

Modélisation et identification de modèles neuronaux pour les signaux EEG en épilepsie.

J.J. Bellanger, D. Omrane, F. Wendling

Laboratoire Traitement du Signal et de L'Image, INSERM, Université de Rennes 1
Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex

Résumé – Le problème posé est de construire et identifier des modèles non linéaires permettant de simuler et d'interpréter physiologiquement les signaux EEG rencontrés en épilepsie. Un tel modèle, de type non linéaire, est présenté ainsi que deux techniques d'identification. La première est très simple et revêt un caractère qualitatif qui permet cependant d'explorer efficacement les différentes formes de signaux rencontrés. La deuxième est basée sur une méthode de simulation d'équations différentielles stochastiques et l'utilisation d'un filtrage de Kalman non linéaire.

Abstract - The topic of this paper is the realistic simulation of EEG signals recorded in epileptic patients. A class of nonlinear models is presented. The relationship between observed signals and model parameters is first investigated through a qualitative method and second using a Kalman filtering approach.

1. Introduction

L'analyse des signaux l'EEG en épilepsie peut s'envisager de manière externe, descriptive, afin de faire émerger des classes d'activités, des reproductibilités. Une autre approche est de modéliser le signal EEG en modélisant sa genèse dans un groupe de neurones à partir d'hypothèses physiologiques réalistes. L'introduction de paramètres, qui traduisent directement l'efficacité excitatrice ou inhibitrice de sous-populations constitutives de ce groupe peut permettre de tester directement sur l'EEG observé, sous réserve d'identifiabilité, certaines hypothèses sur des mécanismes supposés à l'origine de la pathologie. Une modélisation plus réaliste de l'EEG est d'autre part utile pour tester en simulation le comportement statistique d'algorithmes développés pour une analyse descriptive. Nous proposons dans cet article un modèle de ce type et des techniques possibles pour l'exploiter.

2. Modèle proposé

2.1. Aspects physiologiques

Dans ce cadre nous avons introduit en épilepsie une méthode de modélisation par ailleurs proposée dans la littérature pour des activités neuronales non pathologiques [1], [2], [3]. Le modèle de base a été modifié et enrichi pour tenir compte d'hypothèses propres à l'épilepsie et décrites dans la littérature aux niveaux histologique et cellulaire. Dans sa version générique la plus simple, il formalise l'activité de trois sous populations neuronales : une population principale excitatrice dont l'activité est à l'origine du signal EEG, et deux sous populations d'inter-neurones respectivement excitateurs et inhibiteurs. Chaque population est modélisée simplement, et de manière globale, au moyen d'une entrée sur un filtre linéaire passe-bas suivi d'une non-linéarité présentant un seuil et une saturation progressifs décrits par une fonction sigmoïde. La sortie s'interprète comme un niveau d'activité axonale (fréquence moyenne de génération de potentiels d'action). Les trois populations sont en interaction et un processus aléatoire est surajouté à

l'entrée excitatrice de la population principale pour modéliser les activités afférentes d'autres groupes de neurones qui ne sont pas en interaction forte avec le groupe étudié. Au total ceci mène à un système non linéaire d'équations différentielles avec un deuxième membre assimilable à la 'dérivée' d'un processus de Wiener qui modélise la superposition d'un très grand nombre de processus de Poisson correspondants aux activités des liaisons synaptiques afférentes au groupe étudié.

2.2. Equations du modèle

Les équations du modèle correspondent à une EDS (équation différentielle stochastique) en dimension supérieure à un. Plus précisément on pose :

$$dy_0 = y_3 dt, \quad dy_1 = y_4 dt, \quad dy_2 = y_5 dt$$

$$dy_3 = [Aa S(y_1 - y_2) - 2ay_3 - a^2 y_0] dt$$

$$dy_4 = [Aa C_2 S(C_1 y_0) - a^2 y_1 - 2ay_4] dt + Aa p dt$$

$$dy_5 = [Bb C_4 S(C_3 y_0) - b^2 y_2 - 2by_5] dt$$

$$S(x) = \frac{2e_0}{1 + e^{r(y_0 - x)}} \quad : \text{fonction sigmoïde}$$

La sortie (qui modélise le signal EEG) est $z(t) = y_1(t) - y_2(t) + V(t)$ où V est un bruit de mesure en partie instrumental et en partie physiologique.

Les fonctions $y_k(t), k = 0 \dots 5, t \geq 0$ forment la trajectoire d'état du système. La fonction $p(t)$ est un bruit blanc (dérivée formelle d'un processus de Wiener) constituant l'entrée monodimensionnelle du système : $p dt = dW(t)$. Sous forme vectorielle le système s'écrit :

$$dy = f(y) dt + B dp, \quad B = [0, 0, 0, 0, Aa, 0]^T,$$

$$dy = [dy_0, \dots, dy_5]^T, \quad f = [f_0, \dots, f_5]^T : R^6 \rightarrow R$$

3. Problèmes à résoudre.

Ils sont de l'ordre 1) de la simulation et 2) de l'ordre de l'identifiabilité :

1) La méthode de simulation utilisée dans la littérature [2] par certains auteurs pour ce type de modèle consiste à utiliser un algorithme d'Euler ou de Runge-Kutta à pas fixe en prenant pour entrée un bruit blanc discret de loi uniforme. Il n'est cependant pas évident que cette approche soit la plus adaptée pour simuler en temps discret des échantillons de la solution en temps continu

2) Dans quelle mesure le modèle est-il identifiable pour les paramètres physiologiques d'intérêt et quelle méthode utiliser pour les mesurer à partir d'une observation donnée ?

4. Méthodes proposées dans la littérature

4.1. Simulation

Pour ce qui est du principe de la méthode numérique de simulation de trajectoires de l'EDS, en dehors de l'approche 'Runge Kutta sans aménagement', il a été proposé, pour des valeurs de paramètres ne couvrant cependant pas nos régions d'intérêt pour l'épilepsie, une méthode d'intégration [4] développée par ailleurs dans un cadre plus général [5]. Les résultats présentés dans ces références semblaient intéressants mais de prime abord difficiles à reproduire du fait d'une description incomplète des algorithmes utilisés.

4.2. Identification

Pour l'identification deux approches ont été proposées dans le cadre du type de modèle étudié ici. La première consiste à introduire une distance entre un segment de signal observé et un segment de signal simulé au moyen d'une technique classique dans l'analyse expérimentale des systèmes dynamiques non linéaires : reconstruction à partir de chaque signal scalaire d'une trajectoire d'état dans un espace de dimension suffisante (pour se placer dans les conditions d'application du théorème de Takens) et calcul d'un indice de dissimilarité entre les deux trajectoires. Ces dernières s'interprètent comme issues de deux réalisations indépendantes de l'EDS et la dissimilarité n'est donc pas calculée point à point dans une correspondance temporelle figée entre les deux trajectoires. L'estimation du paramètre est ensuite obtenue au moyen d'un algorithme d'optimisation génétique qui recherche, suivant une stratégie classique pour ce type de méthode, une valeur de paramètre menant à une dissimilarité faible, du même ordre de grandeur que celle obtenue par étalonnage avec des trajectoires réalisées avec une même valeur de paramètre.

La deuxième approche, également présentée dans [4] et [5] (toujours en dehors du contexte de l'épilepsie), est basée plus classiquement sur le calcul d'une fonction de vraisemblance de l'observation disponible (tranche de signal d'une durée de quelques secondes), conditionnellement à la valeur des paramètres, et à l'optimisation de ces derniers pour la maximaliser, le choix de l'algorithme d'optimisation n'étant pas arrêté. Le logarithme de la fonction de vraisemblance, quand à lui, est obtenu en fonction des erreurs de prédiction d'un filtre de Kalman admettant l'observation échantillonnée en entrée et utilisant un étape de prédiction qui prend en compte la non linéarité du modèle suivant la méthode de

[5]. La même difficulté que pour la simulation des EDS apparaissait pour la mise en œuvre du filtrage de Kalman.

5. Méthodes proposées

5.1. Utilisation qualitative du modèle

La figure 1 illustre (colonne de gauche) le comportement du modèle en simulation avec dans la colonne de droite des signaux réels présentant les mêmes types de dynamique. Les modifications qualitatives de dynamique sont obtenues en agissant sur le paramètre A qui contrôle, dans l'interprétation physiologique du modèle, la balance inhibition/excitation. A est présent dans les expressions de dy_3 et dy_4 correspond à des gains synaptiques excitateurs. Tous les paramètres étant ajustés à une valeur nominale pour la simulation, une augmentation progressive du seul paramètre d'excitation A permet de passer par exemple à des activités de type 2 et du type 3.

Nous avons proposé par ailleurs [6] une version étendue du modèle par rapport au système de 6 équations différentielles décrit plus haut, version que nous ne détaillons pas ici, le but étant simplement d'indiquer le caractère réaliste des simulations produites. Elle utilise A plus deux autres paramètres, B et G pour contrôler la balance excitation/inhibition. Nous avons proposé une méthode pour caractériser simplement des régions de l'espace (A, B, G) des paramètres qui mènent à des dynamiques clairement distinctes pour les signaux générés. Le principe est le suivant : 1) génération aléatoire d'un grand nombre de valeurs du paramètre vectoriel, 2) pour chaque valeur obtenue génération de plusieurs réalisations de signal simulé avec extraction d'un vecteur de paramètres spectraux, 3) Classification par les experts d'un sous ensemble des signaux simulés pour différentes valeurs de paramètre en classes distinctes du point de vue des types d'activité 4) utilisation des classes (formées en 3)) pour classer, au moyen des paramètres spectraux, tous les signaux non encore pris en compte et ainsi constituer les classes correspondantes pour les valeurs de paramètre utilisées. Comme illustré figure 2, dans le plan (B, G) , nous avons pu dégager des régions présentant des frontières assez nettes. Ces frontières peuvent s'interpréter comme des zones de bifurcation telles que, quand elles sont franchies par les paramètres, la dynamique du signal varie radicalement. La figure 2.b montre qu'à une trajectoire $b_1 \rightarrow b_2 \rightarrow b_3 \rightarrow b_4$ dans le plan (B, G) correspondent des modifications de dynamique représentées plus bas en temps et en fréquence.

5.2. Identifiabilité des paramètres

Nous nous sommes intéressés, en dehors de la méthode qualitative du paragraphe précédent, à la possibilité d'estimation des paramètres par le calcul de leur vraisemblance conjointe par filtrage de Kalman comme proposée dans [4]. Elle nous apparaissait plus prometteuse que la technique de dissimilarité entre

trajectoires reconstruites, puisque cette dernière n'exploite pas, de manière aussi pertinente, les connaissances a priori encodées dans le modèle. Le but est clairement d'obtenir des estimations plus précises des paramètres à partir d'un signal d'observation de relativement courte durée (quelques secondes), étant donnée la non stationnarité intrinsèque au signal EEG.

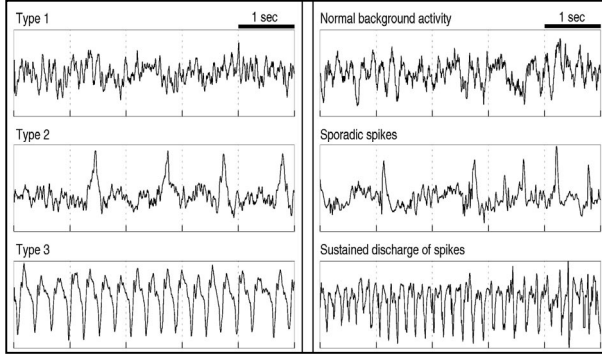


FIG. 1 : activités simulées (gauche) et réelles (droite)

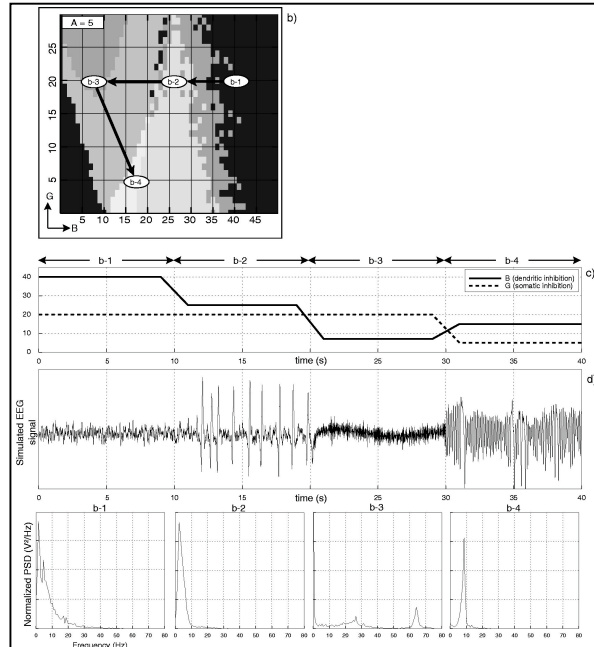


FIG. 2 : classification dans l'espace des paramètres

5.2.1 Méthode d'Ozaki

Ozaki [5] a proposé une méthode de simulation d'EDS appelée méthode de linéarisation locale. Les éléments en sont les suivants :

Soit l'équation différentielle stochastique N dimensionnelle :

$$dX_t = f(X_t)dt + \sigma dW_t$$

La solution X_t correspondant à une trajectoire du brownien W_t peut être approchée sous forme échantillonnée par l'algorithme d'Euler :

$$\hat{X}_{t+\Delta} = \hat{X}_t + f(\hat{X}_t)\Delta + \sigma(W_{t+\Delta} - W_t)$$

à condition de prendre Δ suffisamment petit afin d'obtenir un écart en moyenne quadratique

$E((\hat{X}_t - X_t)^2)$ acceptable. Cet algorithme peut être cependant trop imprécis si Δ ne respecte pas cette contrainte. D'autres méthodes ont été proposées [7] mais Osaki [5] leur reproche de ne pas garantir la conservation des propriétés qualitatives du système dynamique non linéaire soumis à la perturbation brownienne. Son approche est alors d'introduire un processus en temps discret :

$$\hat{X}_{t+\Delta} = \hat{X}_t + J_t^{-1}[\exp(J_t\Delta)]f(\hat{X}_t) + \int_t^{t+\Delta} \exp(J_t(t+\Delta-u))\sigma dW_t$$

où l'intégrale est une intégrale stochastique qui suit une distribution normale centrée de matrice de covariance

$$Q_t = \int_t^{t+\Delta} \exp(J_t(t+\Delta-u))\sigma\sigma^T \exp(J_t^T(t+\Delta-u))du$$

J_t désigne la matrice jacobienne de $f(\cdot)$ calculée en \hat{X}_t . C'est elle qui 'encode' (implicitement dans ses valeurs propres) le comportement qualitatif du système dynamique sous-jacent.

Partant d'une observation échantillonnée $Z_t = CX_t + \varepsilon_t, t = k\Delta$ où C est une matrice et ε un bruit de mesure, Osaki lui applique un filtrage de Kalman discret non linéaire, linéarisé localement suivant sa méthode, et qui utilise Q_t pour propager la covariance d'erreur d'estimation a priori (à l'issue de l'étape de prédiction). Le calcul numérique effectif de Q_t , indispensable à l'implémentation de l'algorithme, n'est malheureusement pas explicité dans [4] et [5]. Nous avons cependant établi la formule suivante (dont nous ne donnons pas la démonstration ici) :

$Q_t = PMP^T$ où P est la matrice des vecteurs propres en colonne de J_t , les valeurs propres λ_i de cette dernière étant utilisées pour calculer la matrice M :

$$M(i, j) = -\frac{P^{-1}(i, k)P^{-1}(j, k)}{\lambda_i + \lambda_j} [1 - e^{(\lambda_i + \lambda_j)\Delta}] \sigma^2$$

k est le numéro de la coordonnée de $f(\cdot)$ à laquelle est ajoutée le terme aléatoire pdt ($k = 4$ pour le système introduit plus haut) et $\sigma^2 dt$ est la variance de l'incrément aléatoire pdt .

5.2.2 Méthode d'Ozaki : expérimentation

Nous nous sommes d'abord attachés à vérifier le bon comportement de la méthode d'Ozaki dans le cas non bruité. Pour cela nous avons choisi une valeur A de paramètre menant à un cycle limite (comportement non linéaire marqué du modèle). Nous avons ainsi pu vérifier comme illustré à titre d'exemple sur la figure 4 que l'algorithme d'Ozaki utilisé avec $\Delta = 5$ ms permet d'obtenir une solution proche de celle obtenue avec la méthode d'Euler utilisée avec $\Delta = 0.5$ ms, cette dernière perdant beaucoup en précision pour un pas de 5 ms. Des résultats non représentés on montré qu'en diminuant encore le pas jusqu'à 0.005 ms la solution donnée par Euler (en la sous-échantillonnant) se

superpose avec celle d'ozaki, tout comme la solution obtenue par la méthode de Runge Kunta d'ordre 4 avec un pas de 5ms.

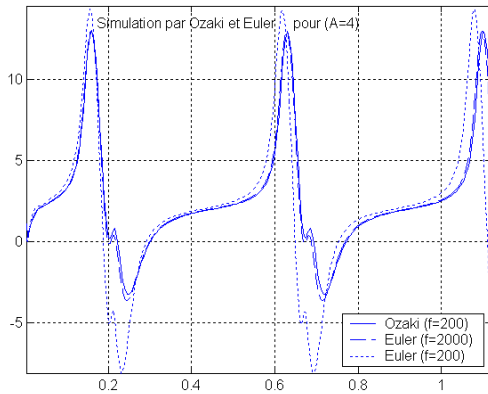


FIG. 4 : comparaison entre méthodes d'Ozaki et d'Euler

Nous avons ensuite programmé le filtre de Kalman non linéaire en utilisant l'itération d'Ozaki pour la partie déterministe et notre formule de calcul de Q_t pour la partie diffusion. Certaines difficultés liées à la propagation d'erreurs et au mauvais conditionnement de J_t sont apparues mais nous avons cependant obtenu, en les contrôlant heuristiquement, des résultats quantitativement satisfaisants. A titre d'illustration la figure 5 montre comment à partir d'un EEG simulé par l'algorithme d'Euler avec un pas de 0,0005 ms (valeur suffisamment petite pour approcher la trajectoire en temps continu) et avec une valeur nominale $A = 3.8$, puis additivement bruité pour simuler l'EEG « observé », le filtrage de Kalman effectué pour des valeurs de A égales à 3.6, 3.8 et 4 mène à une erreur quadratique moyenne de prédiction (notée MV sur les figures) qui est effectivement la plus faible pour la valeur vraie du paramètre.

Conclusions et perspectives

Du travail présenté ici ressortent les points suivants :

- la modélisation de l'EEG par EDS introduite est physiologiquement argumentée et très réaliste dans le champ de l'épilepsie,
- une exploitation qualitative par classification supervisée permet de bien interpréter les différents modes d'activité rencontrés dans les signaux réels,
- la simulation de l'EDS et l'estimation de ses paramètres par filtrage de Kalman relèvent de techniques plus sophistiquées, assez délicates, mais les résultats obtenus sont en faveur de cette approche.

Les difficultés rencontrées concernent la fiabilisation des algorithmes (effet des mauvais conditionnements, propagation d'erreurs) et la réduction de leur complexité. Les efforts sont à porter d'autre part sur l'analyse conjointe d'un plus grand nombre de paramètres et sur l'automatisation de l'estimation du max de vraisemblance.

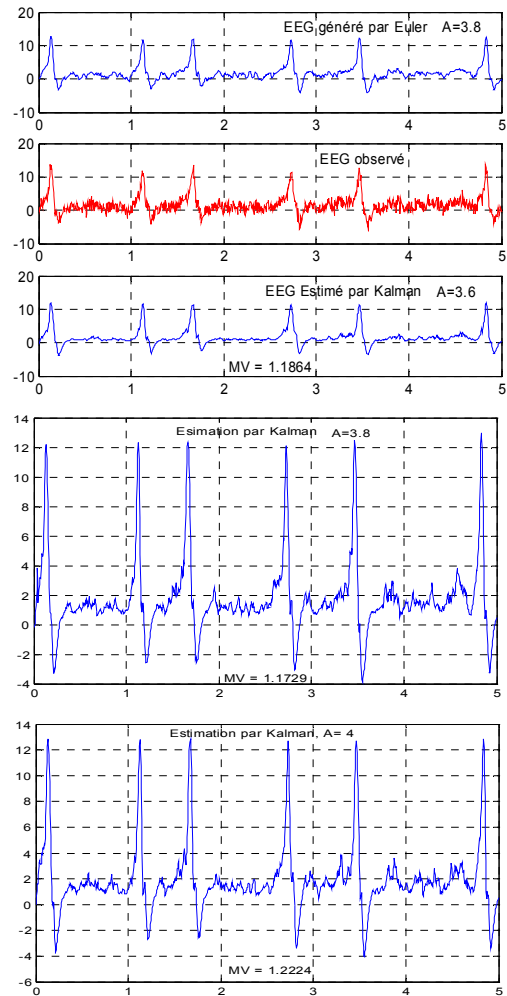


FIG. 5 : filtrage de Kalman (observation simulée)

Références

- [1] Lopes da Silva FH, Hoek A., Smith H., Zetterberg L.H., Model of brain rhythmic activity, *Kybernetik*, 15:27-37, 1974
- [2] Jansen BH, Zouridakis G, Brandt ME, A neurophysiologically-based mathematical model of flash visual evoked potentials, *Biol Cybern*, 68(3):275-83, 1993
- [3] W. J. Freeman. Tutorial on neurobiology : from single neurons to brain chaos. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol. 2, No 3, 1992
- [4] P.A. Valdes, J.C. Jimenez, J. Riera, R. Biscay, T. Ozaki. Non linear EEG analysis on a neural mass model. *Biological Cybernetics*, 81, 415-424, 1999
- [5] T. Ozaki. A local linearisation approach to nonlinear filtering. *Int. J. Control*, vol. 57, No.1, 75-96
- [6] F. Wendling, F. Bartolomei, J.J. Bellanger, P. Chauvel. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *Européen Journal of Neuroscience*, Vol15, pp. 1499-1508, 2002
- [7] P. E. Kloeden, S. E. Shreve. Numerical solutions of stochastic Differential equations. Springer Verlag, 1992