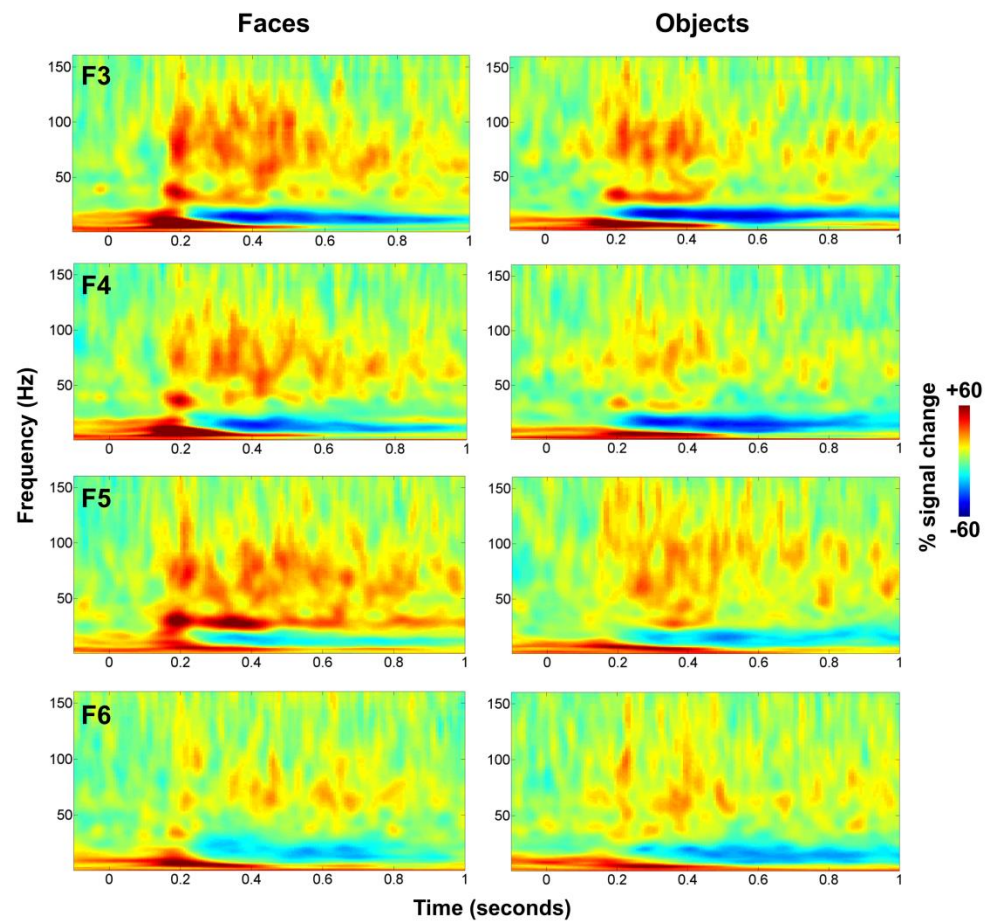


Figure S1. Time-frequency analyses for contacts F3, F4, F5 and F6

Discussion

Nous avons donc rapporté 4 études empiriques. Dans l'ensemble, ces études ont montré plusieurs résultats essentiels : (1) la perception des visages implique un vaste territoire du VOTC; (2) les stimulations et enregistrements intracérébraux démontrent la forte prédominance droite de la perception des visages ; (3) plusieurs structures anatomiques spécifiques du lobe temporal antérieur participent à la perception des visages.

4.1 Un vaste territoire impliqué dans la perception des visages

4.1.1 Réponses sélectives aux visages largement distribuées dans le VOTC

Notre cartographie par SEEG et FPVS a montré la présence de réponses sélectives aux visages dans un vaste territoire du VOTC, du lobe occipital au lobe temporal antérieur et des régions médiales aux régions latérales (Jonas et al., sous presse). Ce résultat est en accord avec les études iEEG précédentes (Allison et al., 1999). Néanmoins, nous retrouvons des réponses de manière encore plus largement distribuée que dans l'étude d'Allison et al. 1999 (Figure 23). Notamment nous avons enregistré des réponses sélectives aux visages dans des régions non considérées comme sélectives aux visages en iEEG et en IRMf (partie ventrale du lobe occipital, gyrus fusiforme médial, gyri temporaux inférieur et moyen). De plus, nous avons retrouvé une proportion de réponses plus importante que dans l'étude d'Allison et al. (1999). Alors qu'Allison et al.

(1999) rapportent 121 réponses sélectives pour les visages chez 98 patients, nous rapportons 555 réponses chez 28 patients (Figure 23).

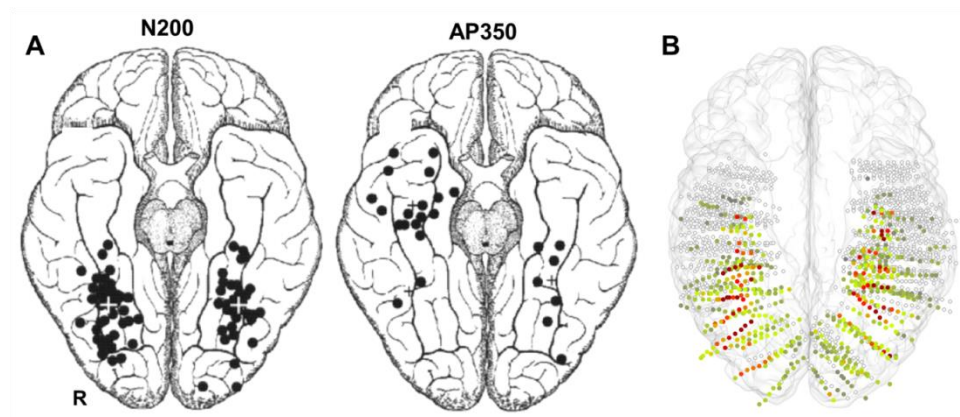


Figure 23. Distribution spatiale des réponses sélectives aux visages dans le VOTC dans l'étude d'Allison et al. (1999) et dans l'étude de Jonas et al. (sous presse). **A.** Potentiels évoqués sélectifs pour les visages (N200 et AP350) dans l'étude d'Allison et al. (1999) chez 98 patients. Chaque rond noir correspond à une réponse sélective aux visages. **B.** Réponses sélectives aux visages en FPVS dans l'étude de Jonas et al. (sous presse) chez 28 patients. Chaque rond coloré correspond à une réponse sélective aux visages (la couleur représente l'amplitude de la réponse, par amplitude croissante du vert au rouge). Chaque rond transparent correspond à un contact enregistré mais sans réponse sélective aux visages.

La vaste distribution spatiale et la forte proportion de réponses sélectives aux visages retrouvées dans notre étude ne peuvent pas être expliquées par des différences en termes d'informations visuelles bas niveau entre les images de visages et les images d'objets (et non pas seulement parce que ces images ont été égalisées en termes de contraste et de luminance). Les nombreuses images naturelles de visages et d'objets utilisées dans l'expérience FPVS varient toutes en termes d'éclairage, de

taille, de point de vue, etc. Les informations visuelles de bas niveau ne varient donc pas de manière périodique à la fréquence de 1,2 Hz, ce qui élimine la contribution de ces informations de bas niveau aux réponses sélectives aux visages à 1,2 Hz et à ses harmoniques. Les études en EEG de scalp appuient ce point en montrant que les réponses sélectives aux visages disparaissent lorsque les images sont présentées de manière brouillée, c'est-à-dire sans informations de haut niveau (comme la forme) mais tout en préservant les informations visuelles de bas niveau (Figure 24 ; de Herring et Rossion, 2015 ; Rossion et al., 2015).

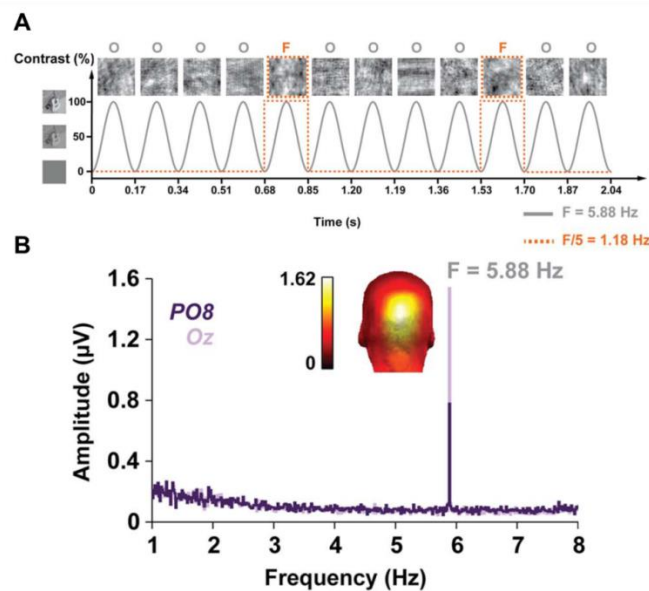


Figure 24. Condition contrôle de l'expérience présentée dans la Figure 22 avec des images de visages et d'objets brouillées. A. Paradigme de l'expérience contrôle. Les mêmes images de l'expérience de la Figure 22 ont été utilisées mais cette fois-ci elles sont présentées de manière brouillée. **B.** Dans cette condition contrôle, les réponses sélectives aux visages (à 1,18 Hz et harmoniques) disparaissent (comparer avec la Figure 22B). Adapté de Rossion et al. (2015).

La vaste distribution spatiale et la forte proportion des réponses ne peuvent pas être non plus expliquées par un type d'approche méthodologique permissive qui permettrait l'enregistrement de réponses sélectives aux visages en grand nombre avec une forte proportion de faux positifs. Bien au contraire, avec l'approche FPVS, 2 conditions strictes sont nécessaires pour obtenir des réponses sélectives aux visages. La première condition est la généralisation à travers des visages très différents, c'est-à-dire la catégorisation en tant que visage de l'ensemble de visages présents dans la séquence. Pour cela, il est nécessaire qu'une réponse soit générée pour chaque visage de la séquence, malgré la grande variabilité visuelle entre les visages. En effet, catégoriser uniquement quelques visages dans les séquences rompt la périodicité à 1,2 Hz. La deuxième condition est la discrimination des visages par rapport aux autres catégories, c'est-à-dire la discrimination de chaque visage présent dans la séquence par rapport à toutes les autres catégories. Pour cela, il est nécessaire que chaque réponse à un visage soit plus forte que chaque réponse aux autres catégories, malgré un grand nombre de catégories non visages. En effet, si une seule des autres catégories provoque une réponse supérieure ou équivalente à celle des visages, la périodicité à 1,2 Hz est rompue. Cette discrimination est testée à l'aide de 14 catégories d'objets non visages, ce qui est bien plus que dans les études précédentes (exemple : 4 à 6 catégories non visages dans l'étude d'[Allison et al. 1999](#)).

Par contre, deux points essentiels expliquent cette vaste distribution spatiale et cette forte proportion de réponses sélectives aux visages : (1) la SEEG permet d'enregistrer directement à l'intérieur des sillons dans lesquels un grand nombre de réponses ont été identifiées (sillon collatéral et sillon occipito-temporal en particulier) ; (2) la grande sensibilité de

l'approche FPVS qui permet d'identifier objectivement des réponses de faibles amplitudes au-dessus du bruit dans le domaine fréquentiel.

4.1.2 Pics de sélectivité aux visages dans le VOTC

Notre cartographie par SEEG et FPVS a également montré la présence de fortes réponses sélectives aux visages circonscrites dans des régions anatomiques spécifiques ([Jonas et al., sous presse](#)). Nous avons fait 2 observations importantes.

Premièrement, notre étude a permis la quantification et la comparaison des réponses sélectives aux visages à travers toutes les régions du VOTC. Nous avons enregistré la réponse sélective aux visages la plus forte dans une région spécifique, dans le gyrus fusiforme latéral droit, dans la partie moyenne et postérieure du VOTC (voir aussi la discussion ci-dessous concernant la prédominance droite). Cette région est suivie en amplitude du gyrus occipital inférieur droit et du gyrus fusiforme antérieur droit. Ces résultats montrent que le niveau de sélectivité n'est pas égal entre toutes les régions du VOTC et qu'il est maximal dans certaines régions. Ces différents niveaux d'amplitude sont peut-être dus à différentes organisations spatiales des neurones sélectifs aux visages à travers le VOTC. Il est probable que dans certaines régions un grand nombre des neurones sélectifs aux visages soient densément rassemblés, ce qui expliquerait les réponses de très forte amplitude enregistrées dans ces régions.

Deuxièmement, l'analyse des cartographies individuelles a montré que les contacts enregistrant les plus fortes réponses sélectives aux visages ont tendance à être contigus (organisation en « clusters ») dans certaines régions. Nous avons quantifié cette tendance et montré statistiquement que les réponses les plus sélectives aux visages ont

tendance à se regrouper spatialement dans des régions spécifiques, du lobe occipital au lobe temporal antérieur (en particulier dans le gyrus occipital, le gyrus fusiforme latéral, le gyrus fusiforme antérieur et les 2 sillons, collatéral et occipito-temporal, dans leurs parties antérieures).

Même si nous avons enregistré des réponses sélectives aux visages de manière distribuée sur l'ensemble du VOTC, ces 2 derniers résultats montrent néanmoins que : (1) la sélectivité est maximale dans des régions spécifiques ; (2) les réponses les plus sélectives se regroupent spatialement en « clusters » dans des régions spécifiques ; (3) ces régions spécifiques où se trouvent ces « clusters » sont elles-mêmes largement distribuées dans le VOTC, du lobe occipital au lobe temporal antérieur. Ces résultats sont en accord avec les études IRMf enregistrant des réponses sélectives aux visages dans des régions circonscrites, de quelques mm³ appelées « patches » ou « clusters » ([Gauthier et al., 2000](#) ; [Kanwisher et al., 1997](#) ; [Weiner et Grill-Spector, 2010](#) ; [Rossion et al., 2012](#) ; [Tsao et al., 2008](#)). Cependant, notre étude a identifié un plus grand nombre de « clusters » que les études IRMf : (1) dans des régions considérées comme non sélectives aux visages en IRMf (cortex occipital ventral et médian, gyrus fusiforme médial) et (2) dans différentes structures anatomiques spécifiques du lobe temporal antérieur (voir discussion ci-dessous concernant le lobe temporal antérieur).

4.1.3 Des régions critiques pour la reconnaissance largement distribuées dans le VOTC

Nos études de stimulations électriques intracérébrales ont montré qu'au moins 2 régions sélectives aux visages sont critiques pour la reconnaissance des visages, le gyrus occipital inférieur droit (OFA droite) et le gyrus fusiforme antérieur droit (Jonas et al., 2012 ; Jonas et al. 2014a

; Jonas et al. ; 2015). En effet, si le fonctionnement de ces régions est perturbé par la stimulation électrique, la reconnaissance des visages n'est plus possible transitoirement (reconnaissance des visages célèbres ou discrimination de l'identité de visages inconnus). Ces études montrent que des régions très éloignées spatialement sont critiques pour la reconnaissance des visages (le gyrus occipital inférieur dans le lobe occipital et le gyrus fusiforme antérieur dans le lobe temporal antérieur).

Nos études de stimulation montrent que les régions critiques pour la perception des visages sont largement distribuées dans le VOTC (Figure 25), du lobe occipital (gyrus occipital inférieur droit – OFA droite) au lobe temporal antérieur (gyrus fusiforme antérieur). Ces études de stimulations électriques sont en accord avec les cas de prosopagnosie qui ont montré que les régions impliquées de manière causale dans la reconnaissance des visages sont largement distribuées dans le VOTC (Bouvier et Engel, 2006 ; Busigny et al., 2014 ; Damasio et al., 1982 ; Barton, 2008 ; Rossion et al., 2003), même si ces études n'ont pas la précision anatomique des études de stimulation électrique intracérébrale.

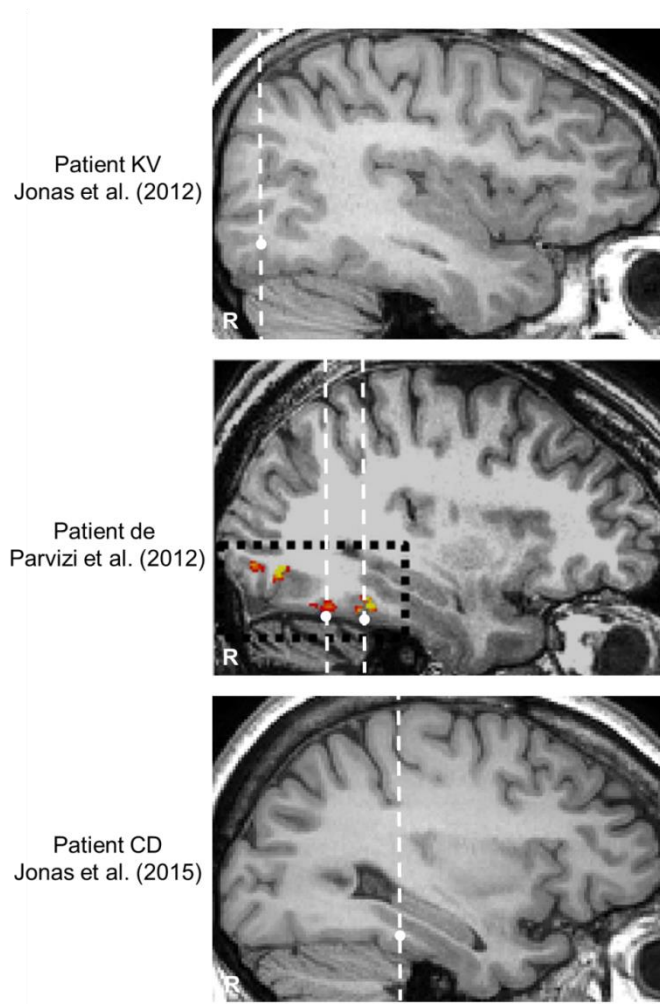


Figure 25. Les régions critiques de la perception des visages sont largement distribuées dans le VOTC. Les cas de 3 patients dont la stimulation électrique du VOTC a provoqué une perturbation de la perception des visages sont représentés ici. Les localisations des électrodes intracrâniennes impliquées par la stimulation sont indiquées sur des coupes sagittales par un rond blanc, et leurs positions dans l'axe postéro-antérieur sont soulignées par des lignes en pointillés (Jonas et al., 2012 : gyrus occipital inférieur droit ; Parvizi et al., 2012 : gyrus fusiforme latéral droit ; Jonas et al., 2015 : gyrus fusiforme antérieur droit).

Notre étude de stimulation dans l'OFA droite a montré que cette région joue un rôle spécifique dans la discrimination individuelle des visages (Jonas et al., 2014a). Ce résultat a été conforté par une expérience indépendante en FPVS (adaptation pour l'identité des visages). Ces résultats suggèrent que le déficit de reconnaissance des visages célèbres qui a été évoqué en stimulant la même région chez la même patiente est lié à une perturbation du processus de discrimination individuelle (Jonas et al., 2012). Ce résultat va à l'encontre de la vision hiérarchique du système visuel qui alloue les fonctions les plus importantes comme le traitement de l'identité aux régions les plus antérieures anatomiquement (Haxby et al., 2000). Notre étude de stimulation du gyrus fusiforme antérieur droit, localisé bien en avant de l'OFA, suggère que cette région est impliquée dans l'identification des personnes familières (ou la reconnaissance des visages) (Jonas et al., 2015). Même si cette hypothèse ne peut pas être confirmée dans notre étude (les autres processus de la perception des visages comme la discrimination individuelle n'ont pas été testés), elle est supportée par d'autres éléments dans la littérature (voir discussion dans le paragraphe 4.3.2).

Une autre étude de stimulation électrique intracrânienne en ECOG a rapporté le cas d'un patient décrivant des illusions visuelles des visages pendant la stimulation d'une aire sélective aux visages dans le gyrus fusiforme latéral droit (FFA droite ; Parvizi et al., 2012 ; voir Figure 24). Lorsque le patient regardait le visage du médecin pendant la stimulation, il avait l'impression que son visage changeait visuellement (« *vous vous êtes changé en quelqu'un d'autre, votre visage s'est métamorphosé (...) votre nez est devenu flasque et s'est déplacé à gauche* », traduction de l'anglais). Le patient pouvait toujours reconnaître le médecin en face de lui. Cette illusion est connue sous le nom de proso-métamorphopsie (Seron et

al., 1995). Même si cette étude ne montre pas de déficit de reconnaissance des visages, elle montre tout de même que la perception des visages peut être perturbée en stimulant la FFA et que cette région joue aussi un rôle critique.

4.1.4 Pourquoi un si vaste territoire ?

Nous avons donc montré que la perception des visages engage un vaste territoire cortical, du lobe occipital jusqu'au lobe temporal antérieur de manière bilatérale (avec une prédominance droite), ce qui correspond à une grande partie des structures anatomiques de la voie visuelle ventrale. Mais pourquoi donc un si vaste territoire ? Sergent et al. (1992) ont parfaitement résumé la raison pour laquelle un si vaste territoire est engagé : « *This extensive neuronal network underlying the processing of faces may appear disproportionate given the multitude of other functions carried out by the brain, and it may be suggested that this large cerebral space inherent in the processing of faces, essential in human social and interpersonal relationships and involving complex cognitive operations, is necessary for face identification to be achieved with such efficiency and apparent automaticity* » (Sergent et al., 1992, page 26). L'un des points importants de cette citation est de rappeler la facilité avec laquelle nous réalisons cette tâche aussi complexe que de reconnaître des visages. L'apparente facilité de réalisation et la réelle complexité des processus engagés expliquent pourquoi un si vaste territoire est nécessaire.

4.2 Prédominance droite de la perception des visages

Nos études ont toutes montré une prédominance de l'hémisphère droit à travers différents résultats. Les enregistrements iEEG en FPVS ont montré une prédominance droite en amplitude des réponses sélectives aux visages dans le fusiforme latéral et en proportion de réponses exclusives

aux visages dans le lobe temporal antérieur. Les études de stimulations électriques ont rapporté des déficits de reconnaissance des visages uniquement après stimulations de régions sélectives aux visages de l'hémisphère droit (OFA droite et gyrus fusiforme antérieur droit).

4.2.1 Le gyrus fusiforme latéral droit

La quantification de l'amplitude des réponses sélectives aux visages dans tout le VOTC a montré que l'amplitude est maximale, et de loin, dans le gyrus fusiforme latéral droit, dans sa partie moyenne et postérieure (Jonas et al., sous presse). Cette région correspond à la localisation de la FFA droite définie en IRMf, en terme de localisation anatomique (gyrus fusiforme moyen et postérieur dans sa section latérale) et en terme de coordonnées Talairach (coordonnées dans l'étude: $x=41$, $y=-45$, $z=-16$; coordonnées de la FFA droite dans une étude IRMf récente : $x=38$, $y=-43$, $z=-17$; Rossion et al., 2012). Ce résultat est très important car il ne souffre d'aucune ambiguïté : l'amplitude dans cette région est environ le double de l'amplitude enregistrée dans la 2^{ème} région la plus sélective aux visages (gyrus occipital inférieur droit) et dans la région homologue à gauche (gyrus fusiforme latéral gauche). Notre étude confirme donc, par enregistrement neuronal direct, 2 décennies d'études IRMf montrant une prédominance de sélectivité au visages de la FFA droite (Kanwisher et al., 1997 ; Rossion et al., 2012). Cette prédominance est bien entendu en accord avec les études de cas de prosopagnosie mettant en évidence une prédominance droite des lésions du VOTC (Barton, 2008, Bouvier et Engel, 2006 ; De Renzi et al., 1994 ; Hécaen et Angelergues, 1962 ; Rossion et al., 2003 ; Meadows, 1974).

De manière surprenante, les études iEEG précédentes ont échoué à mettre en évidence cette prédominance droite du gyrus fusiforme qui est

pourtant évidente dans notre étude (Allison et al., 1999 ; Rangarajan et al., 2014). L'une des hypothèses pour expliquer une telle discordance est la pertinence fonctionnelle de la méthode FPVS, c'est-à-dire sa capacité à mettre en évidence les régions réellement importantes pour la perception des visages. Nous savons grâce aux études de cas de prosopagnosie que la prédominance droite a une valeur fonctionnelle (les régions critiques sont situées dans l'hémisphère droit). Notre incontestable prédominance droite en amplitude des réponses électives aux visages est en accord avec les études de cas de prosopagnosie et illustre la valeur fonctionnelle de la méthode FPVS. Cette pertinence fonctionnelle a aussi été illustrée par l'expérience FPVS réalisée chez la patiente KV (Jonas et al., 2014a). Cette expérience a permis d'enregistrer l'effet d'adaptation pour l'identité le plus ample précisément sur le site de stimulation associé avec un déficit de discrimination de l'identité pendant la stimulation électrique. La pertinence fonctionnelle de la méthode FPVS peut s'expliquer en partie par la quantification objective de l'amplitude réponses qui permet une hiérarchisation des régions étudiées, de la région la plus importante à la moins importante.

4.2.2 Les régions critiques pour la reconnaissance dans l'hémisphère droit

Nous avons rapporté 2 cas de déficit de reconnaissance des visages toujours après stimulations de régions sélectives aux visages (patientes KV et CD ; Jonas et al., 2012 ; Jonas et al., 2014a ; Jonas et al., 2015). Ces phénomènes ont été évoqués après stimulations de régions de l'hémisphère droit (OFA droite et gyrus fusiforme antérieur droit). Dans l'une de ces études, nous avons eu l'occasion de réaliser des stimulations dans l'hémisphère gauche qui n'ont pas provoqué de prosopagnosie (gyrus

fusiforme et gyrus occipital inférieur ; Jonas et al., 2012). Les données de stimulation électriques corroborent donc les études de cas de prosopagnosie en montrant que les régions critiques pour la reconnaissance des visages sont localisées dans l'hémisphère droit. Elles sont aussi en accord avec certaines études IRMf en adaptation montrant une prédominance droite pour le traitement de l'identité (Gilaie-Dotan et Malach, 2007 ; Mazard et al., 2006).

L'équipe qui a décrit le cas de proso-métamorphopsie après stimulation électrique de la FFA droite a rapporté récemment l'étude d'un groupe de 10 patients électriquement stimulés dans le gyrus fusiforme droit et gauche (Rangarajan et al., 2014). Ils montrent que les phénomènes de proso-métamorphopsie sont uniquement évoqués lors de la stimulation électrique de l'hémisphère droit. Les stimulations du gyrus fusiforme gauche, même au niveau de régions sélectives aux visages ne provoquent pas ces phénomènes. Nos études de stimulation (Jonas et al., 2012 ; Jonas et al., 2014a ; Jonas et al., 2015) et l'étude de Rangarajan et al. (2014) montrent que la perception des visages ne peut être perturbée uniquement par stimulation de l'hémisphère droit.

4.2.3 Réponses exclusives aux visages dans le lobe temporal antérieur droit

Notre étude des réponses sélectives aux visages dans le VOTC n'a pas montré uniquement des différences quantitatives entre les régions mais aussi des différences qualitatives (Jonas et al., sous presse). Nous avons enregistré des réponses exclusives aux visages, dont la proportion augmente des régions postérieures aux régions antérieures du VOTC, avec un maximum dans le lobe temporal antérieur droit. Le lobe temporal antérieur est la seule région à montrer une prédominance hémisphérique

avec une proportion qui est significativement plus importante dans le lobe temporal antérieur droit que dans le lobe temporal antérieur gauche. Ce résultat suggère que le lobe temporal antérieur droit est impliqué dans les étapes les plus spécifiques de la perception des visages. Les réponses exclusives aux visages sont peut-être le reflet d'un traitement des visages indépendant du contexte (le contexte est ici constitué des autres catégories représentées dans la séquence). Contrairement à des processus qui requièrent des informations à propos du contexte (détection des visages dans une scène visuelle, parmi d'autres objets), traiter les visages de manière indépendante du contexte peut être particulièrement utile pour les processus spécifiques aux visages, comme la discrimination individuelle de l'identité ou l'encodage et la récupération d'informations biographiques liées aux visages.

Cette hypothèse est en accord avec (1) les cas de prosopagnosie observés après lésions du lobe temporal antérieur droit (Busigny et al., 2014, voir patient LR dans la Figure 5) ; (2) les déficits de récupération d'informations sémantiques liées aux visages chez des patients atteints de lésions du lobe temporal antérieur droit (Gainotti, 2007) ; (3) l'effet d'adaptation pour l'identité observé pour le potentiel intracrânien AP350 au-dessus du lobe temporal antérieur droit (Puce et al., 1999) ; (4) les activations IRMf pour les visages familiers dans le lobe temporal antérieur droit (Sergent et al, 1992) ; (5) les connexions anatomiques fortes entre le lobe temporal antérieur droit et le lobe temporal médian (hippocampe) qui contient les informations multimodales reliées aux personnes familières (Kahn et al., 2008 ; Quiroga et al., 2005). Enfin, cette hypothèse est en accord avec notre étude de stimulation (Jonas et al., 2015) puisque la stimulation électrique d'une région du lobe temporal antérieur droit a provoqué un déficit transitoire de reconnaissances des visages célèbres.

4.2.4 Pourquoi une prédominance droite ?

Une hypothèse très répandue prétend que la prédominance droite pour la perception des visages survient lors du développement d'aires spécifiques aux mots dans l'hémisphère gauche pendant l'apprentissage de la lecture (Dundas et al., 2013 ; Dundas et al., 2014). La prédominance droite pour les visages surviendrait donc pendant l'apprentissage de la lecture (aux alentours de 6 ans) après que les aires de la lecture aient « poussé » les aires sélectives aux visages à droite. Cette hypothèse a été réfutée par une étude FPVS récente qui a enregistré en EEG de surface des réponses sélectives aux visages clairement latéralisées à droite chez des nourrissons de 4 à 6 mois c'est-à-dire bien avant l'apprentissage de la lecture (Figure 26 ; de Herring et Rossion, 2015 ; paradigme identique à celui utilisé dans notre étude en iEEG, Jonas et al., sous presse). Cela montre donc que la prédominance droite pour les visages est présente dans la petite enfance, bien avant l'apprentissage de la lecture.

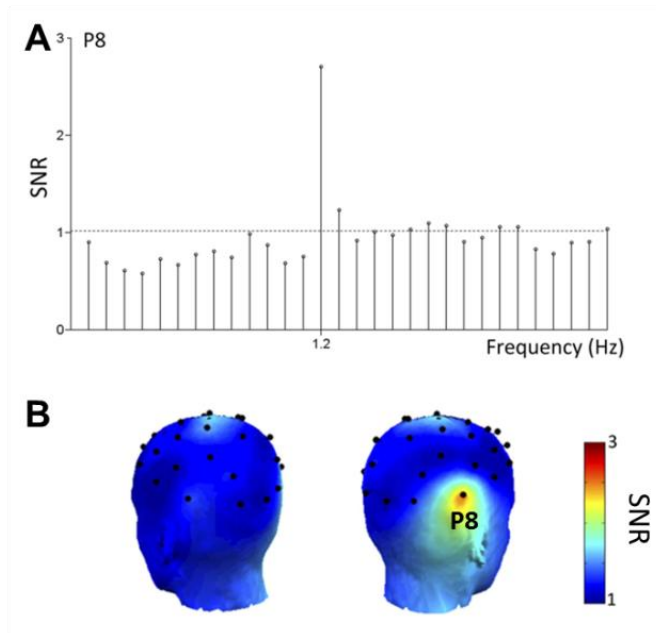


Figure 26. Réponses sélectives aux visages chez nourrissons de 4 à 6 mois enregistrées grâce à la méthode FPVS en EEG de surface. A. Réponse sélectives aux visages à 1,2 Hz enregistrée au niveau d'une électrode occipito-temporale droite (électrode P8, moyennage de 15 nourrissons). **B.** La cartographie d'amplitude sur l'ensemble des électrodes montre clairement une prédominance droite des réponses sélectives aux visages. Adapté de de Herring et Rossion (2015).

Une autre hypothèse est que l'hémisphère droit serait spécialisé dans l'ensemble des processus visuels, quels que soient la tâche ou le type de stimuli. Il est connu depuis longtemps que l'hémisphère droit montre une prédominance pour les tâches visuelles requérant un jugement spatial ou de l'attention spatiale (Corballis et al., 2002 ; Funnel et al., 1999 ; Karim and Kojima, 2010). Nous avons publié récemment une étude SEEG chez 22 patients qui montre que les phénomènes visuels évoqués par la stimulation électrique (hallucinations, illusions) sont largement plus

fréquents après stimulation de l'hémisphère droit que de l'hémisphère gauche (Figure 27 ; Jonas et al., 2014b). Ce résultat suggère une supériorité de l'hémisphère droit pour l'ensemble des processus visuels, sans spécificité particulière.

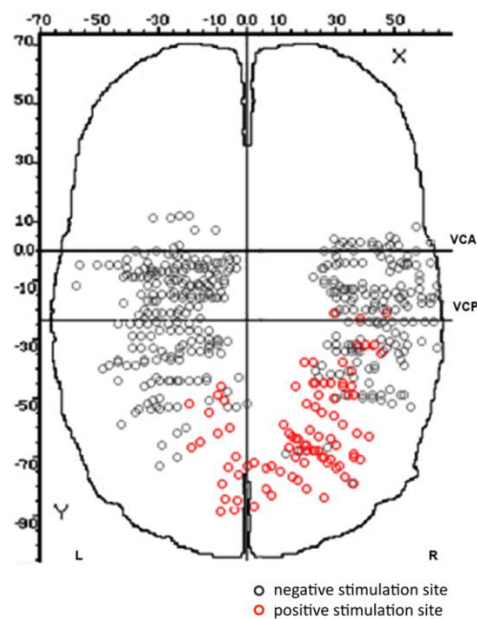


Figure 27. Prédominance droite des phénomènes visuels évoqués par la stimulation électrique intracérébrale. Chaque rond correspond à un site de stimulation (22 patients). Les ronds noirs correspondent aux sites de stimulations négatifs. Les ronds rouges correspondent aux sites de stimulations évoquant un phénomène visuel pendant la stimulation (hallucination ou illusion visuelle). Coupe axiale dans l'espace de Talairach. Adapté de Jonas et al. (2014b).

4.3 Plusieurs régions du lobe temporal antérieur impliquées dans la perception des visages

4.3.1 Un ensemble de régions sélectives aux visages

Nous avons tiré avantage de la haute résolution spatiale de la SEEG et de l'enregistrement spécifique des sillons pour clarifier l'anatomie des régions sélectives aux visages dans le lobe temporal antérieur (Jonas et al., sous presse). Nous avons enregistré des réponses sélectives aux visages dans des structures anatomiques précises du lobe temporal antérieur et reproductibles à travers les patients : le sillon collatéral antérieur, le gyrus fusiforme antérieur et le sillon occipito-temporal antérieur. Ces structures sont représentées dans la Figure 7. Nous avons également enregistré dans ces régions des réponses sélectives aux visages très amples qui ont une tendance au regroupement spatial (organisation en « cluster »). Malgré l'enregistrement de fortes réponses regroupées spatialement, ces régions n'enregistrent pas en moyenne les réponses les plus amples (sauf le gyrus fusiforme antérieur droit), probablement parce que nos régions d'intérêts anatomiques sont plus grands que la taille des clusters correspondants.

Les réponses sélectives aux visages enregistrées dans notre étude sont en accord avec les quelques études IRMf qui rapportent des activations aux visages dans cette région (Axelrod et Yovel, 2013 ; Nasr et Tootell, 2012 ; Pinsk et al., 2009 ; Pyles et al. 2013 ; Rajimehr et al., 2009 ; Rossion et al., 2012 ; Tsao et al., 2008). Le sillon collatéral antérieur est en fait la structure la plus fréquemment considérée comme sélective aux visages dans le lobe temporal antérieur par les études d'IRMf (pour une revue, voir Collins et Olson, 2014). Or dans notre étude, nous avons enregistré des réponses sélectives aux visages dans 2 autres structures :

le gyrus fusiforme antérieur et le sillon occipito-temporal antérieur. Le sillon occipito-temporal antérieur est le sillon situé latéralement par rapport au sillon collatéral antérieur (Figure 7). Ce sillon n'a jamais été explicitement mentionné comme sélectif aux visages dans les études IRMf. Néanmoins l'analyse visuelle de ces études montre que certaines des activations labélisées dans le sillon collatéral antérieur sont en fait localisées dans le sillon occipito-temporal antérieur (voir exemples dans la Figure 28 ; Axelrod et Yovel, 2013 ; Nasr et Tootell, 2012 ; Rajimehr et al., 2009 ; Tsao et al., 2008). Des études ECOG ont rapporté des réponses sélectives aux visages au niveau de ces 2 sillons mais leurs enregistrements à la surface du cortex ne permettent pas de distinguer les contributions spécifiques de ces 2 sillons et du gyrus fusiforme antérieur (Allison et al., 1999, voir Figure 11 ; Tanji et al., 2012). Même si cela n'est pas statistiquement significatif, notre analyse quantitative suggère que les réponses sélectives aux visages sont plus amples dans le sillon occipito-temporal antérieur que dans le sillon collatéral antérieur (Figure 6 dans Jonas et al., sous presse). De même, lorsqu'on s'intéresse uniquement aux contacts les plus sélectifs aux visages, les réponses semblent bien plus amples dans le sillon occipito-temporal antérieur (Figure 7 dans Jonas et al., sous presse). Notre étude met donc clairement en évidence le sillon occipito-temporal antérieur dans la perception des visages. D'autres études seront nécessaires afin de déterminer les rôles respectifs de ces 2 sillons, d'autant plus que leurs structures cytoarchitectoniques diffèrent grandement (cortex rhinal pour une grande partie du sillon collatéral antérieur et néocortex pour le sillon occipito-temporal antérieur).

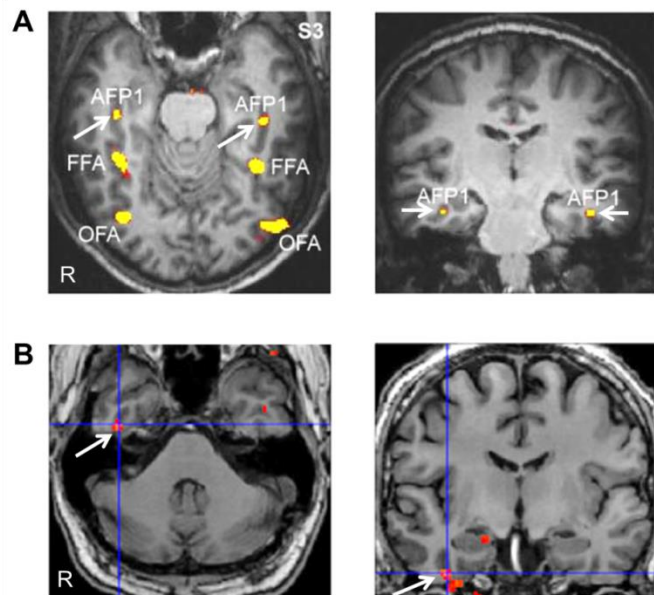


Figure 28. Activations sélectives aux visages en IRMf localisées anatomiquement dans le sillon occipito-temporal antérieur. Exemples chez 2 sujets individuels. **A.** Sujet tiré de l'étude de Tsao et al. (2008). **B.** Sujet tiré de l'étude de Axelrod et Yovel (2013). Les activations dans le sillon occipito-temporal antérieur sont indiquées par des flèches blanches. Dans ces 2 études, ces activations ont été localisées anatomiquement dans le sillon collatéral.

L'autre région mise en évidence dans notre étude est le gyrus fusiforme antérieur, localisé entre le sillon occipito-temporal antérieur et le sillon collatéral antérieur, en avant du gyrus fusiforme moyen et postérieur où se trouve habituellement la FFA (Jonas et al., 2015). Très peu d'études IRMf ont rapporté des activations sélectives aux visages dans cette région (Axelrod et Yovel, 2013 ; Nasr et Tootell, 2012 ; Pyles et al., 2013 ; Rossion et al., 2012), en raison d'un artefact de susceptibilité magnétique entraînant une baisse du signal enregistré dans la partie ventrale du lobe temporal antérieur (Axelrod et Yovel, 2013 ; Ojemann et al., 1997 ; Rajimehr et al.,

2009 ; Tsao et al., 2008). Cet artefact est particulièrement bien illustré dans l'une de nos études (Jonas et al., 2015). Alors que nous avons enregistré des réponses sélectives aux visages en potentiels évoqués et en activité gamma dans le gyrus fusiforme antérieur droit d'une patiente (CD), nous n'avons enregistré aucune activation sélective aux visages en IRMf dans cette région. En effet, lorsque nous avons superposé spatialement la localisation de l'électrode dans le gyrus fusiforme antérieur et l'intensité du signal IRMf brut, nous avons constaté que cette électrode était localisée dans une zone où le signal était de très faible intensité en raison de cet artefact de susceptibilité magnétique dû principalement au canal auditif (« signal drop-out »). Cet artefact est probablement la principale raison pour laquelle nous ne disposons actuellement que très peu d'informations sur cette région sélective aux visages. Mais notre approche FPVS permettant l'enregistrement de réponses objectives dans le gyrus fusiforme antérieur chez un grand nombre de patients (21 réponses chez 7 patients ; Jonas et al., sous presse) représente un moyen très prometteur pour mieux comprendre le rôle de cette région.

4.3.2 Le gyrus fusiforme antérieur est critique pour la reconnaissance des visages

Même si l'on sait peu de choses sur la région sélective aux visages dans le gyrus fusiforme antérieur, notre étude de stimulation électrique a montré que cette région est critique pour la reconnaissance des visages (Jonas et al., 2015). Lorsque le gyrus fusiforme droit est stimulé électriquement, précisément où des réponses sélectives aux visages ont été enregistrées, la patiente est incapable de reconnaître transitoirement des visages célèbres. Ce résultat suggère que cette région est importante pour l'identification des personnes familières. Cette hypothèse est

compatible avec les nombreuses études IRMf et études de lésions montrant que le lobe temporal antérieur droit joue probablement un rôle dans l'individualisation des visages et le stockage des connaissances sémantiques sur les personnes (Busigny et al., 2014 ; Joubert et al., 2003 ; Kriegeskorte et al., 2007 ; Nestor et al., 2011 ; Sergent et al., 1992 ; Von Der Heide et al., 2013; pour une revue voir Collins et Olson, 2014; Gainotti, 2007 ; Gobbini et Haxby, 2007 ; Olson, et al. 2007). Mais aucune de ces études n'a étudié spécifiquement le rôle du gyrus fusiforme antérieur droit. Les études IRMf rapportent très peu souvent des activations dans le gyrus fusiforme antérieur. Les études de lésions se sont concentrées sur des patients présentant des lésions acquises dans un contexte aigu (traumatisme, accident vasculaire cérébral, résection chirurgicale) et qui ont souvent des lésions vastes incluant une grande partie du lobe temporal antérieur.

Notre résultat suggérant un rôle critique du gyrus fusiforme antérieur droit dans la reconnaissance de visages familiers est à mettre en relation avec d'autres études examinant la corrélation entre le volume cortical et les performances en reconnaissance des visages dans des affections neurologiques chroniques (Figure 29). Les performances en reconnaissance des visages célèbres sont corrélées avec le volume du gyrus fusiforme antérieur droit dans la dégénérescence fronto-temporale (Figure 29A ; Omar et al., 2011) et avec le volume du gyrus fusiforme de manière bilatérale chez des patients prosopagnosiques congénitaux (patients prosopagnosiques depuis l'enfance sans lésions cérébrales identifiées ; Figure 29B ; Behrmann et al., 2007). Notre résultat est aussi à mettre en relation avec les études de TEP qui ne sont pas affectées par une baisse du signal dans le lobe temporal antérieur. Ces études ont retrouvé dans le gyrus fusiforme antérieur droit une activation pour des

visages familiers par rapport à des visages non familiers (Rossion, et al., 2001 ; Wiser et al., 2000). Dans l'étude de Rossion et al. (2001) la localisation anatomique de cette activation correspond exactement à la localisation du site de stimulation chez la patiente CD (voir Figure 6 dans Jonas et al., 2015). Dans l'ensemble, ces études montrent que le gyrus fusiforme antérieur droit joue probablement un rôle critique dans l'identification des visages familiers.

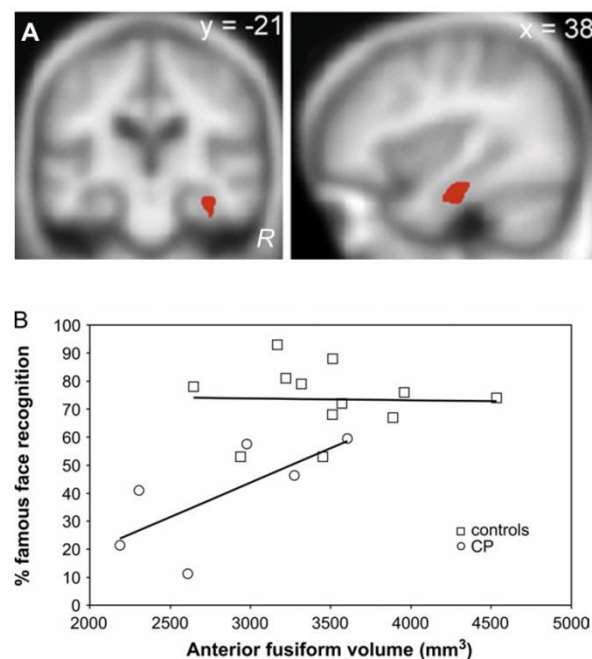


Figure 29. Corrélation entre le volume cortical et les performances en reconnaissance de visages célèbres. A. Localisation de la corrélation positive et significative ($p < 0,05$) chez 32 patients atteints d'une dégénérescence fronto-temporale (gyrus fusiforme antérieur droit). Adapté d'Omar et al. (2011). **B.** Corrélation entre les performances en reconnaissance de visages célèbres et le volume du gyrus fusiforme antérieur bilatéral chez des sujets normaux (contrôles) et chez des patients prosopagnosiques congénitaux (CP). La corrélation est positive et significative pour les prosopagnosiques congénitaux ($r^2 = 0,7$; $p = 0,03$)

Conclusion et perspectives

5.1 Résumé des résultats

La Figure 30 reprend l'ensemble des résultats obtenus dans les 4 études empiriques. Nos études ont permis de : (1) dresser une carte anatomique précise des réponses sélectives aux visages dans le VOTC qui intéressent un vaste territoire du VOTC et notamment du lobe temporal antérieur ; (2) quantifier ces réponses et de déterminer les régions les plus sélectives, toutes localisées dans l'hémisphère droit (gyrus occipital inférieur droit, gyrus fusiforme latéral droit, gyrus fusiforme antérieur droit) ; (3) mettre en évidence un regroupement spatial en « clusters » des réponses les plus sélectives dans des régions spécifiques ; (4) détecter des différences qualitatives entre les réponses avec l'enregistrement de réponses exclusives aux visages, principalement dans le lobe temporal antérieur droit ; (5) déterminer les régions critiques pour la reconnaissance des visages, régions qui correspondent aux régions où les plus fortes réponses sélectives aux visages ont été enregistrées (gyrus occipital inférieur droit, gyrus fusiforme antérieur droit) ;

De manière plus générale, nos études : (1) confirment les résultats obtenus en IRMf depuis 2 décennies par une mesure directe de l'activité corticale (prédominance du gyrus fusiforme droit, regroupement spatial des réponses) ; (2) réconcilient 2 grandes visions de l'organisation spatiale des réponses sélectives aux visages, la vision distribuée et dispersée des études iEEG et la vision groupée des études IRMf (« clustered ») ; (3) montrent un lien causal entre des régions anatomiques précises sélectives aux visages et la reconnaissance des visages.

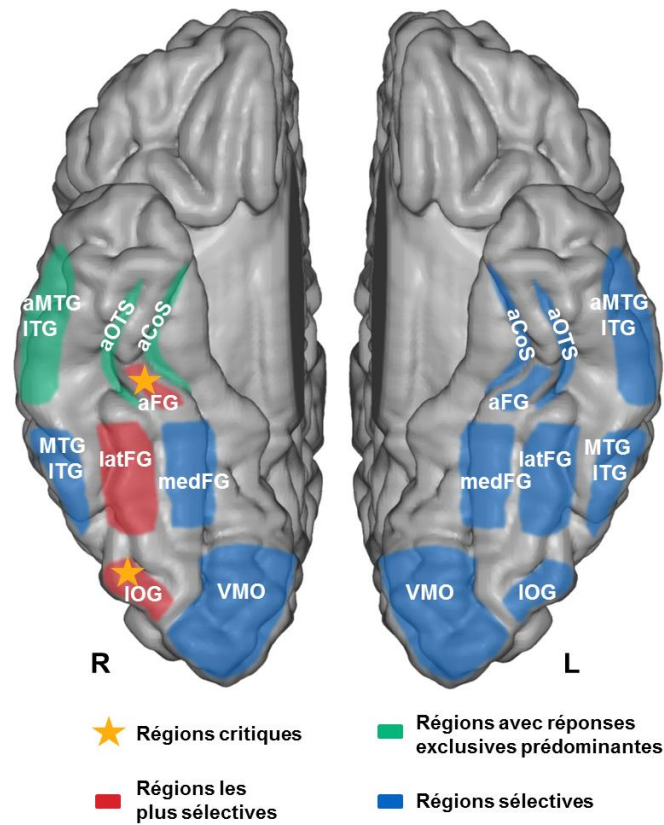


Figure 30. Synthèse des 4 études empiriques. Les résultats principaux sont schématisés sur une surface corticale reconstruite du cerveau Colin27. Toutes les régions indiquées en couleur sont sélectives aux visages. Toutes ces régions montrent un regroupement spatial de leurs réponses sélectives aux visages les plus fortes (organisation en « cluster ») sauf les régions les plus latérales dans le lobe temporal (MTG/ITG, aMTG/ITG). Les abréviations sont identiques à l'article Jonas et al. (en revision) : IOG: inferior occipital gyrus ; VMO : ventro-medial occipital ; FG: fusiform gyrus ; ITG/MTG: inferior temporal gyrus/middle temporal gyrus ; CoS: collateral sulcus ; OTS: occipito-temporal sulcus ; a: anterior; lat: lateral; med: medial.

5.2 Une nouvelle approche méthodologique

Nos résultats obtenus ici reposent en grande partie sur la combinaison de 2 approches originales : la SEEG et la FPVS. Nous pensons que cette nouvelle combinaison ouvre un nouveau champ dans les neurosciences de la vision, pour 2 raisons principales.

La première, c'est l'objectivité avec laquelle les réponses sont obtenues. Cette objectivité est permise par : (1) la simplicité de la méthode pour aboutir à ces réponses (à l'extrême, une simple transformée de Fourier peut suffire) ; (2) le haut rapport signal/bruit des réponses obtenues grâce à la méthode FPVS (le signal est concentré sur une fréquence d'intérêt alors que le bruit est distribué sur l'ensemble du spectre) et à l'enregistrement par SEEG (l'enregistrement se fait directement au sein de la substance grise) ; (3) l'extraction objective des données d'intérêt dans l'ensemble des données recueillies (à la fréquence de stimulation choisie) sans recours à un tri arbitraire (exemple : définition arbitraire d'une fenêtre temporelle d'intérêt). La subjectivité (dans les méthodes et dans l'interprétation des résultats) est un problème majeur en neurosciences, qui nuit à la fiabilité et la reproductibilité des résultats. Ces problèmes sont en partie à l'origine du ralentissement dans nos connaissances dans le domaine de la perception des visages depuis plus de 10 ans (pour un exemple, voir le paragraphe sur la MVPA en introduction). La réduction significative de la subjectivité par notre approche ouvre la possibilité pour les études futures de rapporter des résultats avec le moins possible d'ambiguïté et de faire avancer nos connaissances.

Le deuxième, c'est la valeur fonctionnelle des réponses obtenues. Les réponses enregistrées n'ont d'intérêt que si elles reflètent la fonction, c'est-à-dire le niveau d'implication réel de la région qui a généré cette

réponse dans une fonction donnée. Nous avons rapporté 2 observations de valeur fonctionnelle des réponses FPVS obtenues en SEEG (le rôle du gyrus occipital inférieur droit dans la discrimination de l'identité, Jonas et al., 2014a ; la prédominance droite des réponses sélectives aux visages, Jonas et al., sous presse). Cette valeur fonctionnelle peut s'expliquer par : (1) le caractère écologique du mode de présentation de la FPVS (continu et rapide comme l'est l'exploration visuelle en réalité) et (2) la quantification des réponses qui permet de classer les régions selon l'amplitude et probablement selon leur importance dans la fonction. Outre les applications en neurosciences, l'évaluation fiable de la valeur fonctionnelle des réponses en SEEG et FPVS pourrait avoir une application clinique. Evaluer rapidement et efficacement la valeur fonctionnelle des différentes régions cérébrales permettrait d'améliorer le devenir cognitif post-opératoire des patients épileptiques en épargnant les régions critiques lors de l'exérèse chirurgicale.

D'autre part, une autre originalité méthodologique est que certaines de nos études reposent sur une approche multi-modale c'est-à-dire sur une combinaison de plusieurs méthodes pour répondre à une question unique. Nous avons combiné les enregistrements intra-cérébraux, les stimulations électriques intracérébrales, l'IRMf et l'évaluation neuropsychologique (Jonas et al., 2012 ; Jonas et al. ; 2014a ; Jonas et al. ; 2015). Cette approche est très rare en neurosciences de la vision (pour un exemple voir Puce et al., 1997). En effet, cette approche nécessite un plateau technique important ainsi qu'une collaboration entre différentes équipes, et ces conditions sont actuellement réunies à Nancy (service de neurologie, service de neurochirurgie, CRAN, IADI). Cette approche permet encore une fois de renforcer l'objectivité et la fiabilité de nos résultats en s'intéressant particulièrement aux résultats cohérents entre les méthodes

et en ne tirant pas l'ensemble des conclusions d'une seule et unique méthode.

5.3 Explorer l'ensemble du VOTC

Nos études ont montré un vaste territoire impliqué dans la perception des visages, bien au-delà des études précédentes. Elles ont mis en évidence des régions non considérées comme sélectives aux visages dans les études précédentes (comme le lobe occipital médian, le gyrus fusiforme médial et le cortex temporal latéral), souligné l'importance de certaines régions (comme le gyrus fusiforme antérieur) et décrit une multitude de régions sélectives aux visages dans le lobe temporal antérieur. Ces résultats doivent permettre aux futures études iEEG et IRMf d'aborder le réseau de perception des visages dans son ensemble et d'élargir leurs analyses au-delà des régions habituellement étudiées (OFA et FFA par exemple).

Le lobe temporal antérieur dans la perception des visages est un domaine méconnu, tant sur le plan anatomique que fonctionnel. Les futures études bénéficieront d'une carte précise des régions sélectives dans le lobe temporal antérieur afin de mieux différencier anatomiquement leurs résultats et de mieux comprendre les rôles respectifs de ces régions.

En ce qui concerne les recherches de notre équipe, cette carte des régions sélectives aux visages constituera la base de nos futures recherches. Nos réponses seront recherchées et identifiées dans l'ensemble du VOTC et non pas uniquement dans les régions les plus connues et les plus étudiées.

5.4 Déterminer le rôle de ces régions

Après avoir mis en évidence de nombreuses régions impliquées dans la perception de visages, une étape importante sera de déterminer le rôle précis de chacune de ces régions. L'une des questions les plus importantes est de déterminer leur rôle dans le traitement de l'identité des visages. Nous avons montré que le gyrus occipital droit et le gyrus fusiforme antérieur droit jouent un rôle critique dans la reconnaissance des visages. Mais il persiste actuellement de nombreuses controverses sur les bases neurales du traitement de l'identité : la prédominance hémisphérique, le rôle précis du gyrus fusiforme moyen/postérieur, les rôles respectifs des régions postérieures et antérieures du VOTC, les relations spatiales entre les régions sélectives aux visages et les régions impliquées dans le traitement de l'identité.

Ces questions seront abordées à l'aide d'un paradigme FPVS permettant une mesure objective de la discrimination de l'identité des visages (Figure 31 ; Liu-Shuang et al., 2014 ; Liu-Shuang et al., 2016). Actuellement, 52 patients ont été testés avec ce paradigme et les résultats préliminaires ont montré une forte prédominance des réponses dans le gyrus fusiforme moyen/postérieur droit. Ces patients ont également été testés avec le paradigme FPVS testant la sélectivité aux visages (Jonas et al., sous presse ; Rossion et al., 2015) ce qui permettra d'étudier les relations entre les régions sélectives aux visages et les régions impliquées dans le traitement de l'identité.

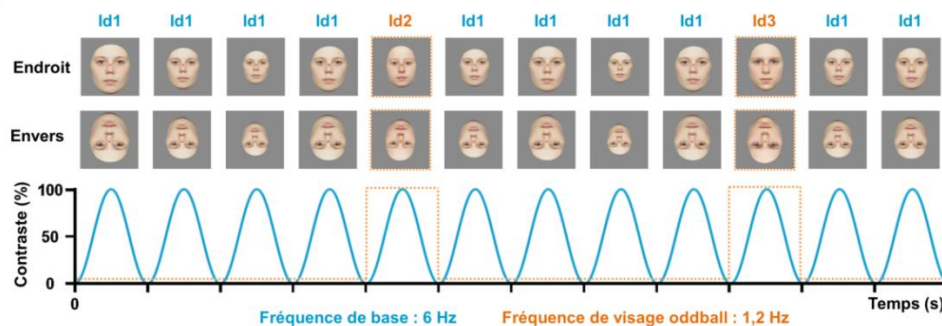


Figure 31. Illustration schématique du paradigme FPVS pour l'étude du traitement de l'identité. Des images de visages sont présentées à la fréquence de 6 Hz (6 visages par seconde). Une identité de base (Id1) est présentée de manière répétée mais différentes identités (Id2, Id3, etc.) sont présentées tous les 5 visages. Les changements d'identités surviennent donc à une fréquence de 1,2 Hz (6 Hz/5). Les réponses dans le domaine fréquentiel à 1,2 Hz reflètent donc la discrimination de l'identité des visages. L'expérience comprend 2 conditions, à l'endroit ou à l'envers, avec exactement les mêmes stimuli présentés. Adapté de Liu-Shuang et al. (2014).

5.5 Faire un lien causal grâce aux stimulations électriques

Nos études ont montré le rôle causal de certaines régions dans la reconnaissance des visages. Si ces observations peuvent sembler anecdotiques puisqu'elles ont été rapportées uniquement chez quelques patients, elles sont pourtant essentielles. Montrer qu'une région répond davantage à tel stimuli ou est sensible à telle manipulation expérimentale répond difficilement à la question du rôle causal joué par cette région donnée dans la fonction étudiée. Les stimulations électriques intracérébrales représentent un des rares moyens de répondre à cette question mais ce moyen est encore sous-utilisé. Pour preuve, les premières évidences d'un lien causal entre une région sélective pour les visages et la perception des visages datent de 2012 (Jonas et al., 2012 ;

Parvizi et al., 2012) alors que les stimulations électriques intracrâniennes existent depuis les années 1950. La principale raison est la lourdeur de mise en œuvre sur le plan pratique (contexte clinique, grand nombre de stimulations à réaliser de manière systématique, etc.). Malgré ces difficultés techniques, les futures études iEEG devront approfondir nos connaissances sur les régions critiques grâce aux stimulations électriques et ne pas se cantonner aux seuls enregistrements. Cela devra être fait notamment en améliorant les protocoles expérimentaux utilisés lors des stimulations (tâches et stimuli contrôlés, présentation sur ordinateur, expériences contrôles).

Nous avons récemment observé le cas d'une jeune patiente (MB) explorée en SEEG chez qui la stimulation électrique intracérébrale de la FFA droite a entraîné une illusion visuelle des visages dans laquelle la patiente décrit un mélange de plusieurs identités (avec une conservation de la structure normale d'un visage). A notre connaissance, cette observation est la première qui établit un lien causal entre la FFA et le traitement de l'identité (l'article de Parvizi et al., 2012 ne rapportant qu'une déformation de la structure du visage sans lien à proprement parler avec le traitement de l'identité). Ce cas est enrichi par notre approche multi-modale et la mise en relation de données obtenues par différentes méthodes (stimulation électrique intracérébrale pendant la reconnaissance de visages et d'objets ; enregistrements intracérébraux de réponses sélectives aux visages par potentiels évoqués et par FPVS ; enregistrements intracérébraux de réponses liées au traitement de l'identité ; localisation des aires sélectives aux visages par IRM fonctionnelle ; évaluation neuropsychologique des capacités en perception des visages). Ce travail est actuellement en cours de préparation.

5.6 Explorer la dynamique temporelle

La plupart de processus cérébraux complexes comme la perception des visages sont bien entendu des processus avec une dynamique spatio-temporelle et l'étude de la dynamique temporelle est essentielle pour mieux comprendre ces processus (Barbeau et al., 2008 ; Halgren et al., 1994). Bien que les résultats des expériences FPVS rapportées ici soient représentés dans le domaine fréquentiel, l'information temporelle est tout à fait accessible avec la méthode FPVS. Des réponses sélectives aux visages en EEG de surface ont été rapportées dans le domaine temporel (Rossion et al., 2015 ; paradigme similaire à l'étude Jonas et al., sous presse). Les séquences dans le domaine temporel ont été segmentées par cycles (1 cycle correspond à la présentation d'un visage et de 4 objets). Ces segments ont été ensuite moyennés dans le domaine temporel. Les réponses évoquées après l'apparition des visages ont permis l'identification de 3 composantes temporelles distinctes avec chacune une topographie spécifique sur le scalp (Figure 32). Ces réponses ont une particularité importante : ce sont des réponses différentielles qui reflètent le contraste inhérent entre les réponses pour les visages et les objets.

Cette analyse dans le domaine temporel sera appliquée à nos futures études d'enregistrements intracérébraux afin de mieux décrire la dynamique temporelle entre les différentes régions. Notamment, il sera important de décrire les relations temporelles entre les régions postérieures du VOTC et les nouvelles régions décrites dans le lobe temporal antérieur.

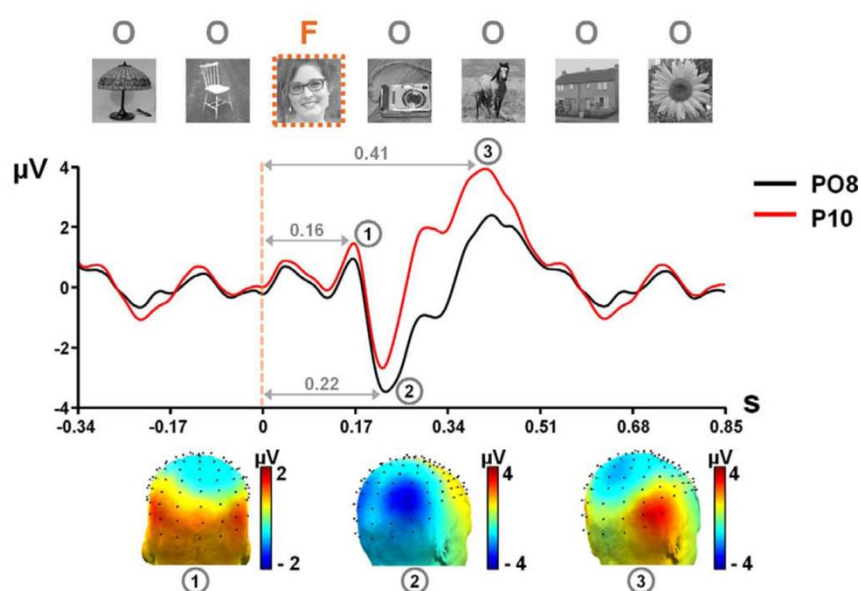


Figure 32. Réponses sélectives aux visages dans le domaine temporel en utilisant la méthode FPVS en EEG de surface. Réponses moyennées dans le domaine temporel pour les électrodes de surface occipito-temporales droites PO8 et P10. Les réponses se distribuent sur 3 composantes dont les topographies sur le scalp sont présentées en bas de la figure. Adapté de Rossion et al. (2015).

5.7 Explorer les différents types de réponses

Les études iEEG sont une opportunité d'étudier les réponses électrophysiologiques à travers plusieurs bandes de fréquences. Les hautes fréquences (au-dessus de 40 Hz ou activité gamma) ont beaucoup été étudiées récemment, notamment car ces réponses sont censées représenter l'activité neuronale locale (Manning et al., 2009). A l'inverse, les basses fréquences (potentiels évoqués) sont supposées refléter la communication entre des régions distantes. Cette dichotomie présumée a été illustrée dans une étude récente qui a montré que les réponses

sélectives aux visages en basses fréquences (potentiels évoqués) n'ont pas la même localisation spatiale que les réponses en activité gamma. Cette étude suggère donc que ces 2 types de réponses reflètent des mécanismes fonctionnels différents (Engell et McCarthy, 2011). La signification fonctionnelle des différentes bandes de fréquences est une question d'actualité dans le domaine de la perception des visages.

La méthode FPVS permet l'analyse de ces 2 types de réponses. L'étude rapportée dans ce travail (Jonas et al., sous presse) a exploré les activités de basses fréquences (réponses de basses fréquences évoquées de manière périodique au cours de la séquence à la fréquence de 1,2 Hz). Mais l'analyse des hautes fréquences est également facilement accessible par l'analyse des réponses gamma évoquées de manière périodique au cours de la séquence. La Figure 33 illustre cette analyse et montre un exemple de résultat avec l'expérience FPVS pour l'identité des visages (paradigme de la Figure 31). Il est donc possible avec la méthode FPVS d'accéder aux réponses de basses et hautes fréquences comme avec la méthode potentiels évoqués mais avec un avantage important : les réponses sont identifiées de la même manière dans le domaine fréquentiel (mêmes fréquences d'intérêt, mêmes critères statistiques), ce qui permet de renforcer la fiabilité et l'objectivité de la comparaison entre ces 2 bandes de fréquences.

Nos études futures rapporteront et compareront les réponses en basses et hautes fréquences. Nos résultats préliminaires montrent que les réponses sélectives aux visages dans la bande gamma sont très similaires à celles rapportées en basses fréquences (même distribution spatiale et mêmes résultats en quantification), à l'exception du fait qu'elles sont moins fréquentes en nombre.

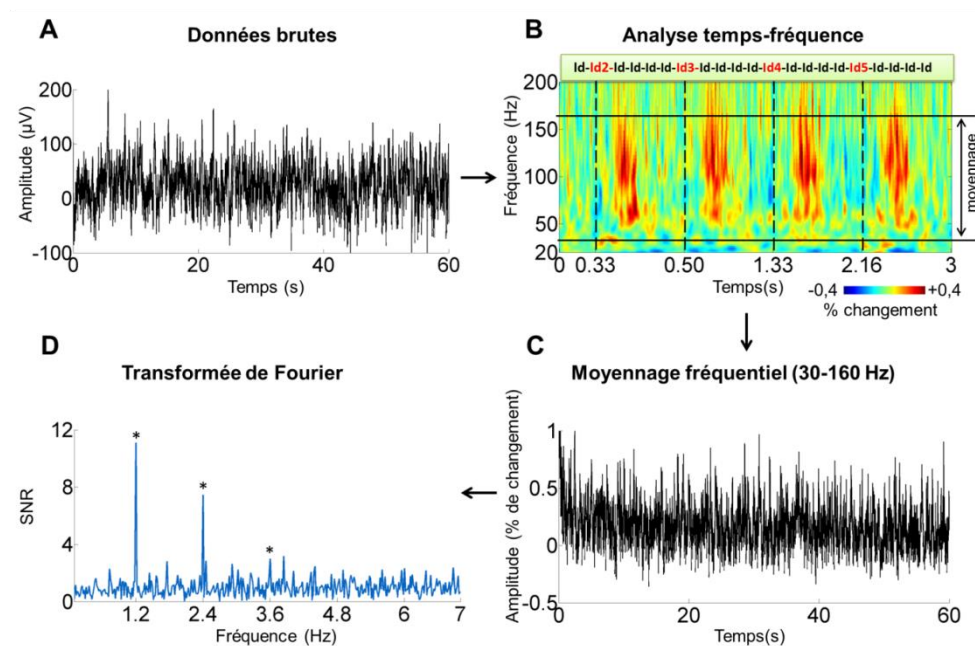


Figure 33. Identifier des réponses périodiques dans les hautes fréquences (gamma). Ici est représentée une analyse sur un contact implanté dans le gyrus fusiforme droit d'un patient pour l'expérience FPVS sur l'identité à l'endroit (voir Figure 31 ; Liu-Shuang et al., 2014). **A.** Données brutes enregistrées sur ce contact pendant l'expérience. **B.** Analyse temps-fréquence (dans un souci de clarté, ici est représenté un grand moyennage sur 4 cycles et non pas une analyse temps-fréquence sur toute la séquence). Nous observons des bouffées d'activité périodique dans la bande gamma. Ces activités suivent les changements d'identités (Id.2, Id.3, etc.) qui apparaissent de manière périodique à la fréquence de 1,2 Hz. **C.** Moyennage fréquentiel de l'analyse temps-fréquence dans la bande gamma (de 30 Hz à 160 Hz). **D.** Résultats obtenus après transformée de Fourier. Les réponses à 1,2 Hz et à ses harmoniques correspondent à des réponses de discrimination individuelle de l'identité des visages dans la bande gamma (les étoiles marquent les réponses significatives pour $p < 0.001$).

Bibliographie

- Adrian ED, Matthews BH. The Berger rhythm: Potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*. 1934;4:355-385.
- Allison T, Ginter H, McCarthy G, Nobre AC, Puce A, Luby M, Spencer DD. Face recognition in human extrastriate cortex. *J Neurophysiol*. 1994;71:821-825.
- Allison T, Puce A, Spencer DD, McCarthy G. Electrophysiological studies of human face perception I: Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cereb Cortex*. 1999;9:415-430.
- Andrews TJ, Ewbank MP. Distinct representations for facial identity and changeable aspects of faces in the human temporal lobe. *Neuroimage*. 2004;23:905-913.
- Axelrod V, Yovel G. The challenge of localizing the anterior temporal face area: a possible solution. *Neuroimage*. 2013;81:371-380.
- Barbeau EJ, Taylor MJ, Regis J, Marquis P, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C. Spatio temporal dynamics of face recognition. *Cereb Cortex*. 2008;18:997-1009.
- Barton JJ, Press DZ, Keenan JP, O'Connor M. Lesions of the fusiform face area impair perception of facial configuration in prosopagnosia. *Neurology*. 2002;58:71-78.
- Barton JJ: Structure and function in acquired prosopagnosia: lessons from a series of 10 patients with brain damage. *J Neuropsychol*. 2008;2:197-225.
- Behrmann M, Avidan G, Marotta JJ, Kimchi R. Detailed exploration of face-related processing in congenital prosopagnosia: 1. Behavioral findings. *J Cogn Neurosci*. 2005;17:1130-1149.
- Behrmann M, Avidan G, Gao F, Black S. Structural imaging reveals anatomical alterations in inferotemporal cortex in congenital prosopagnosia. *Cereb Cortex*. 2007;17:2354-2363.
- Bentin S, Allison T, Puce A, Perez E, McCarthy G. Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. *J Cogn Neurosci*. 1996;8:551-565.
- Bodamer J: Die-Prosop-agnosie *Arch Psychiatr Nervenkrankh*. 1947;179:6-54.

- Bötzel K, Grüsser OJ. Electric brain potentials evoked by pictures of faces and non-faces: a search for "face-specific" EEG-potentials. *Exp Brain Res.* 1989;77:349-60.
- Bötzel K, Schulze S, Stodieck SR. Scalp topography and analysis of intracranial sources of face-evoked potentials. *Exp Brain Res.* 1995;104:135-143.
- Boutsen L, Humphreys GW. Face context interferes with local part processing in a prosopagnosic patient. *Neuropsychologia.* 2002;40:2305-2313.
- Bouvier SE, Engel SA. Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cereb Cortex.* 2006;16:183-191.
- Busigny T, Joubert S, Felician O, Ceccaldi M, Rossion B. Holistic perception of the individual face is specific and necessary: evidence from an extensive case study of acquired prosopagnosia *Neuropsychologia.* 2010;48:4057-4092.
- Busigny T, Rossion B. Acquired prosopagnosia abolishes the face inversion effect. *Cortex.* 2010;46:965-981.
- Busigny T, Van Belle G, Jemel B, Hoesin A, Joubert S, Rossion B. Face-specific impairment in holistic perception following focal lesion of the right anterior temporal lobe. *Neuropsychologia.* 2014 ;56:312-333.
- Caharel S, Ramon M, Rossion B. Face familiarity decisions take 200 msec in the human brain: electrophysiological evidence from a go/no-go speeded task. *J Cogn Neurosci.* 2014;26:81-95.
- Chau AM, Stewart F, Gagnaniello C. Sulcal and gyral anatomy of the basal occipital-temporal lobe. *Surg Radiol Anat.* 2014;36:959-965.
- Collins JA, Olson IR. Beyond the FFA: The role of the ventral anterior temporal lobes in face processing. *Neuropsychologia.* 2014;61:65-79.
- Corballis PM, Funnell MG, Gazzaniga MS. Hemispheric asymmetries for simple visual judgments in the split brain. *Neuropsychologia.* 2002;40:401-410.
- Crouzet SM, Kirchner H, Thorpe SJ. Fast saccades toward faces: face detection in just 100 ms. *J Vis.* 2010;28;10:16.1-17.
- Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen GW. Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology.* 1982;32:331-341.

- Davidesco I, Zion-Golumbic E, Bickel S, Harel M, Groppe DM, Keller CJ, Schevon CA, McKhann GM, Goodman RR, Goelman G, Schroeder CE, Mehta AD, Malach R. Exemplar selectivity reflects perceptual similarities in the human fusiform cortex. *Cereb Cortex*. 2014;24:1879-1893.
- Davies-Thompson J, Gouws A, Andrews TJ. An image-dependent representation of familiar and unfamiliar faces in the human ventral stream. *Neuropsychologia*. 2009;47:1627-1635.
- Davies-Thompson J, Andrews TJ. Intra- and interhemispheric connectivity between face-selective regions in the human brain. *J Neurophysiol*. 2012;108:3087-3095.
- de Heering A, Rossion B. Rapid categorization of natural face images in the infant right hemisphere. *Elife*. 2015;4:e06564.
- De Renzi E, Perani D, Carlesimo GA, Silveri MC, Fazio F. Prosopagnosia can be associated with damage confined to the right hemisphere--an MRI and PET study and a review of the literature. *Neuropsychologia*. 1994;32:893-902.
- DiCarlo JJ, Zoccolan D, Rust NC. How does the brain solve visual object recognition? *Neuron*. 2012;73:415-434.
- Desimone R, Albright TD, Gross CG, Bruce C. Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J Neurosci*. 1984;4:2051-2062.
- Duchaine B, Yovel G. A Revised Neural Framework for Face Processing. *Annu Rev Vis Sci*. 2015;1:393-416.
- Dundas EM, Plaut DC, Behrmann M. The joint development of hemispheric lateralization for words and faces. *J Exp Psychol Gen*. 2013;142:348-358.
- Dundas EM, Plaut DC, Behrmann M. An ERP investigation of the co-development of hemispheric lateralization of face and word recognition. *Neuropsychologia*. 2014;61:315-323.
- Engell AD, McCarthy G: The relationship of gamma oscillations and face-specific ERPs recorded subdurally from occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex*. 2001;21:1213-1221.
- Engell AD, McCarthy G. Repetition suppression of face-selective evoked and induced EEG recorded from human cortex. *Hum Brain Mapp*. 2014a;35:4155-4162.

- Engell AD, McCarthy G. Face, eye, and body selective responses in fusiform gyrus and adjacent cortex: an intracranial EEG study. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:642.
- Ewbank MP, Andrews TJ. Differential sensitivity for viewpoint between familiar and unfamiliar faces in human visual cortex. *Neuroimage*. 2008;40:1857-1870.
- Ewbank MP, Henson RN, Rowe JB, Stoyanova RS, Calder AJ. Different neural mechanisms within occipitotemporal cortex underlie repetition suppression across same and different-size faces. *Cereb Cortex*. 2013;23:1073-1084.
- Farah MJ, Wilson KD, Drain M and Tanaka JN: What is "special" about face perception? *Psychol Rev*. 1998;105:482-498.
- Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 1991;1:1-47.
- Funnell MG, Corballis PM, Gazzaniga MS. A deficit in perceptual matching in the left hemisphere of a callosotomy patient. *Neuropsychologia*. 1999;37:1143-1154.
- Gainotti, G. Different patterns of famous people recognition disorders in patients with right and left anterior temporal lesions: a systematic review. *Neuropsychologia*. 2007;45: 1591-1607.
- Galton F. *Inquiries into human faculty and its development*. London: Macmillan.1883.
- Gauthier I, Skudlarski P, Gore JC, Anderson AW. Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nat Neurosc*. 2000;3:191-197.
- Ghuman AS, Brunet NM, Li Y, Konecky RO, Pyles JA, Walls SA, Destefino V, Wang W, Richardson RM. Dynamic encoding of face information in the human fusiform gyrus. *Nat Commun*. 2014;5:5672.
- Gilaie-Dotan S, Malach R. Sub-exemplar shape tuning in human face-related areas. *Cereb Cortex*. 2007;17:325-338.
- Gobbini MI, Haxby JV. Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*. 2007;45:32-41.

- Goesaert E, Op de Beeck HP. Representations of facial identity information in the ventral visual stream investigated with multivoxel pattern analyses. *J Neurosci*. 2013;33:8549-8558.
- Grill-Spector K, Henson R, Martin A. Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends Cogn Sci*. 2006;10:14-23.
- Grill-Spector K, Malach R. fMR-adaptation: a tool for studying the functional properties of human cortical neurons. *Acta Psychol (Amst)*. 2001;107:293-321.
- Gross CG, Rocha-Miranda CE, Bender DB. Visual properties of neurons in inferotemporal cortex of the Macaque. *J Neurophysiol*. 1972;35:96-111.
- George N, Evans J, Fiori N, Davidoff J, Renault B. Brain events related to normal and moderately scrambled faces. *Cognitive Brain Research*. 1996;4:65-76.
- Gschwind M, Pourtois G, Schwartz S, Van De Ville D, Vuilleumier P. White-matter connectivity between face-responsive regions in the human brain. *Cereb Cortex*. 2012;22:1564-1576.
- Halgren E, Baudena P, Heit G, Clarke JM, Marinkovic K, Clarke M. Spatio-temporal stages in face and word processing. I. Depth-recorded potentials in the human occipital, temporal and parietal lobes. *J Physiol Paris*. 1994;88:1-50.
- Haxby JV, Gobbini MI, Furey ML, Ishai A, Schouten JL, Pietrini P. Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science*. 2001;293:2425-2430.
- Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*. 2000;4:223-233.
- Hecaen H, Angelergues R: Agnosia for faces (prosopagnosia). *Arch Neurol*. 1962;7:92-100.
- Jacques C, Rossion B. The initial representation of individual faces in the right occipito-temporal cortex is holistic: electrophysiological evidence from the composite face illusion. *J Vis*. 2009;9:8.1-16.
- Jacques C, Witthoft N, Weiner KS, Foster BL, Rangarajan V, Hermes D, Miller KJ, Parvizi J, Grill-Spector K. Corresponding ECoG and fMRI category-selective signals in human ventral temporal cortex. *Neuropsychologia*. 2016;83:14-28.

- Jeffreys DA. A face-responsive potential recorded from the human scalp. *Exp Brain Res.* 1989;78:193-202.
- Jeffreys DA, Tukmachi ES, Rockley G. Evoked potential evidence for human brain mechanisms that respond to single, fixated faces. *Exp Brain Res.* 1992;91:351-362.
- Jonas J, Descoins M, Koessler L, Colnat-Coulbois S, Sauvée M, Guye M, Vignal JP, Vespignani H, Rossion B, Maillard L. Focal electrical intracerebral stimulation of a face-sensitive area causes transient prosopagnosia. *Neuroscience.* 2012;222:281-288.
- Jonas J, Rossion B, Krieg J, Koessler L, Colnat-Coulbois S, Vespignani H, Jacques C, Vignal JP, Brissart H, Maillard L. Intracerebral electrical stimulation of a face-selective area in the right inferior occipital cortex impairs individual face discrimination. *Neuroimage.* 2014a Oct 1;99:487-497.
- Jonas J, Frismand S, Vignal JP, Colnat-Coulbois S, Koessler L, Vespignani H, Rossion B, Maillard L. Right hemispheric dominance of visual phenomena evoked by intracerebral stimulation of the human visual cortex. *Hum Brain Mapp.* 2014b;35:3360-3371.
- Jonas J, Rossion B, Brissart H, Frismand S, Jacques C, Hossu G, Colnat-Coulbois S, Vespignani H, Vignal JP, Maillard L. Beyond the core face-processing network: Intracerebral stimulation of a face-selective area in the right anterior fusiform gyrus elicits transient prosopagnosia. *Cortex.* 2015;72:140-155.
- Jonas J, Jacques C, Liu-Shuang J, Brissart H, Colnat-Coulbois S, Maillard M, Rossion B. A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials. *Proc Natl Acad Sci USA.* Sous presse.
- Joubert S, Felician O, Barbeau E, Sontheimer A, Barton JJ, Ceccaldi M, Poncet M. Impaired configurational processing in a case of progressive prosopagnosia associated with predominant right temporal lobe atrophy. *Brain.* 2003;126:2537-2550.
- Kahn I, Andrews-Hanna JR, Vincent JL, Snyder AZ, Buckner RL. Distinct cortical anatomy linked to subregions of the medial temporal lobe revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2008;100:129-139.

- Kanwisher N, McDermott J, Chun M M. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci.* 1997;17:4302-4311.
- Karim AK, Kojima H. The what and why of perceptual asymmetries in the visual domain. *Adv Cogn Psychol.* 2010;6:103-115.
- Kim JJ, Crespo-Facorro B, Andreasen NC, O'Leary DS, Zhang B, Harris G, Magnotta VA. An MRI-based parcellation method for the temporal lobe. *Neuroimage.* 2000;11(4):271-288.
- Kim H, Bernasconi N, Bernhardt B, Colliot O, Bernasconi A. Basal temporal sulcal morphology in healthy controls and patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2008;70:2159-2165.
- Kriegeskorte N, Formisano E, Sorger B, Goebel R. Individual faces elicit distinct response patterns in human anterior temporal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:20600-20605.
- Lachaux JP, George N, Tallon-Baudry C, Martinerie J, Hugueville L, Minotti L, Kahane P, Renault B. The many faces of the gamma band response to complex visual stimuli. *Neuroimage.* 2005;25:491-501.
- Levine DN, Calvanio R. Prosopagnosia: a defect in visual configural processing. *Brain Cogn.* 1989;10:149-170.
- Liu H, Agam Y, Madsen JR, Kreiman G. Timing, timing, timing: fast decoding of object information from intracranial field potentials in human visual cortex. *Neuron.* 2009;62:281-290.
- Liu-Shuang J, Norcia AM, Rossion B. An objective index of individual face discrimination in the right occipito-temporal cortex by means of fast periodic oddball stimulation. *Neuropsychologia.* 2014;52:57-72.
- Liu-Shuang J, Torfs K, Rossion B. An objective electrophysiological marker of face individualisation impairment in acquired prosopagnosia with fast periodic visual stimulation. *Neuropsychologia.* 2016;83:100-113.
- Lochy A, Van Belle G, Rossion B. A robust index of lexical representation in the left occipito-temporal cortex as evidenced by EEG responses to fast periodic visual stimulation. *Neuropsychologia.* 2015;66:18-31.

- Manning JR, Jacobs J, Fried I, Kahana MJ. Broadband shifts in local field potential power spectra are correlated with single-neuron spiking in humans. *J Neurosci*. 2009;29:13613-13620.
- Mazard A, Schiltz C, Rossion B. Recovery from adaptation to facial identity is larger for upright than inverted faces in the human occipito-temporal cortex. *Neuropsychologia*. 2006;44:912-922.
- McCarthy G, Puce A, Belger A, Allison T. Electrophysiological studies of human face perception. II: Response properties of face-specific potentials generated in occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex*. 1999;9:431-444.
- Meadows JC. The anatomical basis of prosopagnosia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37:489-501.
- Nasr S, Tootell RB. Role of fusiform and anterior temporal cortical areas in facial recognition. *Neuroimage*. 2012;63:1743-1753.
- Nestor A, Plaut DC, Behrmann M. Unraveling the distributed neural code of facial identity through spatiotemporal pattern analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:9998-10003.
- Norcia AM, Appelbaum LG, Ales JM, Cottareau BR, Rossion B. The steady-state visual evoked potential in vision research: A review. *J Vis*. 2015;15:4.
- Ojemann JG, Akbudak E, Snyder AZ, McKinstry RC, Raichle ME, Conturo TE. Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts. *Neuroimage*. 1997;6:156-167.
- O'Neil EB, Hutchison RM, McLean DA, Köhler S. Resting-state fMRI reveals functional connectivity between face-selective perirhinal cortex and the fusiform face area related to face inversion. *Neuroimage*. 2014;92:349-355.
- Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*. 2007;130:1718-1731.
- Omar R, Rohrer JD, Hailstone JC, Warren JD. Structural neuroanatomy of face processing in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1341-1343.
- Parvizi J, Jacques C, Foster BL, Witthoft N, Rangarajan V, Weiner KS, Grill-Spector K. Electrical stimulation of human fusiform face-selective regions distorts face perception. *J Neurosci*. 2012;32:14915-14920.

- Puce A, Allison T, Asgari M, Gore JC, McCarthy G. Differential sensitivity of human visual cortex to faces, letterstrings, and textures: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 1996;16:5205-5215.
- Puce A, Allison T, Gore JC, McCarthy G. Face-sensitive regions in human extrastriate cortex studied by functional MRI. *J Neurophysiol*. 1995;74(3)-1192-1199.
- Puce A, Allison T, Spencer SS, Spencer DD, McCarthy G. Comparison of cortical activation evoked by faces measured by intracranial field potentials and functional MRI: two case studies. *Hum Brain Mapp*. 1997;5:298-305.
- Puce A, Allison T, Bentin S, Gore JC, McCarthy G. Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. *J Neurosci*. 1998;18:2188-2199.
- Puce A, Allison T, McCarthy G. Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb Cortex*. 1999;9:445-458.
- Pyles JA, Verstynen TD, Schneider W, Tarr MJ. Explicating the face perception network with white matter connectivity. *PLoS One*. 2013;8:e61611.
- Quaglino A, Borelli GB, Della Sala S, Young AW. Quaglino's 1867 case of prosopagnosia. *Cortex*. 2003;39:533-540.
- Quiroga RQ, Reddy L, Kreiman G, Koch C, Fried I. Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature*. 2005;435:1102-1107
- Rajimehr R, Young JC, Tootell RB. An anterior temporal face patch in human cortex, predicted by macaque maps. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:1995-2000.
- Ramon M, Busigny T, Rossion B. Impaired holistic processing of unfamiliar individual faces in acquired prosopagnosia. *Neuropsychologia*. 2010;48:933-944.
- Rangarajan V, Hermes D, Foster BL, Weiner KS, Jacques C, Grill-Spector K, Parvizi J. Electrical stimulation of the left and right human fusiform gyrus causes different effects in conscious face perception. *J Neurosci*. 2014;34:12828-12836.
- Regan D. *Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine*. Elsevier: New York. 1989.

- Riddoch MJ, Johnston RA, Bracewell RM, Boutsen L, Humphreys GW. Are faces special? A case of pure prosopagnosia. *Cogn Neuropsychol*. 2008;253-26.
- Rossion B, Schiltz C, Robaye L, Pirenne D, Crommelinck M. How does the brain discriminate familiar and unfamiliar faces?: a PET study of face categorical perception. *J Cogn Neurosci*. 2001;13:1019-1034.
- Rossion B, Caldara R, Seghier M, Schuller AM, Lazeyras F, Mayer E. A network of occipitotemporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing *Brain*. 126;2381-2395.
- Rossion B. Constraining the cortical face network by neuroimaging studies of acquired prosopagnosia. *Neuroimage*. 2008;40:423-426.
- Rossion B, Jacques C. The N170: understanding the time-course of face perception in the human brain In: *The Oxford Handbook of ERP Components*. Ed: SJ Luck, ES Kappenman. Oxford University Press. 2011 (p.115-142).
- Rossion B, Boremanse A. Robust sensitivity to facial identity in the right human occipito-temporal cortex as revealed by steady-state visual-evoked potentials. *J Vis*. 2011;11(2).
- Rossion B, Hanseeuw B, Dricot L. Defining face perception areas in the human brain: a large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain Cogn*. 2012;79:138–157.
- Rossion B. The composite face illusion: a whole window into our understanding of holistic face perception. *Visual Cognition*. 2013;21:139-253.
- Rossion B. Understanding face perception by means of prosopagnosia and neuroimaging. *Fronti Biosci*. 2014a;6:308-317.
- Rossion B. Understanding individual face discrimination by means of fast periodic visual stimulation. *Exp Brain Res*. 2014b;232:1599-1621.
- Rossion B, Torfs K, Jacques C, Liu-Shuang J. Fast periodic presentation of natural images reveals a robust face-selective electrophysiological response in the human brain. *J Vis*;15:15.1.18.
- Sadeh B, Podlipsky I, Zhdanov A, Yovel G. Event-related potential and functional MRI measures of face-selectivity are highly correlated: a simultaneous ERP-fMRI investigation. *Hum Brain Mapp*. 2010;31:1490-1501.

- Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M. Rapid, high-frequency, and theta-coupled gamma oscillations in the inferior occipital gyrus during face processing. *Cortex*. 2014;60:52-68.
- Saumier D, Arguin M, Lassonde M. Prosopagnosia: a case study involving problems in processing configural information. *Brain Cogn*. 2001;46:255-259.
- Seeck M, Grüsser OJ. Category-related components in visual evoked potentials: photographs of faces, persons, flowers and tools as stimuli. *Exp Brain Res*. 1992;92:338-349.
- Sergent J. An investigation into component and configural processes underlying face perception. *Br J Psychol*. 1984;75:221-242.
- Sergent J. Microgenesis of face perception. In: *Aspects of face processing*. Ed: HD Ellis, MA Jeeves, F Newcombe, AM Young. Martinus Nijhoff Publishers: Dordrecht. 1986 (p. 17-33).
- Sergent J, Villemure JG. Prosopagnosia in a right hemispherectomized patient. *Brain*. 1989;112:975-995.
- Sergent, J, Ohta, S, MacDonald B. Functional neuroanatomy of face and object processing A positron emission tomography study. *Brain*. 1992;115:15-36.
- Seron X, Maigne F, Coyette F, Rectem D, Bruyer R, Laterre EC. A case of metamorphopsia restricted to faces and different familiar objects. *Rev Neurol (Paris)*. 1995;151:691-698.
- Schiltz C, Sorger B, Caldara R, Ahmed F, Mayer E, Goebel R, Rossion B. Impaired face discrimination in acquired prosopagnosia is associated with abnormal response to individual faces in the right middle fusiform gyrus. *Cereb Cortex*. 2006;16:574-586.
- Schiltz C, Rossion B. Faces are represented holistically in the human occipito-temporal cortex. *Neuroimage*. 2006;32:1385-1394.
- Tanaka JW, Farah MJ. Parts and wholes in face recognition. *Q J Exp Psychol A*. 1993;46:225-245.
- Tanaka JW, Sengco JA. Features and their configuration in face recognition. *Mem Cognit*. 1997;25:583-592.

- Tanji K, Iwasaki M, Nakasato N, Suzuki K. Face specific broadband electrocorticographic spectral power change in the rhinal cortex. *Neurosci Lett*. 2012;515:66-70.
- Tsao DY, Moeller S, Freiwald WA. Comparing face patch systems in macaques and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:19514-19519.
- Vidal JR, Ossandón T, Jerbi K, Dalal SS, Minotti L, Ryvlin P, Kahane P, Lachaux JP. Category-Specific Visual Responses: An Intracranial Study Comparing Gamma, Beta, Alpha, and ERP Response Selectivity. *Front Hum Neurosci*. 2010;4:195.
- Von Der Heide RJ, Skipper LM, Olson IR. Anterior temporal face patches: a meta-analysis and empirical study. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:17.
- Wagemans J, Elder JH, Kubovy M, Palmer SE, Peterson MA, Singh M, von der Heydt R. A century of Gestalt psychology in visual perception: I Perceptual grouping and figure-ground organization. *Psychol Bull*. 2012a;138:1172-217.
- Wagemans J, J Feldman, S Gepshtein, R Kimchi, J R Pomerantz, P A van der Helm, C van Leeuwen. A century of Gestalt psychology in visual perception: II Conceptual and theoretical foundations. *Psychol Bull*. 2012b;138:1218-1252.
- Weiner KS, Grill-Spector K. Sparsely-distributed organization of face and limb activations in human ventral temporal cortex. *Neuroimage*. 2010;52:1559-1573.
- Wigan AL: A new view of insanity: The duality of the mind Longman. London. 1844.
- Wiser AK, Andreasen N, O'Leary DS, Crespo-Facorro B, Boles-Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD. Novel vs. well-learned memory for faces: a positron emission tomography study. *J Cogn Neurosci*. 2000;12:255-266.
- Xu X, Biederman I. Loci of the release from fMRI adaptation for changes in facial expression, identity, and viewpoint. *J Vis*. 2010;10(14).
- Young AW, Hellawell D, Hay DC. Configurational information in face perception *Perception*. 1987;16:747-759.
- Zhen Z, Yang Z, Huang L, Kong XZ, Wang X, Dang X, Huang Y, Song Y, Liu J. Quantifying interindividual variability and asymmetry of face-selective regions: a probabilistic functional atlas. *Neuroimage*. 2015;113:13-25.

Zhu Q, Zhang J, Luo YL, Dilks DD, Liu J. Resting-state neural activity across face-selective cortical regions is behaviorally relevant. *J Neurosci.* 2011;31:10323-12330.