

**Localisation des sources d'activité en Magnéto-Encéphalographie par
Maximum d'Entropie en Moyenne
et Modèles Graphiques Hiérarchiques**

Responsable du projet :

Bernard Goulard

CRM, Univ. de Montréal

Tél. : (514) 343 2237

Courriel : goulard@crm.umontreal.ca

Chercheurs principaux :

Jean-Marc Lina

CRM, Univ. de Montréal.

Habib Benali

CRM et INSERM U494, CHU Pitié-

Salpêtrière (France)

Collaborateurs :

Odile Marcotte

GERAD, UQAM

Pierre Hansen

GERAD, HEC

Michel Gendreau

CRT, Univ. de Montréal

Line Garnero

UPR-CNRS, CHU Pitié-Salpêtrière

(France)

Yves Burnod

INSERM-CHU Pitié-Salpêtrière (France)

Description du projet

Introduction

Nous présentons ici un nouveau projet en collaboration avec le partenaire industriel ANIQ sur l'imagerie cérébrale. Durant la présente année, les membres de ce projet ont fait la preuve de la faisabilité et des performances de la méthode proposée ici. Celle-ci sera brièvement résumée dans les Sections « contexte ». Dans la Section décrivant le « contenu scientifique » du projet de recherche des deux prochaines années, nous mettons l'accent sur l'élaboration des modèles statistiques en vue d'analyser les données réelles en magnéto-encéphalographie dans une approche de Maximum d'entropie en Moyenne.

Le sujet de recherche: son contexte général

Notre collaboration RCM₂ s'inscrit dans le cadre de nos travaux sur la modélisation multi-échelle des images et qui ont fait l'objet de plusieurs publications et présentations au cours de l'année. Entre autres, nous avons terminé la rédaction d'une publication exhaustive dans le contexte des analyses d'images par ondelettes [1,2]. Ces travaux se poursuivent maintenant dans deux secteurs différents de l'imagerie médicale : l'analyse des images de mammographie et la détection de foyers cancéreux, d'une part; la modélisation hiérarchique de la connectivité cérébrale, d'autre part. Dans ces deux domaines, les modèles graphiques sont devenus un volet important de nos travaux. Le présent projet concerne l'imagerie cérébrale, présenté en collaboration avec les

CONCOURS RCM₂ 2001/2002

LOCALISATION DES SOURCES D'ACTIVITÉ EN MAGNÉTO-ENCÉPHALOGRAPHIE PAR MAXIMUM D'ENTROPIE EN MOYENNE ET MODÈLES GRAPHIQUES HIÉRARCHIQUES

experts en optimisation et théorie des graphes du GERAD, les ressources humaines et matérielles du CRT en matière de calcul parallèle et des méthodologistes du CHU Pitié-Salpêtrière.

La MagnétoEncéphaloGraphie (MEG) est devenue au cours des dernières années une source d'information incontournable pour l'étude fonctionnelle du cerveau. Contrairement au cas de l'imagerie fonctionnelle par Résonance Magnétique (IRMf), le phénomène mesuré par la MEG est directement associé à l'activité neuronale et les mesures sont acquises *quasi* simultanément avec le stimuli (sensoriel, visuel, ...). Associée à l'IRMf, La détermination des sources d'activation fonctionnelle à partir des signaux MEG permet l'étude de la dynamique spatio-temporelle du fonctionnement du cerveau communément appelée *la plasticité*.

Toutefois, la détection des régions d'activité cérébrale à partir des mesures MEG fait partie des "problèmes inverses mal posés" classiques. Sans informations supplémentaires, « l'inversion du MEG » (estimation de la position et de l'intensité des sources actives à partir des signaux MEG) n'est pas unique du fait de la sous-détermination du problème (plusieurs configurations de sources donnent le même champ magnétique) et de la présence possible de données manquantes et de bruit. Il faut par conséquent régulariser le problème en utilisant de l'information *a priori* pour imposer des contraintes sur la solution recherchée. Nous avons étudié une approche statistique pour sélectionner une solution unique et réaliste étant donné les connaissances et les modèles actuels en neuroscience. En plus des mesures du champ magnétique à la surface du crâne (typiquement 150 points de mesure), nous disposons d'informations supplémentaires issues de l'IRMf (localisation des sources d'activation fonctionnelles possibles), de la modélisation physique des sources (courants dipolaires distribués sur un maillage du cortex), de la physique des ondes (formulation de la densité de probabilité *a priori* de l'amplitude des sources) et des corrélations spatiales entre les sources potentielles d'activation (informations anatomique et physiologique). Notre but est l'intégration de l'ensemble de ces informations dans l'énoncé d'un modèle probabiliste réaliste et la résolution du problème inverse.

Nous avons adopté la technique du Maximum d'Entropie en Moyenne (MEM) pour résoudre « l'inversion du MEG » dans le cadre, encore inexploré à notre connaissance, d'un modèle de Markov caché. Les variables latentes (non observées) sont aux nœuds d'un modèle graphique et décrivent l'état d'activation des régions corticales. L'objectif de ce programme de recherche, amorcé il y a un an, est donc l'étude et la mise en œuvre d'un outil d'inférence robuste sur l'état d'activation de régions corticales à partir des mesures MEG ainsi que sa validation sur des données expérimentales.

Le sujet de recherche: son contexte scientifique actuel

L'objet à reconstruire en MEM n'est pas la distribution associée à l'objet mais plus exactement l'objet associé à la moyenne d'une distribution. Ainsi, dans « l'inversion du MEG », l'objet à reconstruire est l'ensemble des intensités $\{r\}$ des sources de courants dipolaires distribués (la position et l'orientation des courants sont des connaissances *a priori* généralement bien admises). Nous admettons

CONCOURS RCM₂ 2001/2002

LOCALISATION DES SOURCES D'ACTIVITÉ EN MAGNÉTO-ENCÉPHALOGRAPHIE PAR MAXIMUM D'ENTROPIE EN MOYENNE ET MODÈLES GRAPHIQUES HIÉRARCHIQUES

aussi que le problème direct est connu : étant donné une distribution de courants dipolaires et une modélisation du milieu cérébral, un opérateur \mathbf{A} permet d'obtenir les champs magnétiques (\mathbf{b}) mesurés à la surface crânienne, $\mathbf{A}\cdot\mathbf{r} = \mathbf{b}$.

La formulation dite *primale* de MEM s'appuie sur la définition d'un ensemble C_b de distributions candidates $p(\mathbf{r})$ telles que la condition d'attache aux données soit vérifiée *en moyenne* : $\mathbf{A}\cdot E_p[\mathbf{r}] = \mathbf{b}$. La distribution à maximum d'entropie est la distribution candidate p^* dans C_b dont la distance de Kullback à une mesure de référence $m(\mathbf{r})$ est la plus faible. L'estimateur recherché n'est autre que $E_{p^*}[\mathbf{r}]$. Il est notoire que ce problème connaît une formulation duale (au sens de Fenchel-Legendre) qui revient à la minimisation d'une fonction concave (sans contraintes) [3]. Cette formulation repose sur la log-transformée de Laplace de la mesure de référence m qui exprime l'ensemble des *a priori* du problème.

Au cours de la dernière année, nous avons développé une technique d'inférence MEM qui puisse rendre compte de l'activité locale des régions corticales. D'une part, nous avons défini une variable aléatoire latente Z (binaire, mais cette hypothèse n'est en rien restrictive) qui représente l'état d'une région (ensemble prédéfini de sites occupés par des sources de courants). L'ensemble de toutes les variables Z définit l'activation cérébrale; il est caractérisé par la loi de probabilité jointe $p(\mathbf{Z})$. D'autre part, nous avons défini les mesures conditionnelles $m(\mathbf{r}|\mathbf{Z})$ qui rendent compte de l'activité neuronale pour une configuration d'états d'activation donné. Les paramètres de ces lois décrivent quant à eux les corrélations spatiales (anatomique) dans chaque région. Ainsi, la mesure de référence s'écrit sous la forme $\mu(\mathbf{r}) = \sum_{\{\mathbf{Z}\}} \pi(\mathbf{Z}) \mu(\mathbf{r}|\mathbf{Z})$ où la sommation est effectuée sur toutes les configurations cachées.

Etant donné une loi *a priori* de cette forme, nous avons étudié, d'une façon générale, la technique d'inférence par Maximum d'Entropie sur la Moyenne. Placés dans le contexte de l'inversion du MEG, nous avons terminé l'année de recherche (que nous considérons comme une étude préliminaire) en choisissant un modèle simple dans lequel les variables cachées sont statistiquement indépendantes. Ce modèle a été testé sur un fantôme décrivant des sources d'activation sur la surface corticale; les résultats les plus significatifs sont les suivants :

- MEM seul ne permet pas de déterminer les sources d'activation à partir des données MEG: on note la présence de faux-positifs qui, même d'intensité faible, sont un source d'erreur non négligeable,
- MEM permet d'inférer sur la loi jointe des variables cachées $p(\mathbf{Z})$: notée $p'(\mathbf{Z})$ la nouvelle loi peut être utilisée dans un algorithme itératif (que nous avons appelé *itMEM*). Cet algorithme élimine les faux-positifs et reconstruit parfaitement les sources d'un fantôme à partir des observations du champ magnétique sur le scalp.

Ces résultats ont déjà fait l'objet de deux présentations [4] et d'une publication [5].

CONCOURS RCM₂ 2001/2002

LOCALISATION DES SOURCES D'ACTIVITÉ EN MAGNÉTO-ENCÉPHALOGRAPHIE PAR MAXIMUM
D'ENTROPIE EN MOYENNE
ET MODÈLES GRAPHIQUES HIÉRARCHIQUES

Le sujet de recherche: son contenu scientifique pour les deux prochaines années

Il appert que certaines composantes du modèle décrit dans la Section précédente rejoignent des approches récentes en neurophysiologie. Ainsi, l'hypothèse Markovienne suivant laquelle la loi jointe $p(\mathbf{Z})$ se factoriserait selon un modèle graphique (pour les variables cachées ici) se retrouve dans certains modèles neuro-connexionistes [6-7]. On remarque également que les lois jointes $p(\mathbf{Z})$ et conditionnelles $m(\mathbf{r}|\mathbf{Z})$ qui composent la loi de référence expriment deux critères de régularisation dans le problème inverse. D'une part, $p(\mathbf{Z})$ régularise le problème d'un point de vue fonctionnel et doit s'appuyer sur des connaissances *a priori* liées à la connectivité cérébrale; d'autre part $m(\mathbf{r}|\mathbf{Z})$ exprime une régularisation d'ordre anatomo-physiologique et doit s'appuyer sur des modèles d'émission de courants dipolaires. Le programme de recherche proposé dans ce document porte

1. sur le développement de ces lois en concordance avec les modèles neuro-fonctionnels couramment admis.
2. sur la validation de ces modèles dans « l'inversion du MEG » suivant des protocoles expérimentaux bien définis ainsi que l'étude de la dynamique.

Les détails de ce programme sont les suivants :

- a) Formalisme MEM-HMM : La loi d'émission $m(\mathbf{r}|\mathbf{Z})$ ne dépend *que* de l'état \mathbf{Z} de la région à laquelle la variable aléatoire \mathbf{r} (intensités des courants) est attaché. Ainsi, la loi multivariée de référence $m(\mathbf{r})$ du modèle global est une loi de mélange sur les états d'activation vus ici comme des variables de Markov cachées. On note que le modèle introduit implicitement deux types de corrélations à deux échelles distinctes : d'une part, une corrélation sur les variables d'état à l'échelle des régions fonctionnelles et exprimée dans $p(\mathbf{Z})$; d'autre part, une corrélation entre les différentes intensités de courants rassemblés dans une région spécifique et exprimée dans les mesures conditionnelles $m(\mathbf{r}|\mathbf{Z})$. L'approche statistique d'inversion par MEM s'adapte parfaitement à ce modèle de référence que nous appellerons MEM-HMM. Nous proposons d'écrire la loi jointe $p(\mathbf{Z})$ suivant un modèle graphique de connectivité et d'en évaluer la pertinence sur des données réelles de magnéto-encéphalographie instantanée. Ce travail traitera donc de l'analyse fonctionnelle *effective* du cortex. Les résultats de ce travail seront comparés à ceux obtenus par Baillet et Ganero [8] dans leur modèle ST-MAP (approche Bayésienne et champ Markovien).
- b) Modèles hiérarchiques : On note que le schéma de régularisation proposé dans notre modèle met en compétition deux types de régularisation opérant à des échelles différentes. Nous proposons d'étendre les modèles graphiques du MEM-HMM à des modèles graphiques hiérarchiques (i.e modèles en arbres) qui permettront de traiter le problème de l'inversion du MEG « from coarse to fine ». Ce travail reposera sur les travaux de Chou et al. [9] et Huang et Cressie [10]. Deux objectifs à longs termes: d'une part, un modèle flexible axé sur les principes de subdivision de régions fonctionnelles afin d'optimiser la précision spatiale de la localisation des sources; d'autre part, un modèle apte à fusionner les données de la Magnéto et de l'Electro-Encéphalographie. Ce travail sera

CONCOURS RCM₂ 2001/2002

LOCALISATION DES SOURCES D'ACTIVITÉ EN MAGNÉTO-ENCÉPHALOGRAPHIE PAR MAXIMUM
D'ENTROPIE EN MOYENNE
ET MODÈLES GRAPHIQUES HIÉRARCHIQUES

fait dans le cadre de données simulées et réelles instantanées. Les aspects formels de ce travail font l'objet d'une thèse de Doctorat. Les techniques de calculs (implémentation de calcul parallèle) et d'optimisation sur des arbres seront abordées dans le cadre d'une maîtrise en mathématiques appliquées.

- c) Analyse des données bruitées : ce thème est directement relié au formalisme MEM qui se généralise aux situations où les observations sont corrompues par un bruit de mesure [3]. On propose de revoir le modèle *if*MEM dans ce cadre en mettant l'accent sur l'interprétation originale et tout à fait novatrice de la Log-transformée de Laplace de la loi de référence $m(r)$ dont nous avons fait état dans la Section précédente. En marge de notre programme de recherche principal, ce travail sera mené dans le cadre d'une maîtrise en mathématiques appliquées.
- d) dynamique fonctionnelle et plasticité : Les études ayant montré l'intérêt de combiner les informations IRMf-MEG-EEG pour extraire des renseignements sur le circuit spatio-temporel des activités neuronales, nous comptons, en parallèle avec les études de H. Benali [11-12] sur la connectivité fonctionnelle entre deux régions par IRMf (c'est à dire la corrélation entre les signaux hémodynamiques de ces régions), étudier dans une perspective d'analyse multimodale, 1) d'une part, les relations fonctionnelles entre les signaux IRMf et EEG-MEG et 2) d'autre part, les relations fonctionnelles entre populations de neurones dans le cadre d'optimisation des graphes. Nous tâcherons de répondre en particulier au problème suivant : étant donné les réponses hémodynamiques des régions activées et leurs caractéristiques temporelles EEG-MEG, quel est le graphe d'association optimal entre les régions fonctionnelles cérébrales? Outre les techniques d'approximation multi-échelles inhérentes à l'optimisation des graphes tels que cités dans les thèmes précédents, ce travail sera mené en étroite collaboration avec le GERAD.

Références bibliographiques sommaires

- [1] J.M. Lina, D. Clonda and B. Goulard, *Complex Dyadic Wavelets: Statistical Modeling and Image Processing*, soumis à IEEE Trans. on Image Processing, 2000.
- [2] D. Clonda, J.M. Lina and B. Goulard, *Mixed Memory Model for Image Processing and Modeling with Complex Daubechies Wavelets*, SPIE/SIAM conf. Wavelets and applications, San Diego, 2000.
- [3] G. Le Besnerais, J.F. Bercher and G. Demoment, *A new look at entropy for solving linear inverse problems*, IEEE Trans. on Information Theory, 45 (5), p.1565, 1999.
- [4] J.M. Lina, *Problèmes inverses et approximation multi-échelle*, Atelier Dynamique Non-Linéaire et Biologie Mathématique, 13^{ième} Entretiens J.Cartier, Université de Montréal (Oct. 2000).
- [5] C. Amblard, E. Lapalme and J.M. Lina, *Biomagnetic Cortical Sources Resconstruction by Maximum Entropy on the Mean*, soumis à IEEE Trans. on Biomed. Eng., (2000)

CONCOURS RCM₂ 2001/2002

LOCALISATION DES SOURCES D'ACTIVITÉ EN MAGNÉTO-ENCÉPHALOGRAPHIE PAR MAXIMUM
D'ENTROPIE EN MOYENNE
ET MODÈLES GRAPHIQUES HIÉRARCHIQUES

- [6] R. Dalhaus, M. Eichler and J. Sandkuhler, *Identification of synaptic connections in neural ensembles by graphical models*, 1995.
- [7] E. Bienenstock, *On the dimensionality of the Cortical Graphs*, J. Physiol., Paris, 90, p.251, 1996.
- [8] S. Baillet et L. Garnero, *A Bayesian Approach to introducing anatomic-functional priors in the MEG-EEG inverse problems*, IEEE Trans. Biomed. Eng. 44, p.374, 1997.
- [9] K.C. Chou, A.S. Willsky and R. Nikoukhah, *Multiscale systems, Kalman filtering and Riccati equations*. IEEE Trans. on Automatic Control, 39, p.479, 1994.
- [10] H.C. Huang and N. Cressie, *Multiscale Graphical Modeling in Space : Applications to Command and Control*, Ohio State Univ. Preprint, 1999.
- [11] H. Benali et al., *Space-time statistical model for functional MRI image sequences* in Information Processing in Medical Imaging, J. Duncan Ed., Springer, p.285, 1997.
- [12] H. Benali et al., *Conditioned Statistical Model for Functional MRI Studies of the Human Brain*, in Information Processing in Medical Imaging, Y. Bizais Ed., Springer, p.311, 1995.
- [13] P. Valdes et al., *EM estimation of Hierarchical Bayesian Models of the EEG/MEG Inverse Problem*, The Art of EEG/MEG Source Analysis, Dusseldorf, juin 1999.
- [14] C. Bushel et al., *Dynamic changes in effective connectivity characterized by variable parameter regression and Kalman filtering*, Hum. Brain Mapping 6, p.403, 1998.

Retombées dans le domaine médical

Il s'agit essentiellement de retombées des modèles mathématiques que l'on propose pour étudier la plasticité cérébrale incluant :

- les problèmes inverses en MEG,
- les modèles statistiques multidimensionnels de détection des activations cérébrale en IRMf,
- les modèles de connectivité fonctionnelle (à partir de l'IRMf ou de la MEG),
- les modèles d'études longitudinales pour déterminer les invariants spatiaux (localisation fonctionnelle) et de connectivité dans le temps.

1. Retombées cliniques pour la chirurgie des GBG (Gliome de Bas Grade)

Un bénéfice direct est attendu pour le patient, ce projet apportant une meilleure étude anatomo-fonctionnelle individuelle préopératoire. Ce travail permettra

- de mieux poser les indications chirurgicales,
- de mieux planifier le geste opératoire au cas où la chirurgie est retenue,
- de réduire la durée de l'intervention chirurgicale proprement dite en sélectionnant au mieux les tests préopératoires, et en repérant plus rapidement la lésion et les aires éloquentes.

2. Retombées cognitives

L'étude des phénomènes de redistribution compensatrice des aires fonctionnelles dus à la lésion et l'exérèse du GBG, grâce à la comparaison des informations

CONCOURS RCM₂ 2001/2002

LOCALISATION DES SOURCES D'ACTIVITÉ EN MAGNÉTO-ENCÉPHALOGRAPHIE PAR MAXIMUM D'ENTROPIE EN MOYENNE ET MODÈLES GRAPHIQUES HIÉRARCHIQUES

recalées pré-, per-, et postopératoires, permettra une meilleure compréhension du fonctionnement cérébral. En particulier, elle permettra d'appréhender la dynamique spatio-temporelle des réseaux d'activation sur le plan du traitement spatio-temporel des informations, par la mise en correspondance des différentes images fonctionnelles et des images anatomiques.

3. Retombées méthodologiques

L'analyse des mécanismes de réorganisation fonctionnelle nécessitera l'élaboration de méthodes statistiques pour l'étude longitudinale des cartes d'activation et des graphes de connectivité fonctionnelle. En outre, la comparaison des résultats de l'IRMf préopératoire et des cartes fonctionnelles obtenues par stimulations électriques peropératoires permettra d'étudier la sensibilité et la spécificité des méthodes de détection des activations IRMf, et d'espérer ensuite améliorer la performances des méthodes de traitement d'images proposées. En effet, les stimulations électriques constituent l'examen de référence ou « gold standard » pour la détection des aires éloquentes essentielles, et il n'existe aucun autre moyen actuel pour vérifier la fiabilité des résultats des examens non-invasifs tels que l'IRMf.