

Mesure de l'excitation et de l'inhibition dans le tissu neuronal en épilepsie par identification d'un modèle dynamique non linéaire d'activité EEG

JJ BELLANGER, A. HERNANDEZ, F. WENDLING, P. FROGERAIS

Laboratoire Traitement du Signal et de L'Image, INSERM

Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France.

jean-jacques.bellanger@univ-rennes1.fr

Résumé – Le problème posé est d'identifier un modèle réaliste physiologiquement pour interpréter les signaux EEG rencontrés en épilepsie. Ce modèle présente des non-linéarités, et son identification peut être envisagée suivant différentes approches. Celle qui est présentée passe par la minimisation d'une distance dans un espace de descripteurs, au moyen d'un algorithme évolutionnaire. Des résultats en simulation et sur signaux réels montrent que les valeurs identifiées permettent effectivement de dégager et d'interpréter certaines évolutions caractéristiques en début des crises.

Abstract—The topic of this paper is the identification of a physiologically realistic model of EEG signals recorded from epileptic patients. The identification of this non-linear model can be addressed by means of different approaches. The approach presented in this paper is based on the minimization of a distance in a space of descriptors, by means of an evolutionary algorithm. Results from simulated and real EEG signals show that the identified values allow to distinguish and to interpret certain characteristic evolutions at the initiation of EEG crises.

1. Introduction et contexte:

Le contexte est celui de l'interprétation physiologique objective d'anomalies constatées dans l'observation des enregistrements SEEG (stéréo-électroencéphalographiques) chez des patients épileptiques, enregistrements obtenus au moyen de capteurs invasifs (introduits chirurgicalement au sein du cerveau). Concernant l'épilepsie, il existe une littérature très étendue sur les aspects micro physiologiques et micro anatomiques au niveau d'un neurone isolé et de ses contacts avec d'autres neurones (modification des transferts ioniques, action des différents neurotransmetteurs pour l'inhibition et l'excitation,...). Cependant les modifications du signal SEEG restent très difficiles à mettre en relation, quantitativement, avec ces "paramètres microscopiques". Leur influence sur le signal d'observation (moments, densité spectrale,...) est impossible à analyser analytiquement et reste très lourde à étudier par simulation étant donné le nombre de variables microscopiques susceptibles d'intervenir. Notons enfin que les seules données in vivo qui puissent être obtenues chez l'homme le sont au moyen des capteurs invasifs avec une résolution spatiale qui ne permet pas d'observer les phénomènes au niveau cellulaire. Croiser les informations entre des modèles fins d'activités neuronales et la vérité terrain chez l'homme est donc très difficile, même si la résolution spatiale des capteurs progresse.

L'approche alternative proposée ici, pour remonter depuis le signal SEEG jusqu'aux phénomènes physiologiques, est de

faire correspondre des variables macroscopiques effectivement mesurables à des hypothèses et faits expérimentaux documentés dans la littérature en neurosciences [1] afin de pouvoir "lire" dans les signaux les modifications physiologiques sous jacentes intervenant lors des transitions d'un état normal intercritique (avant une crise) vers un état critique (la crise). Ces variables sont liées à ce qu'on appelle l'excitation et l'inhibition dans les assemblées neuronales (groupes de plusieurs milliers ou plus de neurones). Nous avons ainsi proposé d'utiliser un modèle macroscopique pour les assemblées neuronales [5], admettant comme paramètres modulables un gain d'excitation et deux gains d'inhibition (une inhibition à constante de temps lente et une inhibition à constante de temps rapide), ces trois derniers étant rassemblés dans cet ordre dans un vecteur paramètre $P = [A, B, G] \in \mathbb{R}^{+3}$.

De nombreuses expérimentations nous ont tout d'abord permis, en faisant varier les paramètres de ce modèle, de reproduire de manière très réaliste des activités observées dans les signaux SEEG de patients épileptiques. Nous avons ensuite entrepris d'estimer ces coefficients à partir de signaux réels, ce qui correspond à une procédure d'identification paramétrique. Le but de cette identification est de pouvoir "mesurer", dans telle ou telle région du cerveau d'un patient donné, comment évoluent (pathologiquement) l'excitation et l'inhibition quand on se place respectivement avant, au début et durant une crise d'épilepsie. La méthode présentée ici consiste à minimiser par rapport aux paramètres et au moyen d'un algorithme évolutionnaire une distance entre un vecteur

de caractéristiques spectrales estimées sur le signal observé et un vecteur analogue estimé sur des sorties du modèle.

2. Le modèle

La figure 1(a) schématise une population neuronale agissant sur un capteur SEEG. Y apparaissent une sous-population principale (Pyramidal cells) dont l'activité post-synaptique détermine pour l'essentiel le signal capteur, et deux autres sous-populations qui ont un effet de régulation inhibitrice respectivement lente (Peri dendritic) et rapide (Peri somatic) sur la première. Les flèches représentent des influences inhibitrices pour les pointillés et excitatrices pour les traits pleins

Le modèle de population correspond à un système d'équations différentielles comportant des termes non linéaires. Il est représenté par le synoptique de la figure 1(b). Les blocs de type h correspondent à des systèmes linéaires d'ordre 2 caractérisés par des réponses impulsionnelles représentées en figure 1(c), qui modélisent les phénomènes d'intégration post-synaptiques inhibiteurs (h_{FSI}, h_{SDI}) et excitateurs (h_{EXC}). Les transformations non linéaires (sigmoïdes) $S: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^+$ dans 1(b) modélisent le transfert entre potentiels post-synaptiques et fréquences moyennes des trains de potentiels d'actions axonaux, et représentent des effets non linéaires de seuillage et de saturation. Le signal d'entrée $p(t)$ correspond à un bruit blanc gaussien non centré et modélise l'influence d'autres populations neuronales. Les paramètres A, B, G interviennent comme des gains statiques dans, respectivement, les blocs $h_{EXC}, h_{SDI}, h_{FSI}$. C'est la modification de ces paramètres par rapport à des valeurs standard (non pathologiques) qui amène le modèle à générer des activités anormales. Ceci est illustré dans la figure 2 où l'on a représenté des signaux réels et simulés (les valeurs de paramètre ayant été obtenues par la procédure d'identification décrite plus bas) ainsi que les densités spectrales estimées correspondantes, pour une activité normale chez un premier patient (patient 1) et pour une activité en tout début de crise chez un deuxième (patient 2). Il est important de souligner le réalisme des signaux obtenus au moyen d'un modèle dont les seuls a priori sont physiologiques.

3. Estimation des paramètres

3.1 Principe

Principe d'estimation des paramètres

L'estimation se fait à partir d'un signal observé X_o de durée Δ_1 , considéré comme stationnaire sur cette durée. Une sortie du modèle peut s'écrire $X_s = M(P, n_r)$ où X_s est une tranche de signal de durée notée Δ_2 , simulée à partir d'une réalisation n_r du bruit d'entrée n et de la valeur P du vecteur de paramètres. On introduit une fonction erreur de modélisation $\varepsilon(\hat{F}_o, \hat{F}_s(P, n_r)) = \|\hat{F}_o - \hat{F}_s(P, n_r)\|^2$ où \hat{F}_o et $\hat{F}_s(P, n_r)$ sont des estimations d'un vecteur $F = [F_1, F_2, F_3, F_4] \in \mathbb{R}^4$ de caractéristiques calculées respectivement sur le signal SEEG observé X_o et sur le signal simulé X_s , chacun étant préalablement centré et normalisé en puissance. La norme $\|\cdot\|^2$ utilisée est euclidienne pondérée. Les 3 premières coordonnées de F correspondent à la puissance (intégrale de la densité spectrale) dans trois

sous-bandes d'intersection nulle choisies expérimentalement (en fonction des principales bandes d'intérêt dans l'analyse SEEG classique), et la 4^{ème} à la différence entre les premier et dernier déciles afin de mettre en évidence les ondes pointues. La méthode proposée ici pour obtenir une estimation \hat{P} s'apparente à la méthode des moments [Porat 94] avec F jouant le rôle des moments. Cependant le calcul explicite de $F(P)$ en fonction du paramètre P n'étant pas ici possible, au lieu d'estimer P par $\hat{P} = \arg \min_p \|\hat{F}_o - F(P)\|^2$ on utilise $\hat{P} = \arg \min_p \|\hat{F}_o - \hat{F}_s(P, n_r)\|^2$. L'estimation $\hat{F}_s(P, n_r)$, fonction d'un signal simulé de durée Δ_2 limitée, comporte donc une erreur aléatoire qui dépend de n_r et décroît avec Δ_2 : pour une estimation de F consistante, $\hat{F}_s(P, n_r)$ tendra vers $F(P)$ quand la longueur Δ_2 du support de la simulation $X_s = M(P_s, n_r)$ sera grande. Cependant cette longueur est évidemment limitée pour des raisons de durée des calculs.

Analyse des erreurs au voisinage de l'optimum

Supposant que le signal observé correspond effectivement à une production $X_o = M(P_o, \xi_r)$ du modèle pour une valeur P_o du paramètre et pour une réalisation de bruit ξ_r , indépendante de n_r , analysons la sensibilité de $\hat{P}_o = \arg \min_p \|\hat{F}_o(P_o, \xi_r) - \hat{F}_s(P, n_r)\|^2$ relativement à ξ_r et n_r . La sensibilité par rapport à ξ_r est classique du point de vue théorie de l'estimation car elle correspond à la nature aléatoire de l'observation. Celle relative à n_r est quand à elle inhérente ici à l'impossibilité de calculer exactement $F(P)$ pour obtenir $\hat{P} = \arg \min_p \|\hat{F}_o(P_o, \xi_r) - F(P)\|^2$.

En décomposant l'estimation de F sous la forme $\hat{F} = \bar{F}(P) + \delta(P, n)$ où $\bar{F}(P) = E(\hat{F}(P, n))$ il vient $\hat{P}_o = \arg \min_{P_s} \|\bar{F}_o(P_o) - \bar{F}_s(P_s) + [\delta(P_o, \xi_r) - \delta(P_s, n_r)]\|^2$. Introduisons les notations $\lambda = \delta(P_o, \xi_r) - \delta(P_s, n_r)$ et $f(P_s, \lambda) = \|\bar{F}_o(P_o) - \bar{F}_s(P_s) + \lambda\|^2$. En considérant que pour P_s proche de P_o on a $\delta(P_s, n_r) \approx \delta(P_o, n_r)$ et en notant $\hat{P}_o = \arg \min_{P_s} f(P_s, \lambda) = g(\lambda)$ on a clairement, dans le cas où $\bar{F}_o(P) = \bar{F}_s(P)$, $P_o = g(0)$ et $g(\lambda) = P_o + \frac{\partial g}{\partial \lambda}(0)\lambda + o(\lambda)$. Cette

condition sera réalisée si \hat{F}_s et \hat{F}_p présentent le même biais en fonction de P , ce qui sera vrai en particulier si les estimateurs ont la même structure et que, de plus, $\Delta_1 = \Delta_2$. Alors, puisque λ est centrée par construction, $E(\hat{P}_o - P_o) = o(\lambda)$. Plus précisément, en développant $f(P, \lambda)$ suivant Taylor à l'ordre 2 autour de $(P_o, 0)$ il est possible de montrer que $\frac{\partial g}{\partial \lambda}(0) = A = -[\frac{\partial^2 f}{\partial P^2}(P_o, 0)]^{-1} \frac{\partial^2 f}{\partial P \partial \lambda}(P_o, 0)$. Ainsi pour λ petit, $\hat{P}_o = \arg \min_{P_s} f(P_s, \lambda) \approx P_o + A[\delta(P_o, \xi_r) - \delta(P_o, n_r)]$. Ceci met en évidence, pour $\hat{P}_o = \arg \min_p \|\hat{F}_o(P_o, \xi_r) - \hat{F}_s(P, n_r)\|^2$, une symétrie intéressante entre l'influence de $\delta(P_o, \xi_r)$ et celle de $\delta(P_s, n_r)$. Ainsi la dispersion de cet estimateur pour un signal simulé donné et un échantillon de K signaux observés est comparable à celle obtenue pour un échantillon de K signaux simulés et un signal observé donné, quand P est proche de P_o .

3.2 Algorithme évolutionniste d'optimisation

La procédure d'optimisation utilise un algorithme évolutionnaire [2] [3] dans lequel une population initiale Pop_0 de N individus subit une suite de transformations: $Pop_{k+1} = TR(Pop_k)$ où TR est aléatoire. La suite générée est markovienne et les populations restent de même taille après transformation. Un individu correspond à un couple (P, n_r) . La transformation TR est construite classiquement à partir d'opérateurs de pré-sélection, de croisement, de mutation et de post-sélection pour créer aléatoirement de nouvelles valeurs pour (P, n_r) avec un biais favorisant les individus performants (au sens où (P, n_r) amène à une valeur ε faible). Notons la nature doublement stochastique de l'algorithme, du fait d'une part des croisements et mutations aléatoires et, d'autre part, du bruit de modèle n_r . Différentes stratégies pour instancier n_r dans chaque individu peuvent être envisagées. Les croisements et mutations peuvent opérer sur la paire (P, n_r) ou n'opérer que sur P , n_r étant retiré au hasard indépendamment des réalisations antérieures. Nous avons appliqué ici cette 2^{ème} stratégie, une seule et même réalisation n_r étant utilisée, à k fixé, pour tous les individus de Pop_k .

4. Résultats expérimentaux.

Les résultats présentés ici ont été obtenu, pour chaque segment d'observation d'une durée Δ_1 de 5 à 10 secondes dans les conditions suivantes: le même algorithme évolutionnaire était lancé M fois ($20 \leq M \leq 30$) fois, $\Delta_2 = \Delta_1$, taille de chaque population maintenue à $N=150$ individus, $k=0, \dots, 200$ (200 itérations). Etaient ainsi obtenues les populations finales $Pop_{200}^l, l=1, \dots, M$ à l'intérieur de chacune desquelles le meilleur représentant P^{*l} (erreur la plus faible) était présélectionné pour ensuite ne retenir que le meilleur de ces représentants, P^* . Nous avons identifié A, B et G (notés plus explicitement dans les figures 2 et 3: EXC, SDI et FSI) sur des signaux réels chez cinq patients P_1, \dots, P_5 lors de la transition intercritique-critique (une crise par patient), signaux qui ont été partitionnés visuellement par un expert en segments quasi-stationnaires correspondant a quatre types de dynamiques, significatives dans le type de crises considéré ici (InterICTAL, PreICTAL, ONSET, ICTAL).

Une analyse statistique de la dispersion des P^{*l} a d'autre part été menée dans la perspective de ce qui a été expliqué à la fin de 3.1. Des tests statistiques de comparaison de moyennes (fonctions Boxplot de matlab), dont les résultats ne sont pas présentés ici, ont pour cela été mis en œuvre. Nous avons ainsi pu montrer que les paramètres A(EXC), B(SDI), G(FSI) estimés présentent des variations significatives et reproductibles d'un patient à un autre lors des transitions intercritique-critique. Ceci est résumé dans le tableau de la figure 3. Les signes +, -, = dans les cases codent respectivement une augmentation significative, une diminution significative et pas de changement significatif, pour chacun des paramètres et dans chacune des périodes caractéristiques du signal (InterICTAL to PreICTAL, PreICTAL to ONSET, ONSET to ICTAL). La corrélation des évolutions pour différents patients y est soulignée (colonnes grisées)

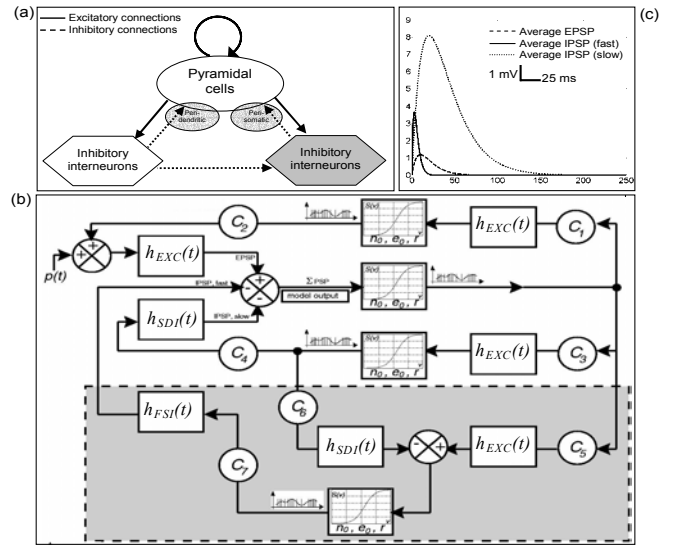


Figure 1: le modèle

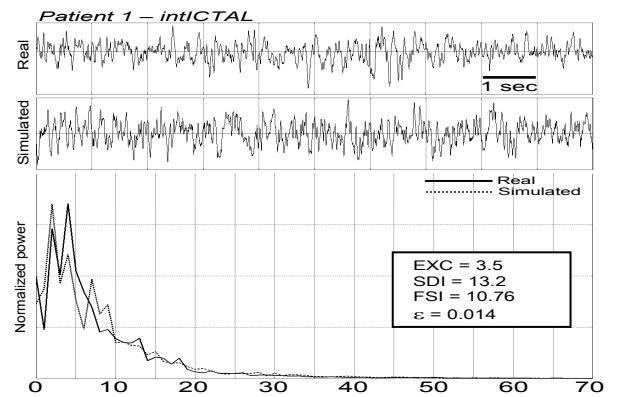


Figure 2.1: signaux et spectres, réels et simulés, patient 1

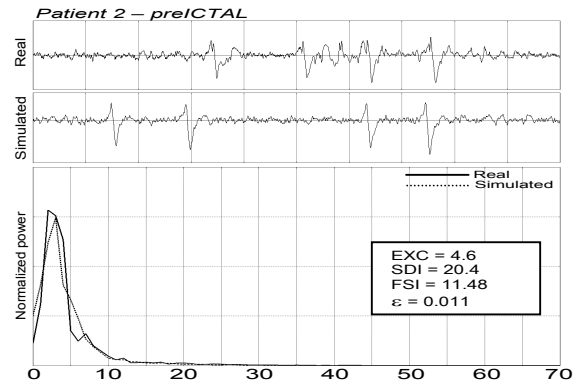


Figure 2.2: signaux et spectres, réels et simulés, patient 2

La figure.4.1 correspond à une visualisation dans \mathbb{R}^3 pour quatre segments de signal réel correspondant respectivement à quatre types d'activité, intICTAL chez P_1 , preICTAL chez P_2 , ONSET chez P_3 et ICTAL chez P_4 , et à quatre nuages de points (points liés pour faciliter leur visualisation). On constate tout d'abord que ces nuages sont clairement séparables, ce qui en soit tend à valider l'approche modélisation/identification des signaux proposée ici. Ensuite, les valeurs propres correspondant aux ellipsoïdes d'inertie,

	EXC			SDI			FSI		
	interICTAL to preICTAL	preICTAL to ONSET	ONSET to ICTAL	interICTAL to preICTAL	preICTAL to ONSET	ONSET to ICTAL	interICTAL to preICTAL	preICTAL to ONSET	ONSET to ICTAL
P1	+	+	=	+	-	+	+	=	-
P2	+	+	+	+	-	+	=	=	-
P3	=	+	+	+	-	+	=	+	-
P4	=	+	=	+	-	+	=	=	-
P5	+	+	=	+	-	+	=	=	-

Figure 3: résultats résumés sur 5 patients

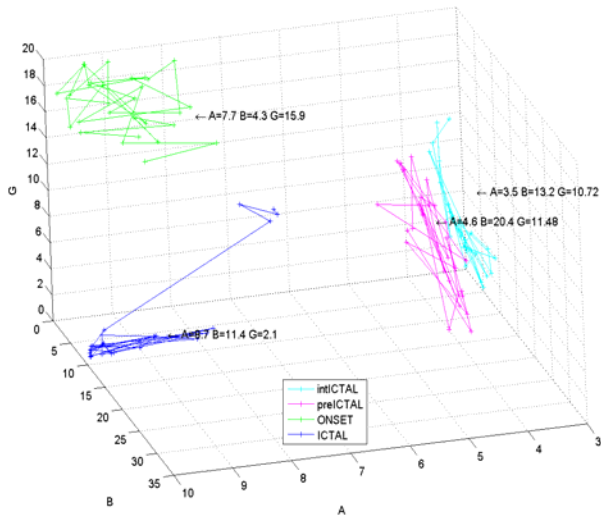


Figure 4.1: estimation sur signaux réels

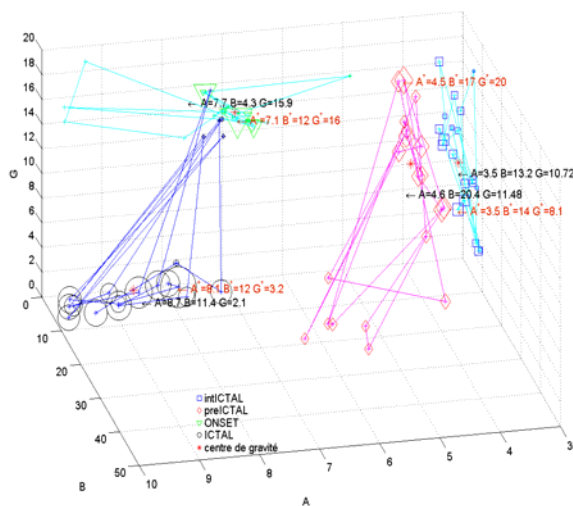


Figure 4.2: estimation sur signaux simulés

reportées dans le Tableau 1, montrent une nette tendance à une localisation des P^{*l} dans le voisinage d'un plan qui varie d'un type d'activité à un autre. Les flèches noires localisent une valeur typique de $P^{*l}=(A,B,G)$ obtenue, pour chaque segment, par une passe supplémentaire de l'algorithme d'optimisation. Ces 4 valeurs ont été utilisées pour construire par simulation, avec le modèle, 4 signaux "pseudo-réels" qui

ont été soumis à la même analyse que les signaux réels. Les résultats correspondants sont reportés Figure 4.2, utilisant cette fois des symboles distincts pour chaque type d'activité, avec une taille fonction décroissante de l'erreur $\|\hat{F}_0 - \hat{F}_s(P^{*l}, n^{*l})\|^2$. On découvre ainsi, par exemple pour l'activité ICTAL, que des individus moins performants peuvent être assimilés à des outliers (petits cercles) tandis que les autres (grands cercles) sont relativement bien groupés et constituent une ébauche de domaine de confiance (en tenant compte de l'analyse proposée en fin de 3.1). Les triplets $P^{*l}=(A^*, B^*, G^*)$ sont proches des vraies valeurs $P=(A,B,G)$, sauf pour B dans ONSET et pour G dans PREICTAL car ces deux types d'inhibition s'expriment alors faiblement dans le signal d'observation.

Tableau 1: valeurs propres pour Figure 4.1

intICTAL	preICTAL	ONSET	ICTAL
0.0209	0.0073	0.0021	0.0039
0.1000	0.2001	1.3914	0.4598
2.8791	2.7925	1.6065	2.5362

Tableau 2: valeurs propres pour Figure 4.2

intICTAL	preICTAL	ONSET	ICTAL
0.0188	0.0004	0.0149	0.6080
0.9800	0.7565	1.2154	0.9215
2.0012	2.2431	1.7697	1.4705

5. Conclusion

Le modèle et la méthode d'identification proposés sont pertinents pour l'interprétation physiologique de signaux épileptogènes. Des erreurs d'estimation non négligeables apparaissent cependant pour l'un ou l'autre des 2 paramètres d'inhibition. Sans remettre en cause la méthode, une amélioration des descripteurs est possible. D'autres efforts sont à porter sur une réduction des temps de calcul, et l'élaboration de domaines de confiance. L'utilisation d'informations a priori ou apprises pour contrôler croisements et mutations pourrait augmenter l'efficacité de l'algorithme.

Références

- [1] MI Banks, JA White, RA Pearce Interactions between distinct GABA(A) circuits in hippocampus, *Neuron*, 25(2):449-57, 2000.
- [2] D Beasley, DR Bull, R. Martin. *An Overview of genetic algorithms: Part 2, Research Topics*. University Computing 15:170-181, 1993.
- [3] Z Michalewicz. *Genetic Algorithms + Data Structures = Evolution Programs*. New York: Springer-Verlag, 1994.
- CA Pena-Reyes, M Sipper.. *Evolutionary computation in medicine: an overview*. *Artif Intell Med* 19(1):1-23, 2000.
- [4] B Porat., *Digital processing of random signals*, Prentice-Hall, 1994.
- [5] F Wendling, F Bartolomei, JJ Bellanger, P Chauvel *Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition*, *Eur J Neurosci*. May;15(9):1499-508, 2002.