

Détection et analyse statistique des distributions spatiales de signaux EEG multicapteurs transitoires en épilepsie.

Jérôme BOURIEN, Jean-Jacques BELLANGER, Fabrice WENDLING

Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image, INSERM-Université de Rennes 1, France
jerome.bourien@univ-rennes1.fr, jean-jacques.bellanger@univ-rennes1.fr
fabrice.wendling@univ-rennes1.fr

Résumé – L'activité cérébrale des patients épileptiques est caractérisée, en dehors des crises (période intercritique), par de fréquents événements transitoires impliquant quasi-simultanément des structures cérébrales distantes. Dans des signaux multivoies (acquis par des systèmes multicapteurs), la distribution spatiale est estimée par analyse des co-occurrences d'instant d'apparition de signaux transitoires mono-voies. Dans la méthode proposée, la formation des instants d'apparitions multivoies est assurée par des méthodes de détection et l'analyse des co-occurrences est réalisée par un algorithme de fouille de données contrôlé statistiquement. La méthode d'analyse doit être particulièrement robuste aux fausses-alarmes et aux non-détections. Des résultats sur simulations et sur signaux réels sont également présentés.

Abstract – The cerebral activity of epileptic patients is characterized, outside seizure period (interictal period), by frequent transient events implying distant cerebral structures quasi-simultaneously. In multichannel signals (acquired by multichannel acquisition systems), spatial distribution is estimated by analysis of times of co-occurrences of transient monochannel signals. In the method proposed, the formation of multichannel occurrence times is ensured by detection method and the analysis of co-occurrences is carried out by a data-mining algorithm statistically controlled. The method of analysis must be particularly robust with respect to false-alarms and non-detection. Results on simulations and real signals are presented.

1 Introduction

L'activité électrique cérébrale entre les crises (EEG intercritique) chez les patients épileptiques est caractérisée par de fréquents événements paroxystiques transitoires. Ils correspondent à une hyper-synchronisation survenant quasi-simultanément au sein de différentes populations neuronales réparties dans différentes structures cérébrales. L'analyse automatique de la topographie de ces événements transitoires (plusieurs milliers d'événements transitoires par heure) est essentielle [2][5] et constitue un complément statistique important [4] dans le diagnostic notamment pré-chirurgical.

Observés en surface ou en profondeur à l'aide de systèmes multicapteurs, l'EEG intercritique recèle des signaux transitoires impliquant fréquemment et conjointement certains sous-ensembles de voies. L'objectif de ce travail est de découvrir ces sous-ensembles appelés ensembles d'activation (EA). La méthode proposée i) détecte les événements transitoires voie par voie, ii) forme des événements multivoies, puis iii) extrait les ensembles d'activation. Les fausses-alarmes (FA) et les non-détections (ND) étant inévitables [3], l'étape d'extraction doit être robuste à leurs effets.

La méthode est présentée dans la section 2 et des résultats sur simulations concernant l'étape d'extraction des EA et sa robustesse, sont présentés dans la section 3. Des résultats concernant un patient souffrant d'une épilepsie temporale sont présentés dans la section 4. Les résultats cliniques, la méthodologie ainsi que la comparaison à une méthode de la littérature sont discutés dans la section 5.

2 Méthode

L'activité neuro-électrique du patient est enregistrée en continu à l'aide de capteurs disposés sur des électrodes cylindriques implantées chirurgicalement dans le cerveau du patient. Ces électrodes sont stratégiquement positionnées dans les structures cérébrales susceptibles d'être impliquées dans l'épilepsie de ce patient. Les signaux observés sur ces capteurs constituent l'EEG intracérébral.

2.1 Position du problème

Considérons un enregistrement EEG intracérébral intercritique multicapteurs de durée T : $O(t) = [o_1(t) o_2(t) \dots o_N(t)]$, $o_k(t) \in \mathbb{R}$, $t \in [0, T]$, $k = 1 \dots N$. N est le nombre de structures cérébrales explorées. L'activité intercritique $o_k(t)$ de la voie k peut être modélisée par la superposition d'une activité électrique normale $b_k(t)$ (activité de fond) et d'un nombre n_k aléatoire (dépendant de k) de signaux transitoires $s_{k,i}(t)$, $i = 1 \dots n_k$ apparaissant aux instants $\tau_{k,i}$:

$$o_k(t) = b_k(t) + \sum_{i=1}^{n_k} s_{k,i}(t - \tau_{k,i})$$

Un ensemble de m ($m \geq 2$) événements transitoires co-occurents dans une même fenêtre temporelle $[t, t + D]$ (de durée D , fixée par le clinicien), est appelé un événement multivoies. Un enregistrement donné comptera ainsi un certain nombre M d'événements multivoies. Cette information peut-être codée dans une matrice X de booléens de taille $(N \times M)$ définie comme suit : $X_{k,j} = 1$ si un événement transitoire de la voie k appartient au

jème ($j=1\dots M$) événement multivoies et $X_{k,j} = 0$ sinon. Nous recherchons alors les ensembles de voies distinctes $\{v_1, \dots, v_n\} \subset \{1, \dots, N\}$, $n \leq N$ pour lesquels les coordonnées des vecteurs colonnes $[X_{v_1} \dots X_{v_n}]^T$ sont conjointement et fréquemment égales à 1 (avec une probabilité élevée). Nous les appelons ensembles d'activation (EA).

2.2 Méthode proposée

La méthode comporte trois étapes : détection des événements monovoies, formation des événements multivoies, et recherche d'ensembles d'activation. Cette dernière est traitée de manière originale au moyen d'une technique de data-mining contrôlée statistiquement. Elle fait l'objet d'une section plus détaillée.

2.2.1 Détection des événements transitoires

Il existe plusieurs types morphologiques d'événements transitoires (pointe, pointe-onde, bouffée d'activités rapides). Toutefois, leur phase initiale est toujours caractérisée par une brutale extension du spectre vers les hautes fréquences. Cette propriété commune est exploitée afin de les détecter et d'estimer les instants d'activation $\tau_{k,i}$. Chaque voie $o_k(t)$ est présentée sur l'entrée d'un filtre passe-haut ($f_c=20\text{Hz}$). La valeur absolue de la sortie correspond à un signal aléatoire qui évolue par paliers et dont le niveau moyen reste bas en dehors des transitoires et s'élève sur leurs supports temporels. La détection des ruptures aux instants $\hat{\tau}_{k,i}$ est assurée sur chaque voies par un algorithme de Page-Hinkley.

2.2.2 Formation des événements multivoies

La formation des événements multivoies est réalisée à l'aide d'une fenêtre temporelle de durée D déplacée sur le support de l'observation vectorielle. En notant $N_D(t)$ le nombre d'instants $\hat{\tau}_{k,i}$ détectés dans la fenêtre $[t, t + D]$, les événements multivoies sont formés à partir des maxima locaux de $N_D(t)$ supérieurs ou égaux à 2. Le jème événement multivoies est codé dans une matrice Γ comme suit : $\Gamma_{k,j} = 1$ si un instant $\hat{\tau}_{k,i}$ a été détecté dans la fenêtre et $\Gamma_{k,j} = 0$ sinon. En tenant compte des fausses-alarmes (FA) et des non-détections (ND) éventuelles, les Γ_j s'écrivent $\Gamma_j = X_j \oplus E_j$, où la coordonnée aléatoire booléenne $E_{k,j}$ est statistiquement liée à $X_{k,j}$ par les probabilités conditionnelles de non-détection et de fausse-alarme $P(E_{k,j} = 1/X_{k,j} = 1) = Pnd$ et $P(E_{k,j} = 1/X_{k,j} = 0) = Pfa$, et où \oplus désigne l'addition modulo 2. L'ordre de grandeur de T étant de 1 heure, le nombre d'événements multivoies formés est généralement de quelques milliers.

2.2.3 Recherche des ensembles d'activation

Les vecteurs colonnes X_j sont ici assimilés à des réalisations indépendantes pour un vecteur aléatoire $X = [X_1, \dots, X_N]^T$ de coordonnés dans $\{0, 1\}$. Pour extraire les ensembles d'activation (EA), la méthode proposée est de rechercher automatiquement des sous-ensembles de coordonnées (capteurs) $\{v_1, \dots, v_n\}$ pour lesquels :

1) $\min_{i=1\dots n} P(X_{v_i} = 1)$ est suffisamment élevée (au moins 10% par exemple).

2) la probabilité de co-occurrence des événements $\{X_{v_1} = 1\}, \dots, \{X_{v_n} = 1\}$ s'écarte notablement de sa valeur calculée sous hypothèse d'indépendance :

$$q(v_1, \dots, v_n) = P(X_{v_1} = 1, \dots, X_{v_n} = 1) \gg \prod_{i=1}^n P(X_{v_i} = 1) = \prod_{i=1}^n p_{v_i} \quad (1)$$

3) $q(i, v_1, \dots, v_n)/q(v_1, \dots, v_n) \ll 1, \forall i \notin \{v_1, \dots, v_n\}$, ce qui signifie que la probabilité conditionnelle $P(X_i = 1/X_{v_1} = 1, \dots, X_{v_n} = 1)$ est faible pour $i \notin \{v_1, \dots, v_n\}$.

Ce dernier point confère une forme d'homogénéité à l'activité des structures cérébrales S_{v_1}, \dots, S_{v_n} respectivement enregistrées sur les voies v_1, \dots, v_n , ce qui est interprété par les cliniciens comme une « collaboration » significative de ces structures.

Notre méthode d'extraction des ensembles d'activation procède en deux étapes. Dans un premier temps, les probabilités $q(v_1, \dots, v_n)$ sont estimées par calcul des fréquences expérimentales correspondantes $f(v_1, \dots, v_n)$ dans $\Gamma = X \oplus E$. Reposant sur le fait que $\{w_1, \dots, w_l\} \subset \{v_1, \dots, v_n\}$, $l < n \implies f(w_1, \dots, w_l) \geq f(v_1, \dots, v_n)$, un algorithme de data-mining [1] a été proposé dans la littérature pour extraire efficacement les ensembles dits λ -fréquents $\{v_1, \dots, v_n\}$, tels que $f(v_1, \dots, v_n) \geq \lambda \in [0, 1]$ à λ fixé. Dans un second temps, seuls les ensembles λ -fréquents dont tous les sous-ensembles sont λ -fréquents et dont tous les sur-ensembles sont non-fréquents sont retenus. Ces ensembles appelés les ensembles λ -fréquents maximaux correspondent aux EA recherchés.

Nous avons étendu cette analyse en balayant un intervalle $[\lambda_{min}, 1]$ par échantillonnage à pas constant $\Delta\lambda$, λ_{min} et $\Delta\lambda$ étant choisis dans le souci d'un compromis complexité/résolution.

Le résultat peut être présenté sous la forme d'un graphe acyclique orienté. Les ensembles d'activation (correspondant aux groupes de capteurs les plus actifs) sont représentés avec leurs probabilités d'occurrence et leurs relations d'inclusion. En analysant ce graphe du haut vers le bas, l'ordonnée de l'apparition d'un EA correspond à sa fréquence d'occurrence (à la résolution $\Delta\lambda$ près).

La condition 2) permet d'éliminer les EA dont la formation pourrait être liée aux FA. Elle peut être testée en introduisant un intervalle de confiance sur l'un ou les deux membres de l'inégalité (1).

Le graphe de synthèse des résultats est ensuite susceptible d'être interprété cliniquement.

3 Résultats en simulation

Pour illustrer le principe de la troisième étape de la méthode, les réalisations Γ_j sont produites à l'aide de scénarios probabilistes simples (FIG. 1) de génération des activations, avec simulation de fausses-alarmes et de non-détections. Les X_j^1 et $X_j^2 \in \{0, 1\}^5$ correspondent respectivement aux réalisations des scénarios de la figure 1-a et 1-b.

3.1 Simulation avec un seul scénario

Dans ce cas, les Γ_j sont de la forme $X_j^1 \oplus E_j$, $E_j \in \{0, 1\}^5$. Pour comprendre l'effet des FA et des ND sur les graphes produits, 1000 réalisations ont été produites dans les trois conditions suivantes : (Pfa, Pnd) égal à (0.0, 0.0) ou (0.1, 0.0) ou

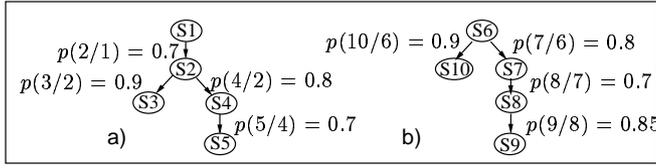


FIG. 1 – Exemples de scénarios probabilistes contrôlant chacun l'activation de 5 structures cérébrales distinctes. Dans le scénario a), la structure $S1$ est toujours active, l'activation des 4 autres structures est contrôlée par des probabilités conditionnelles.

(0.0, 0.1). Les paramètres sont fixés à $\Delta\lambda = 0.05$ et $\lambda_{min} = 0.05$. Les graphes a), b), et c) présentés dans la FIG. 2, correspondent respectivement aux trois conditions citées précédemment. Concernant le graphe a), les fréquences d'EA extraits, impliquant conjointement au moins 2 structures ($m = 2$), correspondent à la résolution près, au scénario simulé. Dans le graphe b), les FA ont pour effet d'ajouter certains EA et donc des noeuds au graphe "idéal" (ex : $S1, S5$ dans 45% des réalisations) ainsi que d'élever les fréquences d'occurrence des EA idéaux. Les ND engendrent quant à elles, des sous-ensembles à partir des EA donnés par le scénario et affectent plus sévèrement la lecture du graphe (graphe c).

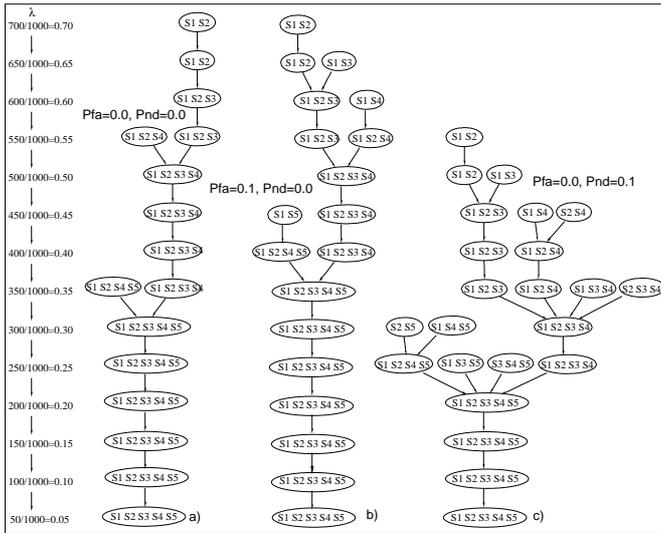


FIG. 2 – Graphes résultats.

3.2 Simulation avec mélange de deux scénarios

Mille réalisations Γ_j reliant 10 structures ($N = 10$), ont également été produites à partir du mélange des deux scénarios présentés dans la FIG. 1. Chaque $\Gamma_j \in \{0, 1\}^{5+5}$ est soit de la forme $[X_j^{1T}, \underline{0}^T] \oplus E_j$, soit de la forme $[\underline{0}^T, X_j^{2T}] \oplus E_j$, avec $\underline{0}^T = [0, 0, 0, 0, 0]$, les probabilités étant choisies ici égales. Dans E_j , les erreurs de non-détection peuvent intervenir dans les coordonnées non nulles de X_j^1 ou X_j^2 et les erreurs de fausse-alarme peuvent intervenir sur les coordonnées de $[X_j^{1T}, \underline{0}^T]$ et $[\underline{0}^T, X_j^{2T}]$. En absence d'erreurs de détection, le nombre d'EA possibles ($m = 2$) pour les scénarios (N_S) est de 13, 6 EA ($\{1,2\}, \{1,2,3\}, \dots, \{1,2,3,4,5\}$) provenant du scé-

nario 1.a) et de 7 EA ($\{6,7\}, \{6,10\}, \dots, \{6,7,8,9,10\}$) provenant du scénario 1.b).

Les FA et les ND ont pour effet d'engendrer de nouveaux EA en plus de ceux autorisés par les scénarios. Ils sont répartis en deux groupes : N_V EA vrais (EAV) et N_F EA faux (EAF). Introduisons les fréquences des EAV :

$$f_V(Pfa, Pnd) = \frac{N_V(Pfa, Pnd)}{N_S}$$

et celles des EAF :

$$f_F(Pfa, Pnd) = \frac{N_F(Pfa, Pnd)}{N_V(Pfa, Pnd) + N_F(Pfa, Pnd)}$$

L'effet d'un test d'indépendance (appartenance à un intervalle de confiance calculé sur le membre de gauche de l'inégalité 1) permettant de rejeter certains EA extraits a été introduit, ainsi les fréquences f_V et f_F sont notées avec l'exposant (2) quand le test est utilisé et avec l'exposant (1) sinon.

L'effet des FA et des ND a été évalué séparément sur ces quantités. La figure 3 présente les courbes quantifiant $f_V^{(1)}(Pfa, Pnd)$, $f_V^{(2)}(Pfa, Pnd)$, $f_F^{(1)}(Pfa, Pnd)$, et $f_F^{(2)}(Pfa, Pnd)$ pour $Pfa \in [0, 0.3]$ et $Pnd = 0$ (FIG. 3-a) et $Pfa = 0.0$ et $Pnd \in [0, 0.3]$ (FIG. 3-b).

Ces résultats confirment que pour $Pfa = Pnd = 0.0$, seuls les EAS sont extraits par la méthode d'analyse. En revanche, pour des probabilités de FA ou de ND supérieures des EAF apparaissent.

L'augmentation du nombre de fausses alarmes (à Pnd nulle) a pour effet d'ajouter rapidement des EAF jusqu'à faire tendre $f_F^{(1)}(Pfa, 0.0)$ asymptotiquement vers

$$\frac{\sum_{n=2}^{10} C_{10}^n - N_S}{\sum_{n=2}^{10} C_{10}^n} = 1000/1013$$

L'application d'un test d'indépendance permet de rejeter certains EAF (voir $f_F^{(2)}(Pfa)$) sans suppression d'EAS.

L'augmentation du nombre de non-détections (à Pfa nulle) augmente également la proportion d'EAF en créant des sous-ensembles de 2, 3, 4 voies aux sein des deux EAS $\{1,2,3,4,5\}$ et $\{6,7,8,9,10\}$, jusqu'à tendre asymptotiquement vers

$$\frac{2 \sum_{n=2}^5 C_5^n - N_S}{2 \sum_{n=2}^5 C_5^n} = 39/52 = 0.75$$

Aucun des EAF n'est rejeté par application du test d'indépendance.

4 Résultats sur signaux réels

Un EEG intercritique d'une heure a été analysé chez un patient souffrant d'une épilepsie temporale. L'investigation pré-chirurgicale utilise cinq électrodes (FIG. 4-a) qui explorent 10 structures cérébrales médiales (internes) et latérales (externes). 1030 événements multivoies sont formés pour $m=2$ et $D=150$ msec fixés a priori. Les paramètres $\Delta\lambda = 0.025$, $\lambda_{min} = 0.1$ ont été également fixés a priori. Le graphe des résultats formé de deux branches, correspondant à deux scénarios, est présenté dans la FIG. 4-b. Le scénario le plus fréquent concerne l'association amygdale-hippocampe antérieur (45%), les événements transitoires peuvent se généraliser dans un degré moindre au

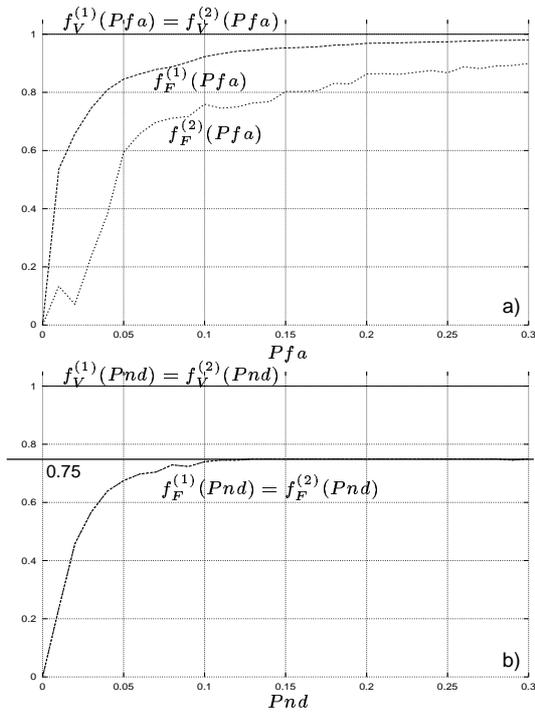


FIG. 3 – Effets dissociés des FA et de ND sur les fréquences des EAV et des EAF extraits. Les figures a) et b), correspondent respectivement aux configurations Pfa variable, Pnd fixée et Pfa fixée, Pnd variable.

cortex enthorinal (20%). Le second scénario, moins fréquent, implique l'hippocampe antérieur et postérieur (20%) puis secondairement le cortex enthorinal (15%). Les événements transitoires se généralisent dans 12,5 % des cas à l'ensemble des structures médiales hormis le pôle temporal interne.

5 Discussion

La méthode proposée permet d'identifier et de quantifier la fréquence des modes reproductibles d'activation d'événements transitoires. Cette information présentée sous forme de graphes, est directement interprétable. Les paramètres, m , D , et λ_{min} sont fixés par l'expert, λ_{min} correspondant à une probabilité d'occurrence au dessous de laquelle les EA sont jugés peu pertinents. L'échantillonnage à pas constant $\Delta\lambda$ de l'intervalle $[\lambda_{min}, 1]$ est à optimiser dans la mesure où certains EA de grandes tailles peuvent ne pas être identifiés si leur fréquence est supérieure à λ_{min} et inférieure à $\lambda_{min} + \Delta\lambda$. Un pas $\Delta\lambda$ adaptatif peut être envisagé.

Concernant l'application aux épilepsies partielles, la découverte de modes reproductibles d'activation, correspondant à des systèmes précis de la physio-anatomie du lobe temporal, est cruciale dans la perspective d'un geste chirurgical optimisé.

Concernant la robustesse relativement aux FA et aux ND, les simulations (contrôlant le nombre EA vrais) ont montré que : i) si les FA affectent uniformément toutes les voies, un test d'indépendance réduit le nombre d'EA faux, sans rejeter EA vrais. ii) un test d'indépendance n'a aucun effet sur le nombre d'EA faux occasionnés par les ND.

Une méthode statistique d'analyse des relations topographiques entre événements transitoires a été proposée dans la littérature

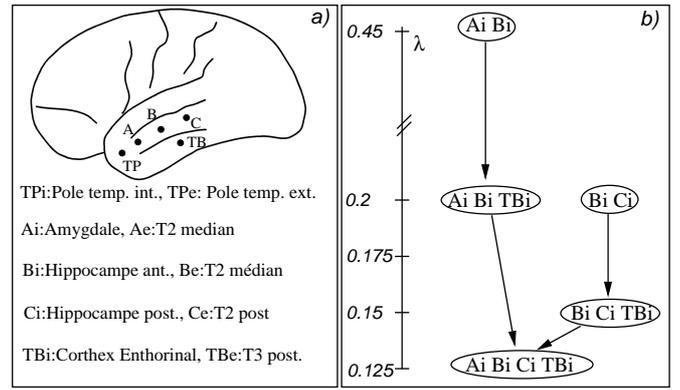


FIG. 4 – Position des électrodes et structures cérébrales explorées (a), i et e désignent respectivement les structures internes et externes. Les EA sont représentés (b) en fonction de leurs fréquence d'occurrence λ et de leurs relations d'inclusion

[4]. Cette méthode itérative construit, en utilisant une statistique du χ^2 , des ensembles de 2, 3, 4,... voies entre lesquelles l'association est significative. Cette méthode à été implémentée afin de la comparer avec la notre. Si cette méthode est plus rapide, elle extrait certes les EA vrais mais aussi leurs sous-ensembles. Dans le cas de la simulation avec mélange des deux scénarios et sans erreurs de détection, la méthode extrait $2 \sum_{n=2}^5 C_5^n = 52$ EA au lieu de 13. La présentation des résultats est alors plus dense et plus difficile à exploiter.

Références

- [1] R. Agrawal and R. Srikant. Fast algorithms for mining association rules. In Jorge B. Bocca Zaniolo, Matthias Jarke, and Carlo, editors, *Proc. 20th Int. Conf. Very Large Data Bases*, page 487. Morgan Kaufmann, 1994. TY - CHAP.
- [2] J. M. Badier and P. Chauvel. Spatio-temporal characteristics of paroxysmal interictal events in human temporal lobe epilepsy. *J Physiol Paris*, 89(4-6) :255–64., 1995.
- [3] M. Dumpelmann and C. E. Elger. Visual and automatic investigation of epileptiform spikes in intracranial eeg recordings. *Epilepsia*, 40(3) :275–285, 1999.
- [4] P. H. Guedes de Oliveira and F. H. Lopes da Silva. A topographical display of epileptiform transients based on a statistical approach. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 48(6) :710–4., 1980.
- [5] J. Janszky, A. Fogarasi, H. Jokeit, R. Schulz, M. Hoppe, and A. Ebner. Spatiotemporal relationship between seizure activity and interictal spikes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 47(3) :179–88., 2001.