

Approche multimodale pour le diagnostic de la maladie de Parkinson : IRM anatomique et EEG

Annaëlle JACOB Johanne BÉZY-WENDLING Zheng FANG Amar KACHENOURA
Ahmad KARFOUL Laurent ALBERA Paul SAULEAU Régine LE BOUQUIN JEANNÈS

Univ Rennes, Inserm, LTSI - UMR 1099, F-35000 Rennes, France

Résumé – Le diagnostic de la maladie de Parkinson est aujourd’hui basé principalement sur la présentation symptomatique telle qu’évaluée en clinique; il est donc important de dégager des biomarqueurs quantitatifs pour caractériser cette maladie. Dans cet article, nous proposons de combiner des données issues d’IRM anatomique et de signaux EEG. Les caractéristiques extraites proviennent de l’analyse de texture pour l’IRM et de mesures de connectivité effective à partir de sources reconstruites en profondeur pour l’EEG. Avec l’analyse discriminante linéaire, nous obtenons pour une classification binaire entre sujets sains et sujets parkinsoniens une précision de 100% pour les deux modalités combinées, contre 73,08% pour l’IRM seule et 96,10% pour l’EEG seul. Ces résultats soulignent la pertinence d’une approche multimodale.

Abstract – Currently, the diagnosis of Parkinson’s disease relies essentially on the assessment of the symptoms by a clinical practitioner; it is therefore important to identify quantitative biomarkers as to better characterize this disease. In this paper, we describe a way to combine data from MRI anatomical images and EEG signals, so that eventually a semi-automated diagnosis will be possible for Parkinson’s disease. Features were extracted using texture analysis on the MRI data, and by calculating effective connectivity estimators on reconstructed sources for the EEG data. With linear discriminant analysis, we obtain for a binary classification between healthy subjects and parkinsonian patients an accuracy of 100% with both modalities combined, whereas we had 73,08% for MRI alone and 96,10% for EEG alone. These results highlight the relevance of a multimodal approach.

1 Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative touchant 170 000 personnes en France et plus de dix millions dans le monde. C’est l’une des causes de troubles moteurs les plus répandues, avec des symptômes incluant bradykinésie, tremblements au repos et raideur musculaire, mais qui peut également entraîner un risque de déclin cognitif, des troubles de l’humeur et du sommeil, ainsi qu’un syndrome dysautonomique. Touchant principalement les personnes âgées, cette pathologie représente un véritable problème de santé publique de par le vieillissement de la population, avec un nombre de patients qui a déjà doublé en vingt-cinq ans.

Un des défis à relever par la recherche sur la MP réside dans son diagnostic précoce. En effet, puisque le diagnostic clinique est à ce jour établi principalement à partir des symptômes moteurs, la prise en charge thérapeutique peut se révéler tardive. Or, plusieurs études cliniques suggèrent qu’une intervention rapide permettrait de ralentir la progression des symptômes.

De ce fait, plusieurs travaux font état de biomarqueurs prometteurs pour améliorer le diagnostic, notamment en combinant plusieurs modalités pour pallier la question de l’hétérogénéité de l’évolution de la maladie. Toutefois, très peu d’études ont combiné l’électroencéphalogramme (EEG) et l’imagerie par résonance magnétique (IRM), alors que l’IRM fait partie de la routine clinique de prise en charge, et que l’EEG de surface est non-invasive et peu coûteuse. Nous pouvons néanmoins citer les travaux de Zhang *et al.* [8], combinant EEG de surface avec morphométrie sur IRM, et de Jiji *et al.* [3], utilisant l’IRM fonctionnelle et l’EEG de surface également.

À notre connaissance, aucune étude n’a combiné l’analyse de texture sur l’IRM avec des mesures de connectivité effective,

particulièrement à partir de sources reconstruites en profondeur à partir d’EEG de surface. Pourtant, ces deux approches donnent accès à des marqueurs cruciaux de la structure et de l’activité cérébrale. Notre objectif dans cette première étude est de démontrer qu’il est pertinent d’associer de telles caractéristiques issues des signaux et des images afin d’améliorer la classification à visée diagnostique.

2 Matériel et méthodes

2.1 Acquisition des données

Les images et signaux utilisés proviennent de la base de données BrainLat, gérée par le Latin American Brain Health Institute [7]. Ils ont été enregistrés au Centro de Neurociencia Cognitiva, Universidad de San Andrés, en Argentine (AR), et au Neurology Department, Geroscience Center for Brain Health and Metabolism, au Chili (CLB).

Sur les 57 patients parkinsoniens de la base de données, nous avons sélectionné ceux avec des données multimodales complètes, soit 16 patients (AR et CLB). Nous avons également 10 sujets sains (CLB seulement), désignés par la suite groupe contrôle (GC). La parité est respectée et l’âge des participants varie entre 70 et 80 ans pour le groupe contrôle (74 ans en moyenne), et entre 57 et 80 ans pour les patients parkinsoniens (72 ans en moyenne). Nous avons de plus divisé ce dernier groupe en deux sous-groupes : l’un sans symptôme cognitif marqué (8 patients) noté GP-SC, et l’autre souffrant au contraire d’un déclin cognitif (8 patients) noté GP-DC. Cette dernière classe a été établie à partir des scores au Montreal Cognitive Assessment (MoCA [5]) des participants. Nous avons choisi un seuil de 20 (sur 30 points) même si un score

inférieur à 25 peut déjà indiquer un léger déclin cognitif.

Les patients parkinsoniens ont été évalués pendant la phase "ON" de leur traitement via lévodopa. Le diagnostic de la maladie a été établi selon les critères de l'UK Parkinson's Disease Society Brain Bank. Ont notamment été exclus les personnes présentant un autre trouble neurologique ou systémique grave, selon l'évaluation d'un neurologue en présence, et les autres critères d'exclusion sont détaillés sur le site de la base de données. Les sujets sains n'ont pas de trouble neurologique ou psychiatrique connu. Tous les sujets ont été capables de passer les tests cognitifs et de donner leur consentement éclairé.

Les données de la base sont organisées selon le format BIDS (Brain Imaging Data Structure). Les images IRM 3D pondérées en T1 ont été acquises avec une séquence Gradient echo TFE sur un scanner Philips Ingenia 3 T (AR) ou avec une séquence MPRAGE sur un scanner Siemens Skyra 3 T (CLB), un angle de basculement de 8° et une résolution d'1 mm. Les autres paramètres d'acquisition sont présentés dans la Table 1, où TE et TR les temps d'écho et de répétition.

TABLE 1 : Paramètres d'acquisition IRM

	Champ de vue (mm)	Coupes	TE (ms)	TR (ms)
AR	224 × 224	160	3,8	8,3
	165 × 240	240	3,0	6,7
CLB	208 × 224	224	2,25	1710

Les signaux EEG de scalp ont été acquis sur des sujets au repos, avec les yeux ouverts, à l'aide d'un système Biosemi Active II, composé de 128 Ag-AgCl électrodes en distribution ABC. Les enregistrements ont duré une dizaine de minutes. Les électrodes de référence ont été réglées sur les mastoïdes et des électrodes externes ont été utilisées pour détecter les mouvements oculaires. Le filtre analogique utilisé a laissé passer les fréquences entre 0,03 Hz et 100 Hz.

2.2 Prétraitement des données et segmentation

Les données IRM ont été prétraitées avec Freesurfer 7.4.1, avec un recalage vers un volume de taille 256³. L'atlas Destrieux retourne 68 régions corticales d'intérêt, 5 régions pour le corps calleux, et 18 régions pour les noyaux gris centraux.

Avec EEGLAB, les signaux de Brainlat ont été re-référencés par rapport à la référence moyenne, filtrés (0,5 – 40 Hz) et échantillonnés à 512 Hz. Les canaux défectueux ont été éliminés automatiquement : en moyenne, 3,2 ± 1,1 canaux par enregistrement ont été interpolés. Signaux et coordonnées des électrodes ont ensuite été chargés dans l'application Brains-torm pour la reconstruction des sources à partir des signaux du scalp, en résolvant le problème inverse. Le modèle de tête a été obtenu avec OpenMEEG BEM à partir des images anatomiques (IRM pondérée en T1) de chaque sujet, et les sources estimées avec la méthode de la norme minimale. Les dipôles obtenus ont enfin été sous-échantillonnés par rapport à l'atlas Destrieux par moyennage : nous avons ainsi des données propres aux mêmes 68 régions corticales qu'avec l'IRM.

2.3 Extraction des caractéristiques

Nous avons obtenu des caractéristiques radiomiques du premier et second ordres avec LifeX, (conforme à l'Image Bio-

marker Standardization Initiative [9]). Les caractéristiques du second ordre, de texture, sont basées sur l'intensité, ré-échantillonnée en 32 niveaux de gris, via l'étude des matrices de co-occurrence (GLCM), de longueur de plage (GLRLM), de différence entre voxels voisins (NGLDM), et de longueur de zone (GLZLM)[6]. Quelques exemples de caractéristiques sont présentés dans la Table 2. De plus, des données anatomiques (surface et volume) ont été extraites pour chaque région, puis normalisées en fonction de l'anatomie de chaque sujet.

TABLE 2 : Exemples de caractéristiques en analyse de texture

Catégorie	Caractéristiques
Morphologie	Sphéricité, compacité...
Histogramme	Intensité minimum, homogénéité...
GLCM	Corrélation, entropie conjointe...
GLRLM	Homogénéité de plage, distribution...
NGLDM	Rugosité, contraste...

Les sources EEG reconstruites ont été modélisées suivant un modèle auto-régressif multivarié (MVAR) :

$$\mathbf{x}(t) = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_k \mathbf{x}(t-k) + \mathbf{e}(t) \quad (1)$$

où $\mathbf{x}(t)$, qui contient les valeurs des M sources (régions) à l'instant t , est un vecteur colonne de dimension M , p est l'ordre du modèle, \mathbf{A}_k la sous-matrice de dimension $M \times M$ de la matrice des coefficients du modèle $\mathbf{A} = [\mathbf{A}_1, \mathbf{A}_2, \dots, \mathbf{A}_p]$ pour le délai $k \leq p$, et $\mathbf{e}(t)$ le vecteur colonne de dimension M des résidus. Définissons de plus la matrice de transfert \mathbf{H} de dimension $M \times pM$ telle que, avec $\hat{\mathbf{A}}$ la transformée de Fourier de la matrice \mathbf{A} :

$$\mathbf{H}(f) = \hat{\mathbf{A}}(f)^{-1} = (\mathbf{I} - \hat{\mathbf{A}}(f))^{-1} \quad (2)$$

Pour obtenir \mathbf{A} à partir des M sources en entrée, nous avons appliqué une méthode développée récemment dans notre équipe, utilisant une régression de type LASSO et un algorithme génétique afin d'identifier le paramètre de régularisation et l'ordre p du modèle MVAR [2].

Nous avons ensuite calculé deux indices de connectivité effective complémentaires différemment normalisés : la fonction de transfert dirigée (DTF : Directed Transfer Function) [4] et la cohérence dirigée partielle (PDC : Partial Directed Coherence) [1]. Ces deux mesures permettent de déterminer les directions de propagation entre deux régions, la DTF considérant des relations directes et indirectes, alors que la PDC identifie uniquement les relations directes entre voies. Nous obtenons ainsi des matrices où chaque élément s'exprime respectivement par :

$$DTF_{i,j}(f) = \frac{|H_{i,j}(f)|}{\sqrt{\sum_{k=1}^M |H_{i,k}(f)|^2}} \quad (3)$$

$$PDC_{i,j}(f) = \frac{|\hat{A}_{i,j}(f)|}{\sqrt{\sum_{k=1}^M |\hat{A}_{k,j}(f)|^2}} \quad (4)$$

Les matrices obtenues ne sont pas symétriques et chaque élément décrit l'influence de la voie j sur la voie i .

Nous avons calculé ces deux indicateurs sur l'ensemble des signaux, avant de les moyenner en pleine bande mais aussi

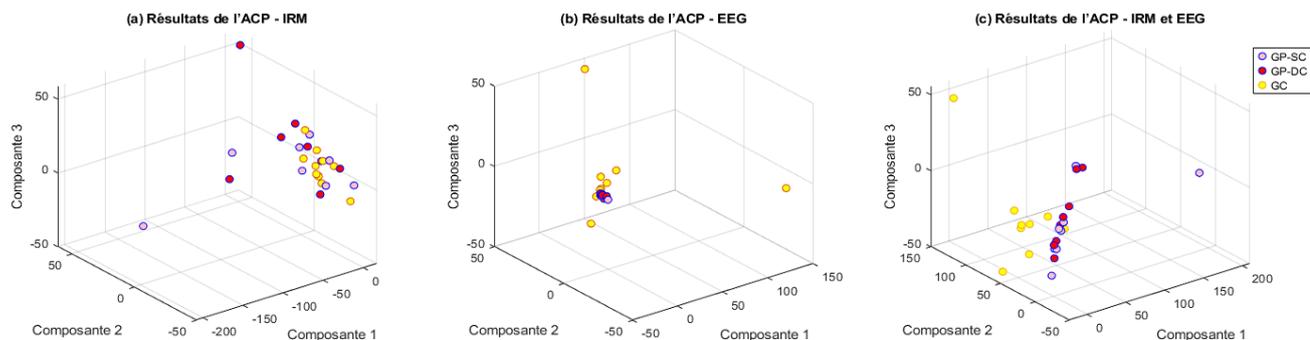


FIGURE 1 : Résultats de l'ACP selon les différentes modalités

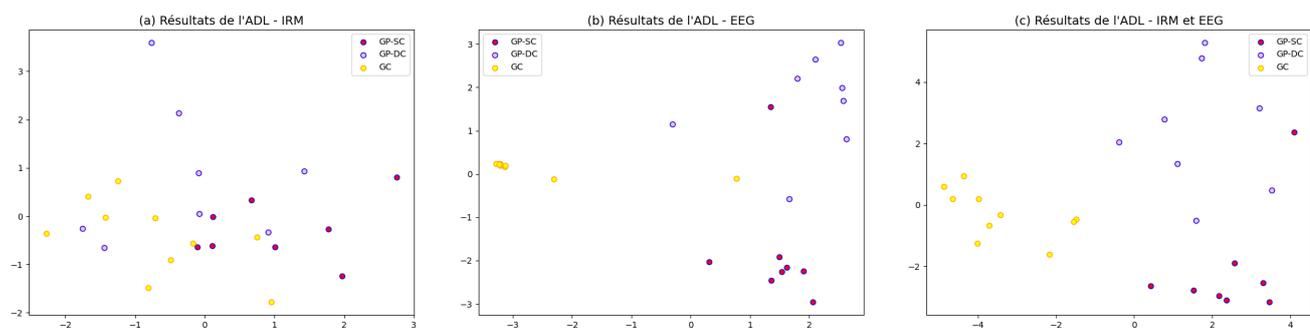


FIGURE 2 : Résultats de l'ADL selon les différentes modalités

sur les bandes delta (0,5-4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), bêta (14-30 Hz) et gamma (30-100 Hz). La bande bêta est notamment un marqueur pertinent pour l'étude de la MP.

2.4 Sélection des caractéristiques

Nous avons sélectionné 37 régions d'intérêt qui, dans une étude précédente de notre équipe, permettait de distinguer patients et sujets sains : 5 régions pour le corps calleux, 18 régions bilatérales pour les noyaux gris centraux et 14 régions bilatérales pour le cortex. Cependant, la reconstruction de sources en EEG ne donnant accès qu'au cortex, nous n'avons considéré que ces 14 régions corticales pour la PDC et la DTF.

Ensuite, pour réduire la dimensionnalité du jeu de données, nous avons réalisé une analyse en composantes principales (ACP) et une analyse discriminante linéaire (ADL). Ces deux méthodes retournent un nombre réduit de combinaisons linéaires des données fournies en entrée. L'ACP permet de maximiser la variance entre sujets, et l'ADL la distance entre des classes prédéfinies. Pour une méthode d'apprentissage supervisé, l'ADL a un temps de calcul appréciable : 0.3 seconde par modalité pour l'ensemble du jeu de données.

Nous avons réalisé séparément ces analyses sur les données IRM (4625 caractéristiques), les données EEG (2184 caractéristiques), et les données concaténées (6809 caractéristiques).

3 Résultats

3.1 Représentation graphique des composantes

Le jeu de données a été réparti en trois classes décrites dans la section 2 : les sujets sains (GC), les patients sans trouble cognitif (GP-SC), et les patients souffrant d'un déclin cognitif (GP-DC). Les données ont été normalisées avant analyse.

Nous avons utilisé 10 composantes principales issues de l'ACP, dont les trois premières, expliquant 50% de la variance totale, sont représentées graphiquement sur la Figure 1. Nous avons vérifié que considérer plus de composantes principales pour ne retournait pas de significativement meilleurs résultats. Avec l'ADL, nous avons présenté les deux composantes obtenues (nombre de classes moins un) en Figure 2.

Que ce soit avec l'ADL ou l'ACP, nous ne pouvons pas formellement distinguer les classes à partir des caractéristiques issues de l'IRM seule (*cf.* Figures 1.a et 2.a). En revanche, nous observons une ébauche de clustering pour les données EEG, notamment sur la Figure 2.b où, à l'exception d'un unique sujet sain, GP et GC sont graphiquement séparables. Enfin, quand les caractéristiques issues des deux modalités sont combinées (Figures 1.c et 2.c), nous obtenons une distinction nette entre GP et GC, et même entre GP-DC et GP-SC avec l'ADL, à l'exception une fois encore d'un unique sujet. Ainsi, nous pouvons avancer que les caractéristiques issues de l'IRM viennent compléter les résultats obtenus à partir des seules données EEG, et ainsi permettre une meilleure classification des sujets.

3.2 Classification par SVM

Par la suite, nous avons appliqué un algorithme de classification de type SVM (Support Vector Machine) gaussien avec une optimisation bayésienne à 40 itérations. L'étude des performances de l'algorithme a été réalisée par validation croisée à cinq sous-ensembles homogènes. Nous avons ainsi obtenu, à partir de caractéristiques issues des deux modalités, les matrices de confusion données dans les Tables 3 et 4 pour l'ACP et l'ADL respectivement.

Nous avons ensuite calculé différents indices de performance, tels que la précision (rapport entre le nombre d'individus bien classés et le nombre total d'individus), la sensibilité

TABLE 3 : Matrice de confusion après ACP & IRM + EEG

		Prédiction		
		GC	GP-SC	GP-DC
Vérité	GC	8	1	1
	GP-SC	2	3	3
	GP-DC	1	2	5

(taux de vrais positifs) et la spécificité (taux de vrais négatifs).

Après l'ACP, la classification binaire entre le GC et le GP retourne, pour les données multimodales, une précision de 88,46%, une sensibilité de 100% et une spécificité de 70%. Pour l'IRM seule (resp. EEG seul), les performances sont les suivantes : précision de 69,23% (resp. 88,46%), sensibilité de 68,75% (resp. 87,5%), spécificité de 70% (resp. 90%).

TABLE 4 : Matrice de confusion après ADL & IRM + EEG

		Prédiction		
		GC	GP-SC	GP-DC
Vérité	GC	10	0	0
	GP-SC	0	7	1
	GP-DC	1	0	7

Pour les composantes issues de l'ADL, en considérant uniquement les classes GC et GP, nous obtenons une classification parfaite (précision de 100%) en combinant les deux modalités. En revanche, les taux de classification portant sur une seule modalité sont un peu plus modestes : avec l'IRM seule (resp. l'EEG seul), précision de 73,08% (resp. 96,1%), sensibilité de 75% (resp. 100%), spécificité de 70% (resp. 90%).

Nos premiers résultats s'avèrent tout à fait compétitifs au regard des travaux de Jiji *et al.* [3] qui rapportent une précision de 93,45%, une sensibilité de 92,3% et une spécificité de 95,1% sur une base de données du reste plus importante.

La Table 5 présente les performances d'une classification GP-SC vs GP-DC, soit une tâche de stratification de la MP. À titre indicatif, nous y avons également reporté les résultats issus de [8] combinant IRM et EEG, permettant d'apprécier les performances de notre approche, notamment avec l'ADL.

TABLE 5 : Résultats pour la classification GP-SC vs GP-DC

	Précision	Sensibilité	Spécificité
ACP & IRM + EEG	68,75%	71,43%	66,67%
ADL & IRM + EEG	93,75%	100%	87,5%
Zhang <i>et al.</i>	80%	78%	83%

Si l'ADL permet d'obtenir une meilleure classification que l'ACP, elle nécessite la connaissance préalable des classes, ce qui peut être limitant pour certaines applications. Enfin, nous pouvons nous demander si l'hétérogénéité des paramètres d'acquisition IRM (*cf.* Table 1) impacterait négativement les résultats obtenus via cette modalité, même si nous n'observons pas de cluster évident entre les sujets AR et CLB. De plus, les résultats obtenus sans les patients AR sont similaires ou moins bons, c'est pourquoi nous avons préféré considérer le plus grand nombre de patients possibles au lieu d'homogénéiser les paramètres d'acquisition IRM.

4 Conclusion

Nous avons proposé une approche d'extraction de caractéristiques à partir de deux modalités : l'IRM pondérée en T1 et l'EEG de surface. Ces deux méthodes sont complémentaires puisque l'EEG permet la détection de l'activité cérébrale au cours du temps, tandis que l'IRM donne accès à l'anatomie des noyaux gris centraux, zone du système nerveux central jouant un rôle prédominant dans la MP, mais trop profonde pour que des électrodes surfaciques détectent son activité de façon fiable. Outre la complémentarité de ces informations, l'intérêt de notre approche multimodale est de tirer profit de la résolution spatiale de l'IRM et de la résolution temporelle de l'EEG. Nous avons montré que cette approche multimodale permet d'obtenir une meilleure séparation entre le GC et le GP, ainsi que des résultats prometteurs en termes de stratification.

Pour poursuivre ce premier travail, nous envisageons deux axes d'amélioration. Premièrement, nous souhaitons déterminer les régions d'intérêt, les caractéristiques, et les bandes de fréquences optimales pour la tâche de classification. Nous espérons aussi appliquer notre méthode à des données IRM plus homogènes et plus complètes (autres séquences d'acquisition). Ensuite, nous explorerons d'autres méthodes pour combiner les caractéristiques issues des deux modalités, telles qu'une approche par graphe, ou avec l'apprentissage machine.

Remerciements

Nous tenons à remercier le Latin American Brain Health Institute pour l'accès à la base de données.

Références

- [1] LA. BACCALÁ et K. SAMESHIMA : Partial directed coherence : a new concept in neural structure determination. *Biol Cybern.* 84(6), 2001.
- [2] Z. FANG *et al.* : Effective connectivity for brain network identification in parkinson's disease. *Proceedings of the 6th International Conference on ASPAI*, 2004.
- [3] GW. JIJI *et al.* : Diagnosis of parkinson's disease using eeg and fmri. *Multimed Tools Appl* 82, 2023.
- [4] M. KAMIŃSKI *et al.* : Evaluating causal relations in neural systems : granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. *Biol Cybern.* 85(2), 2001.
- [5] ZS. NASREDDINE *et al.* : The montreal cognitive assessment, moca : a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 53(4), 2005.
- [6] C. NIOCHE *et al.* : Lifex : A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Research* 78(16), 2018.
- [7] P. PRADO *et al.* : The brainlat project, a multimodal neuroimaging dataset of neurodegeneration from underrepresented backgrounds. *Sci Data* 10(1), 2023.
- [8] J. ZHANG *et al.* : Identifying parkinson's disease with mild cognitive impairment by using combined mr imaging and electroencephalogram. *Eur Radiol* 31, 2021.
- [9] A. ZWANENBURG *et al.* : The image biomarker standardization initiative : Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology* 295(2), 2020.