

# Localisation de sources en EEG chez le nouveau-né

Modélisation mathématique et simulations.

Stephanie Lohrengel

Laboratoire de Mathématiques de Reims CNRS UMR 9008

Université de Reims-Champagne Ardenne

en collaboration avec M. Darbas (LAGA, Paris Nord), A. El Badia (LMAC, UTC),  
M.M. Diallo (Thèse 2013–2017), B. Sulis (Thèse depuis 2020)

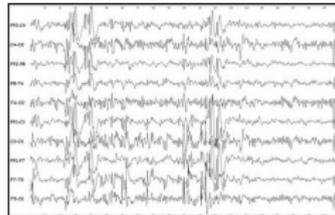
et F. Wallois (GRAMFC, CHU d'Amiens)



# Principe de l'électroencéphalographie

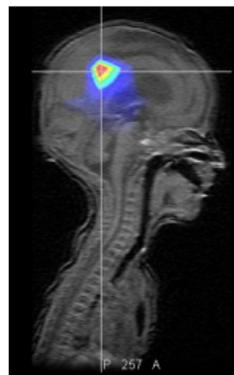
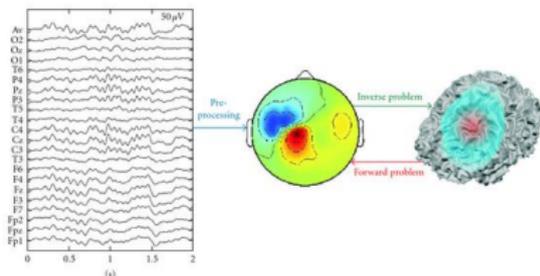
L'électroencéphalographie est une technique d'imagerie non-invasive qui permet de mesurer l'activité électrique du cerveau.

- Capteurs : **électrodes** posées sur le cuir chevelu.
- Ordre de grandeur des mesures : **quelques microvolts**.
- Un **appareil d'enregistrement** convertit l'activité électrique des neurones en un tracé.



# De la mesure à la localisation de sources

**Données en entrée :** mesures prises aux électrodes (tracé)  
**Sortie :** Localisation de sources normales ou pathologiques



- ⇒ Diagnostic de crises épileptiques
- ⇒ Aide à l'analyse pré-opératoire dans le cas de l'épilepsie réfractaire aux médicaments

# Modèles mathématiques de la tête

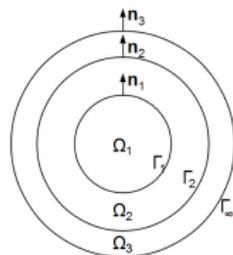
## Représentation de la tête :

- domaine  $\Omega \subset \mathbb{R}^3$  régulier et borné avec frontière  $\Gamma_\infty$

## Tissus biologiques (cerveau, crâne, scalp, ... ) :

- partition de  $\Omega$  en  $L$  sous-domaines :  $\bar{\Omega} = \bigcup_{i=1}^L \bar{\Omega}_i$
- conductivité électrique des tissus :  $\sigma_i(x)$ ,  $i = 1 : L$

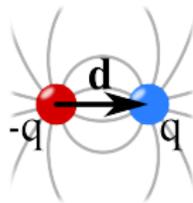
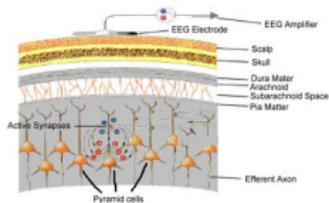
Modèle sphérique à trois couches avec cerveau  $\Omega_1$ ,  
crâne  $\Omega_2$  et scalp  $\Omega_3$ .



Modèle réaliste d'un nouveau-né : cerveau, liquide  
cérébro-spinal (LCS), crâne, fontanelles et scalp.

# Modélisation des sources

L'EEG mesure l'activité synchrone d'un grand nombre de neurones ( $10^5$  to  $10^6$ ) de même orientation spatiale.



## Sources dipolaires

**Modèle de source :** dipôles caractérisés par leur position  $S_m$  et leur moment  $\mathbf{q}_m \in \mathbb{R}^3$ .

**Densité de courant :** 
$$\mathbf{J}^s = \sum_{m=1}^M \mathbf{q}_m \delta_{S_m}$$

# Modélisation mathématique de l'EEG

## Problème direct

Calculer le potentiel électrique aux électrodes connaissant

- la géométrie de la tête du nouveau-né,
- les conductivités électriques des tissus et
- **les sources de courant dans le cerveau.**

## Problème inverse

Identifier les sources de courant (position et moment) connaissant

- la géométrie de la tête du nouveau-né,
- les conductivités électriques des tissus et
- **la valeur du potentiel électrique aux électrodes.**

# Plan de l'exposé

- 1 Le problème direct en EEG
  - Modèle de sources paramétriques
  - Modèle de sources distribuées
  
- 2 Le problème inverse en EEG
  - Modèle de sources paramétriques
  - Modèle de sources distribuées

# Modèle mathématique pour le problème direct en EEG

Modèle dérivé des équations de Maxwell quasi-statiques

## Données :

- $M$  dipôles de courant caractérisés par leur position  $S_m \in \Omega$  et leur moment  $\mathbf{q}_m \in \mathbb{R}^3$ ,
- les conductivités  $\sigma_i$  des tissus

Calculer le potentiel électrique  $u$ , solution de

$$(\mathcal{P}_{\text{EEG}}) \quad \begin{cases} -\nabla \cdot (\sigma \nabla u) = \sum_{m=1}^M \mathbf{q}_m \cdot \nabla \delta_{S_m}, & \text{dans } \Omega, \\ \sigma \partial_{\mathbf{n}} u = 0, & \text{sur } \Gamma_{\infty}. \end{cases}$$

NB : conditions de transmission homogènes aux interfaces  $\Gamma_i$

**Difficulté mathématique et numérique : terme source singulier**

⇒ pas de résolution par une méthode classique

# Résolution du problème direct : méthode de soustraction

**Une solution** : la méthode de soustraction de la singularité

[El Badia/Ha Duong ('00), Wolters ('07)]

**Principe** : décomposition du potentiel électrique  $u$  en

- une partie singulière connue explicitement

Pour chaque source  $(S_m, \mathbf{q}_m)$ , calcul de

$$\tilde{u}_m(\mathbf{x}) = \frac{1}{4\pi c_m} \mathbf{q}_m \cdot \frac{(\mathbf{x} - S_m)}{|\mathbf{x} - S_m|^3}, \quad \forall \mathbf{x} \in \mathbb{R}^3 \setminus \{S_m\}, \quad c_m = \sigma(S_m).$$

**Remarque** :  $\tilde{u}_m$  est solution dans  $\mathbb{R}^3$  de  $-c_m \Delta \tilde{u}_m = \mathbf{q}_m \cdot \nabla \delta_{S_m}$ .

- une partie  $w$  avec terme source régulier

Calcul de  $w$  par éléments finis :  $\mathbb{K}w = F$ .

**Remarque** :  $F$  dépend des paramètres des sources  $(\mathbf{q}_m, S_m)$ .

# Modèle de sources paramétriques

Représentation des sources : position  $S_m$  et moment  $\mathbf{q}_m$ .

Hypothèse : le nombre  $M$  de sources est **petit**

## Assemblage

$$u(\mathbf{x}) = \sum_{m=1}^M \tilde{u}_m(\mathbf{x}) + w(\mathbf{x}) \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega \setminus \bigcup_{m=1}^M \{S_m\}$$

## Observables

- “mathématique” :  $u^{\text{obs}} = u|_{\Gamma_\infty}$
- “clinique” :  $u^{\text{obs}} = (u(p_i))_{i=1:s}$  où  $p_i \in \Gamma_\infty$  sont les positions des électrodes

# Simulations numériques (modèle réaliste de nouveau-né)

- **Segmentation d'image d'IRM et CTscan d'un nouveau-né sain**, CHU Amiens (GRAMFC INSERM U1105)

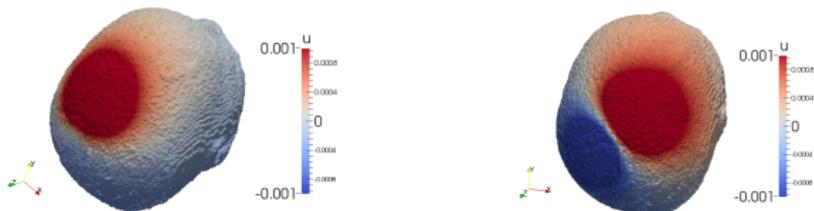
Maillage (EF P1),  
code FreeFem++ :

nb. de nœuds	$h_{\min} \leftrightarrow h_{\max}$	diam( $\Omega$ )
> 100 000	0.3 $\leftrightarrow$ 14 mm	12cm

- **Conductivités :**  
(in [ $S.m^{-1}$ ])

cerveau	LCS	crâne	fontanelles	scalp
0.33	1.8	0.04	0.3	0.33

- Source à 5mm de l'interface cerveau/LCS. Intensité  $J \approx 10^{-6} A.m^{-2}$ .



Direction du dipôle :  $\mathbf{q} = (0, J, J)$  (left),  $\mathbf{q} = (J, J, 0)$  (right)

[Thèse de Malal DIALLO (2017)]

## Impact des fontanelles et des conductivités

## Objectif

Comparer le potentiel électrique sur le scalp entre un modèle avec et un modèle sans fontanelles.

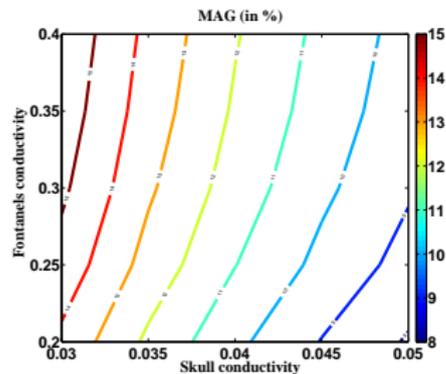
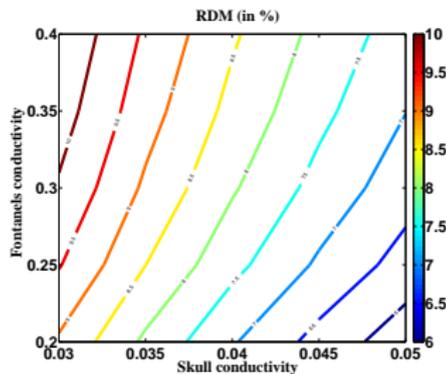
- **Conductivité du crâne** :  $0.04S.m^{-1} \pm 25\%$   
(Adulte :  $0.004S.m^{-1}$ )
- **Conductivité fontanelles** :  $0.3S.m^{-1} \pm 25\%$ .

Facteurs RDM et MAG pour comparer

- le modèle néonatal **avec fontanelles** ( $\rightsquigarrow u_h$ ) et
- le même modèle **sans fontanelles**, i.e.  $\sigma_f = \sigma_{skull}$  ( $\rightsquigarrow u_{ref}$ )

$$RDM = \left\| \frac{u_h}{\|u_h\|_{L^2(\Gamma_\infty)}} - \frac{u_{ref}}{\|u_{ref}\|_{L^2(\Gamma_\infty)}} \right\|_{L^2(\Gamma_\infty)} \quad \text{MAG} = \left| 1 - \frac{\|u_h\|_{L^2(\Gamma_\infty)}}{\|u_{ref}\|_{L^2(\Gamma_\infty)}} \right|$$

# Impact des fontanelles et des conductivités



## Observations

- une différence de 6-10% pour le RDM, 8-15% pour le MAG.
- RDM et MAG sont des fonctions **croissantes** du **rapport**  $\sigma_f / \sigma_{skull}$ .
- Une analyse de sensibilité locale (dérivée de Gâteaux) montre que l'impact est localisé au dessus des fontanelles.

# Modèle de sources distribuées

Définition d'un **espace de sources** = tous les nœuds du maillage (ou nœuds d'une partie du maillage, par ex. matière grise)

⇒ le nombre de sources  $M$  est **grand** (lié au maillage)

## Principe

- dépendance linéaire du terme source par rapport aux moments

$$\sum_{m=1}^M \mathbf{q}_m \cdot \nabla \delta_{S_m} = \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^3 q_m^j \mathbf{e}_j \cdot \nabla \delta_{S_m}$$

$(\mathbf{e}_j)_{j=1:3}$  : base canonique de  $\mathbb{R}^3$

- calcul seulement aux électrodes situées aux points  $p_i$

$\mathbf{e}_j \cdot \nabla \delta_{S_m}$  indépendant d'une activité cérébrale particulière

# Modèle de sources distribuées

## Etapas de calcul :

- calculer **en amont** la solution  $u_m^j$  du problème direct ( $\mathcal{P}_{\text{EEG}}$ ) pour chaque terme source  $\mathbf{e}_j \cdot \nabla \delta_{S_m}$  par la méthode de soustraction

⇒ Observable pour une distribution  $q$  de moments :

$$u^{\text{obs}}(p_i) = \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^3 q_m^j u_m^j(p_i) = (\mathbb{L}q)_i, \quad \forall i = 1, \dots, s$$

## Matrice de gain ("lead field matrix")

$$\mathbb{L} = \begin{pmatrix} \vec{u}_1(p_1) & \vec{u}_2(p_1) & \cdots & \vec{u}_M(p_1) \\ \vec{u}_1(p_2) & \vec{u}_2(p_2) & \cdots & \vec{u}_M(p_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \vec{u}_1(p_s) & \vec{u}_2(p_s) & \cdots & \vec{u}_M(p_s) \end{pmatrix}$$

avec  $\vec{u}_m(p_i) = [u_m^1(p_i) \ u_m^2(p_i) \ u_m^3(p_i)]$ .

## Coût de calcul pour le modèle distribué

- Paramètres :**
- $s$  : nombre d'électrodes ( $s = 12, 64, 128, \dots$ )
  - $M$  : nombre de nœuds de l'espace des sources  
 $\approx$  plusieurs centaines (2D), milliers (3D)

Le calcul de  $\mathbb{L}$  nécessite la résolution de  $3M$  systèmes linéaires de matrice éléments finis  $\mathbb{K}$  !

Ecriture matricielle du calcul de  $u^{\text{obs}}$  :

$$\underbrace{u^{\text{obs}}}_{\text{restriction aux électrodes}} = \underbrace{Ru}_{\text{restriction aux électrodes}} = R(\tilde{u} + w) = RK^{-1} \underbrace{(K\tilde{u} + F)}_{=Sq} = \underbrace{RK^{-1}S}_{=\mathbb{L}} q$$

avec

- $R$  la matrice de restriction aux électrodes (formées de 0 et de 1),
- $S$  la matrice exprimant le lien linéaire entre le terme de sources et les moments  $\mathbf{q}_m$ .

## Réduction du coût de calcul

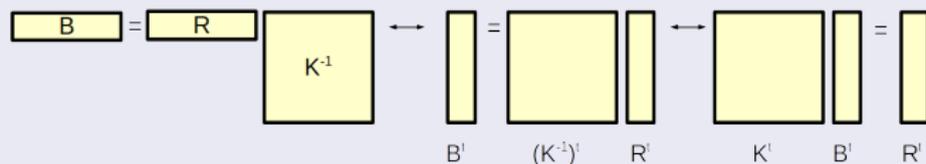
$$\mathbb{L} = RK^{-1}S$$

## Calcul classique :

- calcul de  $U = K^{-1}S \Leftrightarrow KU = S \rightsquigarrow$  3M systèmes linéaires
- $\mathbb{L} = RU$

## Changeons de regard :

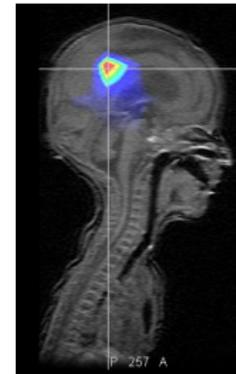
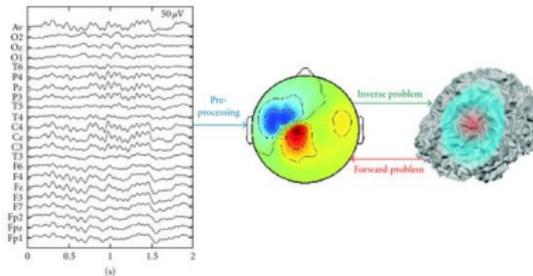
$$B \stackrel{\text{def}}{=} RK^{-1} \Leftrightarrow B^t = (K^{-1})^t R^t \Leftrightarrow K^t B^t = R^t$$



## Calcul optimisé :

- calcul de  $B = RK^{-1} \Leftrightarrow K^t B^t = R^t \rightsquigarrow$  s systèmes linéaires
- $\mathbb{L} = BS$

# Le problème inverse en EEG



## Problème inverse

Etant donné des **mesures**  $u^{obs}$  **aux électrodes**, **trouver le nombre**  $M$ , **les positions**  $S_m$  **et les moments**  $q_m$  **des sources** qui sont à l'origine de ces mesures.

# Le problème inverse pour le modèle paramétrique

**Hypothèse** : le nombre  $M$  de sources est connu.

## Inconnues du problème inverse

Etant donnée une **mesure**  $u^{\text{obs}}$  **sur**  $\Gamma^* \subset \Gamma_\infty$ , **trouver les positions**  $S_m$  **et les moments**  $q_m$  des sources de sorte que la solution  $u$  du problème direct ( $\mathcal{P}_{\text{EEG}}$ ) vérifie  $u|_{\Gamma^*} = u^{\text{obs}}$ .

$\rightsquigarrow$  les mesures sont supposées connues sur une partie surfacique du scalp, pas seulement aux électrodes !

## Un résultat d'identifiabilité

Les inconnues sont déterminées de façon unique par une seule mesure  $u^{\text{obs}}$  sur  $\Gamma^*$ .

# Localisation de sources par minimisation d'une fonctionnelle

**Identifiabilité**  $\rightsquigarrow$  reformulation du problème inverse comme un problème de minimisation

**Configuration de sources**  $\varphi = (\mathbf{q}_m, S_m)_m \in (\mathbb{R}^3 \times \Omega)^M$   
 $\rightsquigarrow$  6M inconnues ( $M$  petit !)

Minimisation d'une fonctionnelle des moindres carrés (LS)

$$J(\varphi) = \underbrace{\frac{1}{2} \int_{\Gamma^*} |u(\varphi) - u^{\text{obs}}|^2 ds}_{\text{attachement aux données}} + \underbrace{\frac{\alpha}{2} \|\varphi\|_{\mathbb{R}^{6M}}^2}_{\text{régularisation}} \longrightarrow \min$$

$\rightsquigarrow$  problème inverse **non-linéaire**

# Résolution numérique du problème inverse

- Calcul de la solution  $u = u(\varphi^*)$  du problème direct sur maillage  $\mathcal{M}_{\text{data}}$  pour une configuration de sources  $\varphi^*$  donnée (1 ou 2 sources ...)
- Données synthétiques :  $u_i^{\text{obs}} = u(x_i) + \eta_i$  aux nœuds du bord  $x_i \in \Gamma^*$  avec bruit gaussien  $\eta$ .

## Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno Algorithm (BFGS)

Algorithme itératif basée sur une approximation  $H_n$  de l'inverse de la matrice Hessienne  $(\text{Hess}(J(\varphi^{(n)})))^{-1}$  :

$$\varphi^{(n+1)} = \varphi^{(n)} - \rho_n H_n \nabla J(\varphi^{(n)})$$

**Calcul du gradient**  $\nabla J(\varphi)$  : résolution de 6M systèmes linéaires, calcul sur maillage  $\mathcal{M}_{\text{inv}}$ .

## Résultats numériques : vérification du code

Vérification pour le modèle sphérique à trois couches sans fontanelles, modèle de tête réaliste.

**Erreur (relative) sur données initiales** : 20% sur la position, 40% sur le moment

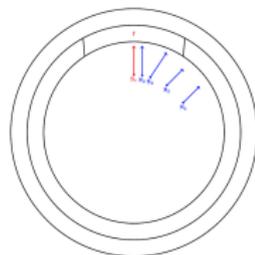
**Nombre d'itérations** : de 10 à 30 (50 à 70 pour le modèle réaliste)

### Observations

- **robustesse par rapport au bruit** : erreur en dessous de  $10^{-2}$  à 15% de bruit (à 7% pour le modèle réaliste)
- perte de précision lorsque la source s'approche de l'interface cerveau/crâne, résultats satisfaisants : erreur relative de l'ordre de  $10^{-4}$  à une distance  $1.5\text{mm}$  de l'interface
- **la convergence de l'algorithme dépend fortement de la donnée initiale**

# Résultats numériques : impact des fontanelles sur la séparabilité

- Deux sources à distance égale de l'interface, moment radial.
- Distance  $\alpha$  entre les sources.
- Données totales sans bruit.



Distance	Fonctionnelle LS – modèle sans fontanelles					
$\alpha$ [mm]	$E_{S_1}$	$E_{S_2}$	$E_{q_1}$	$E_{q_2}$	# iter	résidu
5	$6.7 \cdot 10^{-2}$	$5.0 \cdot 10^{-2}$	0.99	1.01	62*	$2.1 \cdot 10^{-3}$
10.1	$8.7 \cdot 10^{-3}$	$8.2 \cdot 10^{-3}$	$8.7 \cdot 10^{-2}$	$8.9 \cdot 10^{-2}$	78	$< \epsilon$
Distance	Fonctionnelle LS – modèle avec fontanelles					
$\alpha$ [mm]	$E_{S_1}$	$E_{S_2}$	$E_{q_1}$	$E_{q_2}$	# iter	residual
5	$3.9 \cdot 10^{-3}$	$4.4 \cdot 10^{-3}$	$8.5 \cdot 10^{-2}$	$8.5 \cdot 10^{-2}$	71	$< \epsilon$
10.1	$8.4 \cdot 10^{-4}$	$8.8 \cdot 10^{-4}$	$8.8 \cdot 10^{-3}$	$8.6 \cdot 10^{-3}$	70*	$4.8 \cdot 10^{-3}$

Les simulations indiquent que la prise en compte des fontanelles améliore la reconstruction de deux sources proches orientées vers la fontanelle.

# Problème inverse pour le modèle distribué

Calcul de la matrice de gain  $\mathbb{L}$  en amont !

$$u^{\text{obs}} = \mathbb{L}q + \eta \quad \text{avec } \eta \text{ bruit gaussien}$$

## Problème inverse

Etant données des **mesures**  $u^{\text{obs}}$  **aux électrodes**, **trouver la distribution des moments**  $q \in \mathbb{R}^{3M}$  telle que

$$J(q) = \underbrace{\frac{1}{2} \|\mathbb{L}q - u^{\text{obs}}\|^2}_{\text{attachement aux données}} + \underbrace{\frac{\alpha}{2} \|q\|^2}_{\text{régularisation}} \longrightarrow \min$$

$\rightsquigarrow$  problème inverse **linéaire**

# Résolution numérique du problème inverse

La solution optimale  $\mathbf{q}^*$  vérifie les **équations normales** :

$$(\mathbb{L}^t \mathbb{L} + \alpha \mathbb{I}_{3M}) \mathbf{q}^* = \mathbb{L}^t \mathbf{u}^{\text{obs}}$$

↪ système linéaire de **3M équations** !

$$(\mathbb{L}^t \mathbb{L} + \alpha \mathbb{I}_{3M})^{-1} \mathbb{L}^t = \mathbb{L}^t (\mathbb{L} \mathbb{L}^t + \alpha \mathbb{I}_s)^{-1}$$

## Minimum norm estimates (MNE)

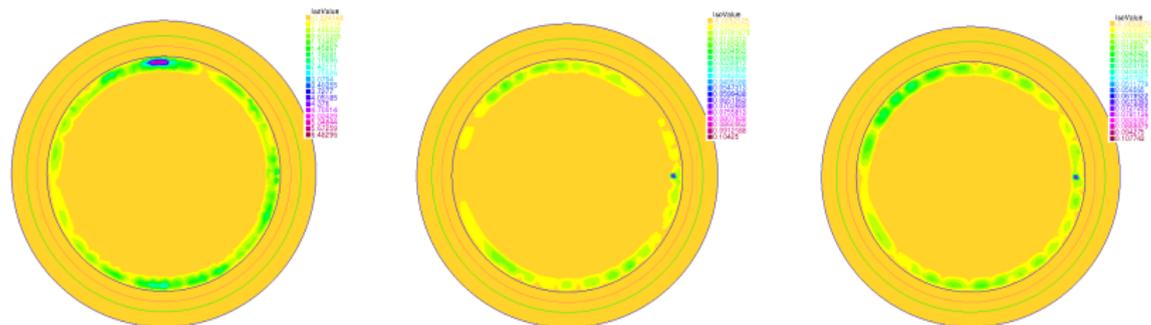
- résoudre le système linéaire de **s équations**

$$(\mathbb{L} \mathbb{L}^t + \alpha \mathbb{I}_s) \mathbf{b} = \mathbf{u}^{\text{obs}}$$

- calculer  $\mathbf{q}^* = \mathbb{L}^t \mathbf{b}$

## Résultats numériques pb. inverse : modèle distribué

Modèle circulaire 5 couches (2D). Espace des sources : maillage matière grise. Distribution  $q^{\text{ex}}$  correspondant à une source située en (43, 0).



**Niveau de bruit :** 0.5% (gauche, milieu) et 5% (droite)

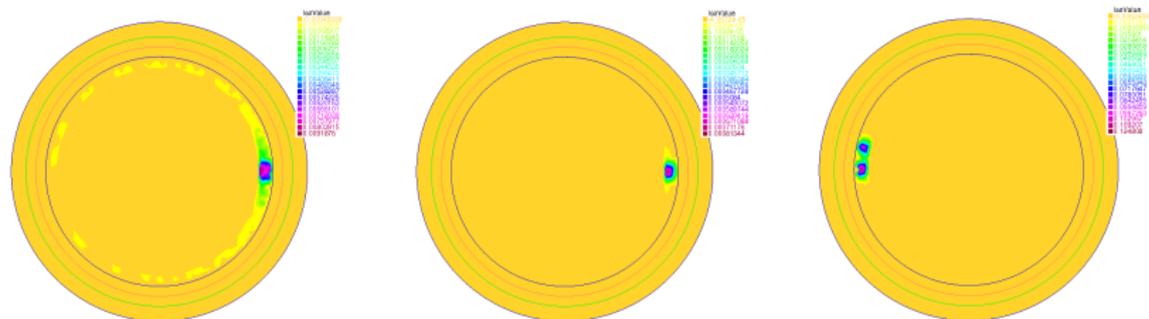
**Paramètre de régularisation :**  $10^{-12}$  (gauche),  $10^{-8}$  (milieu),  $10^{-6}$  (droite)

[Stage M2, B. Sulis]

## Résultats numériques pb. inverse : modèle distribué

**Bonne reconstruction de la composante normale du moment :**

$q^{\text{ex}}$	$q^*$	erreur
(1, 0.2)	(0.9999, 0.0309)	$7.6 \cdot 10^{-2}$
(0.2, 1)	(0.199, 0.0773)	$8.1 \cdot 10^{-1}$

**Amélioration de la localisation par prise en compte de la variance du signal :**  
MNE (gauche), sLORETA (milieu).**Bonne séparabilité des sources : sLORETA (droite)**

# Conclusion

## Deux modèles de sources pour les problèmes direct et inverse en EEG

### Modèle paramétrique

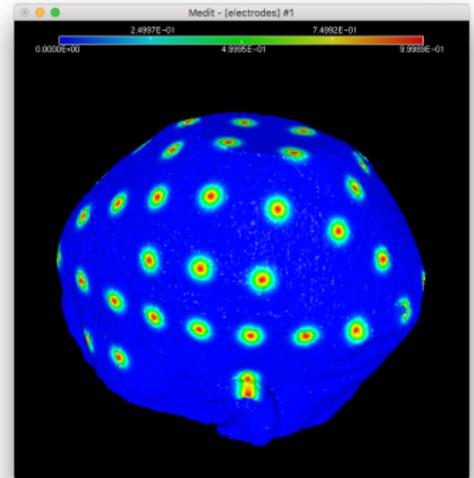
- résolution simple et rapide du problème direct
- problème inverse non linéaire
- **bonne reconstruction des paramètres de la source**
- nécessite une bonne initialisation

### Modèle distribué

- matrice de gain
- problème inverse linéaire
- **bonne localisation sans connaissance a priori**
- reconstruction des moments à améliorer
- important coût de calcul en amont

# Perspectives

- Données synthétiques pour un nombre réaliste d'électrodes.
- Validation avec données cliniques (potentiel évoqué).
- Complétion de données (M. Darbas, P.H. Tournier).
- Sources distribuées sur la surface du cerveau.
- Modèle EEG dépendant du temps.
- Couplage à une modalité optique (NIRS/TOD)
- Modèle mathématique pour le couplage neurovasculaire.
- ...



# Bibliographie

-  H. Azizollahi, M. Darbas, M. Diallo, A. El Badia, SL, *EEG in neonates : forward modeling and sensitivity analysis with respect to variations of the conductivity*, Mathematical Biosciences and Engineering, **15**(4) (2018), 905-932.
-  M. Darbas, M. Diallo, A. El Badia, SL, *An inverse dipole source problem in inhomogeneous media : application to the EEG source localization in neonates*, J. Inverse Ill-Posed Probl. 27 (2019), 255-281.