

Etude des paramètres d'un modèle de génération de signaux EEG intracérébraux : synchronisation, conductivité cérébrale et surface corticale

D. COSANDIER-RIMÉLÉ¹, J.M. BADIÉ², F. WENDLING¹

¹ Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image, INSERM, Université de Rennes1, 35042 Rennes, France.

² Laboratoire de Neurophysiologie et Neuropsychologie, INSERM, Université de la Méditerranée, 13385 Marseille, France.

delphine.cosandier-rimele@univ-rennes1.fr, jean-michel.badier@medecine.univ-mrs.fr, fabrice.wendling@univ-rennes1.fr

Résumé – La stéréo-électroencéphalographie (SEEG) permet d'enregistrer l'activité électrique cérébrale en profondeur (électrodes intracérébrales, signaux EEG de profondeur). Ce travail est centré sur l'étude des relations qui existent entre les dynamiques qui s'expriment dans les signaux SEEG et l'organisation spatio-temporelle des sources neuronales à l'origine de ces signaux. Ce problème est abordé au travers d'un modèle réaliste de génération des signaux SEEG à partir d'un champ de dipôles correspondant à une source néocorticale étendue formée par un ensemble de populations de neurones interconnectées. Les résultats montrent que le modèle est capable de générer des signaux comparables à des signaux SEEG réels enregistrés lors de processus épileptiques (pointes épileptiques). Les signaux simulés permettent alors d'interpréter les signaux réels par rapport aux problèmes liés à la source (surface, synchronisation des populations de neurones) et au milieu (conductivité).

Abstract – Stereo-electroencephalography (SEEG) is a depth recording technique of brain electrical activity (intracerebral electrodes, depth-EEG signals). The present work is focused on the study of the relationship between the SEEG signals and the underlying organization of neuronal populations involved in the generation of such signals. This relationship is established through realistic modeling of SEEG signals, based on a field of dipoles representing an extended neocortical source made up of many interconnected neuronal populations. Results show that the model can generate signals that resemble real SEEG signals recorded during epileptic processes (epileptic spikes). Simulated signals then allow real ones to be interpreted in terms of source parameters (spatial extension, couplings between neuronal populations) and volume conductor model parameters (conductivity).

1. Introduction

Une crise d'épilepsie est l'expression clinique d'un dysfonctionnement de l'activité cérébrale. Elle résulte de l'apparition de décharges électriques soudaines, excessives et transitoires au sein d'un groupe de neurones (décharges paroxystiques). La stéréo-électroencéphalographie (SEEG) [1] est une technique d'enregistrement direct de l'activité cérébrale. A partir d'électrodes intracérébrales (comptant chacune 10 à 15 plots d'enregistrement), elle fournit des signaux vectoriels qui marquent, en temps réel, l'activité électrique dans les structures cérébrales explorées. La SEEG est utilisée dans des cas d'épilepsies partielles pharmacorésistantes où un traitement chirurgical peut être indiqué, et pour lesquelles il est nécessaire de localiser avec précision les zones cérébrales à l'origine des décharges paroxystiques.

De nombreuses questions se posent encore concernant l'interprétation des signaux SEEG enregistrés lors de processus épileptiques. Elles portent essentiellement sur les rapports qui existent entre les propriétés des signaux SEEG et l'organisation spatiale et temporelle des sources neuronales à l'origine de ces signaux : quelle surface corticale est mise en jeu lors de la génération des potentiels recueillis le long de l'électrode ? Quels changements observe-t-on dans la synchronisation des populations de neurones lors du passage d'une activité normale à une activité épileptique ?

Ces questions sont ici abordées à travers la simulation réaliste de signaux SEEG. Ainsi, nous proposons un modèle de source néocorticale étendue, à partir duquel, grâce à la résolution du problème direct entre les sources neuronales et les capteurs intracérébraux, des signaux sont simulés puis comparés à des signaux SEEG réels. Les signaux simulés

permettent alors d'interpréter les signaux réels par rapport aux problèmes liés à la source (surface, degré de synchronisation entre populations de neurones) et au milieu de conduction (conductivité électrique).

Le modèle de génération des signaux SEEG est présenté dans la section 2. Les résultats sont illustrés dans la section 3 par le biais d'un exemple et discutés dans la section 4.

2. Le modèle

Le modèle de source que nous avons développé prend en compte à la fois les caractéristiques spatiales et temporelles des sources neuronales. Il repose sur l'association de deux classes de modèles de sources : le modèle dipolaire pour décrire l'organisation spatiale des sources et les modèles de populations de neurones pour décrire leurs dynamiques temporelles. Les signaux recueillis le long d'une électrode intracérébrale sont ensuite reconstruits par la résolution du problème direct, c'est-à-dire par le calcul du potentiel électrique engendré par la source au niveau de chaque capteur de l'électrode.

2.1 Configuration spatiale des sources

Le modèle de source le plus communément utilisé pour décrire l'activité cérébrale est le modèle dipolaire. Dans ce modèle, on considère que les groupes de neurones principaux (cellules pyramidales) à l'origine de l'activité électrique sont assimilables à des dipôles de courant du fait, en partie, de leur alignement en palissades [2]. Pour pouvoir rendre compte de façon réaliste des caractéristiques spatiales d'une source d'activité (extension et propriétés géométriques), nous avons choisi d'utiliser un modèle de *source étendue*. Ce type de

modèle représente l'activité électrique d'une zone corticale par un champ formé d'un très grand nombre de dipôles, chaque dipôle représentant l'activité d'une zone élémentaire correspondant à une population de neurones (section 2.2). Ainsi, nous avons considéré une source étendue d'activité électrique formée par un élément de néocortex de surface S et situé au voisinage d'une électrode intracérébrale.

Un modèle réaliste pour la géométrie de l'élément de néocortex a été construit à partir de la segmentation d'images IRM anatomique. Il est basé sur un maillage surfacique (triangulaire) de la surface interne du cortex (interface entre substance grise et substance blanche). Le maillage a été généré de manière à obtenir une surface moyenne pour les triangles de l'ordre du mm^2 . La contribution électrique de chaque triangle du maillage est représentée par un dipôle de courant élémentaire (FIG. 1). Chaque dipôle élémentaire est placé au barycentre du triangle correspondant et est orienté orthogonalement à sa surface. L'intensité d'un dipôle représente le moment dipolaire du petit élément de néocortex correspondant. Elle est obtenue en multipliant la surface du triangle par la densité surfacique de moment dipolaire, cette dernière ayant été fixée à 525 nA/mm pour une activité électrique normale (valeur calculée pour une densité volumique de moment dipolaire de 175 nA/mm^2 [3] et une épaisseur de cortex de 3 mm). L'intensité de chaque dipôle est ensuite pondérée par un coefficient dont la valeur varie au cours du temps, et qui traduit l'évolution temporelle de l'activité de chaque source élémentaire (section 2.2).

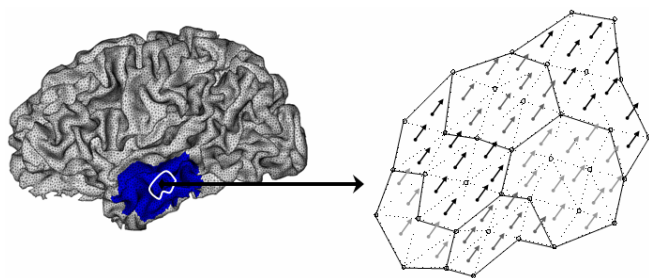


FIG. 1 : Le modèle de source néocorticale étendue. Un modèle réaliste pour la géométrie de l'élément de néocortex considéré est construit à partir d'un maillage triangulaire surfacique de la surface interne du cortex. Une population neuronale est associée à chaque triangle et sa contribution est représentée par un dipôle élémentaire, orienté orthogonalement à la surface.

2.2 Dynamiques temporelles des sources

L'activité EEG reflète principalement la sommation des potentiels post-synaptiques des neurones pyramidaux. Pour décrire l'activité des populations de neurones, nous avons donc choisi d'utiliser un modèle de population neuronale dit « condensé », basé sur des données neurophysiologiques. En effet, il a été démontré [4] que ce modèle peut générer des signaux à partir de plusieurs populations couplées et que la modification pertinente des paramètres du modèle (liés à des mécanismes tels que l'excitation, l'inhibition et le couplage) conduit à la simulation de signaux épileptiformes dont les dynamiques sont comparables à celles des signaux enregistrés par la SEEG au cours des périodes critiques et intercritiques.

Nous avons donc considéré un modèle à n populations couplées. Les interconnexions entre les populations sont modélisées par des coefficients K_{ij} , représentant l'intensité et la direction des couplages (K_{ij} : couplage entre la population i et la population j , orienté de i vers j). Ces paramètres sont ici supposés bidirectionnels et égaux à une même valeur K .

Chaque population génère un signal. Les paramètres du modèle ont été ajustés pour que le signal simulé au niveau de chaque population et représentant son activité de fond (bruit) corresponde, en valeur absolue, à la valeur du moment dipolaire choisie à partir des données issues de la littérature (section 2.1). Ainsi, tous les signaux simulés par le modèle de populations neuronales couplées ont été normalisés, de manière à ce que l'amplitude de l'activité de fond de chaque population soit comprise entre -1 et $+1$.

Chaque dipôle de l'élément de néocortex est supposé représenter la contribution d'une population de neurones. Afin de réduire le nombre de signaux simulés pour décrire l'activité globale de l'élément de néocortex, nous avons considéré que les populations de neurones proches spatialement ont des activités temporelles voisines. Ainsi, les N dipôles de l'élément de néocortex ont été regroupés en n sous-groupes (FIG. 1), au sein desquels les dipôles élémentaires ont la même dynamique temporelle. La surface moyenne d'un sous-groupe a été fixée arbitrairement à 10 mm^2 . Le regroupement des triangles a été effectué à l'aide d'un algorithme de classification de type k -means, en respectant les contraintes de voisinage liées au maillage.

2.3 Calcul du potentiel électrique

Le calcul du potentiel électrique généré par une source dans un milieu donné implique également la définition d'un modèle de milieu. Ce modèle doit rendre compte des propriétés électriques et géométriques du milieu considéré (ici, le cerveau). Nous avons travaillé avec deux modèles de milieu : dans un premier temps, nous nous sommes placés dans un milieu conducteur infini, puis nous avons considéré un modèle de tête à trois sphères concentriques. Dans les deux cas, la fréquence maximale des signaux correspondant à l'activité électrique neuronale ne dépassant pas quelques centaines de Hertz, les effets de la propagation sont négligeables et les sources peuvent être considérées comme stationnaires (modèle quasi-statique). Sous ces conditions, l'expression du potentiel électrique engendré par la source néocorticale étendue peut être établie à partir des formules classiques de l'électrostatique.

Modèle de milieu infini

On considère un milieu conducteur Ω infini. Il est caractérisé par sa conductivité σ , supposée homogène et isotrope. Dans un premier temps, on considère un point P quelconque de Ω et un dipôle caractérisé par son vecteur moment dipolaire \mathbf{m} (source ponctuelle). À partir de [5], nous pouvons établir l'expression du potentiel élémentaire créé par le dipôle au point P comme suit :

$$V(P) = \frac{\langle \mathbf{m}, \mathbf{u}_r \rangle}{4\pi\sigma r^2} \quad (1)$$

où \mathbf{u}_r est le vecteur unitaire de l'axe orienté de la source vers le point de mesure et r est la distance entre la source et le point de mesure.

On considère maintenant une source étendue, composée de N dipôles et située au voisinage d'une électrode intracérébrale. L'électrode est composée de M capteurs (cylindres de 2 mm de long et de 0.8 mm de diamètre), tous distants de 1.5 mm (caractéristiques imposées par la clinique). En vertu du théorème de superposition linéaire, le potentiel créé en un point P par N dipôles est égal à la somme des potentiels élémentaires créés par chacun de ces dipôles. La

démarche appliquée pour calculer le potentiel créé par la source étendue au niveau de chaque capteur est donc la suivante : chaque capteur c_j est discrétisé en L points de mesure. Le potentiel recueilli au niveau du capteur est alors la valeur moyenne des potentiels créés par la source étendue aux L points de mesure, soit :

$$V_j = \frac{1}{L} \cdot \sum_{k=1}^L \left[\sum_{i=1}^N \frac{\langle \mathbf{m}_i, \mathbf{u}_{ik} \rangle}{4\pi\sigma_{ik} r_{ik}^2} \right] \quad (2)$$

où \mathbf{m}_i est le vecteur moment dipolaire associé au $i^{\text{ème}}$ dipôle de la source, \mathbf{u}_{ik} est le vecteur unitaire de l'axe orienté du $k^{\text{ème}}$ point de mesure vers le $i^{\text{ème}}$ dipôle et r_{ik} est la distance entre le $k^{\text{ème}}$ point de mesure et le $i^{\text{ème}}$ dipôle.

Modèle de tête sphérique

La tête est représentée par un ensemble de trois sphères concentriques, de conductivités différentes. Les trois couches représentent, de l'intérieur vers l'extérieur, le cerveau, l'os du crâne et la peau du scalp. Les rayons des trois sphères sont adaptés en fonction de l'anatomie du patient (recalage des sphères sur l'IRM). Les trois conductivités sont supposées homogènes et isotropes, et vérifient les deux conditions suivantes : $\sigma_{\text{cerveau}} = \sigma_{\text{scalp}}$ et $\sigma_{\text{cerveau}} = 40 * \sigma_{\text{crâne}}$ [6].

La démarche générale du calcul du potentiel engendré par la source étendue au niveau d'un capteur intracérébral reste la même ; seule l'expression du potentiel élémentaire V change. Le champ électrique cérébral est régi par les équations de Maxwell. De plus, tous les courants sources sont confinés dans la sphère du cerveau Ω (de rayon R et de conductivité σ). On sait alors qu'en tout point de Ω , le potentiel scalaire V vérifie l'équation de Poisson et qu'il vérifie l'équation de Laplace partout ailleurs. Il s'agit donc de résoudre le problème suivant :

$$\begin{cases} \sigma \Delta V = \text{div}(\mathbf{j}_s) & \text{dans } \Omega \\ \Delta V = 0 & \text{ailleurs} \end{cases} \quad (3)$$

où \mathbf{j}_s est la densité de courant induite par les sources.

On considère un dipôle \mathbf{m} et un point de mesure P , tous deux situés dans la sphère Ω . Pour calculer le potentiel créé par le dipôle au point P , il faut résoudre l'équation de Poisson (équation aux dérivées partielles du second ordre). La solution V est obtenue en additionnant la solution générale V_1 de l'équation sans second membre et une solution particulière V_2 de l'équation complète.

En coordonnées sphériques, le laplacien de V s'écrit :

$$\Delta V = \frac{1}{r} \frac{\partial^2}{\partial r^2} [rV] + \frac{1}{r^2 \sin\theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left[\sin\theta \frac{\partial V}{\partial \theta} \right] + \frac{1}{r^2 \sin^2\theta} \frac{\partial^2 V}{\partial \varphi^2}$$

La solution générale V_1 est recherchée sous la forme :

$$V(r, \theta, \varphi) = F(r)G(\theta)H(\varphi)$$

où F, G, H sont des fonctions à une seule variable. On montre que dans le volume Ω , le potentiel V_1 peut s'écrire de la façon suivante [7] :

$$V_1(r, \theta, \varphi) = \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{m=0}^k \alpha_{km} r^k P_k^m(\cos\theta) \cos(m\varphi) \quad (4)$$

où P_k^m sont les fonctions associées de Legendre.

La solution particulière V_2 est l'expression du potentiel créé par un dipôle dans un milieu infini de conductivité σ . Il a été montré [8] que le potentiel dû à un dipôle de moment \mathbf{m} parallèle à l'axe Oz , placé en $(r_0, \theta_0, 0)$ est donné par :

- pour $0 \leq r < r_0$:

$$V_2(r, \theta, \varphi) = \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{m=0}^k M_{\text{inf}} r^k P_k^m(\cos\theta) \cos(m\varphi) \quad (5)$$

$$\text{avec } M_{\text{inf}} = \frac{\|\mathbf{m}\|}{4\pi\sigma r_0^2} (2 - \delta_m^0) (m-k-1) \frac{(k-m)!}{(k+m)!} r_0^{-k} P_{k+1}^m(\cos\theta_0)$$

- pour $r_0 < r \leq R$:

$$V_2(r, \theta, \varphi) = \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{m=0}^k M_{\text{sup}} r^{-(k+1)} P_k^m(\cos\theta) \cos(m\varphi) \quad (6)$$

$$\text{avec } M_{\text{sup}} = \frac{\|\mathbf{m}\|}{4\pi\sigma r_0^2} (2 - \delta_m^0) (m+k) \frac{(k-m)!}{(k+m)!} r_0^{k+1} P_{k+1}^m(\cos\theta_0)$$

Finalement, l'expression du potentiel V est la suivante :

- pour $0 \leq r < r_0$:

$$V(r, \theta, \varphi) = \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{m=0}^k \{ \alpha_{km} + M_{\text{inf}} \} r^k P_k^m(\cos\theta) \cos(m\varphi) \quad (7)$$

- pour $r_0 < r \leq R$:

$$V(r, \theta, \varphi) = \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{m=0}^k \{ \alpha_{km} r^k + M_{\text{sup}} r^{-(k+1)} \} P_k^m(\cos\theta) \cos(m\varphi) \quad (8)$$

où les coefficients α_{km} sont déterminés par les conditions aux interfaces et aux limites (continuité du potentiel électrique et de la composante normale de la densité de courant à l'interface entre chaque couche, et non conductivité de l'air).

2.4 Simulation des signaux SEEG

L'étude du modèle selon S (surface de la source), K (coefficient de couplage) et σ (conductivité cérébrale) est effectuée de manière exhaustive en discrétisant chacun des trois paramètres et en explorant l'espace des valeurs. En ce qui concerne l'étendue de la source, nous avons considéré un élément de néocortex de surface allant de 1 à 30 cm². Cet élément de néocortex est construit à l'aide d'un algorithme de type croissance de région qui, à partir d'un triangle initial, ajoute les triangles par ordre de voisinage jusqu'à atteindre la surface S voulue. Les valeurs de couplage varient entre 0 (les populations de neurones ont des activités indépendantes) et 100 (les populations de neurones ont des activités très corrélées). Pour la conductivité cérébrale, nous avons considéré des valeurs allant de 10 à 50x10⁻⁵ S/mm, en accord avec les valeurs issues de la littérature.

Les signaux simulés sont ensuite comparés à des données réelles provenant d'enregistrements SEEG effectués chez des patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal et candidats à la chirurgie.

3. Résultats

La figure 2 présente les résultats des simulations d'une activité épileptique, pour un modèle de milieu infini et pour un modèle de milieu sphérique. Dans les deux cas, on constate que les signaux simulés ressemblent qualitativement aux signaux réels et que les valeurs des signaux simulés sont du même ordre de grandeur que celles des signaux réels. En considérant une valeur de conductivité cérébrale $\sigma = 30 \times 10^{-5}$ S/mm (valeur communément admise dans la littérature), on constate que pour générer des potentiels comparables aux potentiels réels, il faut une surface corticale de 28 cm² dans le cas du milieu infini et de 15 cm² dans le cas du modèle sphérique.

Pour étudier les gradients d'amplitude observés le long de l'électrode, nous avons représenté les profils des amplitudes réelles et simulées obtenues pour les simulations précédentes, à l'instant de mesure correspondant au sommet de la pointe (FIG. 3). Pour les deux modèles de milieu, on observe une forte similarité des gradients d'amplitude entre les données réelles et les données simulées. On note également l'allure parabolique du profil des amplitudes réelles, qui confirme l'hypothèse d'une atténuation du potentiel en $1/r^2$ dans le modèle dipolaire.

On constate également que dans le modèle de populations neuronales couplées, les activités épileptiques transitoires (pointes) sont obtenues pour des valeurs de couplage K très élevées (les populations neuronales de la source ont des dynamiques temporelles très corrélées). Cela confirme l'hypothèse physiologique d'hypersynchronisation des populations neuronales souvent avancée dans l'étude des processus de génération des activités épileptiques.

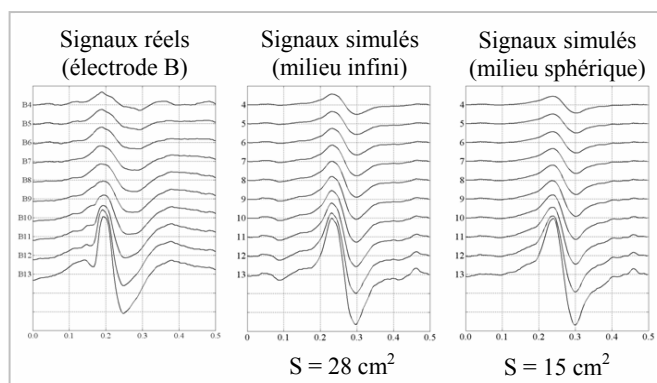


FIG. 2 : Exemples de signaux SEEG simulés à partir du modèle, pour une activité épileptique et pour une conductivité cérébrale de 30×10^{-5} S/mm. Les signaux ont été obtenus pour une source étendue de surface $S = 28 \text{ cm}^2$ pour le modèle de milieu infini, et $S = 15 \text{ cm}^2$ pour le modèle de milieu sphérique.

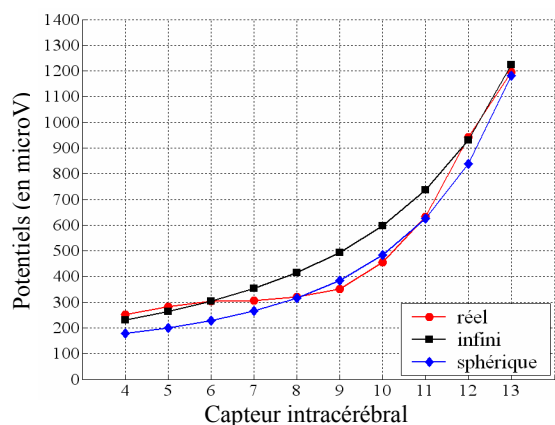


FIG. 3 : Profils des amplitudes réelles et simulées le long de l'électrode à l'instant de mesure correspondant au maximum de la pointe épileptique.

4. Discussion et conclusion

Nous avons développé un modèle réaliste de génération de signaux SEEG basé sur un modèle de source néocorticale étendue combinant deux classes de modèles : le modèle dipolaire pour décrire la configuration spatiale des sources neuronales, et un modèle de populations neuronales couplées pour simuler leurs dynamiques temporelles. L'association de ces deux niveaux de modélisation assure une description réaliste des propriétés spatiales et temporelles des sources neuronales à l'origine de l'activité SEEG. Le modèle complet

est capable de générer des signaux comparables à des signaux SEEG enregistrés dans des structures néocorticales lors de processus épileptiques. Les signaux simulés permettent alors d'interpréter les signaux réels par rapport aux problèmes liés à la source (surface, organisation spatiale, degré de couplage entre populations neuronales). Le modèle permet également de confirmer certaines hypothèses physiologiques, comme l'hypersynchronisation d'un vaste ensemble de populations neuronales lors de la génération d'une activité épileptique transitoire (pointe).

Concernant les calculs du problème direct, on observe une importante différence entre les résultats obtenus pour les deux modèles de milieu. En effet, nous avons constaté que les calculs en milieu infini sous-estiment la valeur des potentiels recueillis le long d'une électrode intracérébrale. Pour recenser ce phénomène, il faut soit surestimer la surface de la source d'activité (ie augmenter le nombre de contributions élémentaires), soit sous-estimer la conductivité cérébrale (facteur multiplicatif au dénominateur de l'expression du potentiel). En revanche, les résultats obtenus pour le modèle sphérique semblent plus réalistes, en termes de surface corticale, et sont comparables à ceux publiés dans la récente étude de Kobayashi et al. [9] où les auteurs s'intéressent à l'extension spatiale des sources d'activité mises en jeu dans la génération des potentiels EEG observés sur le scalp.

Sur un plan méthodologique, les perspectives de ce travail concernent l'identification automatique des paramètres « optimaux » du modèle permettant de reproduire le plus fidèlement possible les signaux observés (nombre de sources, configuration et extension spatiale, synchronisation des populations neuronales et conductivité du cerveau). Sur un plan neurophysiologique, nous allons également tenter d'expliquer, au travers de tels modèles, les activités apparaissant en début des crises d'épilepsie (en particulier les oscillations rapides). Le modèle de source pourra également être utilisé pour générer des potentiels de scalp, et permettre ainsi d'étudier les relations surface-profondeur.

Références

- [1] J. Talairach and J. Bancaud, *Stereotactic approach to epilepsy. Methodology of anatomic-functional stereotaxic investigations*, Progr. Neurol. Surg., vol. 5, pp 297-354, 1973.
- [2] F. Lopes da Silva and A. Van Rotterdam, *Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalogram generation*, in *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*, 4th ed., Baltimore : Williams and Wilkins, pp 93-109, 1999.
- [3] M. Hämäläinen, R. Hari, R.J. Ilmoniemi, J. Knuutila and O.V. Lounasmaa, *Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to non-invasive studies of the working human brain*, Rev. Mod. Phys., vol. 65, no. 2, pp 413-497, 1993.
- [4] Wendling F., Bellanger J.J., Bartolomei F. and Chauvel P., *Relevance of nonlinear lumped-parameter models in the analysis of depth-EEG epileptic signals*, Biol. Cybern., vol. 83, pp 367-378, 2000.
- [5] J. Malmivuo and R. Plonsey, *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*, Oxford University Press, New York, 1995.
- [6] S.I. Gonçalves, J.C. de Munck, J.P. Verbunt, F. Bijma, R.M. Heethaar and F. Lopes da Silva, *In vivo measurement of the brain and skull resistivities using an EIT-based method and realistic models for the head*, IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 50, no. 6, pp 754-767, 2003.
- [7] J.D. Jackson, *Électrodynamique classique*, Dunod, Paris, 2001.
- [8] W.R. Smythe, *Static and dynamic electricity*, 3rd ed., Mac Graw-Hill Book Company, 1968.
- [9] K. Kobayashi, H. Yoshinaga, Y. Ohtsuka and J. Gotman, *Dipole modeling can be accurate or misleading*, Epilepsia, vol. 46, no. 3, p 397-408, 2005.