



Université du Québec en Outaouais (UQO)

Département d'informatique et d'ingénierie

Anticipation des crises d'épilepsie temporale
combinant des méthodes statistiques et non-linéaires
d'analyse d'électroencéphalographie

Par

Mohamed Tahar Haddad

Thèse présentée au Département d'informatique et d'ingénierie

Pour l'obtention du grade de

PHILOSOPHIAE DOCTOR (Ph.D)

En sciences et technologies de l'information

Jury d'évaluation

Président du jury:	Prof. Geneviève Forest, Ph.D
Directeur de recherche:	Prof. Larbi Talbi, Ph.D
Co-directeur de recherche:	Prof. Ahmed Lakhssassi, Ph.D
Examineur interne:	Prof. Mohand Allili, Ph.D
Examineur externe:	Prof. Mustapha Yagoub, Ph.D
Examineur externe:	Dr. Marc Therrien, M.D

“Everything we call real is made of things that cannot be regarded as real”
(Niels Bohr)

“In all chaos there is a cosmos, in all disorder a secret order”
(Carl Jung)

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, Professeur Larbi Talbi et mon co-directeur de thèse, Professeur Ahmed Lakhssassi de m'avoir accueilli dans leur équipe et de m'avoir encadré durant toutes les étapes de la recherche. Leur accommodement de mon handicap visuel et leur patience ont été un atout de taille pour achever ce travail.

Au même titre, je remercie Dr. Naim Ben-Hamida et Dr. Sadok Aouini de m'avoir soutenu avec leurs conseils et pour les longues heures de travail commun durant tout ce projet.

Je tiens également à remercier les professeurs Geneviève Forest, Mohand Allili et Mustapha Yagoub, ainsi que le médecin neurologue Dr. Marc Therrien d'avoir accepté d'assurer la tâche d'examineurs et d'avoir consacré une partie de leur temps à l'examen de cette thèse.

Je tiens à remercier mes collègues du laboratoire: Moustapha, Ousama, Betty et surtout à témoigner à mon ami et collègue Vincent Fono ma gratitude pour les heures d'explications qu'il m'a donné, pour sa patience et son dévouement.

Mes remerciements les plus sincères vont à ma femme Marie-France qui a toujours cru en cette thèse et à mes enfants, surtout Ali et Hussein qui m'ont poussé, à leur manière, à essayer de mieux comprendre la théorie du chaos. Je vous aime tous.

DÉDICACE

À Zainab

Tu seras à jamais dans mes pensées

Contenu

Remerciements.....	iii
Dedicace.....	iv
Contenu.....	v
Liste de figures.....	viii
Liste de tableaux.....	xi
Resumé.....	xii
Abstract.....	xiv
Chapitre 1: Introduction.....	1
1.1 Motivations de la thèse.....	2
1.2 Approche proposée.....	4
1.3 Contributions.....	5
1.4 Organisation de la thèse.....	5
Chapitre 2: État de l'art et revue de littérature.....	7
2.1 Quelques notions de neurophysiologie.....	8
2.1.1 Définition du neurone.....	8
2.1.2 Fréquences du signal EEG.....	9
2.1.3 EEG quantitatif.....	11
2.1.4 Épilepsie et crises épileptiques.....	11
2.1.5 Phases EEG des crises épileptiques.....	14
2.1.6 Classification des crises épileptiques.....	16
2.2 Historique des approches précédentes.....	17

2.2.1	Approches de traitement numérique du signal (DSP)	22
2.2.2	Théorie des graphes.....	26
2.2.3	La théorie du chaos.....	27
2.2.4	Algorithmes de prédiction	28
Chapitre 3:	La théorie du chaos appliquée aux signaux EEG	31
3.1	La théorie du chaos.....	31
3.2	La dynamique des systèmes	33
3.3	Méthode de l'espace de phase.....	34
3.4	La méthode de Lyapunov dans la prédiction du comportement chaotique	43
3.5	Équation différentielle de Duffing	46
Chapitre 4:	Technique d'anticipation avec 6 électrodes	52
4.1	Description de la base de données.....	52
4.2	Implémentation logicielle	54
4.2.1	Processus d'apprentissage.....	54
4.2.2	Processus d'anticipation	55
4.2.3	Mesure des performances	56
4.3	Méthode linéaire adoptée dans cette thèse	58
4.3.1	Échantillonnage du signal EEG	58
4.3.2	Transformées de Fourier.....	59
4.3.3	Utilisation de la fenêtre de Gabor.....	61
4.3.4	Pics de tensions en phase précritique	66
4.4	Inter-corrélation des signaux EEG.....	72
4.4.1	Présentation de l'inter-corrélation des signaux EEG	72
4.4.2	Expérimentation de l'inter-corrélation	77

4.5	Formalisation par la théorie des graphes	80
4.5.1	Introduction à la théorie des graphes:.....	80
4.5.2	Recherche du chemin le plus court d'un graphe	83
4.5.3	Simulation de l'algorithme de Dijkstra.....	87
4.5.4	Validation de l'approche par un cas réel	88
4.6	Théorie du chaos appliquée à nos données	89
4.7	Discussion des résultats obtenus.....	91
4.8	Comparaison avec les travaux de la littérature	93
4.9	Conclusion du chapitre	94
Chapitre 5:	Notre approche dans le cas d'une électrode unique.....	96
5.1	Discussion des résultats expérimentaux.....	100
5.2	Conclusion.....	101
Chapitre 6:	Conclusion et travaux futurs	102
6.1	Conclusion.....	102
6.2	Travaux futurs	103
Annexe:	Liste des publications	104
Références	105

Liste de figures:

Figure 2-1: différents lobes du cerveau humain.....	7
Figure 2-2: Schéma d'un neurone et ses principales composantes.....	8
Figure 2-3– Les canaux ioniques avec les différentes concentrations en ions.	9
Figure 2-4: Quelques configurations d'électrodes invasives (Freiburg epilepsy database)	10
Figure 2-5: Filtrage du signal EEG selon les 5 bandes conventionnelles	11
Figure 2-6: Évolution du signal EEG en fonction de l'état de la crise épileptique	12
Figure 2-7– Les trois chemins permettant la propagation d'une crise partielle: 1) connexions latérales, 2) connexions longues distances, 3) connexions vers les noyaux sous-corticaux [15].	13
Figure 2-8: Phases tonique clonique lors d'une crise épileptique.	17
Figure 2-9: Nombre de publications relatives à des sous-bandes de fréquences dans la littérature depuis 2007.	19
Figure 2-10: Analyse temporelle et fréquentielle d'un signal de crise épileptique	23
Figure 2-11: Principe de la DWT Calculée à l'aide d'un banc de filtre (PB: Passe Bas, PH: Passe Haut).	25
Figure 3-1: Stabilité du modèle d'Henon autour d'un modèle d'équilibre trivial	35
Figure 3-2: Comportement chaotique du modèle d'Henon: $a=1.4$; $b=0.3$	36
Figure 3-3: Stabilité du modèle d'Henon autour d'un point d'équilibre trivial: $a=1.43$; $b=0.3$	37
Figure 3-4: Diagramme de bifurcation du système de Chua.	39
Figure 3-5: portraits de temps (a) et de phase (b) pour la valeur de $\alpha = 3$	40
Figure 3-6: portraits de temps (a) et de phase (b) pour la valeur de $\alpha = 7.65$	41
Figure 3-7: portraits de temps (a) et de phase (b) pour la valeur de $\alpha = 7.855$	42
Figure 3-8: diagramme de phases associe au domaine temporel représentant les variables d'état d'un comportement chaotique.	43
Figure 3-9: Oscillateur de Duffing	47
Figure 4-1: Algorithme d'apprentissage de crises.	55
Figure 4-2: Algorithme d'anticipation	56

Figure 4-3: Exemple d'un signal échantillonné à 16 fois sa fréquence initiale à titre d'exemple ($F_s=16 \times F_N$)	58
Figure 4-4: Représentation de la FFT (a) durée finie et (b) extension périodique	60
Figure 4-5: FFT d'un signal EEG en phase inter-critique.	61
Figure 4-6: Amplitude de la fonction Gaussienne.....	62
Figure 4-7: distribution temps/fréquence.	63
Figure 4-8: Différentes fenêtres autres que gaussienne	65
Figure 4-9: Densité spectrale du canal 2 pour le patient #1 en phase précritique.....	67
Figure 4-10: Signaux EEG durant une phase précritique	68
Figure 4-11: Signaux Delta en microvolts dans 6 canaux EEG dans une phase précritique.	69
Figure 4-12: Signaux Delta dans une phase inter-critique.....	69
Figure 4-13: Histogramme des signaux Delta au cours d'une phase précritique. Patient#2, fichier#17, canal EEG #1.....	70
Figure 4-14: Histogramme des tensions Gamma en phase inter-critique. La tension maximale est aux alentours de 19 mV	71
Figure 4-15: Histogramme des tensions Gamma en phase précritique. La tension maximale est aux alentours de 240 μ v.....	71
Figure 4-16: Cas général de corrélation combinée avec un retard entre les signaux	74
Figure 4-17: : Inter-corrélation des signaux Delta avec un léger retard.....	74
Figure 4-18: inter-corrélation des signaux Gamma.	75
Figure 4-19: Inter-corrélation des signaux Delta à l'approche d'une crise épileptique (phase précritique)	76
Figure 4-20: inter-corrélation des signaux Delta dans une phase inter-critique	77
Figure 4-21: inter-corrélation des signaux Delta en phase précritique.....	78
Figure 4-22: Inter-corrélations Thêta (a), Beta (b), Alpha (c) et Gamma (d).	79
Figure 4-23: Exemple de graphe. (a) : non-orienté. (b) : orienté.....	81
Figure 4-24: exemple d'un graphe avec 6 nœuds et 7 vertex	81
Figure 4-25: Dynamique des synchronisations neuronales avant et pendant une crise d'épilepsie [135].....	83

Figure 4-26: Description de l'algorithme de Bellman-Ford.....	85
Figure 4-27: Description de l'algorithme de Dijkstra	86
Figure 4-28: Recherche du chemin le plus court dans un graphe d'électrodes	87
Figure 4-29: Simulation de l'algorithme de Dijkstra	88
Figure 4-30: Graphe généré au moment de l'échantillon # 100,000.....	89
Figure 4-31: Valeurs de $\lambda\Delta$ au cours d'une phase précritique.	90
Figure 4-32: Valeurs de $\lambda\Gamma$ au cours d'une phase précritique.	91
Figure 4-33: Ajustement du seuil de sensibilité et son effet sur les fausses alertes. TP étant les vrais positifs et FN les faux négatifs.....	93
Figure 5-1: Choix optimal du retard. (a) Trajectoire originale d'un attracteur de type Rössler. (b) Trajectoire reconstruite en utilisant le retard optimal. (c) Trajectoire reconstruite en utilisant un retard trop faible. (d) Trajectoire reconstruite en utilisant un retard trop élevé [15].	96
Figure 5-2: Crise anticipée (a) à travers un maximum relatif de voltage (a) accompagné d'un minimum relatif de Lambda (b).	98
Figure 5-3: : Oscillateur de Duffing autour du moment d'anticipation (échantillon # 400000) .	99

Liste de tableaux:

Tableau 3-1: signification des valeurs de λ_{max}	46
Tableau 4-1: Base de données de l'hôpital de Freiburg	53
Tableau 4-2: Résultats expérimentaux basés sur la base de données de Freiburg.....	92
Tableau 4-3: comparaison avec des travaux précédents.....	95
Tableau 5-1: sommaire des résultats expérimentaux	100

Résumé

Les crises épileptiques temporales dues à des origines hippocampales sont très répandues dans la communauté épileptique. Cette thèse présente un nouvel algorithme de prédiction, basé sur la théorie de la corrélation et celle du chaos, utilisant un minimum de variables et, donc, présentant un minimum de complexité dans son intégration matérielle dans un implant crânien. Le même algorithme est ensuite utilisé pour l'anticipation des crises épileptiques à travers un canal EEG invasif (iEEG) unique. Cette méthode pourrait faciliter les chirurgies effectuées sur les patients épileptiques en vue d'insérer des électrodes ou des implants, surtout pour les personnes médicalement fragiles. Cette approche permettra de réduire le coût et de simplifier l'intervention chirurgicale.

L'identification précoce de la signature de la crise permettrait la prise de mesures médicales diverses afin de déclencher le processus de prévention en boucle fermée et d'aviser autant le patient que le neurologue. Le signal EEG (Électro-encéphalographie) est filtré selon les sous-bandes suivantes: Delta (0.1 Hz jusqu'à 4 Hz), Thêta (4 Hz jusqu'à 8 Hz), Alpha (8 Hz jusqu'à 15 Hz), Beta (15 Hz jusqu'à 30 Hz) et Gamma (> 30 Hz). La technique proposée consiste à observer un haut niveau de corrélation entre chaque paire d'électrodes au niveau des basses fréquences en même temps qu'un décroissement de l'exposant de Lyapunov (indicateur du Chaos ou de l'entropie) pour les fréquences plus élevées. La densité spectrale PSD (*Power Spectral Density*) et des outils d'analyse statistique ont été utilisés pour déterminer les seuils de tension pour les basses fréquences (fréquences Delta).

Après l'étude des 5 sous-bandes, l'analyse a révélé que la signature peut être extraite uniquement à partir des fréquences Delta et des hautes fréquences. Les hautes fréquences contiennent la bande Gamma et les rebondissements compris entre 60Hz-120Hz.

Afin de valider l'approche proposée, 6 patients des deux sexes et d'âges différents souffrants d'épilepsie temporale avec origine hippocampale ont été choisis à partir de la base de données de l'hôpital de Freiburg en Allemagne. Un délai de prédiction moyen de 30 minutes, une

sensibilité de 72% ainsi qu'un taux de fausses alertes très bas ont été obtenus en se basant sur 200 heures de signal EEG.

Abstract

Temporal epileptic seizures due to hippocampal origins are widespread in the epileptic community. This thesis presents a new seizure anticipation algorithm, based on both correlation and chaos theories, using a minimal number of variables and, thus, having a minimal complexity in order to be integrated in a neural implant. The same algorithm is also used to anticipate epileptic seizures with a single iEEG electrode. This method might facilitate surgeries performed on epileptic patients in order to insert both the electrode and the neural implant, especially for medically vulnerable population. Both surgical intervention complexity and linked costs would be lowered.

Early identification of a seizure signature would allow taking pre-emptive actions. EEG (Electroencephalographic) signals were spectrally broken down into their five conventional sub-bands: Delta, Theta, Alpha, Beta and Gamma. The proposed technique consists to observe a high correlation level between each pair of electrodes for the Delta frequencies along with a decrease in the Lyapunov index (Chaos level indicator) for the higher frequencies. PSD (Power Spectral Density) and statistical analysis tools were used to determine voltage thresholds for the lower frequencies.

Experimental study revealed that seizure signatures could be extracted uniquely from Delta and High frequencies. The latter include at the same time the Gamma frequencies and the ripples occurring between 60Hz-120Hz.

In order to validate the proposed technique, six patients from different sexes, ages and suffering from temporal epilepsy due to hippocampal origin were chosen from the Freiburg hospital database. A 30-minute anticipation latency was reached combined with a 72% sensitivity during 200 monitoring hours. The false positive rate was null.

Chapitre 1: Introduction

L'épilepsie est un dysfonctionnement nerveux qui touche environ 1% de la population mondiale. La majorité des cas sont traitables aux moyens de médicaments et environ 30% des patients sont pharmaco-résistants, dont certains peuvent être candidats pour une éventuelle ablation de la partie épileptogène. Cette chirurgie résout entre 80% et 90% des cas [1]. Elle n'est pas sans risques dans la mesure où certaines zones vitales du cerveau (langage, zones motrice et visuelle) pourraient être touchées, ce qui causerait des séquelles irréversibles [2]. Les taux de réussite de la chirurgie observés avec les autres types d'épilepsie, telles que frontales ou pariétales, sont moins importants. La crise peut être partielle (focale) ou généralisée selon son étendue au sein du cerveau. Physiologiquement, un ensemble de cellules nerveuses, composant le foyer épileptique, entraîne le dysfonctionnement d'une partie ou de l'ensemble du réseau neuronal. Parmi ces crises, les crises d'origine temporale [3] sont les plus répandues et les mieux documentées.

L'épilepsie peut causer des crises récurrentes à ses victimes tout en détériorant leur qualité de vie. Les causes de l'épilepsie ne sont pas encore connues pour une grande partie des patients. Pour certains, elles peuvent être dues à des blessures à la tête, à des infections cérébrales, à des tumeurs cervicales, etc. Le déclenchement des crises épileptiques peut être dû à des causes physiologiques ou environnementales et leur répétition peut s'étaler de quelques heures à quelques mois. Les pertes de conscience et d'équilibre qui les accompagnent peuvent mener à des blessures sérieuses, à des fractures ou même des brûlures. Les coûts de santé liés à ces accidents sont très importants [4]. Cette situation fait que les sujets épileptiques souffrent de l'anxiété de subir une crise sans pouvoir trouver de l'aide ou d'être confrontés à des situations socialement embarrassantes. Le port d'un micro-implant crânien permettant de prévenir à l'avance le patient d'une crise à venir prochainement et associé à une approche thérapeutique à ce moment pourrait éviter ces crises et améliorer la qualité de vie des patients tout en leur épargnant une médication ou une hospitalisation lourde.

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique de mesure des potentiels électriques provenant de l'activité cérébrale. Les électrodes peuvent être insérées directement dans le parenchyme cérébral (technique appelée aussi stéréo-électro-encéphalographie), déposées sur le cortex cérébral dans l'espace sous-dural (électro-corticographie) ou tout simplement placées sur le scalp.

Lors d'une crise d'épilepsie, l'observation des signaux EEG montre qu'une décharge très synchronisée d'une population de neurones corticaux cause des anomalies de comportement, de sensations, de mouvements ou de conscience. La répétition de ces crises peut se faire autant sur un intervalle de plusieurs semaines ou plusieurs heures. Un des aspects les plus dévastateurs de cette maladie réside dans l'impossibilité de prédire le temps de déclenchement de ces crises, ce qui pousse à la prise continue de médicaments parfois accompagnés d'effets secondaires notables. Les recherches visant la prédiction des crises épileptiques ont démarré dans les années 70, mais plus sérieusement dans les années 90. Les résultats suggéraient que les signaux EEG devenaient moins chaotiques et plus cohérents dans une phase transitoire (précritique) qui s'étend sur 5 à 7 minutes avant la crise. Les mesures des phases de synchronisations, des corrélations et des similarités dynamiques étaient suggérées comme moyens d'anticipation [5].

Dans cette thèse, une nouvelle technique d'anticipation de crises d'épilepsie temporelle est décrite. Elle se base, en premier lieu, sur la corrélation inter-électrodes ainsi que sur la théorie du chaos pour prédire les crises futures. La première étape expérimentale dans cette thèse consiste à implémenter cet algorithme pour l'anticipation de crises épileptiques avec 6 électrodes. La deuxième étape consiste à utiliser une électrode unique à la place de six électrodes.

1.1 Motivations de la thèse

En vue d'éviter les accidents cités dans la section précédente, ce projet de thèse a pour principal objectif la conception logicielle d'un implant crânien qui pourrait anticiper, très tôt en avance, l'arrivée de ces crises avec un certain niveau de fiabilité tout en présentant une complexité minimale. En effet, le nombre de variables à prendre en considération pour anticiper une crise épileptique est réduit à 3 comme le montre le chapitre 4.

Par ailleurs, l'insertion d'électrodes iEEG (EEG invasif) se fait sous formes d'électrodes en grille, bande ou d'électrodes de profondeur. Elle requiert une intervention chirurgicale assez lourde et risquée, surtout pour les personnes médicalement vulnérables, i.e. diabétiques, personnes avec problèmes cardiaques, etc. Cette thèse propose l'alternative de l'utilisation d'une électrode unique pour remédier à ces complications.

A l'heure actuelle, la prédiction est au stade expérimental tandis que les performances des algorithmes de prédiction commencent seulement à être satisfaisantes pour permettre des applications cliniquement exploitables.

Ce travail cherchera à élaborer une nouvelle technique d'anticipation de crises d'épilepsie qui permettra d'atteindre trois objectifs:

- Avertir le patient, dans un délai de temps raisonnable, de l'approche imminente d'une crise afin de prendre les mesures de sécurité nécessaires et de prendre les médicaments indiqués.
- Avertir le neurologue de l'état du patient en lui envoyant instantanément l'image EEG. Il décidera alors de la gravité de la situation et sera mieux outillé pour prendre les décisions qui s'imposent.
- Sauvegarder les données EEG dans la base de données du patient pour permettre un meilleur suivi de son dossier médical par le médecin traitant.

Ce concept serait fort utile pour améliorer la qualité de vie des patients. Leur niveau d'anxiété et leur dépendance aux médicaments anticonvulsifs seront moindre. Il aiderait également les neurologues dans leur travail et réduirait les frais d'hospitalisation non-nécessaires.

Par ailleurs, les signaux EEG invasifs se sont révélés plus faciles à traiter que les signaux de surface en raison de la diminution d'artefacts. Quant aux logiciels de prédiction déjà publiés, leurs succès sont très différents car ces algorithmes étaient effectués sur des ordinateurs et sur des signaux enregistrés sur une base de données. Leur intégration dans des implants confronterait les problèmes suivants:

- Le traitement des signaux en temps réel requiert des performances différentes de celles d'un ordinateur simple.
- Les calculs se doivent d'être les plus élémentaires possibles et les contraintes de parallélisme et d'allocation de ressources matérielles sont différentes: L'implant doit comporter un minimum d'unités arithmétiques et logiques (UAL).
- Plus de calculs engendre plus de chaleur dissipée. C'est un double handicap autant sur le plan de la puissance consommée (approvisionnement en énergie de l'implant) que sur le plan médical car il y aura création de nécroses.
- La complexité des algorithmes se traduit par plus de surface matérielle à l'intérieur de l'implant, donc problèmes d'encombrement, de dissipation thermique et de contraintes de vitesse supplémentaires.

La littérature a principalement étudié les paramètres physiques des signaux EEG (amplitudes, fréquences, phases, etc.). Cette approche est très approximative dans le contexte de l'anticipation étant donnée la nature aléatoire des différentes composantes des signaux EEG, il serait plus logique d'investiguer la dépendance de ces paramètres physiques par rapport à la fréquence de ces différentes méthodes de caractérisation.

Pour conclure cette section, sachant que la relation qui lie les signaux EEG est non stationnaire, surtout à l'approche et durant les crises d'épilepsie, des techniques non-linéaires ont été adoptées depuis environ deux décennies. Il s'agit principalement de la théorie du chaos et de l'oscillateur de Duffing.

1.2 Approche proposée

Il serait à noter à ce niveau que la majorité des algorithmes de prédiction/anticipation actuels cherchent à détecter un aspect uniforme et standardisé dans le signal chez les différents patients. Cette thèse propose une conception capable de déterminer la signature individualisée d'approche de crises épileptiques chez chaque patient à travers un cycle d'apprentissage de ses phases inter-critiques, précritiques et critiques. Pour y arriver, il faudra corroborer les débuts de crises avec des données cliniques fournies par le neurologue. Par ailleurs, sachant que les signaux EEG des patients peuvent changer au cours du temps, c'est à dire avancement dans l'âge, prise de

médicaments, etc. ce système offrira la possibilité de s'adapter à ces nouvelles conditions à travers un nouvel apprentissage.

1.3 Contributions

La contribution de la thèse consiste d'une part à apprendre à l'algorithme d'anticipation la signature des signaux inter-critiques (absence de crises), précritiques (avant les crises) et critiques (pendant la crise) pour pouvoir décider de l'approche d'une crise longtemps en avance. Il va de soi que la signature dépende d'un nombre considérable de facteurs. L'approche adoptée est un mélange de techniques linéaires et non-linéaires avec un recours à la théorie de graphes. Les résultats obtenus dépassent ceux se trouvant dans la littérature et la complexité du concept actuel est de loin inférieure à ce qui existe.

D'autre part, l'originalité de cette approche réside également dans la possibilité de se restreindre à une électrode unique pour recueillir les informations nécessaires à l'anticipation de crises épileptiques temporales. Nos temps d'anticipations et la fidélité de nos résultats sont également supérieurs par rapport aux recherches précédemment cités.

1.4 Organisation de la thèse

Cette thèse est organisée de la manière suivante:

Le chapitre 2 présente un bref aperçu du signal EEG et de l'épilepsie ainsi que l'état de l'art sur les méthodes de traitement numérique des signaux. Ces méthodes ont toutes été utilisées dans la littérature pour l'analyse des signaux EEG. Les techniques les plus utilisées sont brièvement présentées et discutées en soulignant leurs avantages et leurs points faibles.

Le chapitre 3 présente une explication détaillée des méthodes non-linéaires utilisées dans l'étude des signaux EEG. Il présente d'abord un aperçu sur l'étude de la dynamique des systèmes ainsi que l'utilisation des espaces de phases. Le chapitre aborde ensuite la théorie du chaos et explique l'utilisation de l'exposant de Lyapunov comme outil d'observation de la cohérence des signaux.

Le chapitre 4 est consacré à l'étude réelle effectuée sur une base de données clinique provenant de six patients épileptiques. Il montre en détail la démarche théorique utilisée de

même que l'application de la théorie de chaos sur une certaine bande fréquentielle. Il explique également comment l'algorithme d'anticipation prend tous ces paramètres en considération pour faire l'apprentissage de la signature des crises épileptiques.

Le chapitre 5 décrit l'extension de la technique présentée au chapitre 4 pour permettre l'utilisation d'une seule électrode invasive pour la prédiction des crises épileptiques.

Le chapitre 6 récapitule les contributions du travail accompli et présente la conclusion et les travaux à venir dans ce contexte de recherche.

Chapitre 2: État de l'art et revue de littérature

Dans ce chapitre, la recherche bibliographique et l'état de l'art s'articulent autour de deux axes:

- La neurophysiologie de la crise épileptique du lobe tempore (Figure 2-1) et les patterns EEG correspondants.
- L'analyse de la dynamique de l'EEG épileptique d'abord par les approches classiques de traitement numérique du signal (*Digital Signal Processing DSP*) ensuite par les méthodes non-linéaires.

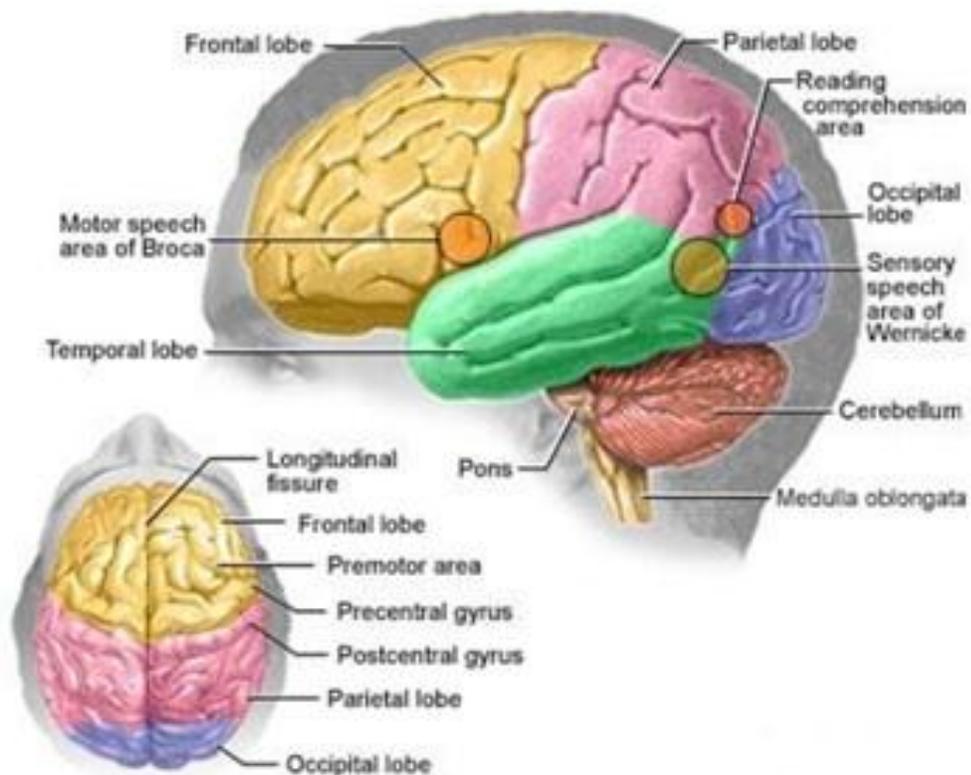


Figure 2-1: différents lobes du cerveau humain.

2.1 Quelques notions de neurophysiologie

En vue de comprendre les signaux EEG, cette section présente brièvement un aperçu de la neurophysiologie. Une description de l'épilepsie suivra autant sur le plan électrique (EEG) que médical. L'ensemble de cette section est une synthèse provenant de [6, 7, 8, 9 et 10].

2.1.1 Définition du neurone

Le neurone est la cellule de base du système nerveux. Il est composé des dendrites qui se chargent de recevoir les bio-potentiels des neurones afférents, du soma ou corps cellulaire (qui alimente le neurone en énergie), de l'axone qui le corps cellulaire au synapses et enfin des synapses qui jouent le rôle d'émetteurs du neurone en transmettant le signal électrique, ou potentiel d'action, aux neurones auxquels il est connecté par la relâche de neurotransmetteurs. Un neurone est présenté à la Figure 2-2.

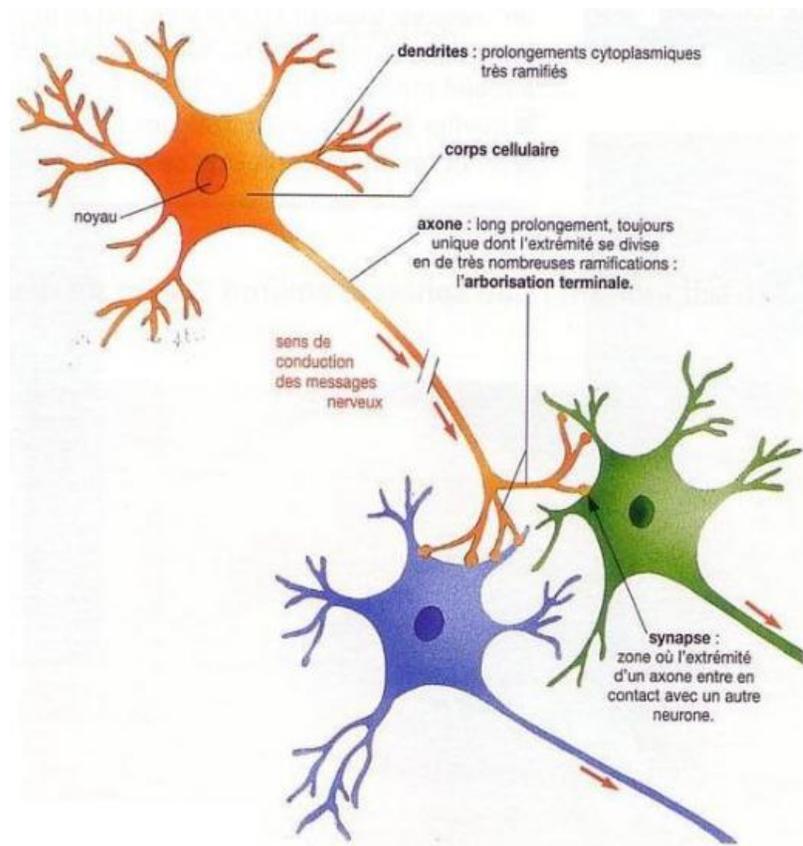


Figure 2-2: Schéma d'un neurone et ses principales composantes.

La composition du neurone est basée sur un corps cellulaire, le péricarion, et sur deux types d'extension: les fibres afférentes sont désignées comme dendrites et les fibres efférentes comme axones. Le neurone gère (temporellement et spatialement) les différents bio-potentiels qui lui sont transmis au moyen de la membrane excitable qui recouvre l'ensemble du neurone. Les synapses libèrent les molécules chimiques (neurotransmetteurs) qui permettent de transmettre le potentiel électrique. Les différences de concentration ionique entre les deux parts de la membrane causent la différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur du neurone.

La cellule nerveuse présente également des canaux ioniques (Figure 2-3) de différentes sortes. La dépolarisation de la membrane permet la propagation de la tension électrique le long du neurone. Le passage des ions, sous certaines conditions permet cette transition autour de la tension de seuil. Il est à rappeler que le potentiel de repos d'une membrane est de l'ordre de -65 mV à -70 mV.

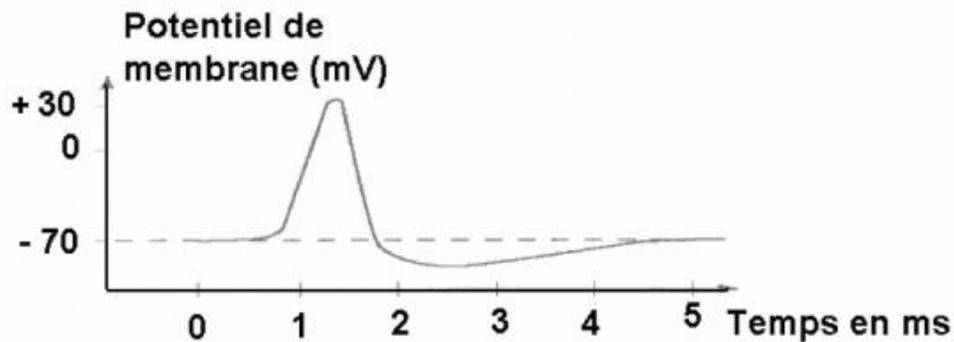


Figure 2-3– Les canaux ioniques avec les différentes concentrations en ions.

C'est toujours le dépassement d'une certaine tension de seuil qui génère les potentiels d'action. Cette tension est formée par la somme de potentiels afférents. Les potentiels ont deux actions différentes: ils sont excitateurs quand leur valeur est positive et inhibiteurs quand elle est négative. Une période neutre suit pour empêcher le neurone d'entrer en réactivation pendant un certain temps. Elle est caractérisée par un décroissement du potentiel membranaire en dessous du potentiel de repos.

2.1.2 Fréquences du signal EEG

La collecte de signaux EEG se fait de deux manières différentes: les électrodes sont soit à la surface, soit à l'intérieur du crâne. Dans ce dernier cas elles sont soit déposées sur le cortex

cérébral soit insérées dans celui-ci. La base de données utilisée dans cette thèse provient de l'hôpital universitaire de Freiburg [11]. Elle montre les électrodes implantées dans les zones considérées épileptogènes en rouge et les zones considérées non-épileptogènes en bleu (figure 2-4).

L'EEG de surface est certes plus facile à obtenir cliniquement, car aucune chirurgie n'est requise. Le signal obtenu est de faible amplitude et présente un taux de signal à bruit faible. Il est en outre sujet à plusieurs artefacts intérieurs ou extérieurs au corps qui nécessitent un filtrage adéquat. La bande de fréquences utiles est restreinte car le crâne et les méninges se comportent comme un filtre passe bas et causent l'atténuation et la réflexion des signaux EEG.

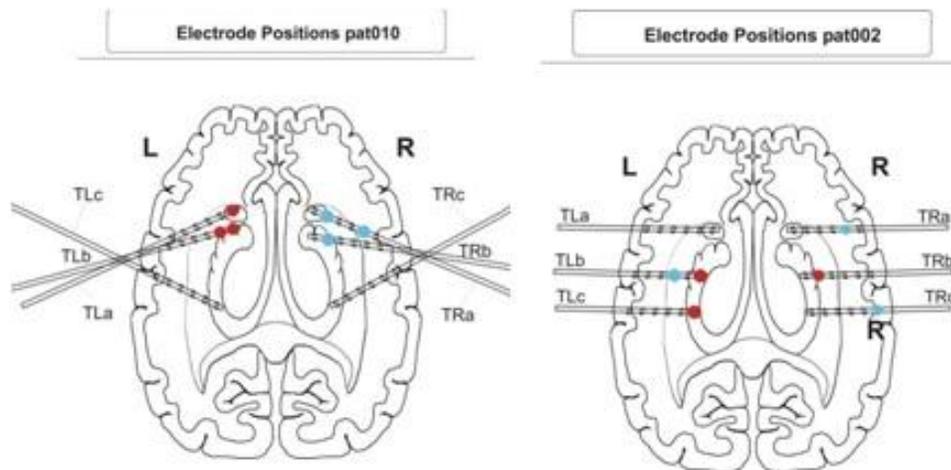


Figure 2-4: Quelques configurations d'électrodes invasives (Freiburg epilepsy database)

Dans cette thèse, le choix s'est porté sur l'utilisation de l'EEG invasif qui est coûteux médicalement car il requiert une lourde chirurgie pour implémenter les électrodes. Le signal obtenu est beaucoup plus robuste puisqu'il présente de meilleures amplitudes, un meilleur taux de signal à bruit et qu'il subit moins d'artefacts. La bande de fréquence obtenue est aussi beaucoup plus importante et permet même d'exploiter les hautes fréquences dans la bande de 250-600 Hz [12]. La fréquence d'échantillonnage peut de même être augmentée pour mieux étudier les aspects non-linéaires [13]. Les signaux EEG sont répartis en cinq sous-bandes (voir figure 2-6).

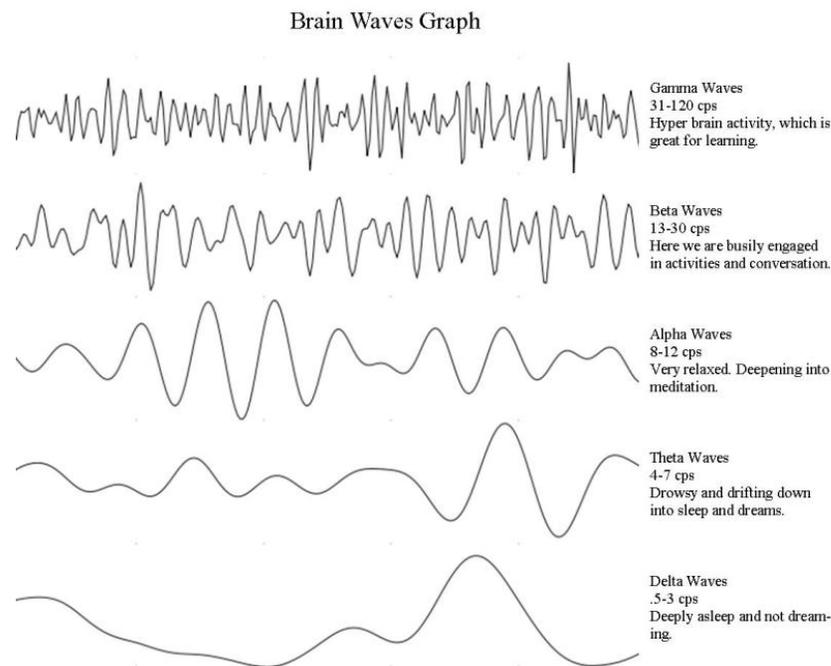


Figure 2-5: Filtrage du signal EEG selon les 5 bandes conventionnelles

2.1.3 EEG quantitatif

À l'heure actuelle, les signaux EEG sont toujours utilisés par les neurologues comme outil visuel de diagnostic. Cette approche est loin d'être idéale car ces signaux ne sont pas stationnaires. L'EEG quantitatif essaye de remédier à cette lacune en incluant un nombre de critères mathématiques ou physiques du signal afin de faciliter la quantification et la qualification du signal EEG brut.

2.1.4 Épilepsie et crises épileptiques

Le patient épileptique souffre de crises originant de son cerveau et ces crises sont habituellement imprévisibles. L'épilepsie demeure encore une maladie mal comprise. Le déclenchement d'une crise pourrait avoir comme élément contributif des altérations des concentrations extracellulaires de différents ions incluant le sodium, le potassium et le calcium [14].

La crise épileptique représente une transition rapide et souvent brusque d'une activité neuronale variée vers une oscillation synchronisée d'une grande population de neurones associée à une augmentation nette des amplitudes du signal EEG (Figure 2-6).

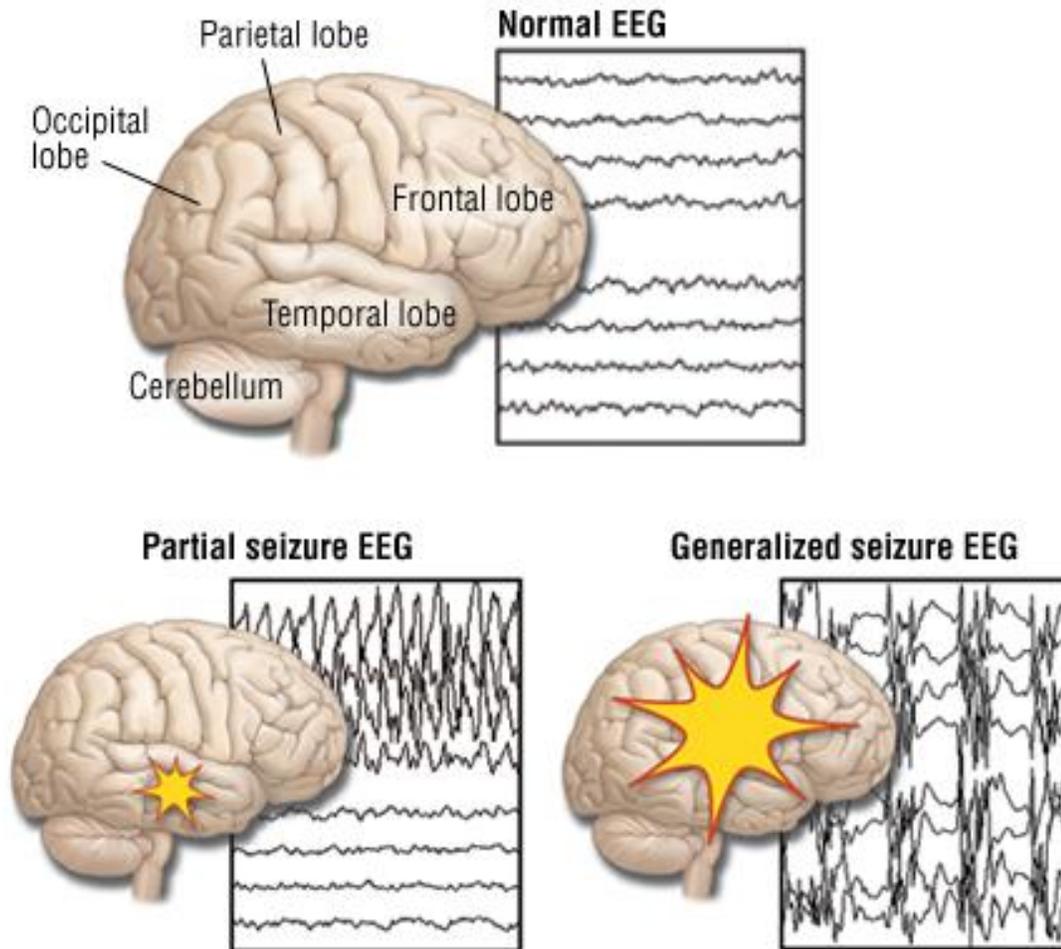


Figure 2-6: Évolution du signal EEG en fonction de l'état de la crise épileptique

L'étude des crises épileptiques révèle que la majorité est du type focal ou partiel. Leur origine est ponctuelle dans le cerveau mais une certaine propagation subite peut apparaître vers d'autres endroits du cerveau voire vers tout le cerveau. La crise devient généralisée dans ce cas. La propagation se fait selon 3 mécanismes différents (Figure 2-7). Ces observations poussent, de

plus en plus, à penser que la crise n'affecte pas uniquement une zone géométriquement définie du cerveau et qu'elle affecte des réseaux neuronaux entiers qui établissent entre eux des connexions parfois lointaines. Ces constatations ne renseignent pas sur les vraies causes de ces défaillances. Elles illustrent la structure de l'activité nerveuse sans expliquer la nature de ce qui se passe. En conséquence, les différentes connexions sont:

1. une connexion corticale qui se transmet directement avec son voisinage par des liens latéraux.
2. des connexions longues distances sont parfois notées.
3. la connexion peut également se faire en profondeur vers les noyaux sous-corticaux pour toucher à tout le cerveau. Cette crise devient alors secondairement généralisée.

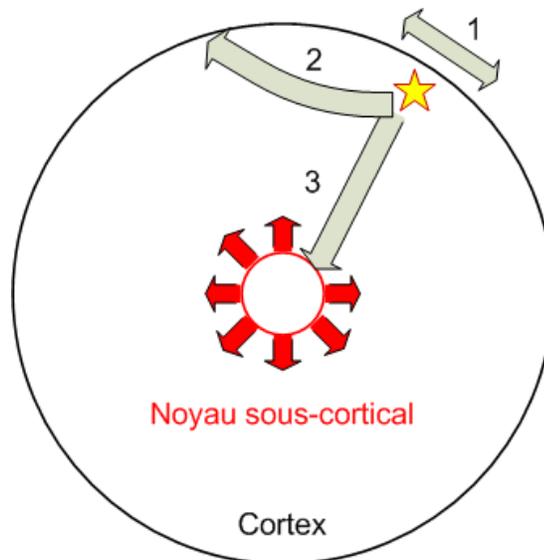


Figure 2-7– Les trois chemins permettant la propagation d'une crise partielle: 1) connexions latérales, 2) connexions longues distances, 3) connexions vers les noyaux sous-corticaux [15].

H. Jackson écrit que l'épilepsie est en fait " la survenue épisodique d'une décharge brusque, excessive et rapide d'une population plus ou moins étendue des neurones qui constituent la substance grise de l'encéphale". Il s'agit alors d'une décharge électrique ou, impulsion très importante, qui fait basculer tout le système en oscillation. Les neurones adoptent alors un fonctionnement anormal et incontrôlable [16].

Dans cette maladie, les circuits corticaux subissent un changement morphologique en raison des décharges électriques répétées [17]. Même une simple simulation électrique faible en forme de trames d'impulsions suffirait pour générer des crises épileptiques après quelques temps alors qu'elle était totalement tolérée au début [17]. Cette épilepsie peut même devenir chronique ultérieurement [18].

2.1.5 Phases EEG des crises épileptiques

L'épilepsie est la maladie illustrée par le dysfonctionnement cérébral. Elle représente une affection chronique qui est caractérisée par une prédisposition aux crises récurrentes, généralement spontanées. Les crises épileptiques proviennent des décharges de neurones cérébraux anormales, excessives et hyper-synchronisées, accompagnées d'anomalies de comportement.

L'EEG du patient épileptique revêt 3 états différents (Figure 2-8):

- l'état critique, ou la crise en question,
- l'état inter-critique, la phase séparant deux crises successives.
- l'état précritique, c'est-à-dire l'état précédant une crise de quelques minutes voire quelques dizaines de minutes.

Les manifestations des crises varient considérablement selon la région affectée du cerveau.

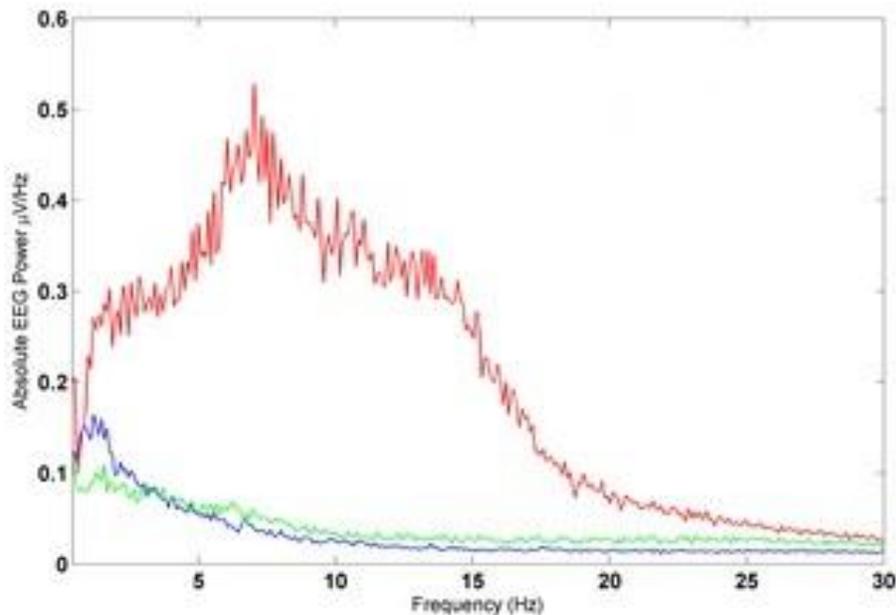


Figure 2-8: Signal EEG en phase critique (rouge), précritique (bleu) et inter-critique (vert).

2.1.5.1 Phase inter-critique

Cette phase est caractérisée par les signaux EEG transitoires suivants [19 et 20]:

- Pointe: pic de décharge dont la durée varie entre 20 et 70 ms.
- Pointe lente: ou pic de décharge dont la durée varie entre 70 et 200 ms.
- Pointe-onde: pointe suivie d'une onde lente.
- Poly pointe-onde: plusieurs pointes qui se succèdent suivies onde lente.

Plusieurs combinaisons de ces éléments peuvent être retrouvées sur un même EEG.

2.1.5.2 Phase précritique

Cette phase est celle qui précède la crise. Sa durée ne fait pas l'unanimité au niveau de la littérature. Elle peut donc varier de quelques minutes jusqu'à environ une heure. Le comportement physique des signaux EEG durant cette phase varie considérablement selon le type de crise dont il s'agit. Cette phase sera caractérisée dans les sections à venir pour les crises épileptiques d'origine temporelle. Cette description ne s'applique pas aux autres types de crises épileptiques.

2.1.5.3 Phase critique

Les crises épileptiques présentent des modèles de signaux EEG assez différents selon les types de crise en présence. On peut distinguer fréquemment un des éléments suivants:

1. Une synchronisation des signaux EEG qui se mettent à osciller avec des fortes amplitudes.
2. Une accentuation des basses fréquences (thêta) aux alentours de 5 Hz.
3. Une accentuation des hautes fréquences aux alentours de 10 Hz.

2.1.6 Classification des crises épileptiques

Les crises épileptiques sont soit partielles, soit généralisées. Les crises généralisées de type absence se manifestent d'habitude par des fréquences plus basses de l'ordre de 3 Hz pendant quelques secondes. Les crises généralisées toniques-cloniques (Figure 2-9) se manifestent à travers une fréquence dominante de l'ordre de 10 Hz. Il faut toutefois filtrer les signaux d'artefacts dus aux convulsions.

2.1.6.1 Les crises partielles

Ces crises naissent dans une partie spécifique du cerveau et causent parfois des pertes de connaissance. Les décharges neuronales peuvent se propager dans tout le cerveau et causer des convulsions. Ce sont les crises secondairement généralisées.

2.1.6.2 Les crises généralisées

Elles naissent en même temps dans les deux hémisphères du cerveau et causent souvent des pertes de connaissance. D'autres symptômes comme les convulsions toniques-cloniques ou l'altération momentanée de la conscience peuvent également apparaître.

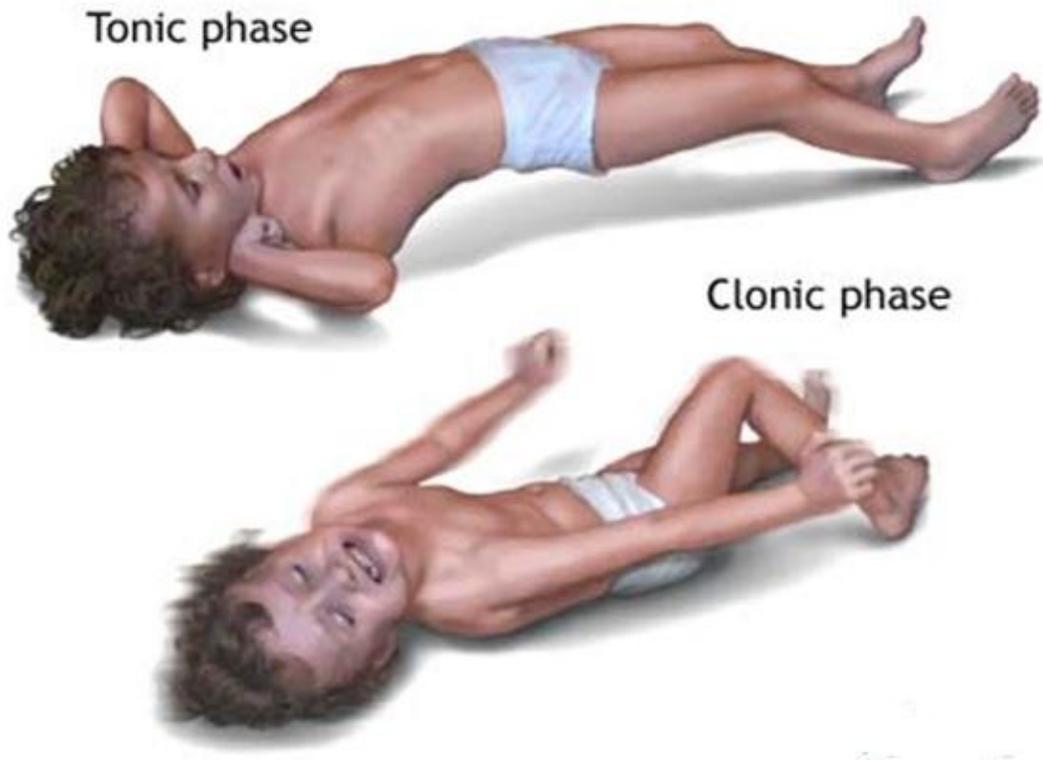


Figure 2-8: Phases tonique clonique lors d'une crise épileptique.

Dans cette thèse, seules les crises partielles d'origine temporale sont considérées. L'existence de base de données où les crises sont déjà signalées par des neurologues constitue un excellent moyen de validation de la technique d'anticipation que nous avons développée autant pour les taux de prédiction que pour la détermination des fausses alertes.

2.2 Historique des approches précédentes

Depuis la découverte des signaux EEG il y a plus de cent ans, l'observation des signaux nerveux est rendue possible avec une bonne résolution temporelle. L'EEG est la sommation des activités électriques neuronales et constitue le support principal pour le diagnostic des troubles épileptiques ainsi que pour la détermination du point de départ des crises (*Onset*). Durant une crise, les ondes cérébrales diffèrent considérablement de l'état normal. Lors des décharges électriques anormales, des différences en amplitude, phase, corrélation, densité spectrale et taux de chaos sont observées en raison d'un embrasement (*firing*) neuronal.

La prédiction des crises épileptiques constitue un défi, même pour les neurologues les plus expérimentés qui se basent sur l'inspection visuelle du signal EEG et sur les manifestations cliniques. La scène scientifique a vu, ces dernières années, l'apparition de plusieurs algorithmes de prédiction/anticipation. Ils essaient, en général, d'examiner les signaux précritiques en vue de déterminer les seuils de voltage ou de phase à prendre en considération. L'emphase est surtout mise sur les variations des inter-corrélations ou sur les variations de l'entropie des signaux EEG qui quittent leur état chaotique pour tendre vers un état plus synchronisé dans le cas d'une crise. Notre travail combine certaines de ces approches pour constituer une technique intégrale qui vise la définition d'une signature unique pour chaque patient. Cette signature servira à « entraîner » l'implant à anticiper les crises avec un taux de prédiction acceptable et un taux de fausses alertes très bas.

Les signaux EEG sont identifiables selon leurs bandes. Dans notre cas, les fréquences Gamma s'arrêtent à 128 Hz mais récemment des chercheurs ont publié des techniques de prédiction prometteuses en augmentant leur limite de fréquences jusqu'à 500 Hz en vue d'étudier l'effet des rebondissements dans la zones des très hautes oscillations (*Very Fast Oscillations: VFO*) [21 et 22]. Par ailleurs, l'automatisation de l'analyse des signaux EEG dans les phases précritiques a intéressé les chercheurs au cours des deux dernières décennies.

Ce travail s'intéresse uniquement aux crises dues à une origine hippocampale au niveau des lobes temporaux. Du point de vue fréquentiel, la majorité des articles précédents se sont concentrés sur les fréquences moyennes, ce qui ne constitue pas une approche universelle pour toutes les sortes d'épilepsies. Figure 2-10.

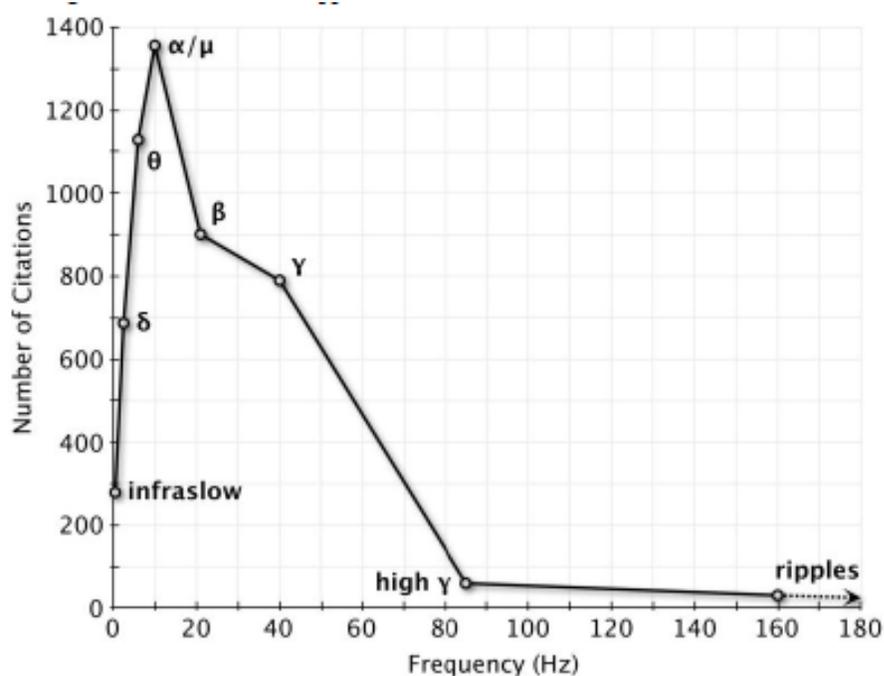


Figure 2-9: Nombre de publications relatives à des sous-bandes de fréquences dans la littérature depuis 2007.

À ce jour, les travaux qui se sont intéressés aux signaux EEG en vue d'en extraire les informations pertinentes autant à la prédiction qu'à l'anticipation des crises partielles ont eu recours à une multitude de méthodes adoptant des techniques linéaires ou non-linéaires. L'inter-corrélation [23] ou la régression non-linéaire [24] en font partie.

Plusieurs auteurs [25; 26; 27 et 28] se sont intéressés aux signaux EEG de surface, donc peu fiables en raison de l'atténuation des signaux et artefacts dus aux mouvements des patients. Certains se sont dédiés aux épilepsies d'origine temporale afin d'en extraire la signature. [29; 30; 31; 32; 33 et 34] se sont penchés sur les aspects de la cohérence et de la synchronisation des différents signaux EEG.

Jusqu'à nos jours, le recours à la transformée de Fourier rapide FFT (*Fast Fourier Transform*) permet la visualisation du contenu spectral du signal en vue d'étudier son aspect Temps-Fréquence (TF) [34; 35; 36 et 37] au prix de la perte de toute information temporelle. L'utilisation du filtrage du signal EEG en sous-bandes en même temps que l'utilisation d'une fenêtre glissante peut constituer une alternative (voir chapitre 4). D'autres chercheurs ont préféré

utiliser la transformée en ondelettes [38; 39 et 40]. Cette solution garde toujours le contenu fréquentiel du signal tout en écartant le maximum d'artefacts dus aux mouvements des yeux ou aux battements cardiaques par exemple [20]. Finalement, d'autres ont opté pour l'étude de la densité spectrale PSD [41 et 42] et les approches non-linéaires [43 et 44].

Il est à noter que la majorité des solutions adopte une combinaison de techniques en vue d'optimiser les résultats obtenus. À titre d'exemple, Hojjat & al. [45] ont utilisé une combinaison mixte des ondelettes et de la théorie du chaos dans la prédiction des crises épileptiques.

Il existe une certaine confusion dans la littérature entre la prédiction et l'anticipation:

- La prédiction des crises: elle se passe généralement quelques secondes avant le déclenchement de la crise épileptique. Elle sert à activer le mécanisme de stimulation en boucle fermée [46].
- L'anticipation des crises: elle se passe des dizaines de minutes avant le déclenchement de la crise [47]. Elle sert en même temps à alerter le patient et le neurologue du risque imminent et à prendre les mesures qui s'imposent. Ce temps précieux contribuera à minimiser le taux d'anxiété dont souffrent les personnes épileptiques.

La comparaison des deux approches dans la littérature révèle que la précision diminue au fur et à mesure qu'on s'éloigne du moment de la crise (Anticipation). Par contre, la prédiction ferait perdre un temps précieux autant au patient qu'au neurologue pour intervenir. Un compromis s'impose alors dans le choix de chaque technique. Dans toutes circonstances, deux paramètres sont utilisés pour la validation de l'approche: la sensibilité et la spécificité.

- Sensibilité: le pourcentage du nombre de crises anticipée versus les crises réelles.
- Spécificité: le pourcentage de fausses alertes, ou faux positifs (FP) par jour ou heure.

Il s'agit à nouveau de trouver le meilleur compromis entre ces deux paramètres.

Pendant la phase inter-critique, l'anticipation basée sur le traitement des signaux EEG se déroule selon deux aspects:

1. Étude des signaux EEG afin d'en extraire les marqueurs, tels les points de voltage [48] et/ou l'augmentation de l'inter-corrélation.
2. Observation des diminutions du comportement chaotique des différents canaux EEG, ce qui signifie une convergence vers un état plus stable, ou cohérent, menant à une crise possible.

Dans le cadre des signaux provenant d'une électrode unique, les travaux effectués à l'université de Drexel [49] ont fourni des résultats capables de prédire les crises avec une avance de 1 à 4 minutes.

Greene et al. [50] ont déjà proposé un système de détection néo-natal basé sur une électrode de surface unique. Ils ont extrait un certain nombre de paramètres de classifications pour apprendre la signature de la crise. Leur travail consistait à entraîner un algorithme sur tous les canaux EEG présents afin d'en extraire le plus représentatif. Leur approche était plutôt générique et ils n'ont pas publié leurs temps d'anticipation/prédiction.

Conradsenabd et al. [51] ont travaillé sur un canal sEMG (*Surface electromyography*) unique pour détecter les mouvements convulsifs au cours d'une crise tonique-clonique (crise généralisée avec convulsions). Les chercheurs attendaient donc que le patient entre dans une phase de crise pour la détecter à travers le voltage des muscles. Le but de cette recherche est loin de l'objectif du présent travail.

À notre connaissance, il n'y a pas eu d'autres recherches qui visent l'anticipation des crises épileptiques à travers une électrode invasive unique. Nous souhaitons dans cette thèse maximiser le temps d'anticipation de sorte que des mesures préemptives puissent être prises en vue d'améliorer la qualité de vie des patients épileptiques avec une complexité minimale. Certains chercheurs ont déjà essayé d'empêcher le déclenchement des crises épileptiques en appliquant une stimulation en boucle fermée où la zone profonde du cerveau est ciblée [52] ou en boucle ouverte (travaille continuellement), i.e. stimulation du nerf vague [53] alors que d'autres efforts se sont orientés vers l'injection directe de médicaments dans le cerveau au moment de la prédiction [54]. Parmi toutes ces solutions, la stimulation en boucle fermée pourrait être la plus prometteuse pour la prévention des crises épileptiques [19].

2.2.1 Approches de traitement numérique du signal (DSP)

Cette section détaille un peu les approches citées dans la section précédente. En effet, ces techniques constituent la base des techniques adoptées depuis les premières utilisations des signaux EEG. Elles se basent généralement sur une des quatre analyses suivantes:

- Analyse temporelle: c'est l'analyse de base.
- Analyse fréquentielle: elle est basée sur la transformée de Fourier.
- Analyse temps-fréquence: la taille de la fenêtre est fixe et le nombre d'oscillations varie; la fenêtre de Gabor constitue un exemple.
- Analyse temps-fréquence: la taille de la fenêtre varie et le nombre d'oscillations est fixe; la transformée en ondelettes est la technique la plus utilisée.

2.2.1.1 La distribution des amplitudes (temporelle)

Un signal aléatoire est généralement caractérisé selon deux distributions, à savoir la distribution d'amplitude et des moments. Elles permettent ainsi la quantification des variations du signal. Dans la littérature, plusieurs recherches ont essayé de définir le type de lois (normale, χ^2 , etc.) régissant ces distributions afin de corréliser les tâches effectuées et les variations du signal [55; 56; 57 et 34]. Un défi de taille est rencontré: comment respecter les hypothèses de stationnarité et d'indépendance des signaux EEG. Ces techniques manquent de fiabilité et leurs applications sont très restreintes.

2.2.1.2 Le critère fréquentiel (transformée de Fourier)

L'exploitation visuelle du signal EEG est très complexe en raison des bruits qui l'accompagnent. Le filtrage en sous-bandes (voir figure 2-5) faciliterait le placement des pointes épileptiques sur l'axe fréquentiel. L'observation des pics sur un plan Temps-Fréquence (TF) permet de localiser la bande de fréquence spécifique à une crise. La Figure 2-11 présente le plan (TF) d'un signal EEG durant une crise épileptique.

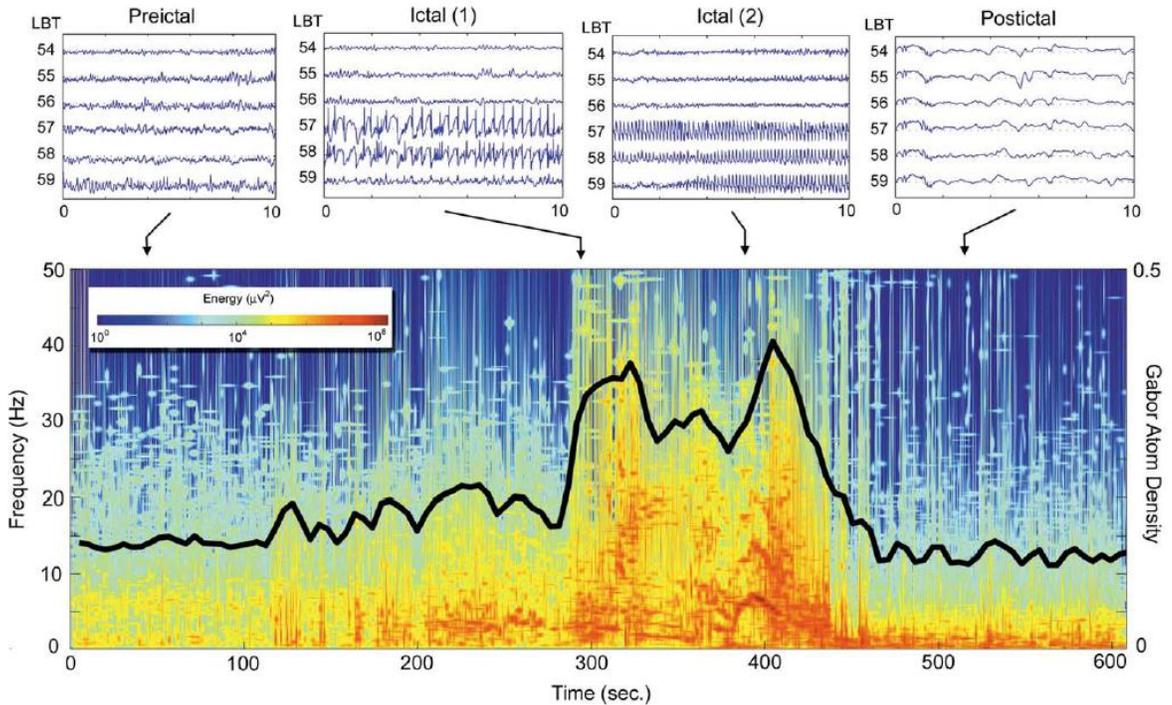


Figure 2-10: Analyse temporelle et fréquentielle d'un signal de crise épileptique

2.2.1.3 La transformée de Fourier à court terme

La section précédente expliquait la pertinence de l'utilisation de la transformée rapide de Fourier FFT (*Fast Fourier Transform*) pour déterminer le comportement fréquentiel du signal EEG et pour en extraire l'information TF. L'étude effectuée par Bickford [58] dans les années 50 du siècle passé permet d'observer les variations de fréquence en fonction du temps. Cette approche faciliterait l'étude de certains phénomènes, à citer l'analyse de mouvement [59; 60; 61 et 62], le langage [63 et 64], ou des expériences visuelles [6; 65; 66 et 67].

Si on considère un point arbitraire b et que l'on veut analyser spectralement le voisinage de ce point, l'usage de l'analyse TF est incontournable. Or l'intégrale de Fourier requiert un temps infini. La solution serait d'introduire un aspect local à travers un intervalle T (fenêtre glissante) assez proche de b . La translation de cette fenêtre sur l'axe du temps t génère un ensemble de spectres locaux ou famille de coefficients $C_s(t, f)$ où f est la fréquence obtenue par ce spectre, b est le paramètre position et $\overline{g(u-t)}$ le conjugué de la fenêtre d'analyse.

$$C_s(t, f) = \int_R s(u) \overline{g(u-t)} e^{-2i\pi f u} du \quad (2.1)$$

Les fenêtres dans les axes du temps et de la fréquence sont:

$$\left[-\frac{\Delta t}{2}, \frac{\Delta t}{2}\right] \text{ et } \left[-\frac{\Delta f}{2}, \frac{\Delta f}{2}\right]$$

Les intervalles précédents expriment les seuils des domaines temps-fréquence. Gröchenig et al. [68] ont défini un principe d'incertitude puisqu'il est impossible d'obtenir une localisation parfaite en temps et en fréquence car ces intervalles ne peuvent pas se réduire en un point.

L'étude [69] de la grandeur de la fenêtre de Gabor $\overline{g(u-t)}$, qui est de forme gaussienne, doit trouver un compromis entre deux extrêmes:

- une petite fenêtre qui donne une résolution temporelle acceptable mais un contenu fréquentiel pauvre
- une grande fenêtre qui donnerait le résultat contraire.

Finalement, l'équation (2.2) illustre le spectrogramme du signal $s(x)$ sous une forme de carte d'énergie temps-fréquence. Les différences d'énergie sont visibles grâce aux différences de couleur sur la figure 2-10.

$$E_s(t, f) = \left| \int_R s(u) \overline{g(u-t)} e^{-2i\pi u f} du \right|^2 \quad (2.2)$$

2.2.1.4 Transformée en ondelettes

La transformée en ondelettes discrète DWT (*Direct Wavelet Transform*) a été largement utilisée dans l'étude des signaux EEG. La condition nécessaire et suffisante pour son utilisation est que les ondelettes soient orthogonales (dé-corrélées).

Mallat [70] a été le premier à introduire le filtrage par structure pyramidale (figure 2-12). Un filtre à réponse d'impulsions finie FIR (*Finite Impulse Response*) passe-haut calcule les coefficients de détails et un autre, passe-bas calcule les coefficients d'approximation. Vavadi et al. [71] ont récemment atteint 99% de taux de détection en utilisant une combinaison d'ondelettes et d'outils non-linéaires.

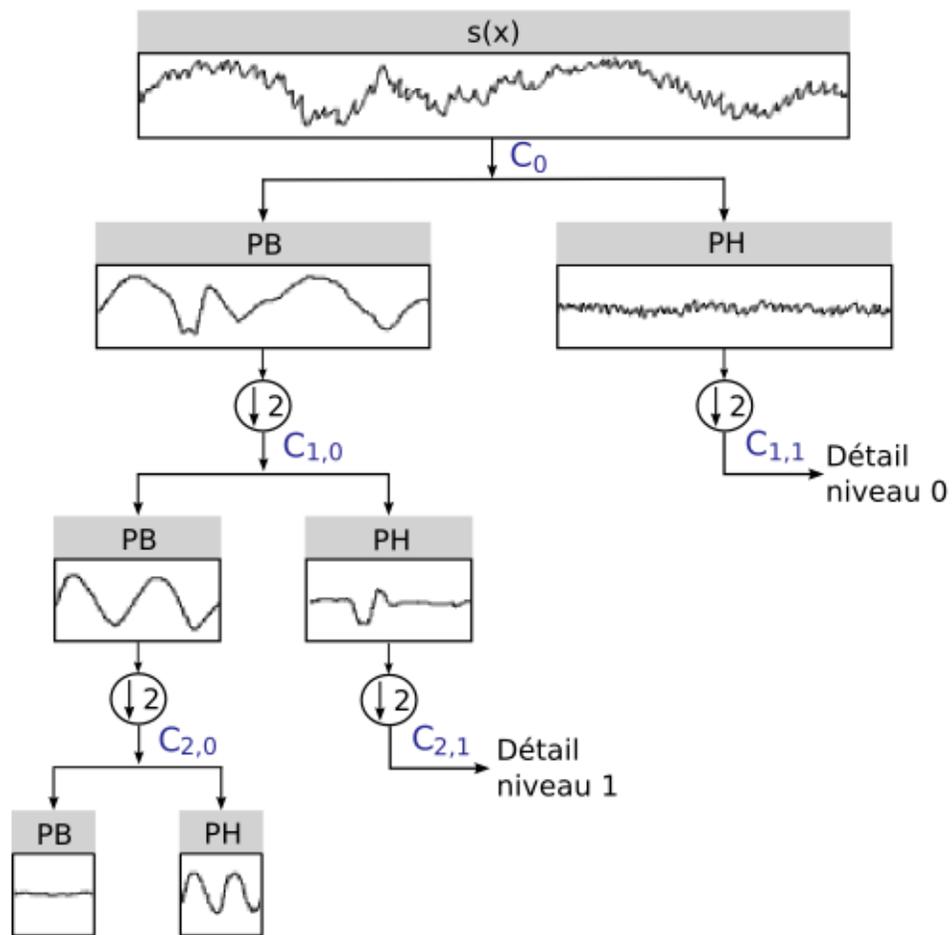


Figure 2-11: Principe de la DWT Calculée à l'aide d'un banc de filtre (PB: Passe Bas, PH: Passe Haut).

2.2.1.5 Modèle autorégressif

Par définition, un système linéaire présente une sortie proportionnelle à son entrée. Les modèles autorégressifs (AR) en font partie puisqu'ils se basent sur l'analogie entre des modèles mathématiques et des modèles biophysiques de génération de l'activité cérébrale. Cette méthode est utile pour l'étude spectrale des signaux EEG [72; 73; 74 et 75], la prédiction d'épisodes non stationnaires [76 et 77] et la division d'un signal EEG en épisodes pseudo-stationnaires [78].

2.2.2 Théorie des graphes

La synchronisation des neurones dans un réseau est importante pour le fonctionnement normal, en particulier, pour le traitement de l'information. Elle peut également refléter des anomalies dues à l'épilepsie.

Netoff et al [79] ont travaillé sur du tissu hippocampique et ont montré que l'activité EEG des zones épileptogènes forment des graphes dont la topologie diffère selon la longueur des synapses et les types de neurones considérées dans leur modèles. Leur étude a été reprise par Dyhrfeld-Johnsen et al [80] pour mieux comprendre l'EEG de surface.

Percha et al. [81] ont observé que dans les épilepsies médiales du lobe temporal, l'épileptogénèse est caractérisée par une restructuration du réseau. Pour étudier l'influence du changement topologique du réseau sur les seuils des crises épileptiques, ils ont considéré un modèle bidimensionnel de neurones Hindmarsh-Rose. Ils ont ensuite établi un seuil de régime critique séparant les synchronisations locales et globales. Les crises épileptiques naissent quand le seuil est franchi. Un concept semblable a également été prouvé par d'autres travaux [82 et 83].

L'influence de l'architecture du lobe temporal sur les crises épileptiques a été étudiée par Dyhrfeld-Johnsen et al. [80]. Ils ont étudié un modèle numérique de rat gyrus avec 1 milliard de neurones et pas plus que 3 synapses entre 2 neurones successifs, suggérant une architecture de petit monde (*Small World*). Ils ont trouvé que la perte des connections de longues distances a peu d'impact sur la connectivité du graphe, tant qu'un nombre de ces connexions à longues distances demeure présent.

Les études de Paula et al. [84] ont révélé que les longueurs des liens ont un impact direct sur la performance d'un réseau. Les auteurs ont expérimenté un réseau formé par des structures en forme d'oscillateurs Van der Pol-FitzHugh-Nagumo et mesuré les activités et les synchronisations au sein de leur modèle. Ils ont prouvé l'existence d'une relation entre les performances et la longueur des liens, à savoir que les chemins les plus courts sont les plus performants.

Deux autres études doivent être aussi mentionnées, il s'agit de Zhou et al. Et Zemanova et al. [85, 86] qui ont étudié les corrélations entre les topologies des graphes et l'organisation fonctionnelle des réseaux complexes du cerveau. Ils ont trouvé que pour un faible couplage, le modèle présentait une organisation reliée à la topologie du réseau en question. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Stephan et al. [87].

2.2.3 La théorie du chaos

Cette section traite l'histoire et l'état de l'art de l'utilisation des approches non-linéaires dans l'anticipation des crises épileptiques. Le chapitre 3 est entièrement dédié pour en expliquer les fondements mathématiques. Durant la décennie précédente, de nombreuses études [88, 89, 90 et 91] ont démontré expérimentalement que les crises épileptiques du lobe temporal sont précédées par un changement des propriétés dynamiques (à la fois temporelles et spatiales) des signaux EEG. Ces derniers apparaissent présenter les caractéristiques d'un système chaotique pour les raisons suivantes:

- Ils sont non-linéaires.
- Ils contiennent une dimension non-entière (Fractale).
- L'exposant de Lyapunov devient positif au moins une fois durant l'expérimentation.

Se basant sur ces observations, Iasemidis et Sackellares ont déduit que la dynamique qui contrôle l'émergence des crises épileptiques était chaotique [92].

L'hippocampe est l'endroit le plus fréquent où se trouvent les foyers épileptogènes. Les anomalies structurelles comprennent la perte neuronale, l'altération de la densité des récepteurs synaptiques pour les neurotransmetteurs et la simplification des dendrites (Babb et al. [93], Burdette et al. [94], De Lanerrole et al. [95], McDonald et al. [96], Pennell et al. [97]).

À travers l'analyse mathématique de la dynamique spatio-temporelle des signaux EEG provenant de patients présentant une épilepsie du lobe temporel et étant pharmaco-résistants, Iasemidis et Sackellares ont découvert que la période précritique précédant ce type de crises s'étale de quelques minutes à quelques heures (Iasemidis and Sackellares [98], Iasemidis et al. [99] et Iasemidis et al. [100], Iasemidis et al. [101], Sackellares et al. [102] et Sackellares et al. [103]). Cette transition dynamique est caractérisée par une convergence progressive

(entraînement dynamique) de mesures dynamiques, telle que la mesure à court terme de l'exposant de Lyapunov (STL: *Short-Term Lyapunov Exponent*) au niveau de certains endroits anatomiques du néocortex et de l'hippocampe (Iasemidis et al., [104], Iasemidis et al., [105], Kostelich, [106], Vastano and Kostelich, [107] et Wolf et al., [108]). L'existence de cette transition précritique a d'ailleurs été confirmée et mieux élaborée par d'autres recherches (Elger et al. [109], Le Van Quyen et al., [110], Le Van Quyen et al., [111], Lehnertz and Elger [112] et Martinerie et al. [113]).

Les travaux précédents ont également démontré qu'après chaque crise il se passe une sorte de remise à zéro (*reset*) dans la partie focale du patient (Iasemidis et al., [114], Iasemidis et al., [115], Sackellares et al., [116], Sackellares et al., [117] et Shiau et al., [118]).

2.2.4 Algorithmes de prédiction

La grande majorité des travaux de recherche jusqu'à présent est consacrée à la prédiction des crises et non à l'anticipation. Meng et al. [119] ont travaillé sur un algorithme de prédiction des points de commencement des crises (points de déclenchement électrique) mais qui ne prend en considération qu'un canal EEG à la fois. Il différencie les signaux normaux des signaux anormaux en se basant sur la détermination d'un maximum de ressemblance. Le signal EEG est décrit selon 24 caractéristiques différentes après son filtrage en sous-bandes et son traitement par une décomposition en ondelette de troisième ordre. Leurs résultats sont les suivants:

- Pour un algorithme non entraîné sur le patient: un taux de prédiction légèrement inférieur à 60% et un commencement de crise détecté avant 5 secondes avec un taux de faux positifs de 0%.
- Pour un algorithme entraîné sur le patient: un taux de prédiction de 80% et le commencement de la crise toujours prédit avant 5 secondes, et encore avec un taux de faux positifs de 0%, les taux de prédiction deviennent 80% avec un taux de faux positifs de 0%. L'algorithme était entraîné sur 19 patients.

D'Alessandro et al. [120] ont choisi de sélectionner automatiquement à la fois la caractéristique (*feature*) et le canal pour l'anticipation de crises d'épilepsies environ 10 minutes avant leur déclenchement. Ces caractéristiques comprennent:

- Des données de premier niveau provenant du domaine temps, fréquence, ondelettes et dimensions Fractales.
- Des données de deuxième niveau comprenant des propriétés statistiques.

Un algorithme génétique a été utilisé pour optimiser les caractéristiques sélectionnées et les canaux choisis. Cette technique produit un taux de prédiction de 62.5% avec un taux de FP de 0.27/Heure.

D'autres techniques se sont concentrées sur les caractéristiques dérivées directement de l'EEG brut, comme la puissance du signal et les passages à zéro [52]. Leur avantage réside dans la faible complexité de leurs calculs, ce qui favorise leur travail en temps réel. Le mécanisme de prise de décision est déterminé une fois que les caractéristiques ont été apprises.

Van Putten et al [34] ont travaillé sur les épilepsies temporales TLE (*Temporal Lobe Epilepsy*) et ont comparé 16 caractéristiques. Une combinaison de classificateurs fournit de meilleurs résultats et l'index de symétrie du cerveau semble être la méthode la plus performante.

D'autres combinaisons de techniques ont également été utilisées et ont abouti à des résultats similaires. Netoff *et al.* [121] ont travaillé sur un algorithme de classification sur une base de 9 patients en provenance de la base de données de Freiburg [11]. Shiao *et al.* [122] ont proposé un algorithme d'anticipation automatisé (ASPA: *Automated Seizure Prediction Algorithm*) basé sur des techniques non-linéaires (STL) et des seuils de transition adaptifs selon l'état actuel des interactions dynamiques au sein de différents endroits du cerveau. Plus récemment, Senger *et al.* [123] ont utilisé des réseaux non-linéaires cellulaires (CNN: *Cellular Nonlinear Networks*) appelé également '*brain like computing*' pour travailler sur 2 patients ayant 10 crises. Duman *et al.* [124] ont utilisé la transformée de HilbertHuang et ont abouti à des résultats comparables. Zandi *et al.* [125] ont utilisé un modèle issu d'une combinaison de modèle personnalisé Gaussien Bayésien et des intervalles de passages par zéro et, finalement, Zheng *et al.* [126] ont développé un modèle de prédiction basé sur la méthode de CSSVM (*Common Spatial Patterns*

and Support Vector Machine) en vue d'établir une machine de support de vecteurs (SVM: *Support Vector Machine*).

Il n'est pas rare de voir des combinaisons de ces techniques dans une même approche telle que les SVM [127], la logique floue [35] ou encore les réseaux de neurones [36]. Ces méthodes fournissent en général de meilleures performances que l'utilisation d'une technique unique pour identifier la signature d'une crise d'épilepsie unique pour chaque patient.

Chapitre 3: La théorie du chaos appliquée aux signaux EEG

Certaines notions de calcul non-linéaire seront introduites dans l'objectif de pouvoir caractériser un signal dans ses trois phases: précritique, critique et inter-critique.

Les techniques linéaires utilisées jusqu'à présent ne sont jamais arrivées à identifier tous les processus menant aux crises épileptiques. Les chercheurs ont abordé les approches non-linéaires pour arriver à mieux caractériser les signaux EEG. La majeure partie des notions théoriques dans ce chapitre sont issues de R.H. Enns et G.C. McGuire [128].

3.1 La théorie du chaos

L'étude de la théorie du chaos permet la prédiction et l'anticipation des états comportementaux de systèmes physiques, biologiques ou industriels. En biologie, le chaos peut être utilisé pour la prédiction de certaines maladies engendrées par la diminution de l'état chaotique dans le corps humain. Pendant les 3 dernières décennies, plusieurs travaux basés sur les signaux EEG ont été accomplis en utilisant la dynamique non-linéaire basée sur la théorie du chaos. L'épilepsie et la maladie de Parkinson, à titre d'exemples, augmentent l'état de stabilité du système nerveux et, en conséquence, peuvent présenter un risque pour ceux qui en souffrent. Dans cette thèse, les outils d'analyse non-linéaire sont utilisés pour mettre en évidence les états stables et instables de la sortie d'un canal EEG pendant le processus d'acquisition des données en vue d'une bonne anticipation des crises épileptiques.

L'application des méthodes dynamiques non-linéaires aux sciences physiologiques a révélé que les modèles non-linéaires sont utiles pour la compréhension des phénomènes physiologiques complexes tels que les transitions abruptes ou les comportements chaotiques. Étant donné que le cerveau humain ainsi que le système nerveux se comportent comme des systèmes dynamiques, le signal est traité à travers une combinaison de techniques linéaires et non-linéaires pour aboutir au processus de l'anticipation des crises. L'application de la théorie du chaos permet alors de décrire, d'une manière convenable, la dynamique de chaque sortie d'un canal EEG et ensuite les différentes étapes d'évolution des états oscillatoires en utilisant les outils appropriés, tels l'exposant de Lyapunov et les diagrammes de phase.

La théorie du chaos est une discipline connexe entre plusieurs domaines. Elle trouve ses applications dans les domaines tel que les mathématiques, la physique, l'ingénierie, les sciences sociale et dans la vie courante. Henri Poincaré fut le précurseur de cette discipline durant l'avant dernier siècle (1854). Le chaos a fait l'objet d'études intensives lors des trois dernières décennies afin de faciliter la mise en évidence des phénomènes non linéaires qui, à première vue, pourraient être décrit comme aléatoires. Modéliser de tels comportements tout en tenant compte de la caractéristique non linéaire a permis ainsi aux chercheurs de pouvoir dissocier des phases de fonctionnement en régime non-linéaire aux phases de fonctionnement linéaire et de mettre en évidence un paramètre de contrôle permettant la prédiction d'un éventuel comportement chaotique du dispositif.

Bien que le chaos soit un phénomène entrant en scène par une infinité de composantes fréquentielles et des dédoublements de périodes suivis des sauts d'amplitudes traduisant l'hystérésis, il a été démontré que ce phénomène trouve de nombreuses applications dans des domaines tels que le transport et la sécurisation de l'information en télécommunication. Durant les récentes décennies, l'application du chaos en biologie a été mise en évidence. Le comportement du cœur et du cerveau humain est régi par le chaos. Les spécialistes en sport ont démontré que la circulation sanguine dans le corps humain pouvait être modélisée comme un système couplé d'oscillateurs de type Van der Pol et Duffing et dès lors il était possible de contrôler la dynamique d'un tel système en variant le paramètre de contrôle pour lequel le système est extrêmement sensible aux conditions initiales. Lors des réanimations des patients ayant subi des arrêts cardiaques, l'utilisation des défibrillateurs cardiaques a pour but d'exciter le système afin qu'il reprenne un rythme de fonctionnement chaotique. De même, lorsque le signal EEG d'un patient est analysé, il peut permettre, dépendamment du régime de fonctionnement affiché, de décrire si une crise d'épilepsie est imminente.

La théorie du chaos relatif aux réseaux de neurones s'avère un outil efficace dans l'étude du comportement d'un cerveau humain et ainsi donc de contribuer par des techniques d'apprentissage à la construction d'un modèle. Cet apprentissage peut être appliqué à la prédiction des crises d'épilepsie chez des sujets déterminés.

Afin d'utiliser le chaos pour prédire les crises d'épilepsie, il serait recommandé dans un premier temps de décrire les différents outils d'analyse d'un comportement chaotique. Il existe deux méthodes permettant de mettre en évidence la stabilité d'un système chaotique. La méthode de Lyapunov [129] et la méthode de l'espace de phase [130]. Ces dernières sont des outils efficaces dans la prédiction des états stables et instables du système autour d'une trajectoire périodique ou d'un point d'équilibre. Notons tout de même qu'il existe deux types de modèles mathématique permettant la modélisation d'un système chaotique. Nous pouvons être confrontés à des modèles régis par des équations différentielles totales à temps continu ou des modèles d'équations aux différences à temps discret. Dans la suite de ce travail nous allons décrire les différents outils de prédiction du comportement d'un système chaotique et nous intéresser en particulier au cas des signaux EEG dans le but de détecter d'éventuelles crises d'épilepsie.

3.2 La dynamique des systèmes

La dynamique de l'EEG en particulier est la dynamique de l'ensemble produisant le signal capté et affiché à l'écran. Dans le cas général les systèmes naturels sont non-linéaires. La non-linéarité est due au fait que les entrées et sorties ne sont pas proportionnelles. Le cerveau comme les autres systèmes naturels est régi par la non-linéarité et s'avère être un des systèmes les plus complexes de la nature.

La dynamique d'un système peut être écrite par les équations aux différences en temps discret:

$$X_{n+1} = f(X_n) \quad (3.1)$$

Où n représente le nombre d'échantillons et $X(t)$ le vecteur d'état incorporant m variables d'état, ou encore par un système d'équation différentiel du premier ordre à n variables d'état décrit par la relation:

$$\frac{dX(t)}{dt} = F(X(t)) \quad (3.2)$$

3.3 Méthode de l'espace de phase

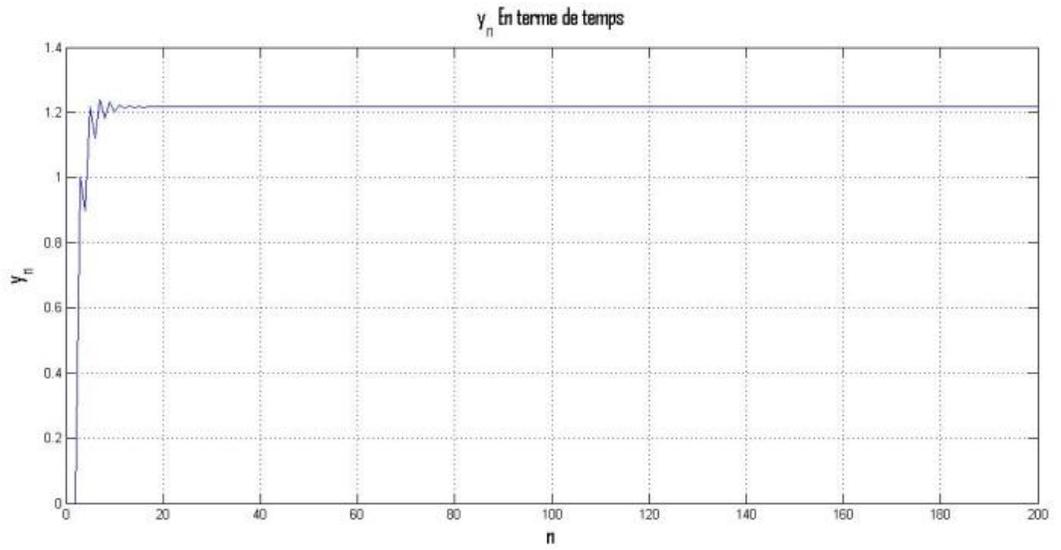
La dynamique d'un système non-linéaire peut être mise en évidence en étudiant le comportement des sorties (composantes du vecteur d'état) de ce dernier dans l'espace de phase. Concernant les systèmes à temps discret, l'illustration se base sur l'analyse du système ci-dessous représentant le système d'Henon.

Le système d'Henon est décrit par l'équation aux différences suivante:

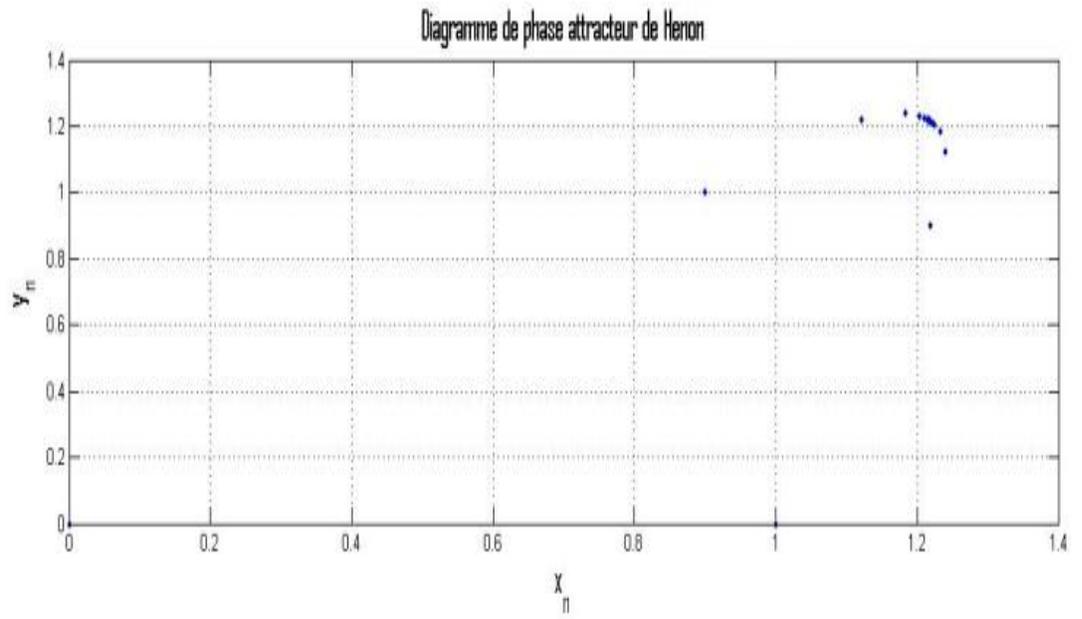
$$\begin{cases} x_{n+1} = 1 - ax_n^2 + by_n \\ y_{n+1} = x_n \end{cases} \quad (3.3)$$

Après résolution de cette équation numérique en fixant les paramètres de l'équation aux différences comme suit: $b=0.3$ et a étant le paramètre de contrôle, les différentes formes d'ondes suivantes sont obtenues à la figure 3-1.

La figure (3-1-b) illustre l'évolution de $Y_n = f(X_n)$. Elle montre clairement que le diamètre de l'attracteur d'Henon, qui correspond à un système dynamique à temps discret, est situé aux alentours de la valeur de 1.2. La figure (3-1-a) montre que la valeur de $Y_n = f(n)$ augmente exponentiellement jusqu'à atteindre 1.2 où elle subit des rebondissements avant d'atteindre la stabilité. Ces rebondissements illustrent un contenu fréquentiel riche en harmoniques. Les représentations dans l'espace de phase et du temps reflètent deux zones de comportement de cet attracteur mises en évidence à la figure 3-2.

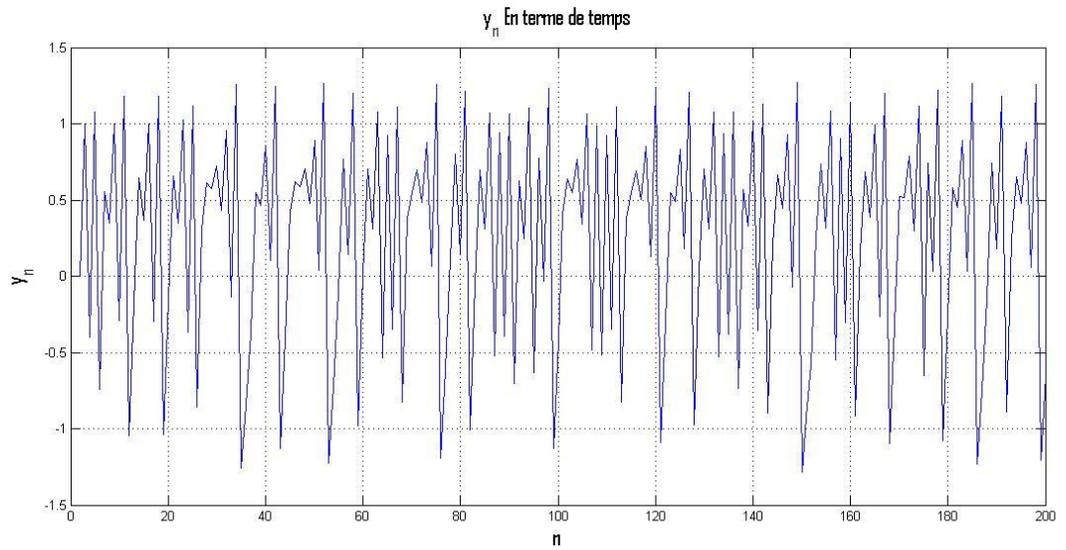


(a)

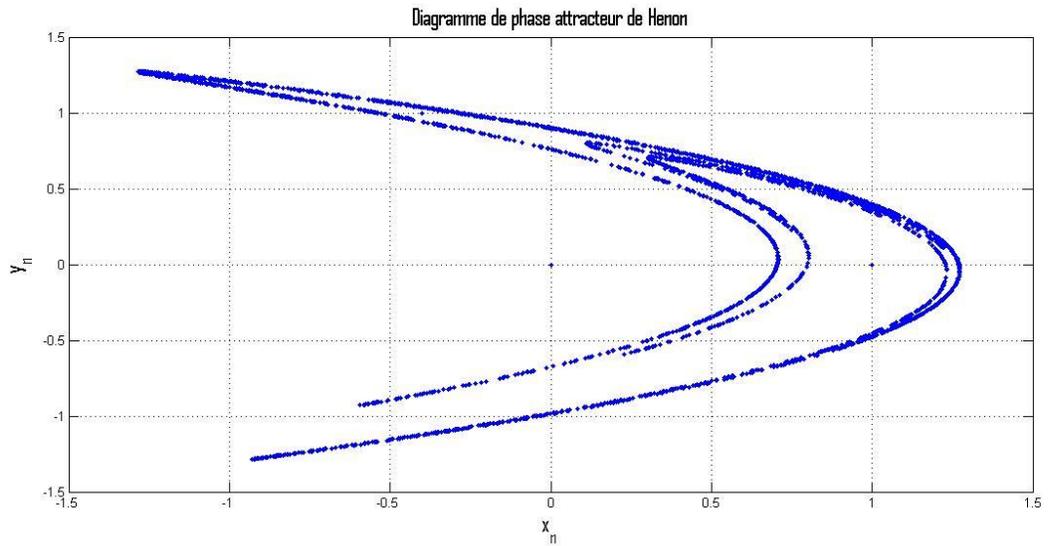


(b)

Figure 3-1: Stabilité du modèle d'Henon autour d'un modèle d'équilibre trivial



(a)

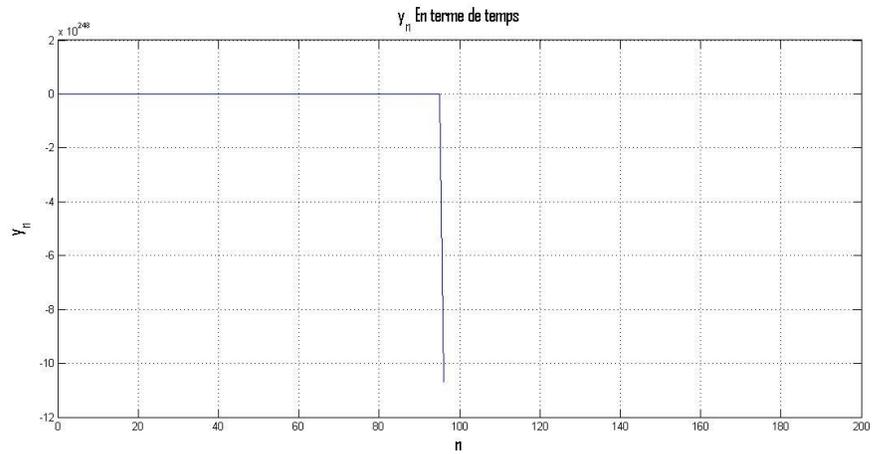


(b)

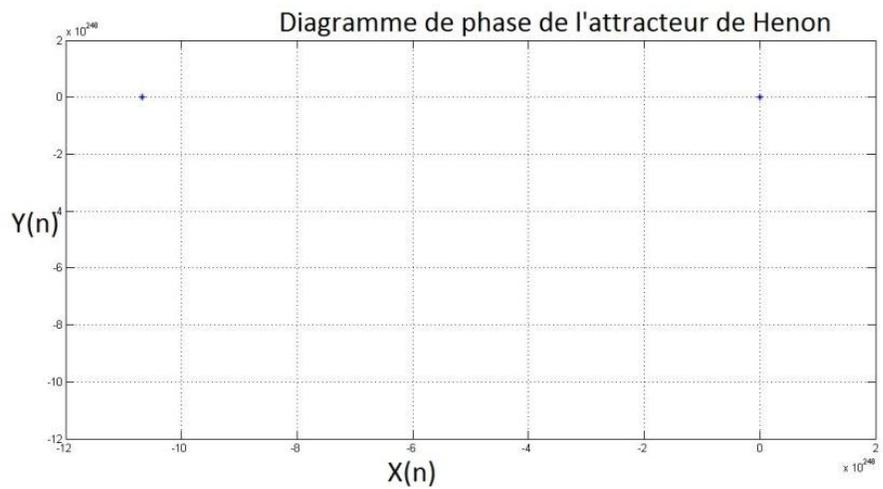
Figure 3-2: Comportement chaotique du modèle d'Henon: $a=1.4$; $b=0.3$.

Une première zone est notée dans laquelle le système est stable autour d'une position d'équilibre. Dans la deuxième zone, il est à noter qu'avec l'augmentation du paramètre de contrôle, le système bifurque de l'état de stabilité autour du point d'équilibre vers un état

d'oscillation multi-périodique. La valeur $a=1.4$ correspond à un état de fonctionnement chaotique. Quand le paramètre de contrôle atteint cette valeur, le système passe de comportement chaotique à la phase de stabilité autour d'un point de valeur numérique très élevée avec un ordre de grandeur de 10^{248} (figure 3-3)



(a)



(b)

Figure 3-3: Stabilité du modèle d'Henon autour d'un point d'équilibre trivial: $a=1.43$; $b=0.3$.

Dans le cas de figure où le système soumis à l'étude est un système à temps continu, la dynamique de ce dernier peut être décrite par l'utilisation de l'algorithme de Runge-Kutta d'ordre 4. Cet algorithme est adapté à la résolution des systèmes d'équations différentielles couplées dans le but de mettre en évidence les différents changements d'états du modèle dynamique qu'elles décrivent. A titre d'illustration, dans ce cas de figure, l'oscillateur de Chua défini par le modèle d'état ci-dessous est pris comme référence:

$$\begin{cases} \dot{x} = \alpha(y - x - g(x)) \\ \dot{y} = x - y + z \\ \dot{z} = -\beta y \end{cases} \quad (3.4)$$

où

$$g(x) = m_1 x + \left(\frac{m_0 - m_1}{2} \right) (|x + 1| - |x - 1|) \quad (3.5)$$

représente le paramètre de non-linéarité de Chua. La dynamique du système est étudiée pour les valeurs suivantes des paramètres: $\beta = 14.87$, $m_0 = -1.27$, $m_1 = -0.68$ et α est le paramètre de contrôle. À l'aide d'un diagramme de bifurcation, il est possible de prédire tous les états oscillatoires reproduits par un tel système. Sur la figure 3-4, la stabilité autour du point d'équilibre ainsi que les différentes bifurcations et séquences d'oscillations conduisant à un comportement chaotique sont bien indiquées.

Sur cette figure, la dynamique du système évolue de la manière suivante: Entre 6 et 6.485, toutes les trajectoires se stabilisent autour du point d'équilibre. Dans l'intervalle 6.485, 6.75 le système se met à osciller autour d'une orbite de période 1. De 6.75 à 7.75, un doublement de période est observé. Puis à 7.89 le système passe d'une période 4 à une période 8 engendrant un comportement d'oscillation avec une infinité de composantes fréquentielles pour $\alpha = 7.94$. Afin de spéculer sur une éventuelle apparition du phénomène chaotique, il est recommandé de procéder à une analyse basée sur la méthode de Lyapunov. Cette méthode s'avère l'une des plus efficaces dans l'analyse du comportement des systèmes dynamiques non linéaires.

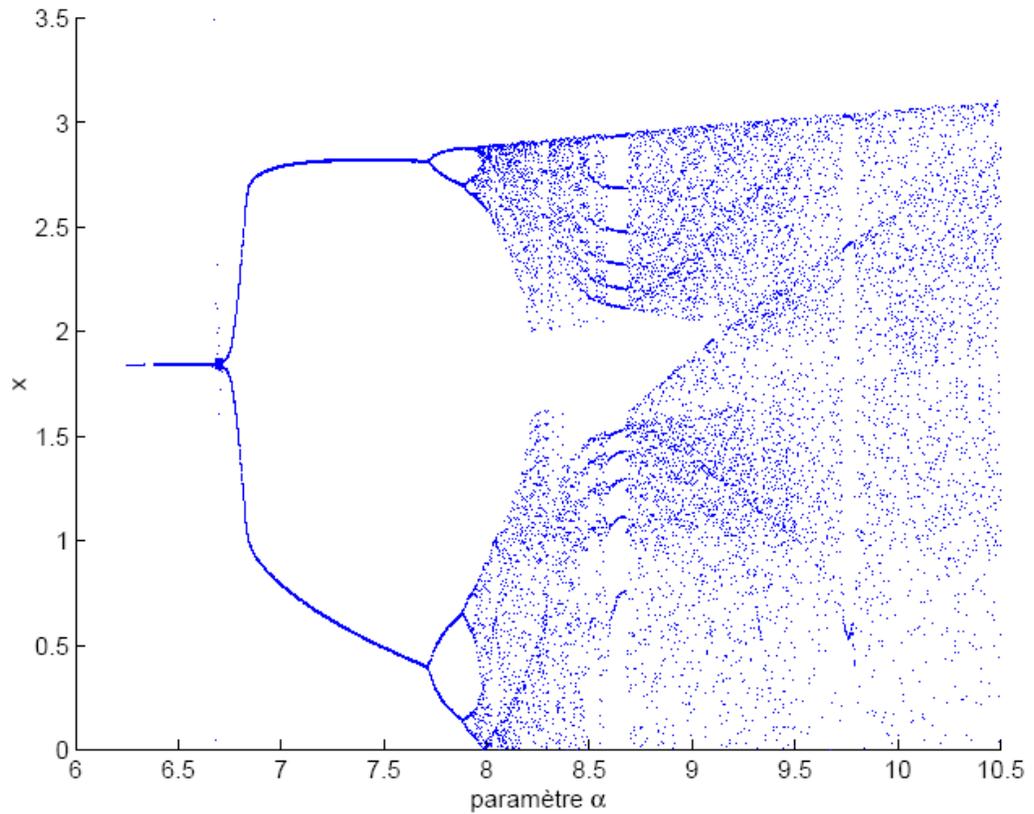
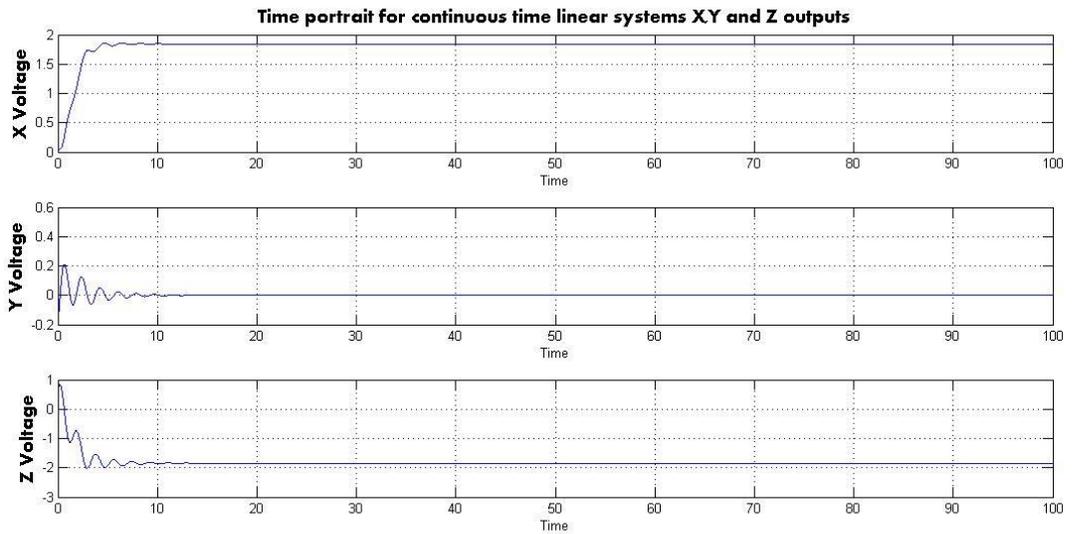


Figure 3-4: Diagramme de bifurcation du système de Chua.

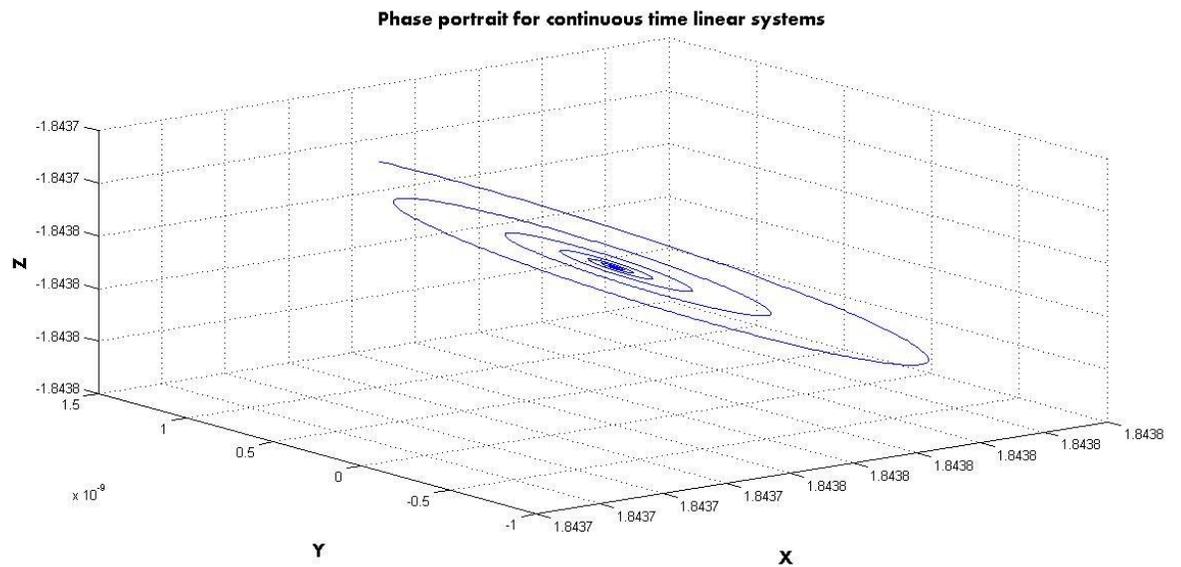
Sur la figure 3-4, afin d'étudier l'influence du facteur de contrôle α sur le comportement du système, nous avons choisis 3 valeurs qui sont successivement :

- avant la bifurcation : $\alpha = 3$
- au milieu de la bifurcation : $\alpha = 7.65$
- après $\alpha = 7.85$

Les figures suivantes (3-5 à 3-7) montrent les diagrammes de temps et de phase associés à chaque valeur de α .



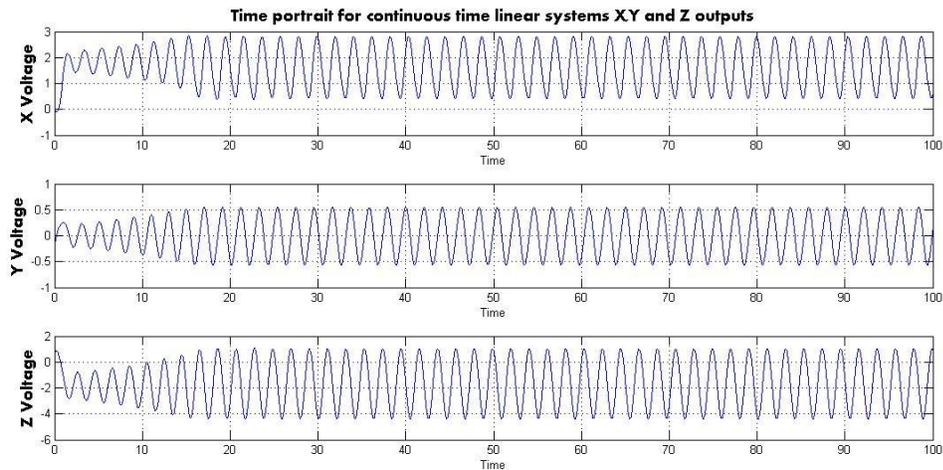
(a)



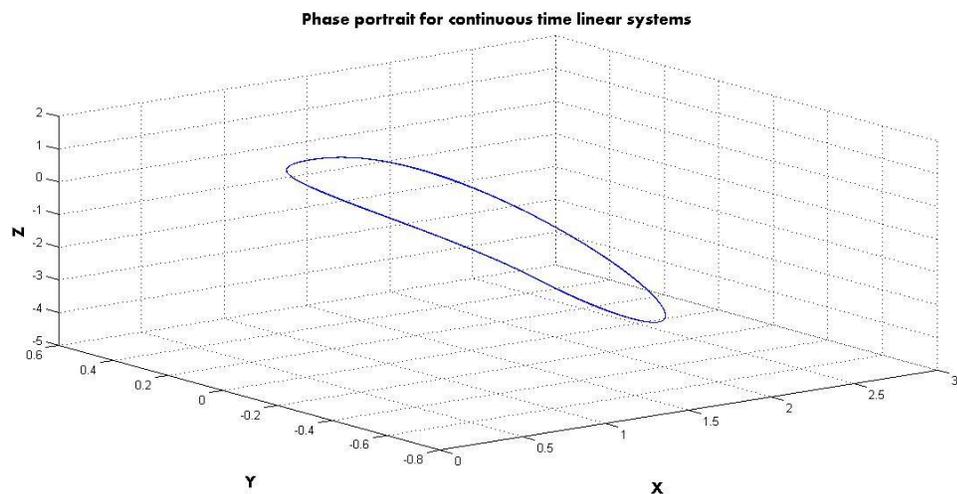
(b)

Figure 3-5: portraits de temps (a) et de phase (b) pour la valeur de $\alpha = 3$

La valeur de $\alpha = 3$ illustrée sur la figure 3-5 représente un cas de convergence de signaux avec composantes fréquentielles infinies présentes simultanément sur les 3 signaux d'entrée. Le portrait des phases montre que l'attracteur converge vers un cycle limite (point d'équilibre stable). Le portrait temporel illustre les composantes continues des 3 signaux tout en montrant les perturbations qui les affectent à ce moment.



(a)



(b)

Figure 3-6: portraits de temps (a) et de phase (b) pour la valeur de $\alpha = 7.65$

La valeur de $\alpha = 7.65$ illustrée sur la figure 3-6 représente un cas où une seule composante fréquentielle est notée. Le digramme temporel montre que les 3 signaux quittent leur valeurs initiales pour se stabiliser aux alentours du temps = 20 (s) sans présenter de dédoublement de fréquences.

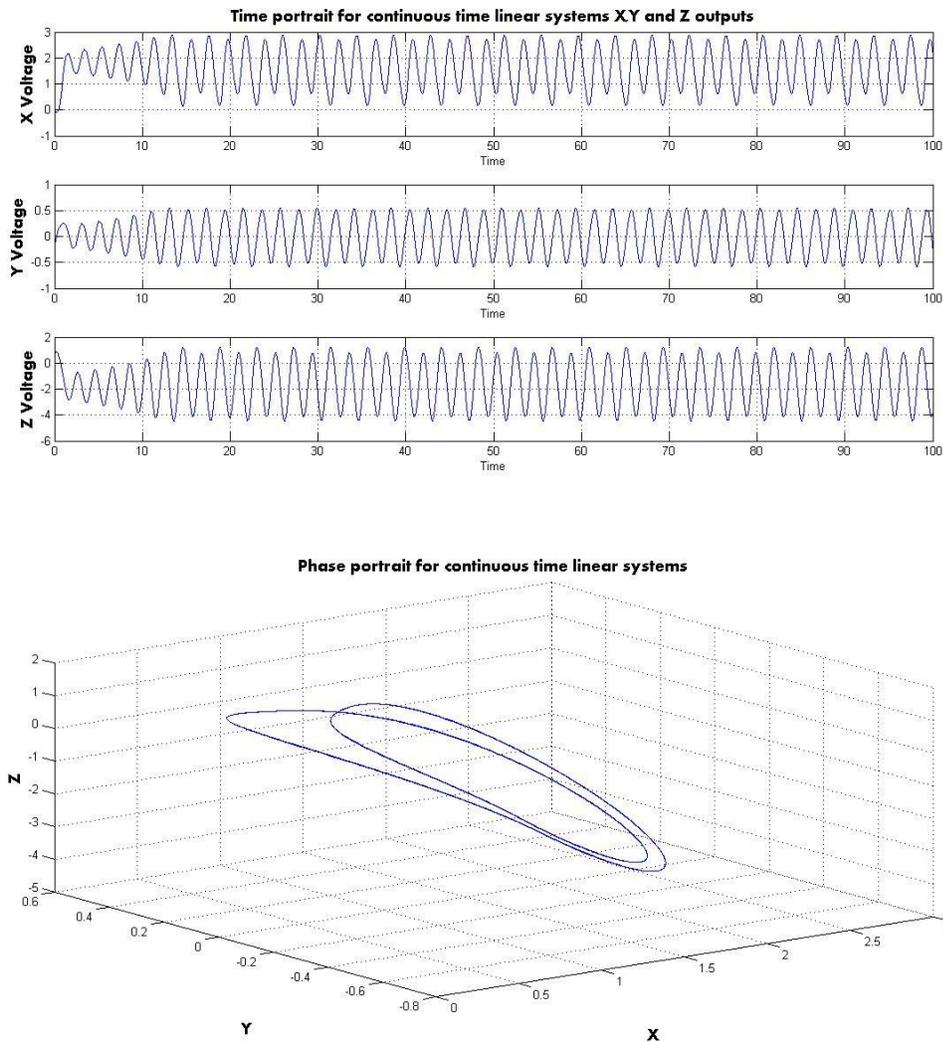


Figure 3-7: portraits de temps (a) et de phase (b) pour la valeur de $\alpha = 7.855$

Dans ce dernier cas où $\alpha = 7.855$ (figure 3-7), les portraits de temps et de phase illustrent un dédoublement de période (route vers le chaos) pour les 3 signaux d'entrée.

Dans les 3 cas précédents, les portraits de phases illustrent la projection de l'attracteur sur 3 dimensions. Elles sont donc les représentations des équations:

$$\dot{x} = f(x) \quad (3.6)$$

La figure 3-8 illustre un système chaotique avec 3 entrées. L'attracteur comprend une infinité de composantes fréquentielles. Il est à noter que la fenêtre temporelle contient un signal totalement apériodique.

La représentation dans l'espace des phases, en forme de Lissajous, rappelle un oscillateur de Van der Pol (sous forme d'entonnoir).

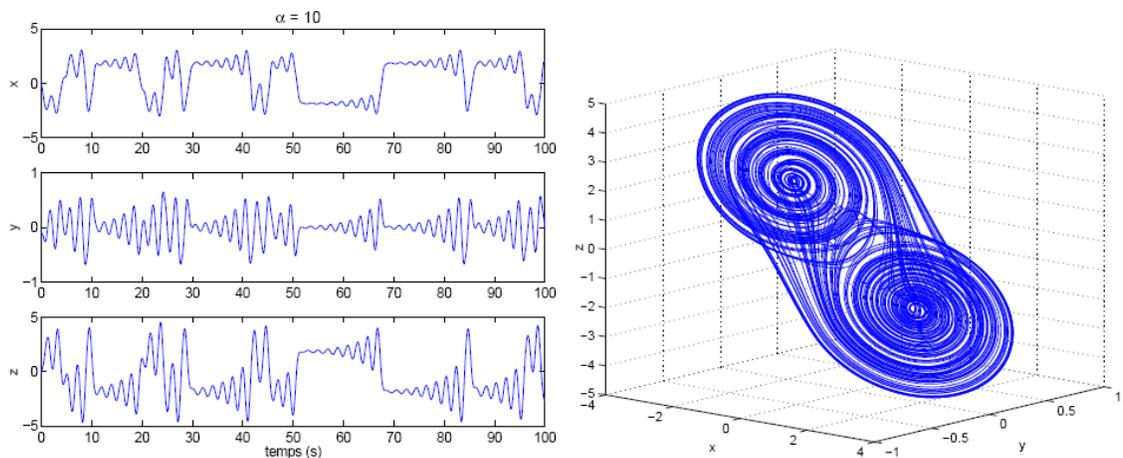


Figure 3-8: diagramme de phases associé au domaine temporel représentant les variables d'état d'un comportement chaotique.

3.4 La méthode de Lyapunov dans la prédiction du comportement chaotique

L'utilisation de l'exposant de Lyapunov constitue un outil très puissant pour détecter et caractériser les systèmes dynamiques (qu'ils soient chaotiques ou réguliers) [131]. Dans la littérature, cette mesure est effectivement utilisée d'une manière intensive pour déterminer les comportements des systèmes oscillatoires pouvant être décrits à travers des équations

différentielles non-linéaires. L'exposant de Lyapunov est utilisé dans l'analyse profonde des états stationnaires pour diverses trajectoires d'ondes.

L'exposant de Lyapunov λ d'un signal est utilisé pour obtenir une mesure de la dépendance très sensible aux conditions initiales, ce qui est le propre de tous les systèmes chaotiques. Considérons la fonction suivante:

$$X_{n+1} = f(X_n) \quad (3.7)$$

Avec X_0 et Y_0 les deux points initiaux dans l'espace des phases et considérons n de sorte que:

$$X_n = f^n(X_0) \text{ et } Y_n = f^n(Y_0) \quad (3.8)$$

Dans un système dynamique, la sensibilité aux conditions initiales peut être exprimée comme une distance séparant deux trajectoires et qui augmente exponentiellement dans le temps jusqu'à égaliser le diamètre de l'attracteur. Dans ce cas, les ondes obtenues, appelées attracteur externe, sont loin d'avoir une surface lisse et ressemblent plutôt à des Fractals illustrant les perturbations externes. En conséquence, supposons que pour un n assez grand, l'approximation de la séparation des deux points sera:

$$|X_n - Y_n| = |X_0 - Y_0|e^{\lambda n} \quad (3.9)$$

Si ($n \rightarrow \infty$) alors λ sera déterminé par:

$$\lambda = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \ln \left| \frac{X_n - Y_n}{X_0 - Y_0} \right| \quad (3.10)$$

Sachant que n ne peut pas tendre indéfiniment vers l'infini, λ pourra s'écrire:

$$\lambda = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \ln \left| \frac{df^n(X_n)}{dX_0} \right| \quad (3.11)$$

En supposant que: $f(X_0) = X_1$, $f(X_1) = X_2$ et que $f^2(X_0) = X_2$, nous avons

$$\frac{df^2(X_0)}{dX_0} = \frac{df(X_1)}{dX_1} \frac{dX_1}{dX_0} = \frac{df(X_1)}{dX_1} \frac{df(X_0)}{dX_0} \quad (3.12)$$

La généralisation de (3.12) donne :

$$\frac{df^n(X_0)}{dX_0} = \prod_{k=0}^{n-1} \frac{df(X_k)}{dX_k} \quad (3.13)$$

Et finalement, l'exposant de Lyapunov λ devient:

$$\lambda = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{k=0}^{n-1} \ln \left| \frac{df(X_k)}{dX_k} \right| \quad (3.14)$$

Pour les cas périodiques, le point de départ X_0 n'a pas beaucoup d'importance tandis que pour les cas chaotiques c'est tout à fait le contraire.

L'estimation du plus grand exposant de Lyapunov de $\mathbf{x}_a(t)$, i.e. taux de croissance exponentielle d'une perturbation au sein $\mathbf{x}_a(t)$ est donné par:

$$STL(x_a) = \frac{1}{N\Delta t} \sum_{t=1}^N \log_2 \left| \frac{\delta x_a(t + \Delta t)}{\delta x_a(t)} \right| \quad (3.15)$$

La mesure de convergence du comportement chaotique de deux canaux EEG x_a et x_b est donnée par:

$$DSTL_{a,b} = |STL(x_a) - STL(x_b)| \quad (3.16)$$

À ce niveau, le chaos peut être décrit comme une évolution temporelle avec des dépendances sensibles aux conditions initiales qui sont difficiles à prédire et qui sont formées par une infinité de composantes fréquentielles.

Le tableau 3-1 explique les significations de différentes valeurs de l'exposant de Lyapunov:

Tableau 3-1: signification des valeurs de λ_{max}

Types de dynamiques	Valeur de λ_{max}
Point stable	$\lambda < 0$
Cycle stable limite	$\lambda = 0$
Chaos	$0 < \lambda < \infty$
Bruit	$\lambda = \infty$

Dans cette thèse, la contribution non-linéaire consistait à mesurer l'exposant de Lyapunov λ ainsi que sa dérivée sur des fenêtres de temps glissantes pour les hautes fréquences. Les expériences faites établissaient des seuils autant pour λ que pour sa dérivée pour chaque patient. Ces valeurs contribueront à la détermination de la signature de la crise épileptique du patient.

3.5 Équation différentielle de Duffing

L'oscillateur de Duffing constitue un moyen efficace d'étudier le comportement d'un signal non-linéaire. La représentation graphique reflète le rapport signal à bruit (*Signal to Noise Ratio: SNR*), le contenu spectral du signal ainsi que les amplitudes des différentes composantes fréquentielles. La forme la plus générale de l'équation de Duffing est

$$\ddot{x} + \delta\dot{x} + (\beta x^3 + \omega_0^2 x) = \gamma \cos(\omega t + \varphi) \quad (3.17)$$

Dépendamment des paramètres choisis, l'équation peut prendre diverses formes. Par exemple, si le système est forcé et pas amorti, $\delta = \gamma = 0$. En adoptant des valeurs positives, l'équation devient [132]:

$$\ddot{x} + \omega_0^2 x + \beta x^3 = 0 \quad (3.18)$$

Cette expression exprime un comportement chaotique. Les valeurs où $\beta < 0$ représentent un amortissement du système les courbes de portrait de phase deviennent alors fermées, d'où la forme caractéristique du Lissajous de l'oscillateur de Duffing (figure 3-9).

Si par contre, $\beta = 1$, $\omega_0 = 1$, est que $\varphi = 0$, et en utilisant le signe négatif, l'équation devient:

$$\ddot{x} + \delta\dot{x} + (x^3 - x) = \gamma \cos(\omega t) \quad (3.19)$$

Ceci peut être écrit comme simple équation différentielle de premier ordre où l'équation du cas général est:

$$\dot{x} = y \cos(\omega t) \quad (3.20)$$

et

$$\dot{y} = x - x^3 - \delta y + \gamma \cos(\omega t) \quad (3.21)$$

Le cas le moins général est lorsque le système n'est pas forcé, ce qui se réduit à:

$$\dot{x} = y \quad (3.22)$$

et

$$\dot{y} = x - x^3 - \delta y \quad (3.23)$$

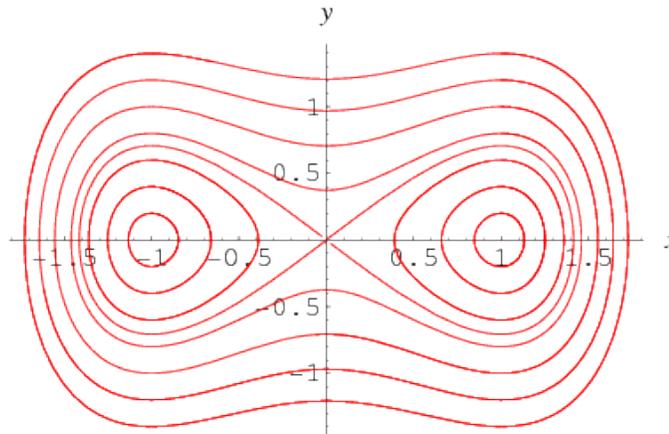


Figure 3-9: Oscillateur de Duffing

Supposons $x = 0, \pm 1$. Les points fixes seront alors $(-1,0)$, $(0,0)$ et $(1,0)$. L'analyse de stabilité des points fixes peut s'effectuer en linéarisant les équations. La différentiation donne:

$$\ddot{x} = \dot{y} = x - x^3 - \delta y \quad (3.24)$$

et

$$\ddot{y} = (1 - 3x^2)\dot{x} - \delta y \quad (3.25)$$

Ce système à 2 équations peut être également écrit sous forme matricielle:

$$\begin{bmatrix} \ddot{x} \\ \ddot{y} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 - 3x^2 & -\delta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{bmatrix} \quad (3.26)$$

En examinant le point (0,0):

$$\begin{bmatrix} 0 - \lambda & 1 \\ 1 & -\delta - \lambda \end{bmatrix} = \lambda(\lambda + \delta) - 1 = \lambda^2 + \lambda\delta - 1 = 0 \quad (3.27)$$

$$\lambda_{\pm}^{(0,0)} = \frac{1}{2}(-\delta \pm \sqrt{\delta^2 + 4}) \quad (3.28)$$

mais $\delta^2 \geq 0$,

donc $\lambda_{\pm}^{(0,0)}$ est réel. Puisque

$$\sqrt{\delta^2 + 4} > |\delta| \quad (3.29)$$

il y aura toujours une racine positive, donc ce point fixe est instable. Maintenant, en considérant $(\pm 1, 0)$, l'équation caractéristique devient:

$$\begin{bmatrix} 0 - \lambda & 1 \\ 2 & -\delta - \lambda \end{bmatrix} = \lambda(\lambda + \delta) + 2 = \lambda^2 + \lambda\delta + 2 = 0 \quad (3.30)$$

Qui a comme racines:

$$\lambda_{\pm}^{(1,0)} = \frac{1}{2}(-\delta \pm \sqrt{\delta^2 - 8}) \quad (3.31)$$

$$\text{Pour } \delta > 0, \operatorname{Re} \left[\lambda_{\pm}^{(1,0)} \right] < 0 \quad (3.32)$$

de sorte que le point devient asymptotiquement stable.

Si

$$\delta = 0, \lambda_{\pm}^{(1,0)} = \pm i\sqrt{2} \quad (3.33)$$

alors le point devient linéairement stable. Toutefois, si $\delta \in (-2\sqrt{2}, 0)$, le radical donne une partie imaginaire et une partie réelle positive, donc ce point est instable. Si

$$\delta = -2\sqrt{2}, \lambda_{\pm}^{(1,0)} = \sqrt{2} \quad (3.34)$$

qui a une racine réelle positive, donc le point est également instable. Si

$$\delta < -2\sqrt{2}, \text{ alors } |\delta| < \sqrt{\delta^2 - 8} \quad (3.35)$$

les 2 racines sont positives et le point est instable.

Le cas spécial où $\delta = 0$ (sans enforcement) est intéressant,

$$\dot{x} = y \text{ et } \dot{y} = x - x^3 \quad (3.36)$$

Ce qui donne finalement:

$$\ddot{x} = \dot{y} = x - x^3 \quad (3.37)$$

Multipliant les deux cotés par \dot{x} donne:

$$\ddot{x}\dot{x} - \dot{x}x + \dot{x}x^3 = 0 \quad (3.38)$$

Qui pourrait s'écrire également:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} \dot{x}^2 - \frac{1}{2} x^2 + \frac{1}{4} x^4 \right) = 0 \quad (3.39)$$

Donc nous avons une invariance du h ,

$$h \equiv \frac{1}{2} \dot{x}^2 - \frac{1}{2} x^2 + \frac{1}{4} x^4 \quad (3.40)$$

La résolution de \dot{x}^2 donne

$$\dot{x}^2 = \left(\frac{dx}{dt} \right)^2 = 2h + x^2 - \frac{1}{2} x^4 \quad (3.41)$$

d'où

$$\frac{dx}{dt} = \sqrt{2h + x^2 - \frac{1}{2} x^4} \quad (3.42)$$

et

$$t = \int dt = \int \frac{dx}{\sqrt{2h + x^2 - \frac{1}{2} x^4}} \quad (3.43)$$

Noter que l'invariance du mouvement h satisfait:

$$\dot{x} = \frac{\partial h}{\partial \dot{x}} = \frac{\partial h}{\partial y} \quad (3.44)$$

et

$$\frac{\partial h}{\partial x} = -x + x^3 = -y \quad (3.45)$$

Donc les équations de l'oscillateur de Duffing sont données par le système de Hamiltonian:

$$\dot{x} = \frac{\partial h}{\partial y} \text{ et } \dot{y} = -\frac{\partial h}{\partial x} \quad (3.46)$$

Chapitre 4: **Technique d'anticipation avec 6 électrodes**

Ce chapitre décrit l'expérimentation faite sur des patients en provenance de la base de données de Freiburg. Les approches mathématiques et logicielles sont décrites au fur et à mesure de la progression de l'expérimentation.

4.1 Description de la base de données

Ce travail utilise la base de données EEG de l'hôpital de Freiburg de 2012 [11] qui contient les données critiques et inter-critiques de 21 patients de différents âges et sexes. Chaque patient présente entre 3 à 5 crises épileptiques dont chacune est entourée d'au moins 50 minutes autant en phase précritique que postcritique. Chaque patient a aussi au moins 24 heures de signaux EEG en phase normale où aucune crise clinique n'est signalée. Les signaux EEG étant récoltés par 6 électrodes placées dans divers endroits. Certains patients avaient les électrodes concentrées dans le même hémisphère alors que d'autres avaient des électrodes distinctes dans les 2 hémisphères en même temps. Trois électrodes sont placées dans la zone focale et les autres dans la zone extra-focale. Les signaux EEG sont échantillonnés à une fréquence de 256 Hz ce qui donne une assez bonne résolution pour les basses fréquences mais empêche les résultats expérimentaux d'avoir des fréquences Gamma supérieures à 128 Hz en raison de la fréquence de Nyquist.

Dans la base de données courante, les patients présentent des épilepsies aux origines très diverses de même que les crises rencontrées sont soit locales ou généralisées. Les lobes affectés varient entre les temporaux, frontaux et occipaux. Les électrodes aussi sont de divers types: grilles, bandes ou électrodes de profondeur. Toute cette diversité fait que cette base de données soit parmi les plus riches et les plus variées qui existent actuellement.

Pour chaque patient, l'ensemble de valeurs numériques des variables d'états est d'abord validé sur les crises mentionnées par le neurologue. Il est ensuite testé sur les 24 heures de signaux EEG inter-critiques. Toute alerte survenant en phase inter-critique est considérée comme étant fausse et nous oblige à re-calibrer les valeurs numériques des variables de nouveau. Cette technique n'est pas tout à fait exacte sachant que certaines crises sont électriques

et pas nécessairement cliniques. Elle demeure toutefois le seul moyen, à l'heure actuelle, de valider les résultats de cette étude.

La base de données est présentée dans le tableau suivant:

Tableau 4-1: Base de données de l'hôpital de Freiburg

Patient	Sex	Age	Seizure type	H/NC	Origin	Electrodes	seizures analyzed	Interictal duration
1	f	15	SP,CP	NC	Frontal	g,s	4	24 h
2	m	38	SP,CP,GTC	H	Temporal	d	3	24 h
3	m	14	SP,CP	NC	Frontal	g,s	5	24 h
4	f	26	SP,CP,GTC	H	Temporal	d,g,s	5	24 h
5	f	16	SP,CP,GTC	NC	Frontal	g,s	5	24 h
6	f	31	CP,GTC	H	Temporo/Occipital	d,g,s	3	24 h
7	f	42	SP,CP,GTC	H	Temporal	d	3	25 h
8	f	32	SP,CP	NC	Frontal	g,s	2	24 h
9	m	44	CP,GTC	NC	Temporo/Occipital	g,s	5	24 h
10	m	47	SP,CP,GTC	H	Temporal	d	5	24 h
11	f	10	SP,CP,GTC	NC	Parietal	g,s	4	24 h
12	f	42	SP,CP,GTC	H	Temporal	d,g,s	4	25 h
13	f	22	SP,CP,GTC	H	Temporo/Occipital	d,s	2	24 h
14	f	41	CP,GTC	H, NC	Fronto/Temporal	d,s	4	24 h
15	m	31	SP,CP,GTC	H, NC	Temporal	d,s	4	24 h
16	f	50	SP,CP,GTC	H	Temporal	d,s	5	24 h
17	m	28	SP,CP,GTC	NC	Temporal	s	5	24 h
18	f	25	SP, CP	NC	Frontal	s	5	25 h
19	f	28	SP,CP,GTC	NC	Frontal	s	4	24 h
20	m	33	SP,CP,GTC	NC	Tempo/Parietal	d,g,s	5	26 h
21	m	13	SP,CP	NC	Temporal	g,s	5	24 h

SP = simple partielle, CP = complexe partielle, GTC = généralisée tonique-clonique; d = électrode de profondeur, g = électrodes en grille, s = électrodes en bande, H = origine hippocampale, NC = origine néocorticale.

Les patients considérés sont ceux atteints d'épilepsie temporale d'origine Hippocampale. Ce type d'épilepsie est le plus répandu médicalement et le mieux documenté dans la littérature, ce qui constitue un excellent moyen pour valider les résultats trouvés. Par ailleurs, le début de chaque crise est signalé sur la base de données par un neurologue/épileptologue avec une

précision de 4 msec. Ceci permet à la fois de valider les VP (vrais positifs) trouvés et de déterminer les FP (faux positifs), qui sont parfois inévitables et qui poussent à revoir les paramètres de calcul de l'algorithme d'apprentissage. Notre démarche se base principalement sur une approche hybride entre les techniques linéaires et non-linéaires ainsi qu'à l'exclusion des sous-bandes de fréquences Thêta, Alpha et Beta. L'optimisation des algorithmes d'apprentissage et de prédiction a été faite en vue de faciliter la conception matérielle éventuelle et d'en optimiser la surface, la consommation d'énergie et les performances.

4.2 Implémentation logicielle

La méthodologie de l'anticipation est formée de deux parties principales: le processus d'apprentissage et le processus de l'anticipation. Le processus d'apprentissage doit se faire pour chaque patient et doit tenir comptes des phases inter-critiques et précritiques pour extraire la signature spécifique à la crise.

4.2.1 Processus d'apprentissage

Notre technique suppose que les crises épileptiques aient un caractère unique pour chaque patient. Les travaux montrent que chaque patient a une signature spécifique contenant un certain nombre de caractéristiques (*features*) qui se répète à chaque crise. En conséquence, notre tâche à ce stade consiste à extraire la signature de la crise du patient et à « l'apprendre » au logiciel d'anticipation. Ce dernier exécute alors les 4 tâches suivantes:

1. Il établit un seuil de tension Delta autant dans la phase précritique que dans le cas inter-critique et essaie de déterminer un niveau qui sépare les deux.
2. Il calcule alors le niveau d'inter-corrélation le plus élevé entre les différentes électrodes.
3. Il détermine les électrodes (nœuds) présentant une inter-corrélation et détermine les liens entre elles. Ce graphe est orienté et pondéré. Le poids de chaque lien est formé par le retard entre les signaux des deux électrodes correspondantes. Ce concept est élaboré en détails dans la section 4.5.
4. Le logiciel calcule le niveau d'entropie dans les fréquences Gamma au sein du graphe préalablement établi et détermine les valeurs instantanées de l'exposant de Lyapunov

ainsi que leurs dérivées. Toutes ces données sont enregistrées dans le logiciel comme marqueurs de la signature de la crise (figure 4-1).

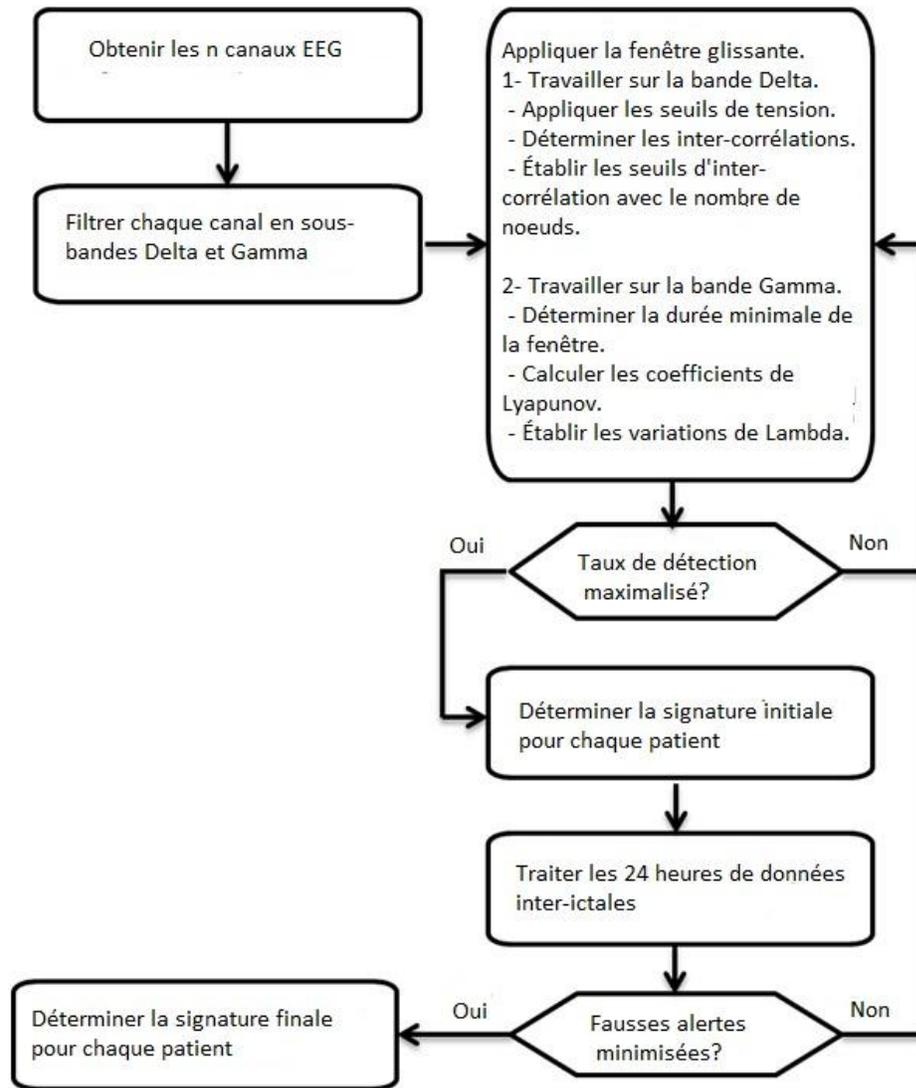


Figure 4-1: Algorithme d'apprentissage de crises.

4.2.2 Processus d'anticipation

Les signaux EEG sont filtrés et continuellement comparés à la signature. Chaque concordance qui apparait au niveau d'une bande de fréquences donne naissance à un drapeau. Notre algorithme a été conçu de sorte que l'apparition simultanée de 2 drapeaux constituera un

avertissement d'une crise probable (code jaune). L'apparition de 3 drapeaux constituera une alerte formelle d'une crise qui approche (code rouge) (figure 4-2).

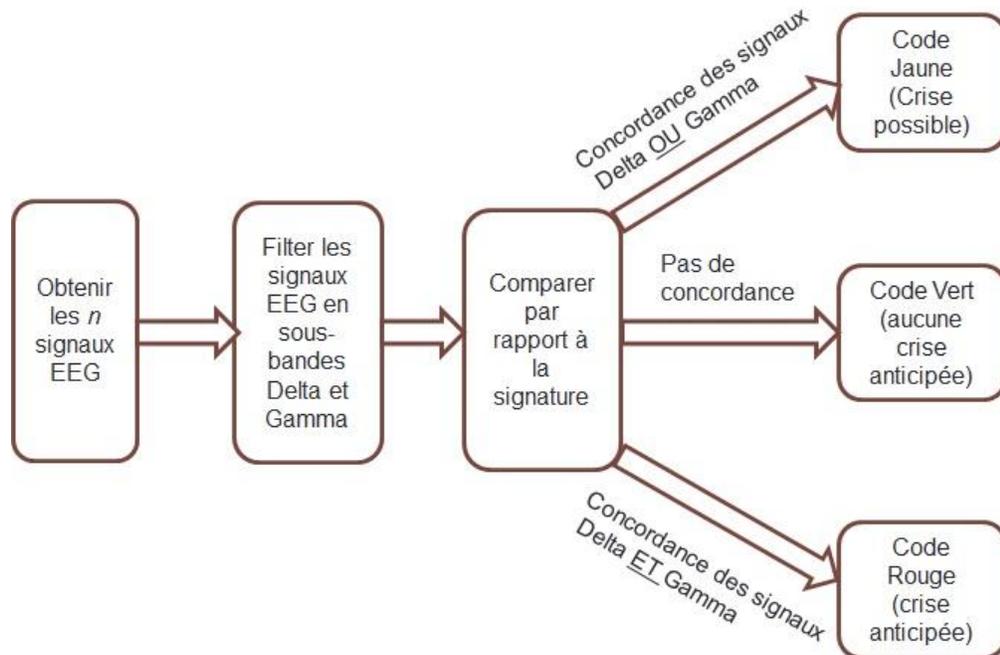


Figure 4-2: Algorithme d'anticipation

4.2.3 Mesure des performances

Quatre paramètres différents sont adoptés par les algorithmes visant à détecter des événements particuliers:

- le vrai positif (VP) est la prédiction d'un événement considéré comme étant à détecter,
- le faux positif (FP) est la prédiction d'un événement considéré comme n'étant pas à détecter,
- le faux négatif (FN) est la non-prédiction d'un événement considéré comme étant à détecter,
- le vrai négatif (VN) est la non-prédiction d'un événement considéré comme n'étant pas à détecter.

Par ailleurs, deux mesures sont généralement calculées afin d'évaluer la méthodologie mise au point: la sensibilité et la spécificité.

1. La sensibilité (Se) est calculée comme étant le rapport entre les VP 's et l'ensemble des crises analysées. Elle illustre la capacité de l'algorithme à détecter des crises. La sensibilité peut être calculée par crise ou par trame analysée. Dans la suite, elle sera considérée comme calculée par crise.

$$Se = \frac{VP}{VP+FN} \quad (4.1)$$

2. La spécificité (Sp) d'un algorithme de prédiction/anticipation est généralement définie par le rapport entre le nombre de VN 's et la somme des VN 's et FP 's. Elle renseigne sur la capacité de l'algorithme à ne pas détecter des événements qui ne sont pas des crises d'épilepsie.

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP} \quad (4.2)$$

Pour rester toujours dans le contexte de la prédiction/anticipation de crises épileptiques, la spécificité est remplacée par une meilleure mesure qui consiste à déterminer le taux de fausses alarmes par intervalle de temps donné FPR (*False Positive Rate*) qui est exprimé par l'équation (4.3).

$$FPR = \frac{FP}{\#total\ d'heures\ analysées} \quad (4.3)$$

Un algorithme d'anticipation doit aussi ajouter une troisième mesure, soit le délai de prédiction (DP), ou l'écart temporel séparant le moment de la prédiction de la crise versus le moment de son déclenchement électrique (et non pas clinique). Le DP est défini par:

$$DP = t_{crise} - t_{algo} \quad (4.4)$$

où t_{crise} est le moment réel du début électrique de la crise et t_{algo} celui donné par l'algorithme de prédiction. Cette métrique est calculée pour chaque crise et la moyenne de ces valeurs reflète la capacité de l'algorithme à détecter une crise de manière plus ou moins précoce.

4.3 Méthode linéaire adoptée dans cette thèse

Dans cette section, les techniques de traitement de signal utilisées dans l'algorithme d'anticipation proposé sont présentées. La transformée en ondelette n'a pas été retenue en raison de la difficulté de son implémentation matérielle. Le choix s'est porté alors sur le filtrage du signal EEG en ses 5 composantes fréquentielles (voir tableau 2-1) et la détection des pics de hautes amplitudes pour les fréquences Delta en utilisant une fenêtre de Gabor glissante dont la largeur a été déterminée de manière empirique.

4.3.1 Échantillonnage du signal EEG

Les signaux EEG provenant de la base de données a été échantillonné à 256 Hz. Cette section présente un bref aperçu théorique de l'échantillonnage des signaux.

Ayant un signal de fréquence constante F_f et en supposant que chaque période est composée de 256 échantillons, la fréquence d'échantillonnage devient $F_s = 256x F_f$. La fréquence F_f est décrite comme la fréquence fondamentale déterminant la résolution fréquentielle du signal (Figure 4-3).

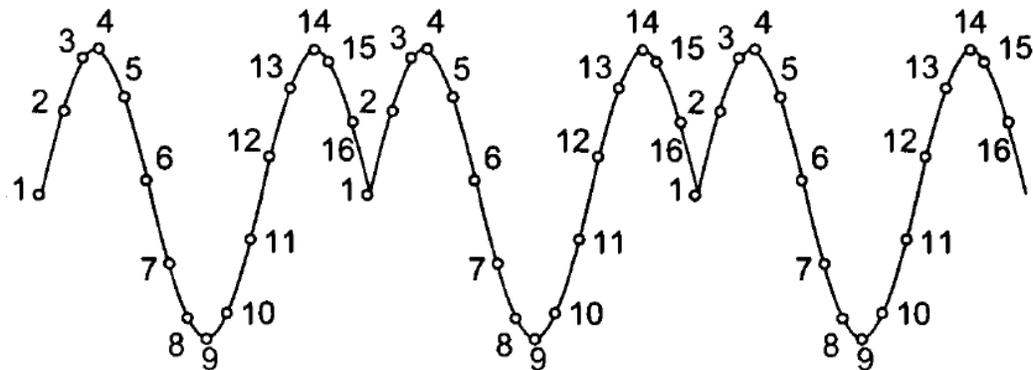


Figure 4-3: Exemple d'un signal échantillonné à 16 fois sa fréquence initiale à titre d'exemple ($F_s=16x F_N$)

La bande de fréquence effective pour les signaux EEG est limitée par la fréquence de Nyquist $F_N = \frac{F_s}{2} = 128 \text{ Hz}$. La résolution diminue proportionnellement avec la fréquence ce qui empêche, malheureusement, d'aller explorer les très hautes fréquences VFO.

4.3.2 Transformées de Fourier

Cette section décrit brièvement deux sortes de transformées de Fourier, à savoir la transformée de Fourier discrète et la transformée de Fourier rapide.

4.3.2.1 Transformée de Fourier discrète

La transformée de Fourier discrète est utile pour représenter un signal apériodique discret. Considérons une séquence arbitraire $y(n)$ d'une durée finie dans un intervalle de temps allant de $n=0$ à $N-1$ et considérons que $y(n)=0$ à l'extérieur de cet intervalle temporel (figure 4-4). A partir de ce signal, il serait possible de construire une séquence périodique $x(n)$ pour laquelle $y(n)$ est une période. Ceci est appelé l'extension périodique de $y(n)$ et qui peut être décrite comme suit:

$$y(n) = \begin{cases} x(n) & \text{pour } n = [0: N - 1] \\ 0 & \text{ailleurs} \end{cases} \quad (4.5)$$

La représentation complexe serait alors:

$$y(n) = \begin{cases} \sum_{k=1}^{N-1} X(k) e^{jk(\frac{2\pi}{N})n} & \text{pour } n = [0: N - 1] \\ 0 & \text{ailleurs} \end{cases} \quad (4.6)$$

Comme la période N doit être la plus grande possible, $y(n) = x(n)$ pour des valeurs de $N \rightarrow \infty$. Cette condition change la constitution de la fonction de fréquences discrètes à une fonction continue de fréquences. Elle devient alors une série de Fourier exprimée comme suit:

$$y(n) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} Y(e^{j\omega}) e^{j\omega n} d\omega \quad (4.7)$$

Où

$$Y(e^{j\omega}) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} y(n) e^{-j\omega n} \quad (4.8)$$

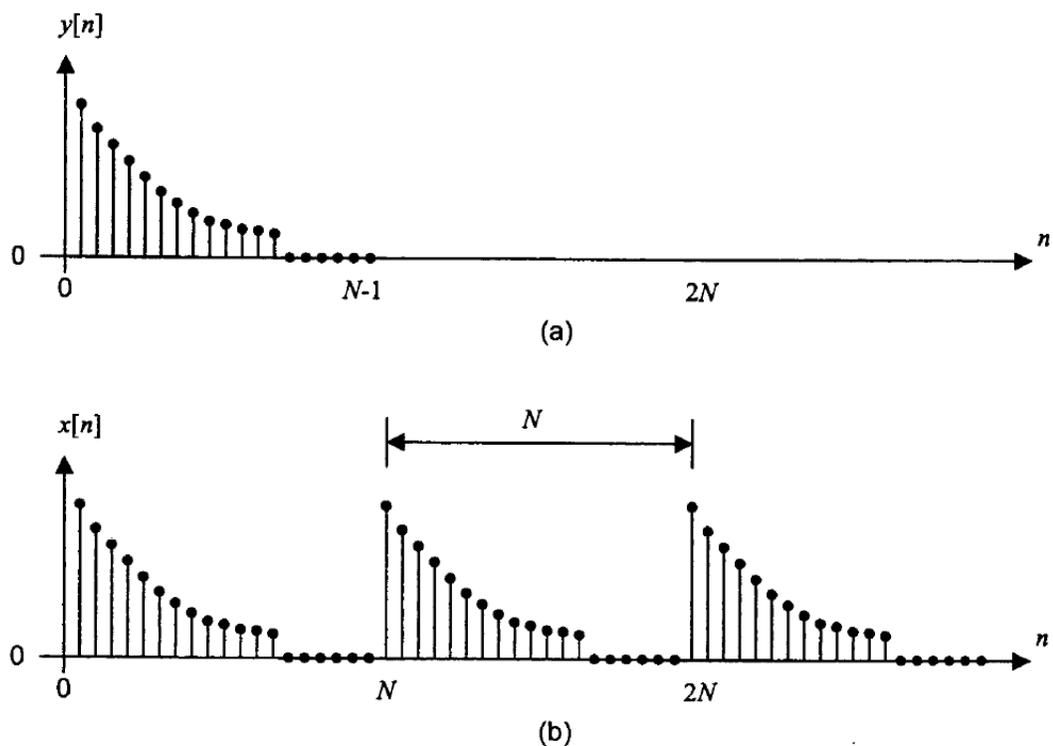


Figure 4-4: Représentation de la FFT (a) durée finie et (b) extension périodique

4.3.2.2 Transformée de Fourier rapide (FFT)

La section précédente a décrit la transformée discrète de Fourier. Celle-ci présente le handicap d'être très coûteuse en opérations mathématiques car elle requiert N^2 ($N-1$) multiplications. Cette contrainte va même à l'encontre de l'objectif de ce travail qui consiste à implémenter matériellement (*Hardware*) un algorithme présentant un minimum de complexité. La FFT présente une alternative car elle consiste à minimiser les opérations mathématiques en créant une certaine redondance. Le nombre d'opérations requis devient alors $N \cdot \log_2(N)$. La FFT d'une fonction est décrite comme suit:

$$Y(k) = \sum_{n=0}^{N-1} y(n)e^{-jk\left(\frac{2\pi}{N}\right)n} \quad (4.9)$$

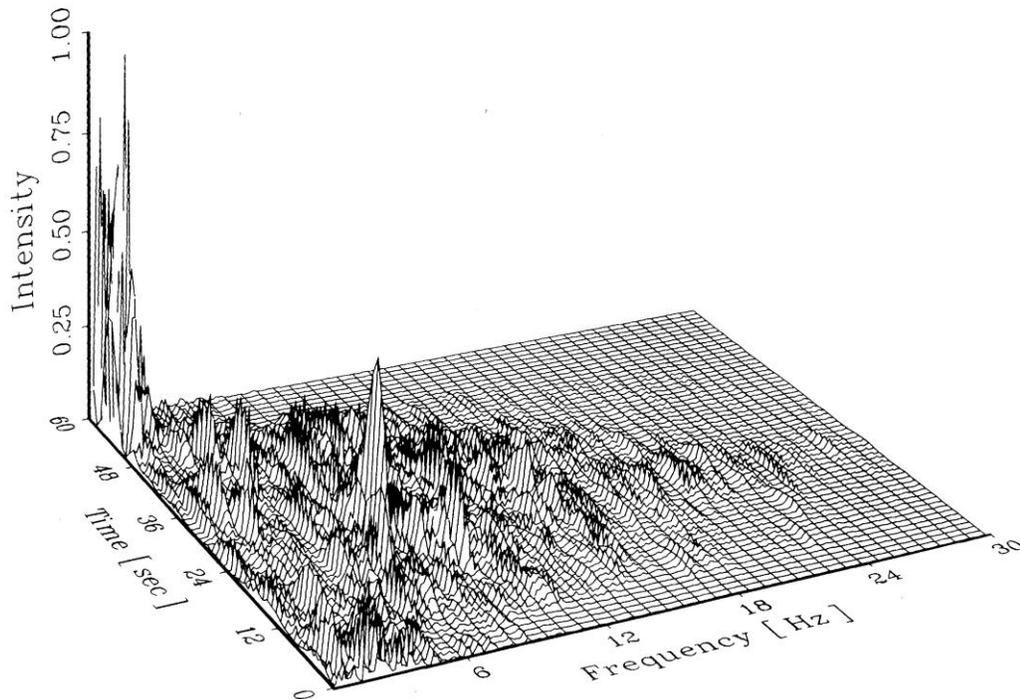


Figure 4-5: FFT d'un signal EEG en phase inter-critique.

La FFT est un outil très puissant pour étudier le contenu spectral du signal EEG en choisissant une fenêtre temporelle raisonnable (Figure 4-5). Pour notre travail, la FFT a été jumelée à une fenêtre glissante ce qui permet d'avoir à la fois les contenus spectral et temporel du signal.

4.3.3 Utilisation de la fenêtre de Gabor

La transformée de Gabor (TG) [69] est une application particulière de la transformée de Fourier à court terme. Elle permet de déterminer la fréquence sinusoïdale et le contenu de la phase de sections spécifiques du signal EEG pendant son évolution dans le temps. La fonction à transformer est d'abord multipliée par une fonction gaussienne (Figure 4-6) et la fonction résultante est alors transformée à travers la transformée de Fourier pour faire l'étude dans le domaine temps-fréquence du signal. L'objectif de la fenêtre de Gabor est de donner un plus grand poids au signal qui est proche de l'intervalle du temps à analyser. La transformée de Gabor d'un signal $x(t)$ est définie par la formule:

$$G_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\pi(\tau-t)^2} e^{-j2\pi f\tau} x(\tau) d\tau \quad (4.10)$$

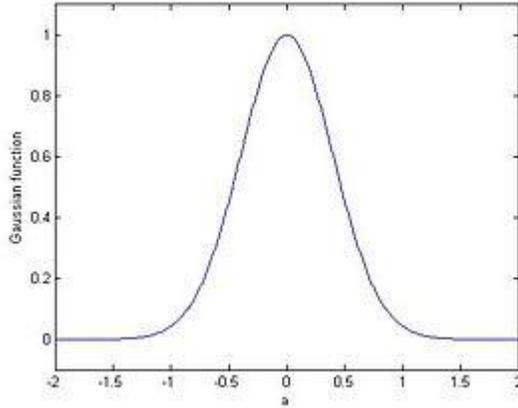


Figure 4-6: Amplitude de la fonction Gaussienne.

La fonction gaussienne présente une infinité de valeurs et se révèle impossible à implémenter. Toutefois, un certain niveau de résolution peut être choisi (par exemple 0.00001) pour définir sa distribution.

$$\begin{cases} e^{-\pi a^2} \geq 0.00001; & |a| \leq 1.9143 \\ e^{-\pi a^2} < 0.00001; & |a| > 1.9143 \end{cases} \quad (4.11)$$

En dehors de ces limites d'intégration, c'est-à-dire pour $|a| > 1.9143$, la fonction Gaussienne est suffisamment insignifiante et peut être ignorée. En conséquence, la transformée de Gabor peut être approximée comme suit:

$$G_x(t, f) = \int_{-1.9143+t}^{1.9143+t} e^{-\pi(\tau-t)^2} e^{-j2\pi f\tau} x(\tau) d\tau \quad (4.12)$$

Cette simplification rend la transformée de Gabor réalisable et pratique. La largeur de la fenêtre peut également être changée afin d'optimiser le compromis de la résolution temps-fréquence pour certaines applications. Ceci se fait en remplaçant $-\pi(\tau - t)^2$ par $-\pi\alpha(\tau - t)^2$

pour des valeurs d'alpha prédéfinies. Pour illustrer ce principe, considérant un signal d'entrée ayant une fréquence de 1Hz quand $t \leq 0$ et un autre de 2Hz quand $t > 0$

$$x(t) = \begin{cases} \cos(2\pi t) & \text{pour } t \leq 0 \\ \cos(4\pi t) & \text{pour } t \geq 0 \end{cases} \quad (4.13)$$

Si la bande passante totale est de 5Hz, toutes les autres fréquences autres que x(t) sont perdues (Figure 4-7).

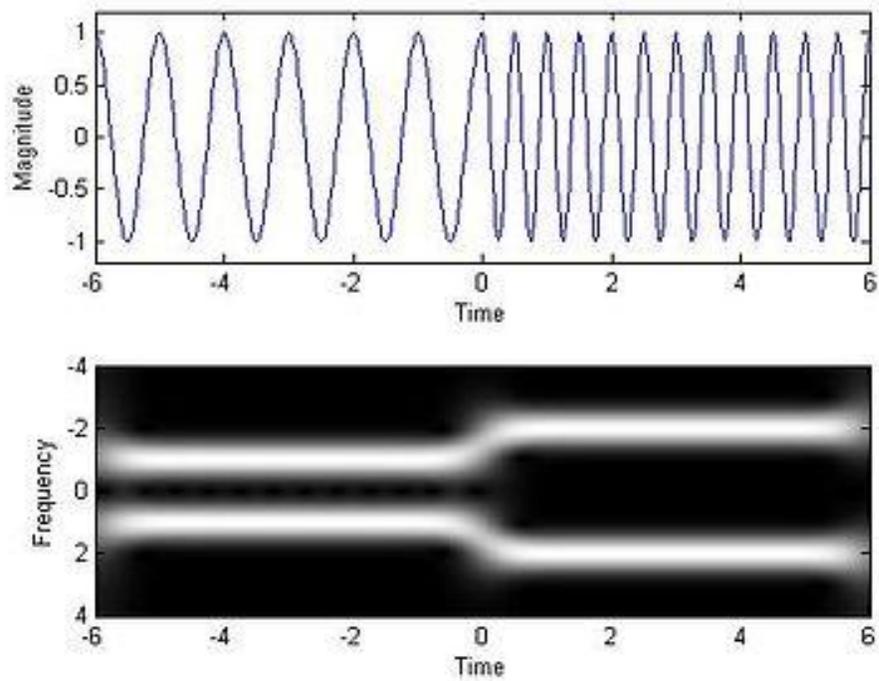


Figure 4-7: distribution temps/fréquence.

4.3.3.1 Transformée de Gabor discrète

Les équations suivantes montrent une représentation de la version discrète de la TG:

$$y(t) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} \sum_{n=-\infty}^{\infty} C_{nm} \cdot g_{nm}(t) \quad (4.14)$$

avec

$$g_{nm}(t) = s(kt - m\tau_0) \cdot e^{j\Omega nt} \quad (4.15)$$

La dérivée de $y(t)$ s'obtient aisément en transformant la fonction de Gabor dans le domaine discret dans ces équations. Le temps continu t est alors remplacé par le temps discret k . À ce niveau, la limite finie de la sommation de Gabor doit être envisagée. Le signal échantillonné $y(k)$ est partagé en M trames de temps de durée N selon la formule $\Omega \leq \frac{2\pi}{\tau_0}$, le facteur Ω pour l'échantillonnage critique est $\Omega = \frac{2\pi}{n}$

Comme déjà vu pour la transformée de Fourier discrète, un domaine fréquentiel réparti en N partitions est obtenu. Une transformation inverse de ces N partitions spectrales mène alors aux N valeurs $y(k)$ de la fenêtre temporelle, ce qui constitue N valeurs d'échantillons. Un total de M fenêtres temporelles avec N valeurs d'échantillons, chaque signal $y(k)$ contient $K=N \times M$ valeurs d'échantillons: c'est la représentation discrète de la représentation de Gabor

$$y(k) = \sum_{m=0}^{M-1} \sum_{n=0}^{N-1} C_{nm} \cdot g_{nm}(k) \quad (4.16)$$

avec

$$g_{nm}(k) = s(k - mN) \cdot e^{j\Omega nk} \quad (4.17)$$

Selon l'équation (4.16), les coefficients C_{nm} correspondent au nombre de valeurs d'échantillons K du signal.

Dans notre contexte, il a été prévu que les fenêtres de Gabor présentent un chevauchement pour éviter l'effet de distorsion de bordures des fenêtres (*Edging Effect*) et la fenêtre gaussienne a été remplacée par la fenêtre de Blackman qui permet une meilleure visibilité des échantillons à l'intérieur d'une fenêtre donnée. Cette dernière a été comparée à la fenêtre de Hanning, les résultats sont illustrés à la figure 4-8 et montrent les réponses temporelles et fréquentielles respectueusement pour chacune de ces fenêtres. Le parcours rapide de cette figure montre que:

- Ne pas utiliser une fenêtre revient à utiliser un filtre passe-bas parfait, ce qui serait irréalisable en pratique

- La fenêtre de Hanning est moins large que la fenêtre gaussienne. Elle requiert, en conséquence, plus de chevauchement de fenêtres pour couvrir tous les échantillons. Le coût logiciel qui en découlerait serait énorme.
- La fenêtre de Blackman, étant plus large exigerait, moins d'itérations logicielles et, en conséquence, moins de temps de traitement (*CPU time*).

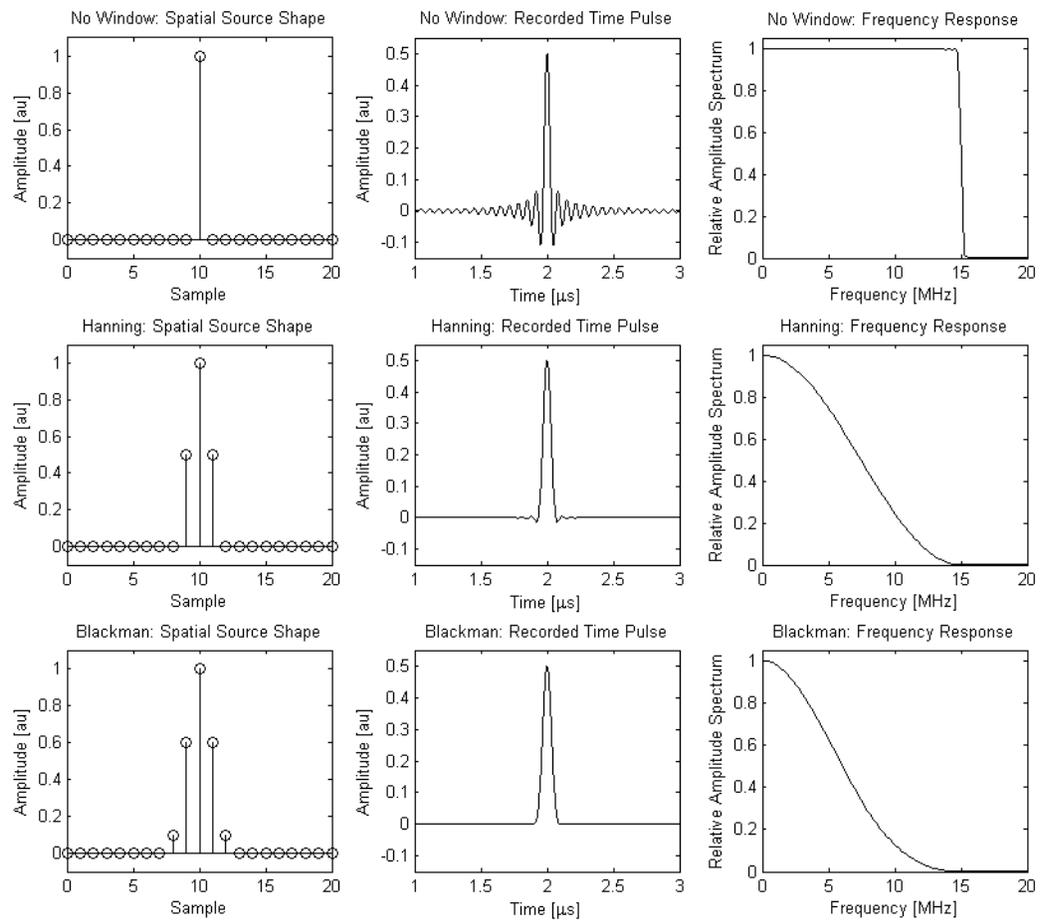


Figure 4-8: Différentes fenêtres autres que gaussienne

4.3.4 Pics de tensions en phase précritique

La technique de la FFT peut être remplacée par celle constituée par la détection de pics de tensions et au filtrage en sous-bandes simultanément avec l'utilisation d'une fenêtre glissante. Les deux techniques ont été utilisées dans ce projet et les résultats obtenus étaient quasiment identiques. Dans le reste de cette thèse, seule la deuxième technique sera considérée.

En traitant les crises épileptiques d'origine temporale, la répartition fréquentielle (Figure 4-9) affiche les aspects suivants durant la phase précritique:

- Les signaux Delta présentent des pics de tension assez prononcés en comparaison avec la phase inter-critique. Ces pics s'étalent sur une durée de temps qui peut parfois atteindre plusieurs dizaines de minutes. Cette observation constitue une condition nécessaire mais non suffisante pour anticiper une crise temporale.
- Les signaux intermédiaires Thêta, Alpha et Beta présentent très peu de variations d'amplitudes.
- Les signaux Gamma présentent des rebondissements (*Ripples*) et des trames (*bursts*) qui apparaissent en même temps que les signaux Delta. Leurs niveaux de tension dépassent celles des signaux intermédiaires.

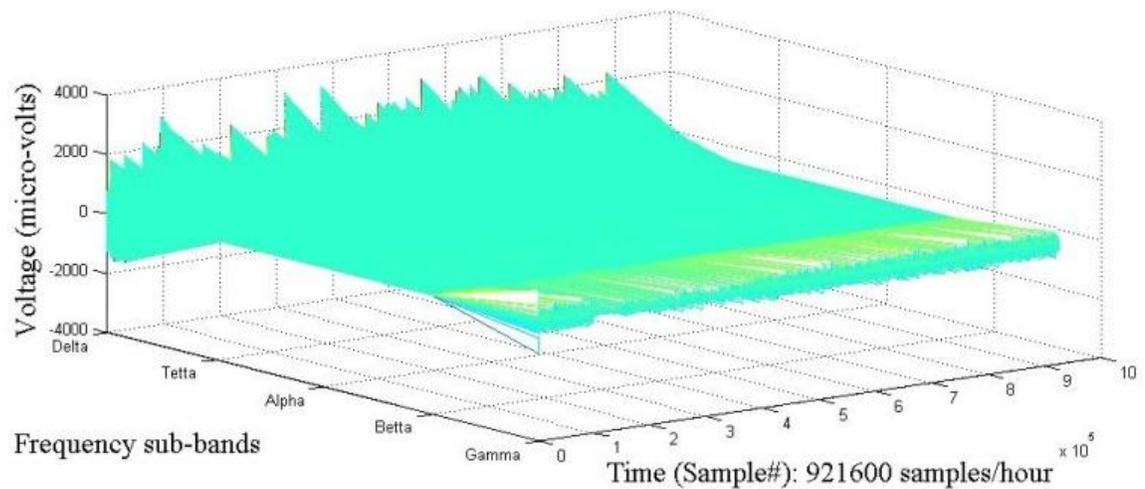


Figure 4-9: Densité spectrale du canal 2 pour le patient #1 en phase précritique

Considérant un canal EEG donné, une autre représentation de la répartition spectrale dans une phase précritique est montrée dans la figure 4.10. Dans ce cas de figure, des rebondissements des signaux Gamma apparaissent aux alentours des échantillons 130,000 (Zone 2) en réponse à une surtension Delta vers l'échantillon 80,000 (Zone 1). Une surtension simultanée apparait au niveau des signaux Delta et Gamma vers les échantillons 710,000 (Zone 3). Ces voltages sont suffisamment forts pour faire croire aux premiers signes d'approche d'une crise épileptique.

L'augmentation de tension des signaux Delta a lieu plusieurs dizaines de minutes avant le déclenchement de la crise.

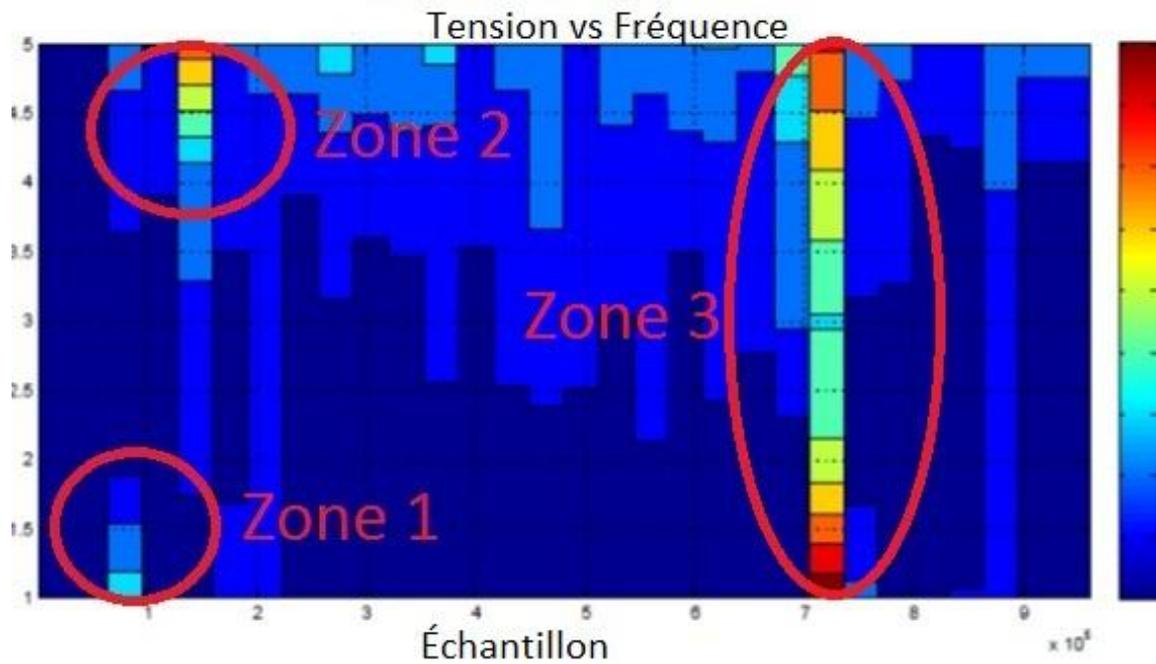


Figure 4-10: Signaux EEG durant une phase précritique

En poussant l'observation sur tous les canaux EEG simultanément, les figures 4.11 et 4.12 montrent les différences des tensions Delta dans les phases précritiques et inter-critiques. En effet, dans le premier cas, l'amplification des tensions se fait simultanément sur plusieurs canaux et aux mêmes intervalles temporels. L'apprentissage de la signature de la crise nécessite d'établir des seuils minimums autant pour le voltage en question que pour le nombre de canaux dépassant ce seuil en un temps donné. La figure 4-12 montre que le seuil de 2 mV a été franchi par tous les canaux en même temps aux alentours de l'échantillon 560000, ce qui constitue un premier signalement de l'approche d'une crise.

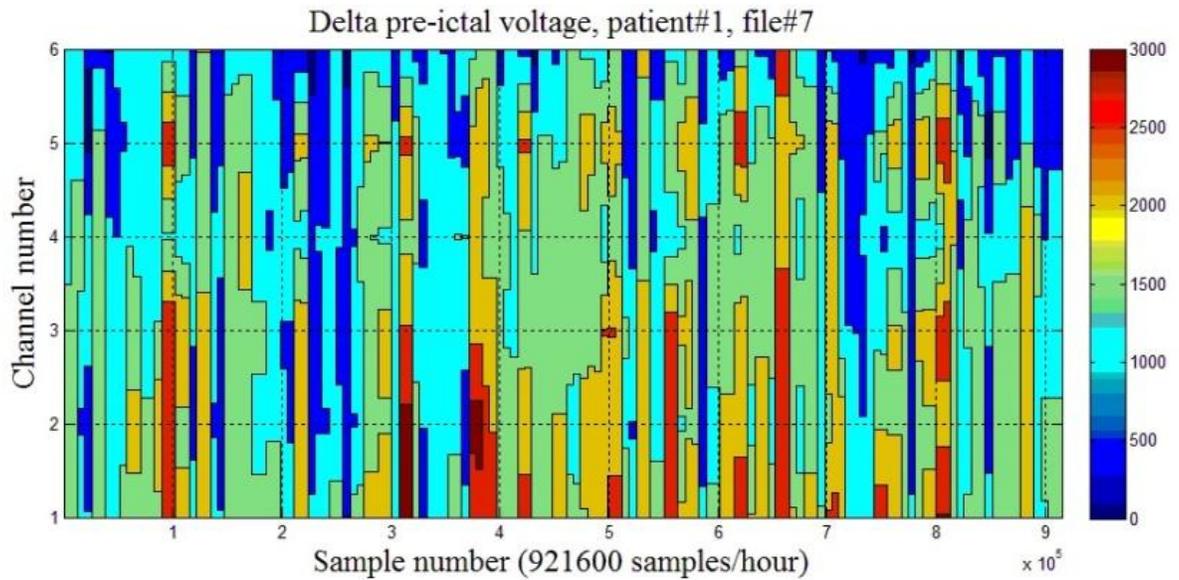


Figure 4-11: Signaux Delta en microvolts dans 6 canaux EEG dans une phase précritique.

La figure 4-12 montre qu'en phase inter-critique, les pics de tension Delta ne sont atteints que par le canal #2 et que les autres canaux ont gardé une tension assez faible. Il n'y a donc aucune prédiction de crise à ce stade.

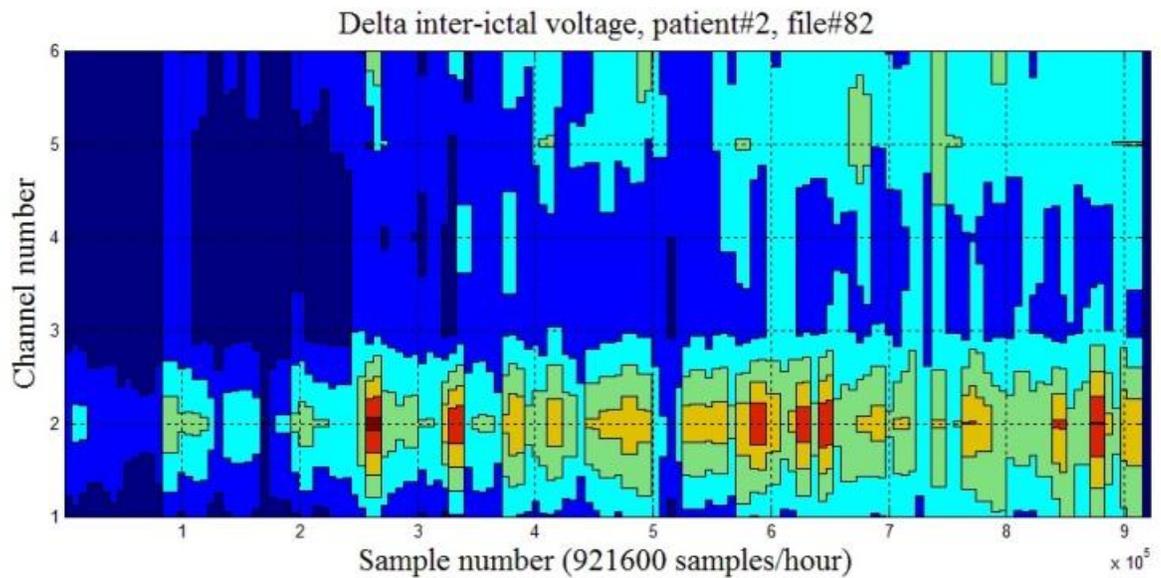


Figure 4-12: Signaux Delta dans une phase inter-critique.

Afin de mieux analyser les différences des pics Delta dans les phases précritiques et inter-critiques, l'utilisation des histogrammes de tensions montre à la fois les maximums de tensions atteints ainsi que les moyennes de tension observées pendant une heure d'enregistrement EEG. L'inconvénient de cet outil est qu'il fait abstraction de toute information temporelle du signal. Cette lacune est comblée par l'utilisation de la fenêtre glissante mentionnée précédemment.

En assignant le seuil de tension précritique à 8 mV comme illustré sur la figure 4-13, les crises potentielles peuvent être observées dans cette distribution jusqu'aux alentours de 15 mV. Cette dernière tension a été atteinte des milliers de fois pendant une heure, ce qui confirme bien la présence des pics de tensions Delta pendant la phase précritique.

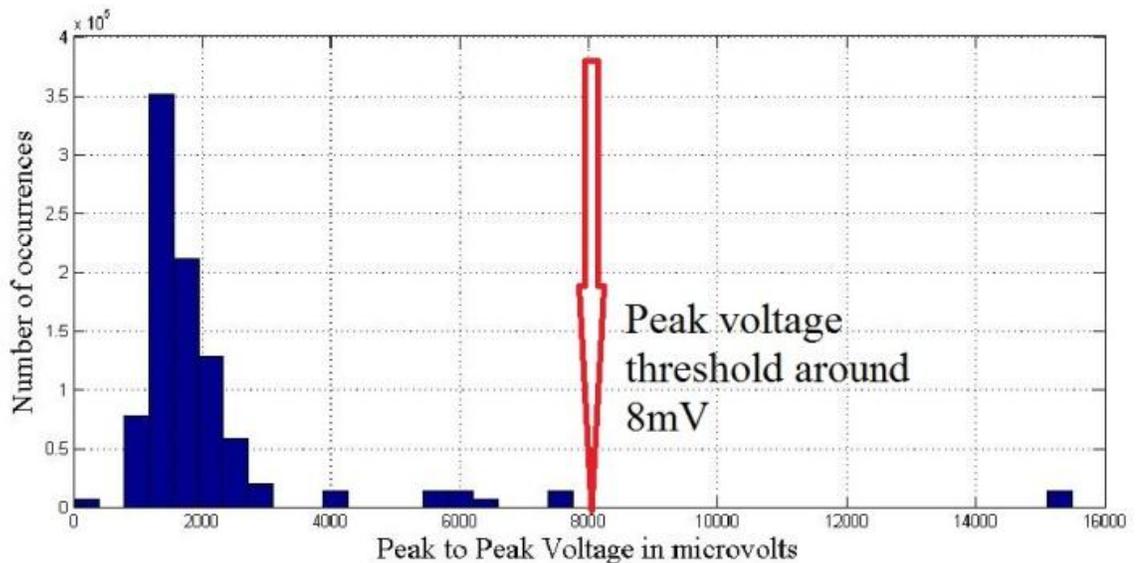


Figure 4-13: Histogramme des signaux Delta au cours d'une phase précritique. Patient#2, fichier#17, canal EEG #1.

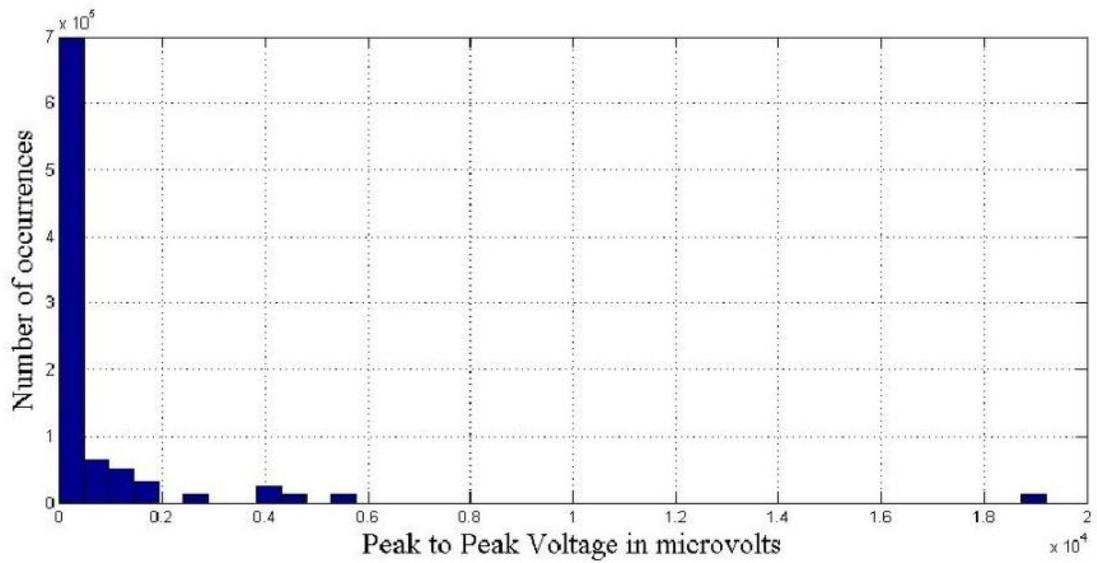


Figure 4-14: Histogramme des tensions Gamma en phase inter-critique. La tension maximale est aux alentours de 19 mV

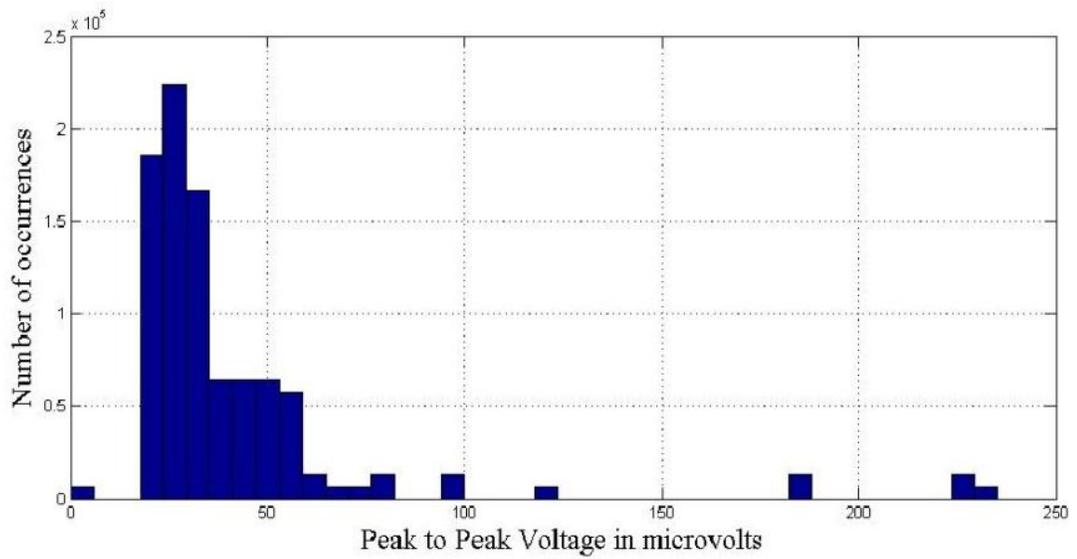


Figure 4-15: Histogramme des tensions Gamma en phase précritique. La tension maximale est aux alentours de 240 μv .

Les essais pratiques ont montré que l'utilisation des histogrammes de tension pour les signaux Gamma ne donne pas de fruits en raison du chevauchement de tensions entre les phases inter-critiques et précritiques. En effet, les hautes fréquences sont exposées à plusieurs artefacts, notamment les 60 Hz de la tension d'opération des équipements médicaux, ce qui affecte profondément les tensions observées. La figure 4.14 montre l'histogramme des tensions Gamma en phase inter-critique où le maximum observé est de l'ordre de 19 mV. La figure 4.15 montre les tensions Gamma observées dans une phase précritique où le maximum est de l'ordre de 240 μ v. Cette tension est très inférieure à celle notée en phase inter-critique. En conséquence, la comparaison des seuils de tensions Gamma ne constitue pas un outil d'anticipation dans notre algorithme.

L'utilisation des seuils de tension constitue un premier paramètre de classification pour les basses fréquences. Dans les sections suivantes, nous aborderons l'inter-corrélation entre les canaux EEG ainsi que l'étude du niveau de chaos.

4.4 Inter-corrélation des signaux EEG

En raison du chevauchement éventuel des niveaux maximums des signaux Delta observé dans la figure 4-13, un autre paramètre s'imposait en vue d'une meilleure définition de la signature d'une crise. Les observations ont révélé qu'un taux d'inter-corrélation très élevé au niveau des signaux Delta accompagne souvent les surtensions à l'approche d'une crise, ce qui a été prouvé par l'étude de signaux EEG de 6 patients retenus pour cette expérimentation

4.4.1 Présentation de l'inter-corrélation des signaux EEG

Dans les signaux EEG, l'inter-corrélation entre les canaux est souvent accompagnée de retard. L'algorithme d'anticipation doit être en mesure de trouver le retard adéquat entre chaque paire de canaux afin d'optimiser l'inter-corrélation. Pour cela, nous devons calculer l'inter-corrélation entre des canaux EEG x_a et x_b :

$$C_{a,b}(\tau) = \begin{cases} \frac{1}{N-\tau} \sum_{t=1}^{N-\tau} x_a(t+\tau)x_b(\tau) & \tau \geq 0 \\ C_{b,a}(-\tau) & \tau < 0 \end{cases} \quad (4.18)$$

Il faut, par la suite, trouver son maximal pour des délais $|\tau| < 1.2\text{sec}$ (300 échantillons) en utilisant:

$$C_{a,b} = \max_{(-0.5s < \tau < 0.5s)} \left\{ \left| \frac{C_{a,b}(\tau)}{\sqrt{C_a(0) \cdot C_b(0)}} \right| \right\} \quad (4.19)$$

Où K est le plus proche voisin de $\mathbf{x}_a(t)$:

$$\{t_1^i, t_2^i, \dots, t_K^i\} \quad (4.20)$$

La distance de voisinage de $\mathbf{x}_a(t)$ à $\mathbf{x}_a(t_k^a)$ s'exprime par:

$$R(t, X_a) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \|X_a(t) - X_a(t_k^a)\|_2^2 \quad (4.21)$$

- Distance de voisinage de $\mathbf{x}_b(t)$ à $\mathbf{x}_a(t)$:

$$R(t, X_a | X_b) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \|X_a(t) - X_a(t_k^b)\|_2^2 \quad (4.22)$$

Similarité de la trajectoire de $\mathbf{x}_a(t)$ à la trajectoire de $\mathbf{x}_b(t)$:

$$S(t, X_a | X_b) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \|X_a(t) - X_a(t_k^b)\|_2^2 \quad (4.23)$$

Mesure symétrique de la similarité des trajectoires:

$$S_{a,b} = \frac{S(X_a | X_b) + S(X_b | X_a)}{2} \quad (4.24)$$

L'approche actuelle consiste à étudier l'inter-corrélation entre les canaux pour les signaux Delta sur une base de la comparaison de deux canaux à la fois avec un retard pouvant atteindre 300 échantillons (prenant en considération que la fréquence d'échantillonnage est de 256 échantillons par seconde). En considérant 2 canaux A et B, le retard sera calculé de A vers B ensuite de B vers A car les deux possibilités de retard existent. La figure 4-16 montre un cas général d'inter-corrélation des signaux. Les signaux x, y et z présentent une corrélation avec un retard entre les 3 canaux.

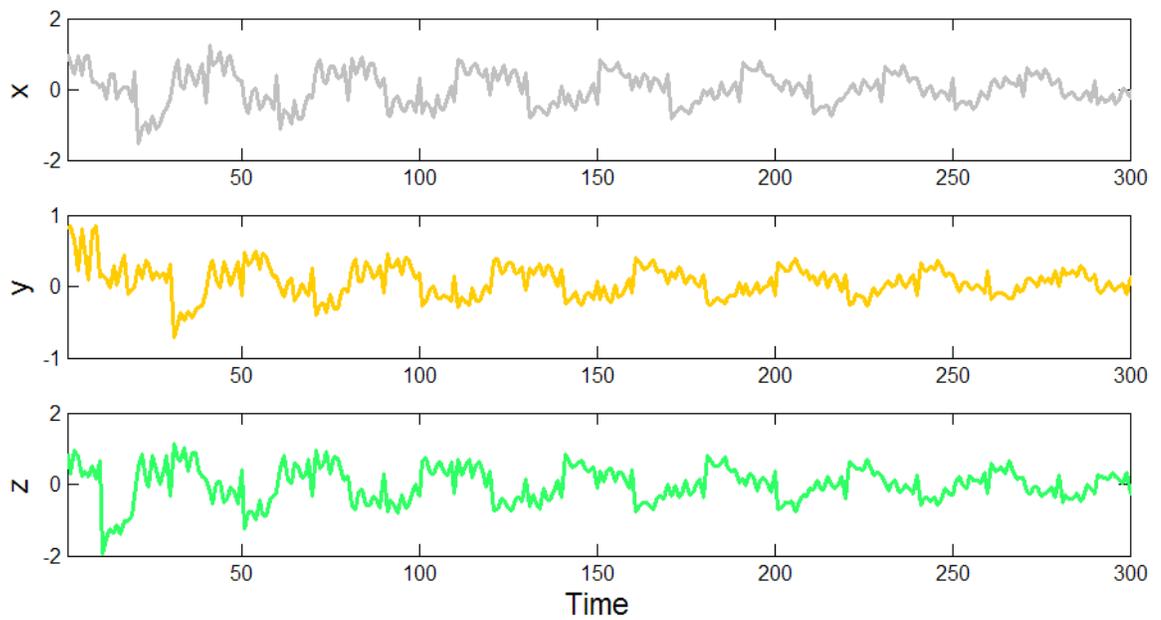


Figure 4-16: Cas général de corrélation combinée avec un retard entre les signaux

La figure 4-17 montre un cas réel d'inter-corrélation entre les signaux Delta de tous les canaux EEG pour un patient donné. La figure indique clairement que tous les canaux sont impliqués dans cette inter-corrélation ainsi que l'existence d'un léger retard entre les signaux.

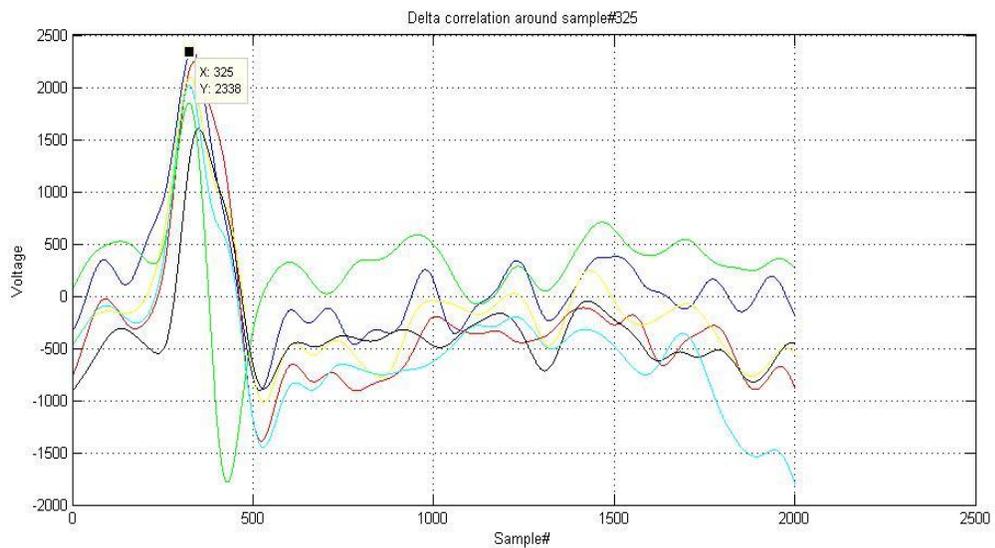


Figure 4-17: : Inter-corrélation des signaux Delta avec un léger retard.

Les inter-corrélations des signaux Delta sont plus observables que dans le cas des signaux Gamma (Figure 4-18) où il n'y pas présence de seuils significatifs (plus que 90% de corrélation) et le nombre de canaux impliqués à la fois était très restreint. En conséquence, seule l'inter-corrélation des signaux Delta a été retenue comme outil d'anticipation.

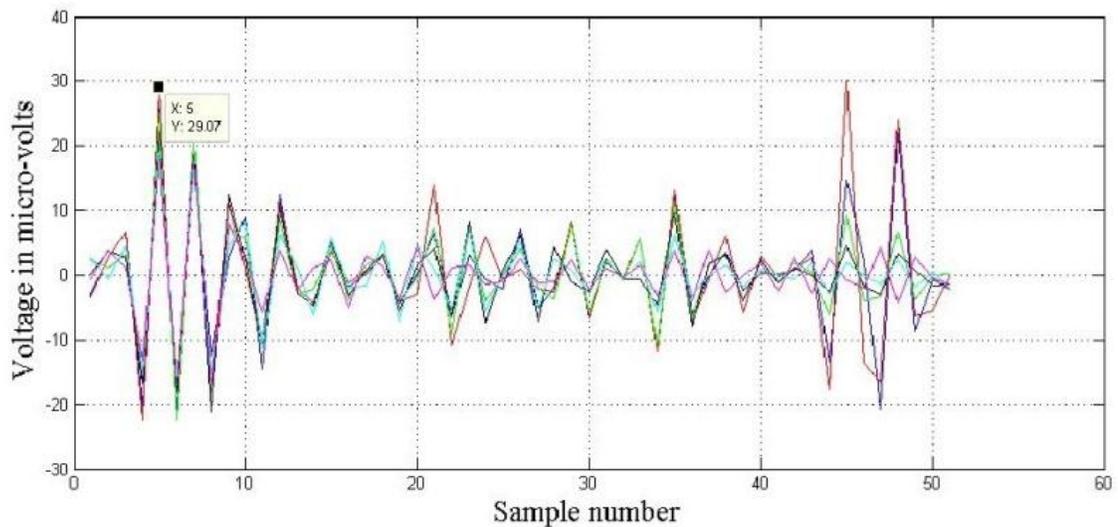


Figure 4-18: inter-corrélation des signaux Gamma.

Les seuils d'inter-corrélations varient considérablement d'un patient à un autre. La pratique donne des valeurs qui vont de 90% à 99%. Une autre métrique à prendre en considération est le nombre d'inter-corrélations notées dans un intervalle de temps donné. Certains cas ont reflété une inter-corrélation totale entre tous les canaux (15 combinaisons possibles de 6 canaux) mais le cas général est mesuré en nombre d'occurrences/15. L'algorithme d'apprentissage de la signature doit prendre en compte ces données individuelles pour chaque patient.

Nos tests ont montré que les inter-corrélations ont lieu surtout aux niveaux des infra-fréquences, soit entre 0.1 Hz et 1 Hz. Ceci explique le choix de fenêtre de temps assez large pour avoir des corrélations qui surviennent sur une dizaine de secondes. Ces fenêtres contenaient 2560 échantillons.

L'implémentation pratique nécessitait la création de mémoires circulaires sous forme de FIFO (*First In First Out*) ajustables dans le temps pour optimiser la corrélation inter-canaux. Une fois l'ajustement trouvé il faut passer à un troisième canal et ainsi de suite jusqu'à avoir examiné tous les canaux EEG. Cette étape de l'algorithme est malheureusement très coûteuse en temps car son coût croît proportionnellement au carré du nombre d'électrodes. Elle demeure toutefois incontournable pour les signaux provenant de plus qu'une électrode. La figure 4-19 montre l'existence d'une inter-corrélation totale, en phase précritique, entre les canaux EEG aux alentours des échantillons 100,000 et 680,000 avec des taux dépassant 80%.

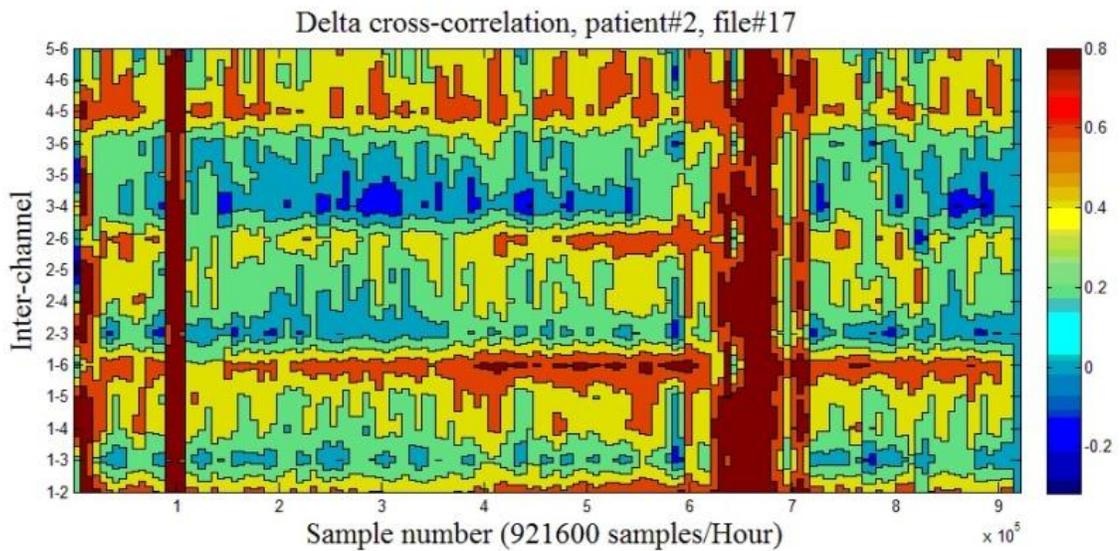


Figure 4-19: Inter-corrélation des signaux Delta à l'approche d'une crise épileptique (phase précritique)

En contrepartie, la figure 4-20 montre qu'en phase inter-critique, les taux d'inter-corrélation obtenus demeurent faibles et que le nombre de canaux impliqués durant la même fenêtre temporelle est restreint.

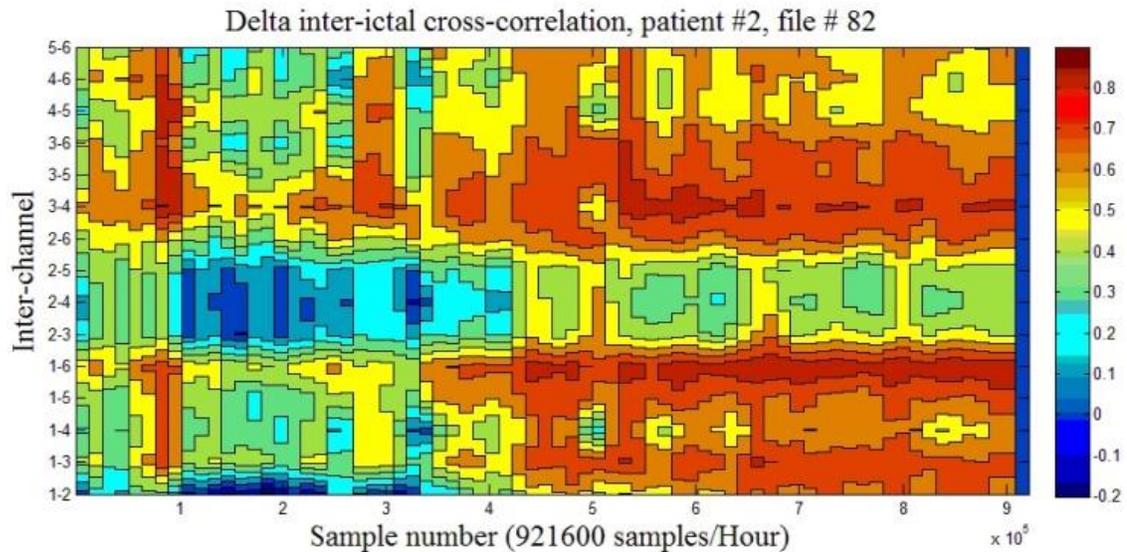


Figure 4-20: inter-corrélation des signaux Delta dans une phase inter-critique

4.4.2 Expérimentation de l'inter-corrélation

Les sections précédentes ont traité séparément les pics de tension et les niveaux d'inter-corrélation. Dans cette section, nous combinons les deux paramètres et évaluons la pertinence de cette démarche. Cette combinaison nous permet d'obtenir les figures 4-21 et 4-22.

Considérant le patient #2 de la base de données et sachant qu'une crise d'épilepsie est signalée à l'échantillon 252,098 du fichier 18, les essais effectués sur le fichier 17, soit l'heure qui précède la crise, montrent clairement le comportement du signal Delta (figure 4.21). En adoptant un seuil d'inter-corrélation de 99% et une fenêtre glissante d'une largeur de 5 secondes, les inter-corrélations sont apparues vers l'échantillon 100,000. Elles sont suivies de 15 inter-corrélations (il s'agit d'inter-corrélation totale) vers l'échantillon 680,000, soit environ 30 minutes avant le déclenchement de la crise.

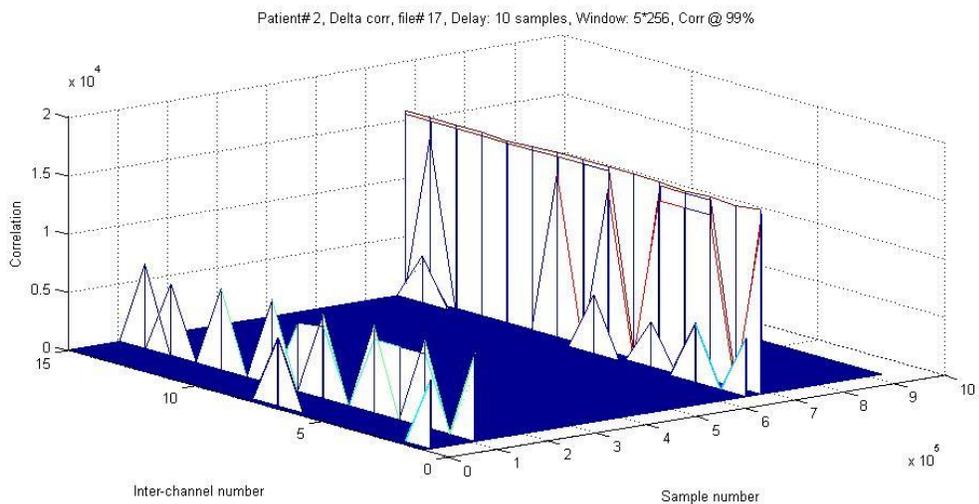


Figure 4-21: inter-corrélation des signaux Delta en phase précritique.

À ce niveau, autant les seuils de tensions vus dans la section 4.3.4 que les résultats de l'inter-corrélation convergent à signaler cette crise. Ces inter-corrélations sont surtout dues aux fréquences très basses (entre 0.1 et 1 Hz) dont la présence annonce généralement une crise temporale. Cette constatation a été faite en augmentant la largeur de la fenêtre glissante au-delà de 1 seconde. Il est à noter que cette caractéristique ne s'applique pas aux autres types de crises épileptiques, comme les frontales et occipitales.

En ce qui concerne les autres sous-bandes, elles ont donné des résultats différents (voir figure 4.22). En effet, les signaux Thêta, Alpha et Beta ont fourni des inter-corrélations après la crise, ce qui leur enlève tout rôle dans l'anticipation.

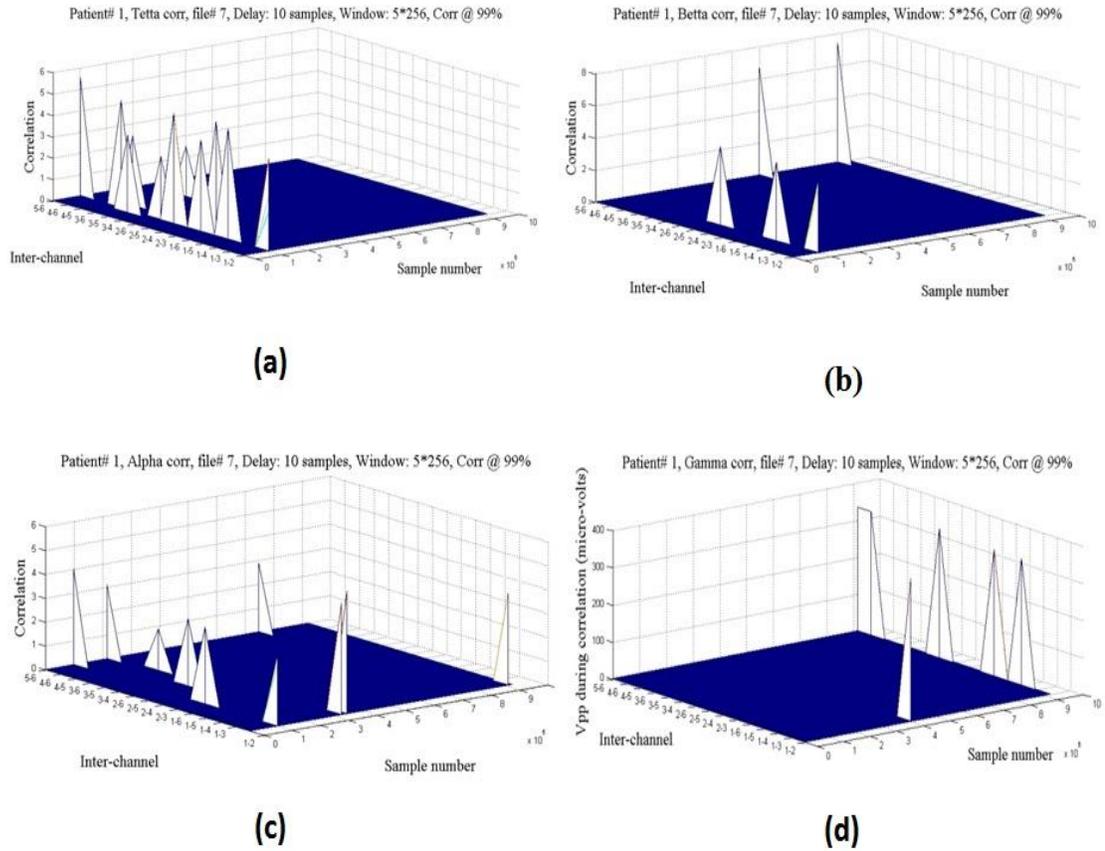


Figure 4-22: Inter-corrélations Thêta (a), Beta (b), Alpha (c) et Gamma (d).

Il est à noter que l'inter-corrélation des fréquences Gamma (d) se passe à deux endroits différents. Le premier avertissement se passe autour de l'échantillon # 400,000 entre les canaux 1 et 2, il est ensuite suivi de 5 autres inter-corrélations simultanées autour de l'échantillon # 900,000, soit approximativement 6 minutes avant l'occurrence de la prochaine crise. Les voltages étaient suffisamment forts pour ne pas être confondus avec les artefacts ou le bruit. En effet, des pics de tension de l'ordre de 300 μV sont observables sur la figure. Ce temps d'anticipation est jugé insuffisant dans le contexte de ce travail et, en conséquence, l'approche de l'inter-corrélation n'est pas retenue pour les signaux Gamma.

4.5 Formalisation par la théorie des graphes

Amini et al, [133] ont récemment prouvé que la théorie des réseaux complexes a commencé à jouer un rôle important dans l'analyse des données EEG, plus précisément dans l'anticipation des crises épileptiques. En utilisant cette théorie, une représentation graphique de l'activité neuronale est formée et des outils théoriques sont mis en œuvre pour l'interprétation de l'activité du graphe dans le but d'anticiper les crises épileptiques.

4.5.1 Introduction à la théorie des graphes:

La représentation des graphes inclue des nœuds qui sont des électrodes répondant à un certain nombre de critères pour appartenir au graphe (voltage, corrélation, etc.) et des liens qui illustrent des relations causales, des synchronisations ou des cohérences entre deux nœuds. L'utilisation de cette représentation permet de déterminer la causalité des relations entre différentes régions du cerveau et d'en déduire les dépendances fonctionnelles. Nous présenterons en premier une méthode générale qui s'appuie sur un graphe pour représenter les évolutions dynamiques des signaux EEG surtout à l'approche d'une crise épileptique. En second lieu, nous généraliserons cette méthode pour l'analyse de différents systèmes dynamiques en regard à certaines conditions.

Un graphe G est constitué par des nœuds ou vertex (V) et des liens E (*edges*) et il est exprimé par

$$G = (V, E)$$

V est l'ensemble des vertex. Il est parfois représenté comme $V(G)$.

E est l'ensemble des connections entre les vertex. Il est parfois noté comme $E(G)$. Un graphe peut être soit orienté (Figure 4-23-b) ou non (Figure 4-23-a). Dans le cadre de cette thèse, les vertex ont pour poids les retards qui existent entre les signaux de deux électrodes consécutives ce qui rend le graphe orienté.

L'ordre d'un graphe est déterminé par le nombre de ses vertex alors que sa taille est déterminée par le nombre de ses liens.

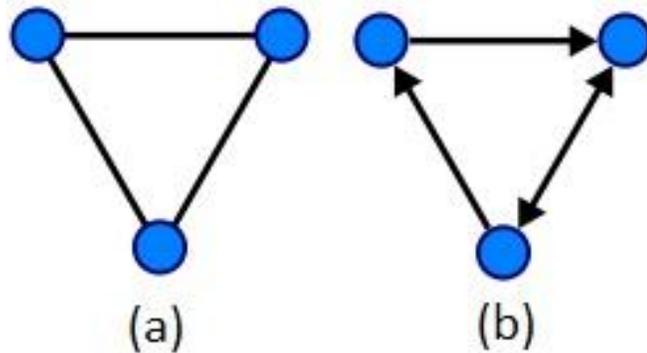


Figure 4-23: Exemple de graphe. (a) : non-orienté. (b) : orienté

Un graphe orienté est une paire ordonnée $D = (V, A)$ avec

- V : ensemble des vertex
- A : ensemble de couples de vertex appelés arcs ou liens.

Dans notre contexte, le poids d'un lien signifie le retard des signaux Δ entre deux électrodes données. La distance sera, en conséquence, la somme algébrique des retards entre deux nœuds donnés, assumant l'existence de plus qu'un chemin possible entre ces deux électrodes données comme illustré dans la figure 4-24.

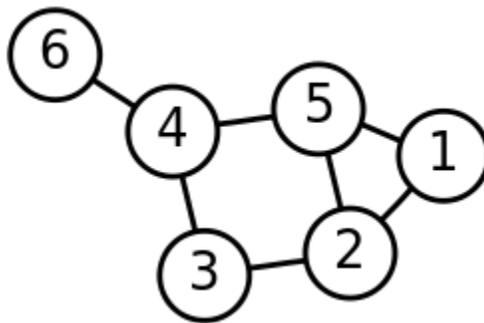


Figure 4-24: exemple d'un graphe avec 6 nœuds et 7 vertex

La base de données actuelle comprend 6 canaux EEG. Un modèle de graphe peut être utilisé pour représenter les 6 électrodes, soit $n=6$ nœuds et toutes les dépendances inter-canaux comme des liens. Un graphe complet sera, dans ce cas, formé de $(n * (n - 1))/2 = 15$ liens possibles.

Nos tests ont révélé que certains graphes avaient effectivement 15 liens alors que d'autres en avaient moins. Le poids W de chaque lien est formé par le retard de corrélation entre les 2 nœuds. Les valeurs numériques de W sont comprises entre $(\frac{-300}{f_s})$ et $(\frac{+300}{f_s})$, où f_s représente la fréquence d'échantillonnage du signal EEG. Nos résultats expérimentaux ont révélé que les graphes des signaux Deltas étaient orientés et que l'accès à un nœud se faisait parfois à travers plus qu'un lien (Figure 4-24).

La solution adoptée est de trouver le chemin le plus court entre deux nœuds et de l'implémenter dans l'algorithme. Certains graphes présentaient une topologie en arbre où un seul nœud (électrode) précède les autres alors que dans d'autres graphes cette activité prend origine dans plus qu'une électrode. L'explication de ce phénomène réside dans le positionnement des électrodes par rapport à la zone focale. La figure 4-25 illustre les 3 états nerveux, à savoir : (a) l'état inter-critique, (b) l'état précritique et (c) l'état critique. La synchronisation inter-électrode est montrée en dessous de signaux EEG pour chaque cas dans la figure 4-24. Durant la phase précritique, la topologie du graphe donne plutôt l'impression de l'existence de deux «sous-graphes». Le premier étant formé par les électrodes de la zone focale alors que le deuxième est formé par celles de la zone extra-focale. La réalité diffère légèrement de cette illustration. En effet, il y a toujours un seul graphe avec la tendance d'avoir un minimum d'interactions entre les deux zones. Ces interactions surviennent avec un certain retard, ce que plusieurs travaux de recherches précédentes ont négligé [134].

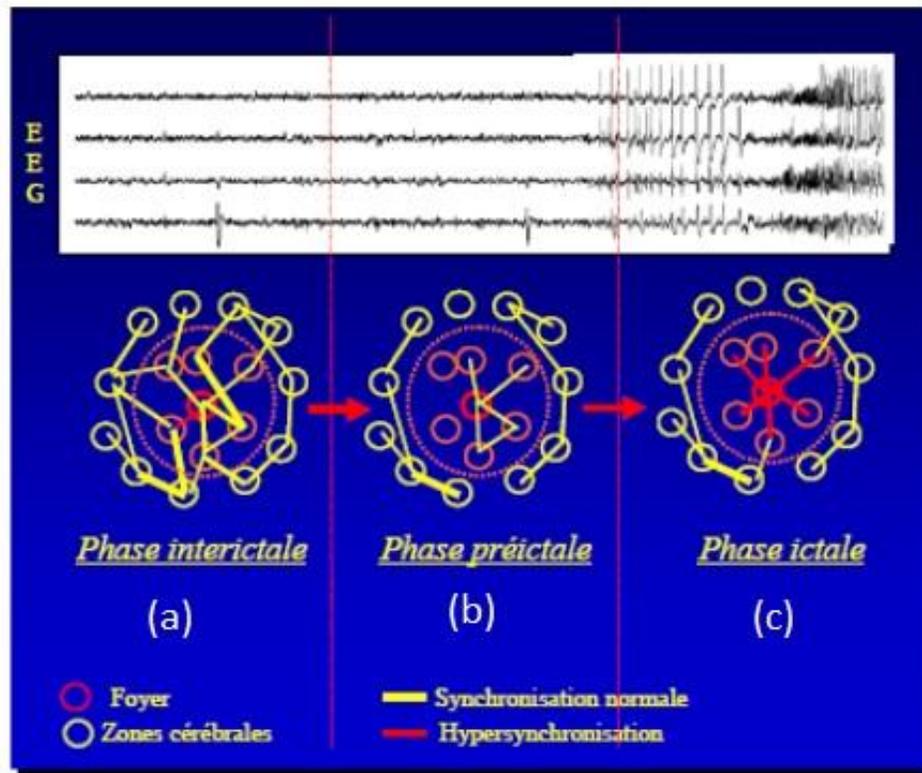


Figure 4-25: Dynamique des synchronisations neuronales avant et pendant une crise d'épilepsie [135].

Afin d'avoir une alerte de crise possible en provenance des signaux Delta, deux conditions doivent avoir lieu simultanément: (1) un seuil de tension doit être dépassé et (2) un seuil de nombre minimum de liens doit être établi dans le graphe. L'algorithme révèle que les mêmes nœuds impliqués dans les fréquences Delta (hauts voltages et haute inter-corrélation) vont être impliqués dans les fréquences Gamma après un certain retard. Cette observation formalise l'algorithme d'anticipation et réduit sa complexité puisqu'il sait où va se passer l'activité des signaux Gamma (apparition de rebondissements et diminution de l'activité chaotique).

4.5.2 Recherche du chemin le plus court d'un graphe

Considérons un graphe dont les liens sont pondérés $G(V, E, W)$ avec un ensemble de nœuds $V=(v_i, i = 0, 1, \dots, n)$. Le nœud de départ est appelé v_0 . L'ensemble des poids est $W = \{w_{i,j}, i, j = 0, 1, \dots, n\}$ où $\{S_i, i = 0, 1, \dots, n\}$ désigne le poids du chemin le plus court de la source à chaque nœud. L'équation de Bellman-Ford définit le problème de recherche du chemin le plus court comme:

$$S_i = \min_{k \neq 1} (S_k + w_{ki}); \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (4.25)$$

$$S_i = \min_{k(v_k, v_i) \in E} (S_k + w_{ki}); \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (4.26)$$

Le moyen le plus rapide pour résoudre cette équation est quand le graphe est acyclique. On appelle le fait de trouver une énumération consistante des nœuds un tri topologique, il peut être accompli avec une complexité de $O(|V| + |E|) \leq O(n^2)$. Si le graphe contient des cycles, sa résolution sera alors plus complexe, alors que s'il n'en contient pas, sa résolution peut s'effectuer avec l'algorithme de Dijkstra. Initialement, tous les nœuds ne sont pas marqués et $\{S_i = w_{0,i}, i = 0, 1, \dots, n\}$.

Le poids des chemins est alors soit le poids de l'arc qui les relie directement, soit l'infini. L'algorithme commence une série d'itérations jusqu'à ce que tous les nœuds soient marqués. Il sélectionne et marque le nœud minimal formant la tête à partir de la source comparée aux autres nœuds dont les têtes ont déjà été marquées. Il doit à chaque fois effectuer des comparaisons entre la valeur trouvée du chemin minimum et les résultats déjà trouvés, pour n'en garder que le minimum des deux. La complexité de cet algorithme est $|V| * \log(V) \leq O(n^2)$.

Dans le cas général où le graphe contient des cycles et où les signes des arcs peuvent être aussi bien positifs que négatifs, l'algorithme de Bellman-Ford (figure 4-26) peut être utilisé pour trouver le chemin le plus court. Cet algorithme résout l'équation de Bellman-Ford par relaxation. Il initialise les poids du chemin le plus court aux limites supérieures fournies par les poids des liens à partir de la source. On doit avoir une convergence du résultat vers la valeur minimale. Si à l'étape ($n = |V| - 1$) la convergence n'est pas obtenue, le problème est alors déclaré comme non consistant. Dans ce dernier cas, la complexité de l'algorithme est $O(|V| * |E|) \leq O(n^3)$

```

Bellman-Ford Algorithm (G(V,E,W)) {
 $S_0^1 = 0;$ 
for (i = 1 to n)
     $S_i^1 = w_{0,i};$ 
    for (j = 1 to n) {
        for (i = 1 to n) {
             $S_i^{j-1} = \min_{k \neq i} (S_i^j, (S_k^j + w_{k,i}));$ 
        }
        If ( $S_k^{j-1} = S_i^j \forall i$ ) return (true);
    }
    Return (false);
}

```

Figure 4-26: Description de l'algorithme de Bellman-Ford

```

Dijkstra algorithm (G(V,E,W)) {
     $S_0 = 0$ ;
    For (i = 1 to n)
         $S_i = w_{0,i}$ 
    repeat{
        minimal;
        select un unmarked vertex  $v_q$  such that  $S_q$  is
        mark  $v_q$ ;
        foreach (unmarked vertex  $v_i$ )
             $S_i = \min\{S_i, (S_q + w_{q,i})\}$ ;
        }
    Until (all vertices are marked);
}

```

Figure 4-27: Description de l'algorithme de Dijkstra

Pour notre cas, le choix s'est porté sur l'algorithme de Dijkstra en raison de sa simplicité à programmer (Figure 4-27) et en raison de l'absence de tout arc négatif dans le graphe. En assumant que les arcs ont des poids positifs et que le nœud A constitue la source du graphe. Tous les autres nœuds peuvent servir de puits. L'implémentation de cet algorithme est montrée dans la figure 4-28.

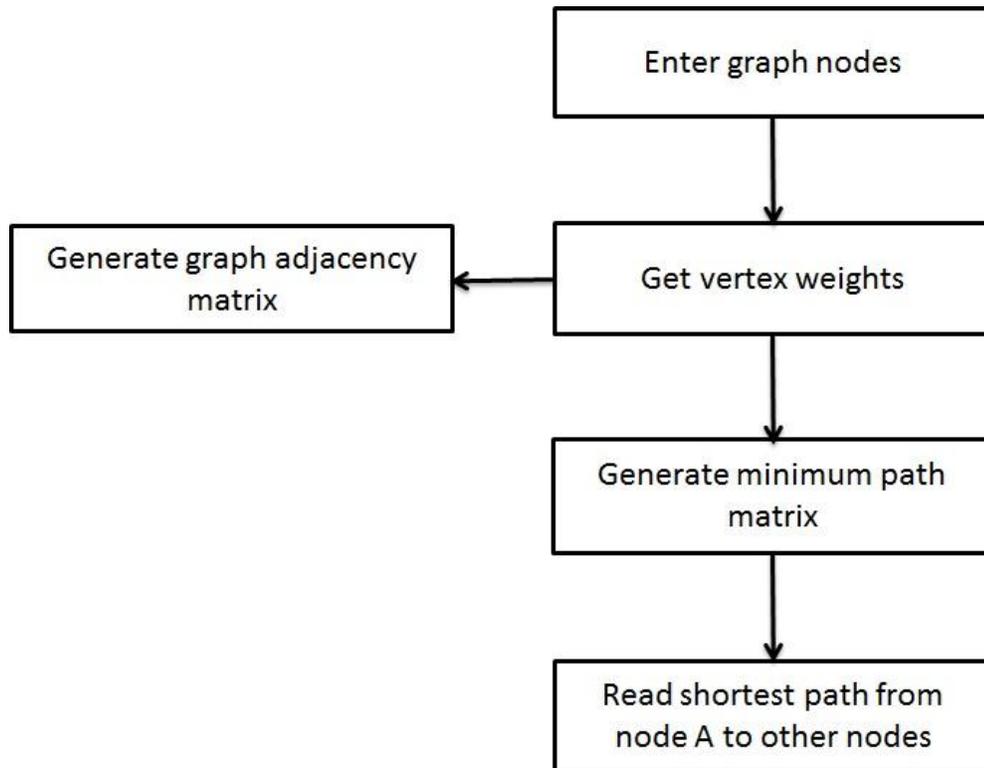


Figure 4-28: Recherche du chemin le plus court dans un graphe d'électrodes

4.5.3 Simulation de l'algorithme de Dijkstra

L'algorithme a été simulé avec un nombre de nœuds $n=6$ et des poids générés aléatoirement. La simulation visait la reproduction du contexte réel du signal EEG. Pour cette fin, considérant deux nœuds A et B, l'onde peut aller de A vers B et ensuite retourner de B vers A et ce toujours durant la même fenêtre temporelle choisie de 2560 échantillons. La figure 4-29 illustre les 4 étapes d'une simulation. Le tableau (a) montre la matrice des coûts générée aléatoirement. Le tableau (b) montre la nouvelle matrice de coûts optimisés. Le tableau (c) montre la matrice d'adjacence entre les nœuds et le tableau (d) montre les chemins les plus courts entre les nœuds en considérant le nœud A comme source du graphe.

Cet algorithme s'avère très efficace dans le contexte actuel, il est toutefois très lourd à appliquer si le nombre de nœuds est élevé étant donné la complexité d'ordre 2. Son application reste donc restreinte à un nombre réduit d'électrodes.

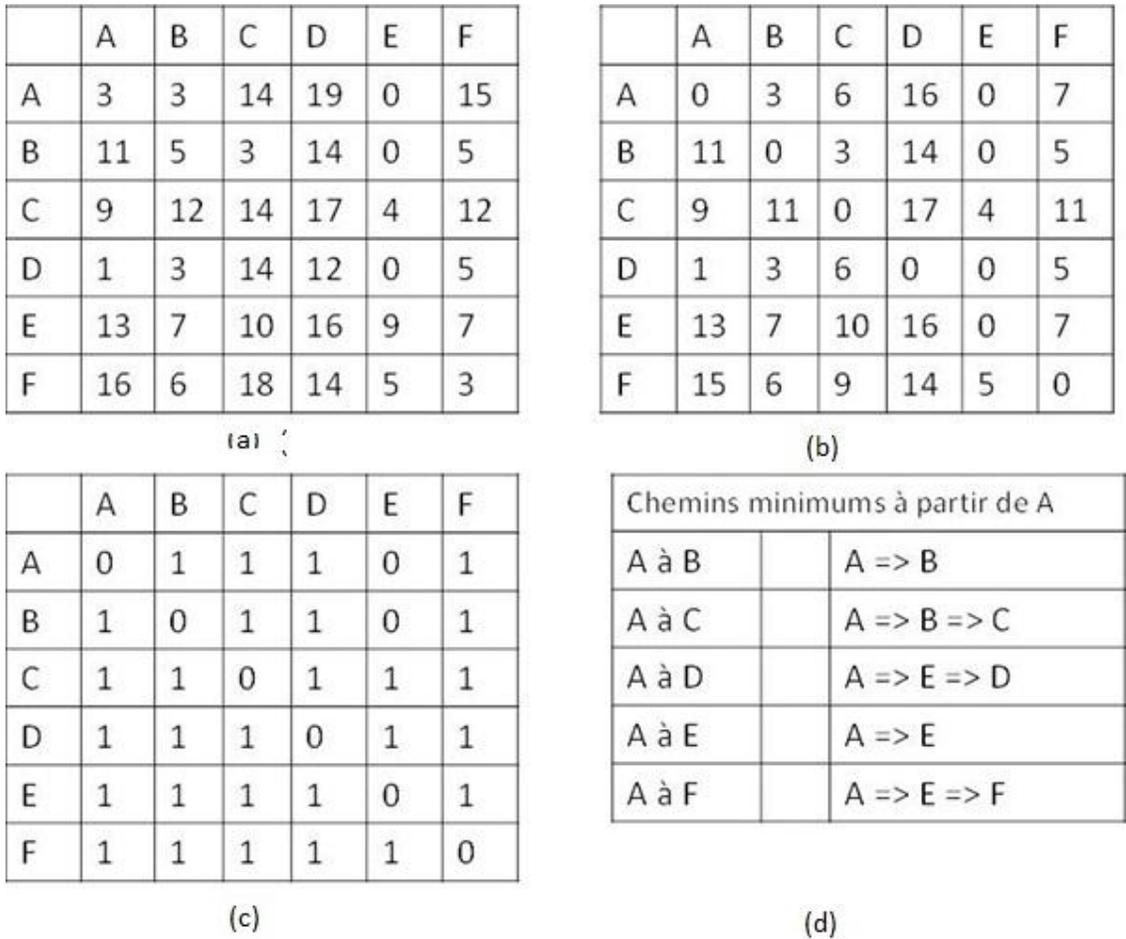


Figure 4-29: Simulation de l'algorithme de Dijkstra

4.5.4 Validation de l'approche par un cas réel

Considérant comme exemple le patient #2 traité précédemment, une crise épileptique est signalée au fichier # 18 à l'échantillon 252,098. L'étude de l'heure précédente (fichier # 17) montre effectivement l'apparition simultanée de 10 inter-corrélations autour de l'échantillon 100,000. Ces inter-corrélations seront, à titre d'exemple, illustrées dans le graphe de la figure 4-30 et les poids des liens n'y figureront pas par souci d'allègement de la représentation.

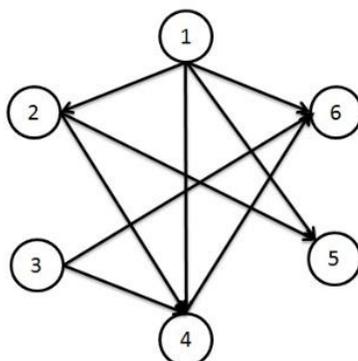


Figure 4-30: Graphe généré au moment de l'échantillon # 100,000

Il est clair que le graphe a une topologie arborescente. Toutes les autres crises épileptiques de ce patient ont des topologies conformes à la première mis à part les poids. Une phase d'apprentissage doit être complétée pour chaque patient pour établir les graphes caractéristiques des crises en même temps que les nœuds impliqués dans l'apparition des signaux Gamma. L'apprentissage consiste aussi à déterminer l'indice du niveau de chaos λ_{Gamma} ainsi que celle de sa dérivée de premier ordre (voir section suivante). Toutes ces valeurs seront enregistrées dans la mémoire comme paramètres de la signature de la crise.

4.6 Théorie du chaos appliquée à nos données

Cette section traite du comportement des signaux Gamma pendant la phase précritique. La section 4.3.4 a montré que ces signaux suivent l'apparition des pics de voltage des signaux Delta accompagnées d'inter-corrélations. Elle a aussi montré que l'inter-corrélation des signaux Gamma n'aide pas à anticiper les crises. La théorie du chaos décrite dans le chapitre 3 pourrait représenter une solution à ce niveau.

Dans leurs phases inter-critiques ordinaires, les signaux EEG tendent à avoir une activité totalement aléatoire, ce qui se traduit par un exposant de Lyapunov λ supérieur à zéro. L'approche d'une crise se traduit par une diminution du chaos, donc, la convergence de l'exposant de Lyapunov vers zéro (voir l'équation 3.13). Le calcul de λ impose une fenêtre temporelle qui tend vers l'infini. Dans le cadre de ce travail elle est limitée empiriquement à 5 minutes. Nous avons calculé l'exposant de Lyapunov pour les signaux Delta et Gamma et les résultats sont montrés sur les figures. 4-31 et 4-32 pour chaque patient, λ_{Gamma} and λ_{Delta} ont des

valeurs spécifiques et il est important pour le logiciel d'anticipation de prendre en considération les paramètres suivants:

- La valeur instantanée de λ et de sa dérivée pour chaque canal EEG.
- Le nombre de canaux dont λ décroît simultanément, ce qui illustre la convergence du système vers zéro

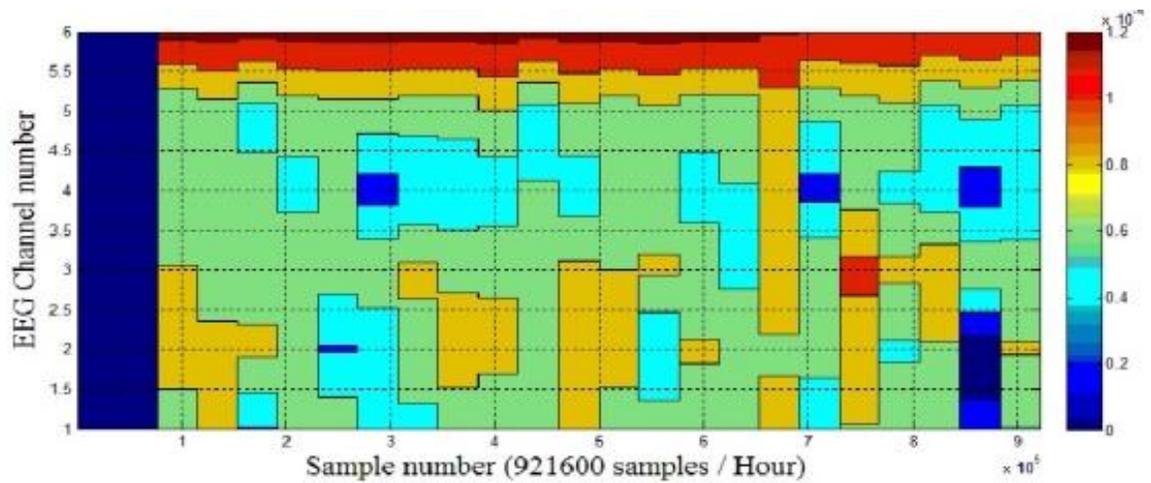


Figure 4-31: Valeurs de λ_{Delta} au cours d'une phase précritique.

La décroissance simultanée de λ_{Delta} dans 6 canaux EEG autour de l'échantillon 850.000 est moins observable que l'inter-corrélation. En conséquence, le comportement chaotique des signaux Delta ne constitue pas un paramètre de prédiction.

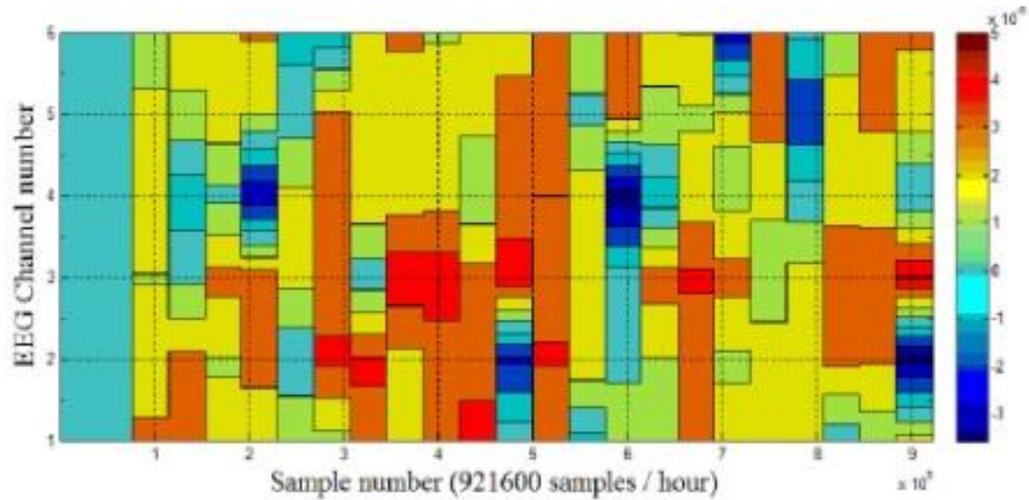


Figure 4-32: Valeurs de λ_{Gamma} au cours d'une phase précritique.

La décroissance simultanée de λ_{Gamma} est visible en plusieurs endroits dans la figure 4-32. Cette constatation constitue un bon outil à prendre en considération dans l'anticipation des crises. En effet, la décroissance simultanée de λ_{Gamma} dans plusieurs canaux soulèvera un drapeau à titre d'avertissement de présence de crise émanant des fréquences Gamma. Il est clair que l'utilisation de l'exposant de Lyapunov a montré des différences significatives entre les états inter-critiques et précritiques. Les premiers étant plus chaotiques et ayant des valeurs positives plus grandes alors que les deuxièmes ont des valeurs positives moins importantes avec une convergence nette vers zéro et même l'atteinte de valeurs négatives (système stable) juste avant l'apparition d'une crise comme le montrent les passages des bandes jaunes/oranges vers les bandes bleues de la Figure 4-32.

4.7 Discussion des résultats obtenus

La base de données de Freiburg comprend 6 patients présentant des épilepsies temporales avec origine hippocampale (patients # 2, 4, 7, 10, 12 et 16). Tous les patients ont été étudiés dans cette thèse. Toutefois, le patient # 16 présentait un grand nombre d'artefacts autant durant les phases précritiques qu'inter-critiques. Le signal EEG en provenance de l'électrode # 3 était bruyant et aucun filtrage ne pouvait corriger la situation. Par conséquent, ce canal a été écarté de nos expérimentations. Les résultats obtenus sont dressés sur le tableau 4-2 et reflètent des écarts de tension crête-à-crête assez grands entre les différents patients avec des ratios de 36: 1.

Tableau 4-2: Résultats expérimentaux basés sur la base de données de Freiburg.

	Crises détectées	Heures enreg criti	Écart V _{P-P} μ V	Type de crise	Electrodes	Temps d'anticip(sec)	Heures enreg. inter-critique	FA
Pat#2. Male,	1/3	6	15702	SP,CP,GTC	d	1884	24	0
Pat#4. female, 26	4/5	10	25971 27938 27536 26172	SP,CP,GTC	d,g,s	2201 1376 563 2399	24	0
Pat#7. female, 42	3/3	6	3300 3089 4768	SP,CP,GTC	d	1027 1458 2074	25	0
Pat#10. male, 47	3/5	11	36136 26217 28185	SP,CP,GTC	d	414 1519 684	25	0
Pat#12.female. 42	4/4	8	2767 1270 1043 1078	SP,CP,GTC	d,g,s	3004 2343 2484 31	26	0
Pat#16. female. 50	3/5	12	8586 8257 8132	SP,CP,GTC	D,s	2349 2411 4500	24	0
Average results	18/25=72%	Total = 53				1817.83 sec (30.29 min)	Total = 147	0

Ceci pourrait être dû à divers facteurs, à titre d'exemple : l'emplacement des électrodes, l'emplacement de la zone focale, et finalement l'âge et le sexe du patient. Dans la base de données adoptée, les neurologues ont décidé dans certains cas de mettre toutes les électrodes dans un seul hémisphère du cerveau et dans d'autres cas d'autres configurations. La position des électrodes a un impact direct sur les seuils de voltage et sur les corrélations entre les signaux EEG.

On rappelle que notre objectif ultime est de minimiser les fausses alertes au prix de la sensibilité qui est égale à 72%. La sensibilité peut potentiellement être ajustée en vue d'augmenter le taux d'anticipation au prix d'une augmentation des faux positifs. Ce compromis est illustré à la figure 4-33 où il est visible que le déplacement du seuil de sensibilité vers le haut engendrerait à la fois une diminution des taux de fausses alertes et de la sensibilité alors que son déplacement vers le bas diminuerait les fausses alertes.

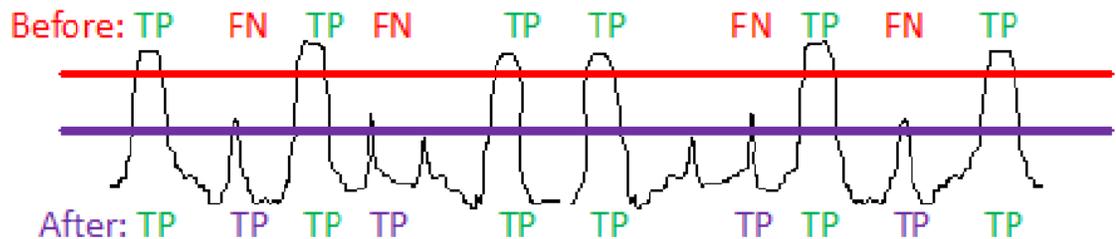


Figure 4-33: Ajustement du seuil de sensibilité et son effet sur les fausses alertes. TP étant les vrais positifs et FN les faux négatifs.

4.8 Comparaison avec les travaux de la littérature

Nos résultats sont comparés avec dix des travaux cités dans le chapitre 2. Ces derniers ont essentiellement utilisé des approches non-linéaires et la majorité a utilisé la base de données de Freiburg [11]. Les critères de comparaisons sont (1) la sensibilité, (2) la spécificité et (3) le temps d'anticipation. Le tableau 4-3 reflète que nos résultats sont tout à fait alignés avec la littérature de point de vue de la sensibilité (72% dans notre cas). En contrepartie, nos résultats dépassent les travaux précédents sur les critères de spécificité et de temps d'anticipation (respectivement 0 FP et 30 minutes). Seul le travail de Netoff *et al.* [121] présentait zéro FP au prix d'un temps d'anticipation de 10 min alors que le nôtre présente 30 minutes. Notre travail cherchait à réaliser le meilleur compromis entre les 3 critères mentionnés alors que les autres

travaux ont tous optimisé un facteur par rapport aux deux autres comme le montre le tableau 4-3. Un autre critère de comparaison apparait peu dans la littérature: c'est le critère de la complexité de la conception. Notre projet est le seul qui n'étudie que 2 sous bandes de fréquence, soit 3 caractéristiques physiques pour extraire les caractéristiques de la signature alors que tous les autres travaux étendaient leurs algorithmes à tout le spectre EEG et considèrent un nombre de caractéristiques physiques très supérieur. La complexité de ces algorithmes constitue souvent un obstacle contre toute réalisation matérielle future d'un implant.

4.9 Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, l'expérimentation a montré que les crises épileptiques temporales peuvent être anticipées en analysant 3 caractéristiques physiques (*features*) dans 2 bandes de fréquences (Delta et Gamma). Elle a montré que les pics de tensions Delta accompagnées d'inter-corrélations sont suivis par des rebondissements au niveau des signaux Gamma accompagnés d'une baisse simultanée de l'entropie (augmentation de la stabilité). Il a aussi été prouvé que les fréquences intermédiaires ne représentent pas d'informations utiles pour l'anticipation de ce type de crises.

Tableau 4-3: comparaison avec des travaux précédents

	Numb. of patients	Tot. mon. hours	Tot. num. of seizures	Numb. of Sub-	Sens. (%)	FP/Hr.	Prediction time (min)	Method
D'Alessandro <i>et al.</i> [91]	4	160	ND	5	62.5	0.27	10	Non-linear
Maiwald <i>et al.</i> [89]	21	582	88	5	21-42	0.04 - 0.15	Less than 30	Non-linear
Chaovaitwon <i>gse et al.</i> [90]	10	ND	ND	5	68-76	0.15- 0.17	22.4 - 135	STL, non-linear
Iasemidis <i>et al.</i> [88]	2	ND	13	5	81.82	0.12	89±15	STL, non-linear
Shiau <i>et al.</i> , [118]	10	2100	120	5	85	0.159	63±45	ASPA
Netoff <i>et al.</i> , [121]	9	219	45	5	77.8	0	10	CSSVM
Senger <i>et al.</i> , [123]	2	201.1	10	5	59 -63	ND	30	CNN
Duman <i>et al.</i> , [124]	21	582	87	5	89.66	0.49	ND	Hilbert-Huand Transform
Zheng <i>et al.</i> , [126]	7	ND	51	5	57	ND	2 to 20	CSSVM
Zandi <i>et al.</i> , [125]	20	561	86	5	88.34	0.155	22.5	variation Bayesian Gaussian mixture model of
This work	6	200	25	2	72	0	30.29	Statistical and non-linear methods

Chapitre 5: Notre approche dans le cas d'une électrode unique

Les résultats trouvés dans le chapitre précédent montrent que pendant le moment de l'anticipation d'une crise épileptique, plusieurs phénomènes physiques prennent place simultanément, à savoir:

- L'inter-corrélation des signaux Delta se passe entre plusieurs nœuds.
- Les pics de tension des signaux Delta ont lieu dans plusieurs nœuds.
- Les rebondissements des signaux Gamma ont lieu dans certains de ces nœuds.

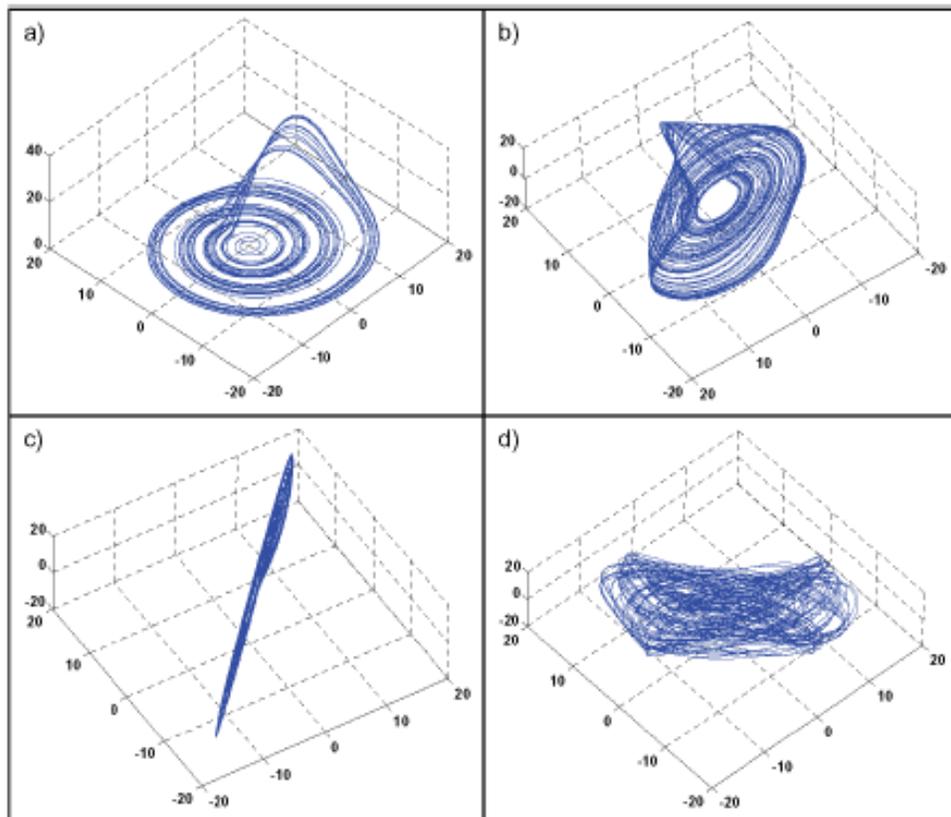


Figure 5-1: Choix optimal du retard. (a) Trajectoire originale d'un attracteur de type Rössler. (b) Trajectoire reconstruite en utilisant le retard optimal. (c) Trajectoire reconstruite en utilisant un retard trop faible. (d) Trajectoire reconstruite en utilisant un retard trop élevé [15].

La figure 5-1 montre l'influence du retard sur les signaux en fonction d'un attracteur de type Rössler [136]. La figure (5-1-a) montre le cas où le retard est aléatoire alors qu'il devient optimal pour la figure (5-1-b). La figure (5-1-c) montre, qu'au cours d'une phase précritique, une corrélation totale entre 3 électrodes focales avec un léger déphasage (retard) accompagné d'un bruit au niveau des faibles voltages alors que la figure (5-1-d) montre, au cours d'une phase inter-critique une absence totale de corrélation entre les canaux focaux. Ce qui s'explique par une anticipation nulle à ce moment.

A ce niveau, une question s'impose. Puisque la corrélation des signaux Delta est élevée à l'approche d'une crise et puisque l'exposant de Lyapunov des signaux Gamma décroît simultanément dans certains canaux, serait-il possible d'acquérir le maximum d'informations à partir d'une électrode unique qui soit représentative des autres?

Nos tests réalisés sur les 6 canaux individuellement, et se référant aux résultats donnés sur la figure 5-1 ont révélé qu'une seule électrode peut contenir suffisamment d'informations concernant la crise. Les signaux EEG sont toujours accompagnés de bruits. Le rapport du signal à bruit SNR varie considérablement en fonction de l'état du patient (inter-critique, précritique ou critique). Les pics de tension Delta sont toujours accompagnés d'un faible rapport du SNR. L'utilisation de l'oscillateur de Duffing permet de représenter les composantes fréquentielles du signal EEG ainsi que le bruit associé et d'en déduire le ratio instantané du SNR. Un bref aperçu sur l'oscillateur de Duffing est donné dans le chapitre 3.

La technique consiste à déterminer le seuil de tension pour les signaux Delta puis à déterminer le maximum de tension à atteindre dans le même intervalle de temps (fenêtre) où apparaît un minimum relatif de λ_{Gamma} . Les oscillateurs de Duffing étaient utilisés pour observer le comportement du signal EEG et de sa dérivée. L'algorithme établissait une fenêtre de 5 minutes durant lesquelles les bandes Delta et Gamma sont étudiées. Le choix de cette fenêtre de temps a été présenté dans la section 4.6.

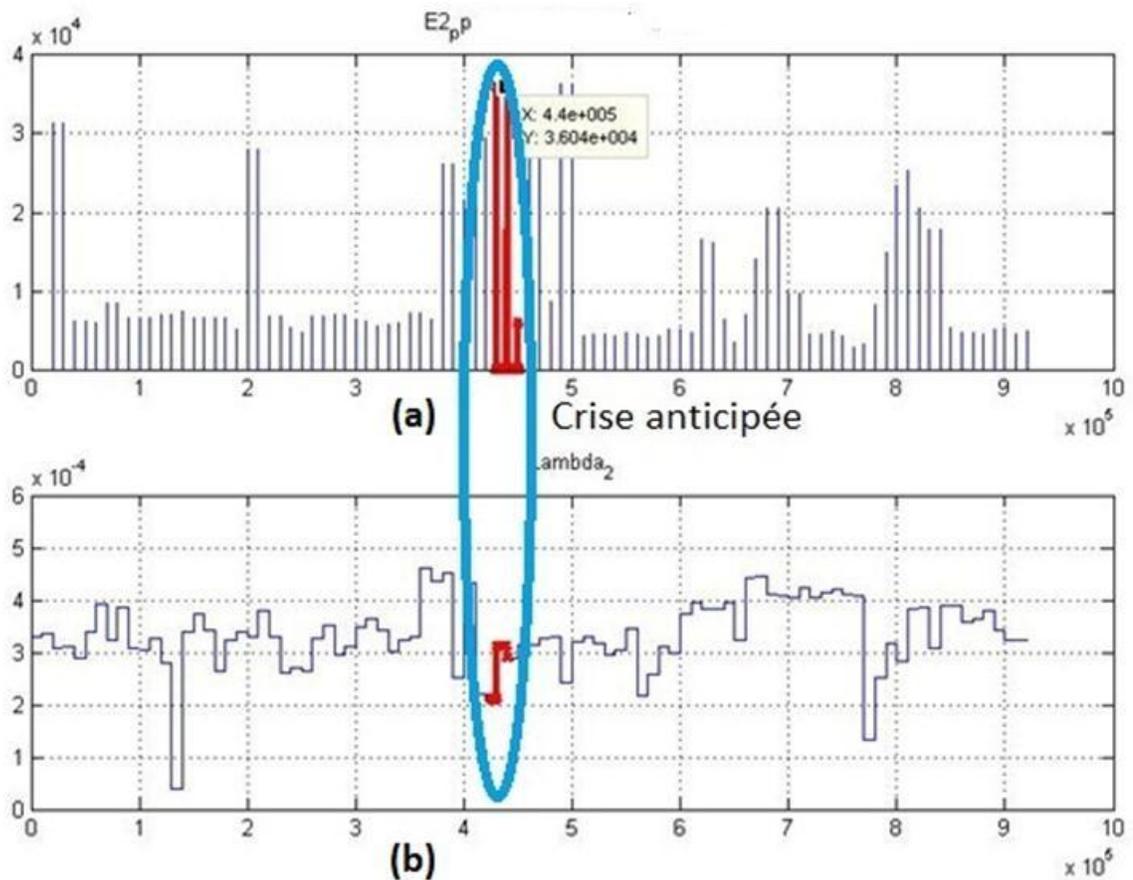


Figure 5-2: Crise anticipée (a) à travers un maximum relatif de voltage (a) accompagné d'un minimum relatif de λ_{Gamma} (b).

En se fiant à la figure 5-3, on remarque que le logiciel d'anticipation ne cherche pas nécessairement un maximum absolu des tensions Delta ou un minimum absolu des facteurs λ_{Gamma} . Plutôt il cherche à avoir, dans la même fenêtre de temps, un maximum relatif des tensions Delta avec un minimum relatif du facteur λ_{Gamma} ainsi que de son gradient de variation. En effet, l'étude de la figure montre que ni les pics de tensions notées au voisinage de l'échantillon 500,000 ni le minimum relatif de λ_{Gamma} noté au voisinage de l'échantillon 130,000 ne sont pertinents.

Les figures 5-4 montrent clairement, qu’au moment de l’anticipation, le diagramme de l’oscillateur prend la forme de Lissajous avec les deux puits caractéristiques de l’oscillateur de Duffing.

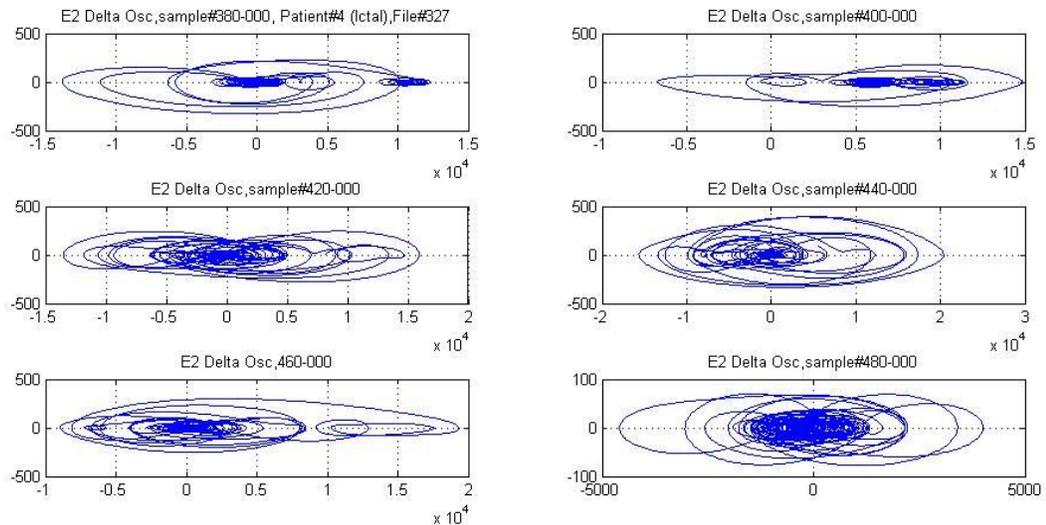


Figure 5-3: : Oscillateur de Duffing autour du moment d’anticipation (échantillon # 400000)

L’utilisation de l’oscillateur de Duffing s’avère être un outil très efficace pour la réduction des fausses alertes. En effet, seuls les vrais instants d’anticipation produisent un diagramme avec un contenu spectral minimal, ce qui a été en outre validé par l’utilisation de la représentation de la FFT du signal.

L’étude des résultats de la figure 5-4 révèle qu’au moment de l’anticipation de la crise :

- Le contenu fréquentiel du signal EEG est à son minimum au moment de l’anticipation de la crise sachant qu’une fréquence et ses harmoniques sont représentées par une seule ligne solide.
- Le rapport signal à bruit SNR est à son maximum à ce moment.
- Le bruit ne reste pas toujours au voisinage du zéro. En effet il peut présenter une composante continue.
- La tension crête à crête du signal Delta diminue après le moment de l’anticipation.

- Les tensions Delta sont souvent accompagnées de composantes continues DC (*Direct Current*).
- Les bifurcations commencent immédiatement après le moment de l'anticipation. Elles se manifestent par l'enrichissement du contenu spectral du signal EEG dans le diagramme de Duffing.

5.1 Discussion des résultats expérimentaux

Nous avons testé 4 patients de la base de données de Freiburg reflète un taux d'anticipation de 70% avec une latence moyenne de 16 minutes, voir table 5-1. Le taux de FP était assez bas, soit environ 2 FP/jour. Ces résultats, obtenus à travers une seule électrode iEEG, justifient la conception d'un implant crânien afin d'améliorer la qualité de vie du patient et de lui alléger son anxiété. L'épilepsie néo-natale diffère habituellement de celle des adultes à plusieurs niveaux, incluant une nette tendance pour le déplacement de la zone focale. L'application de cette technique devrait être restreinte initialement à l'épilepsie temporale avec origine hippocampale à foyer unique.

Tableau 5-1: sommaire des résultats expérimentaux

	Approche avec une électrode	Approche avec 6 électrodes
Nombre total de crises	17	25
Nombre de patients	4	6
Crises détectées	12	18
Sensibilité	12/17=70%	18/25=72%
Temps d'anticipation moyen (sec)	1004.50 (16.74 min)	1817.83 (30.29 min)
Durée totale inter-critique (heures)	92	147
Taux de FP (%)	0.08/heure	0/heure

Cette technique a une application étroite mais peut emmener plusieurs avantages. Elle peut ouvrir la porte à une nouvelle génération d'électrodes qui contiennent leur propre implant. Ce

type d'implant, inséré entre le crâne et la peau, pourrait éviter le recours à des chirurgies lourdes pour implémenter des grilles ou des bandes d'électrodes et, en même temps, réduire les complications postopératoires.

La comparaison entre les deux approches reflète que:

- La sensibilité et le taux de FP sont assez proches dans les deux cas.
- Le temps d'anticipation est réduit dans le cas de l'électrode unique.
- Le nombre de candidats pour cette dernière approche est plus restreint.

5.2 Conclusion

Une nouvelle méthode d'anticipation de crises épileptiques avec une électrode unique a été présentée dans ce chapitre. La méthode consiste à combiner des techniques linéaires et non-linéaires. Les crêtes des tensions Delta accompagnées de la diminution de l'entropie des signaux Gamma étaient spécifiques pour chaque patient et devaient entraîner le logiciel de prédiction pour cette signature. Il est à noter que les fréquences intermédiaires étaient ignorées dans le processus d'analyse en raison du manque d'informations pertinentes qu'elles contiennent pour prédire une crise.

Chapitre 6: Conclusion et travaux futurs

6.1 Conclusion

Cette thèse présente une nouvelle approche logicielle d'anticipation de crises épileptiques d'origine temporelle à travers des électrodes invasives. La particularité de cette technique réside dans la combinaison d'approches linéaires et non-linéaires, dans l'optimisation des nombres d'électrodes considérées dans l'anticipation ainsi que dans la limitation des fréquences étudiées aux sous-bandes Delta et Gamma.

Notre étude a révélé de nouveaux aspects sur la crise épileptique temporelle. L'algorithme d'anticipation proposé est basé sur l'hypothèse que les hauts voltages des signaux Delta accompagnés d'inter-corrélations des canaux sont suivis de trames et rebondissements des signaux Gamma accompagnés d'une diminution de l'entropie (augmentation de la stabilité). Il a été démontré que les fréquences intermédiaires ne présentent aucun intérêt dans l'anticipation de ces types de crises.

Notre algorithme présente une architecture assez simplifiée par rapport aux travaux existants. Elle est également programmable, ce qui permet d'apprendre la signature individuelle des crises épileptiques de chaque patient et présente la possibilité d'être reprogrammé si la condition du patient l'exige. La présence de l'algorithme d'optimisation du nombre de nœuds donne la flexibilité d'utiliser un nombre d'électrodes variable.

Il serait bon de noter que la restriction de nombre d'électrodes à 1 présente en soi une innovation dans le domaine de l'anticipation de crises épileptiques car il permet d'éviter des chirurgies assez lourdes et toutes les conséquences qui en suivent.

Un compromis demeure entre la sensibilité, le taux de faux positifs et le temps d'anticipation. L'amélioration d'un paramètre se fait ici au détriment des deux autres. Cette remarque est notée dans le tableau comparatif 4-3 qui illustre un accompagnement systématique entre l'augmentation de la sensibilité et l'augmentation des fausses alertes dans les différents travaux. La simplification notable de la complexité du présent algorithme et sa flexibilité quant au

nombre d'électrodes, variant de 10 jusqu'à l'utilisation d'une électrode unique pour l'anticipation, constitue une innovation en soi.

6.2 Travaux futurs

L'accomplissement ultime de notre approche serait d'avoir accès à un environnement clinique qui nous permettrait de la valider sur des patients. Le travail actuel a été réalisé sur une base de données de 6 patients. Il serait pertinent dans le futur d'élargir la base de données à un nombre de patients plus élevé afin de raffiner notre technique d'anticipation. Pour mener à une application clinique du présent travail, les recherches futures devront:

- S'intéresser aux autres types de crises épileptiques.
- Utiliser des fréquences d'échantillonnage plus élevées afin d'explorer les très hautes fréquences des signaux EEG.
- Transposer notre approche pour couvrir les signaux EEG de surface.
- Réaliser un prototype matériel pour l'algorithme présenté.
- Explorer la corrélation des signaux d'électrocardiogramme (ECG) avec les signaux EEG pour la détermination des signatures de crises épileptiques.

Annexe: liste des publications

Articles de journaux:

- Tahar Haddad, Naim Ben-Hamida, Larbi Talbi, Ahmed Lakhssassi, Sadok Aouini: "Temporal Epilepsy Seizures monitoring and prediction using Cross-Correlation and Chaos Theory" Healthcare Technology Letters (IET), DOI: [10.1049/htl.2013.0010](https://doi.org/10.1049/htl.2013.0010) , Online ISSN 2053-3713. Volume 1, issue 1, 2014 , p. 45 -50
- Tahar Haddad, Naim Ben-Hamida, Larbi Talbi, Ahmed Lakhssassi, Sadok Aouini, Vincent Fono: "Using non-linear approaches along with a single iEEG channel to anticipate Temporal Seizures" Soumis à IET, Healthcare Technology Letters. 2014

Articles de conférences :

- Tahar Haddad, Naim Ben-Hamida, Sadok Aouini, Larbi Talbi, Ahmed Lakhssassi: "Temporal Epilepsy Seizures monitoring and prediction using Cross-Correlation and Chaos Theory" Sixth international Workshop on Seizure Prediction, San Diego. November 2011
- Tahar Haddad, Naim Ben-Hamida, Larbi Talbi, Ahmed Lakhssassi, Sadok Aouini: "Temporal Epilepsy Seizures monitoring and prediction using Graph Theory". Accepté à ICTA'14
- Tahar Haddad, Naim Ben-Hamida, Larbi Talbi, Ahmed Lakhssassi, Sadok Aouini: "Using non-linear approaches along with a single iEEG channel to anticipate Temporal Seizures". Accepté à ACFAS 2014
- Tahar Haddad, Larbi Talbi, Ahmed Lakhssassi, Naim Ben-Hamida, Sadok Aouini: "Epilepsy Seizure Prediction using Graph Theory". Soumis à NEWCAS 2014

Références

- [1] Engel, J. J. (2009). Overview of surgical treatment for epilepsy (3e éd.). *The Treatment of Epilepsy*, Wiley-Blackwell, 60, 743-756.
- [2] Spencer, S. S., Nguyen, D. K., & Duckrow, R. B. (2009). Invasive EEG in presurgical evaluation of epilepsy (3e éd.). *The Treatment of Epilepsy*, 53, 767-798.
- [3] Caparos, M., Louis, V., Wendling, F., Maillard, L. Et Wolf, D. (2006). Automatic lateralization of temporal lobe epilepsy based on scalp EEG. *Clinical Neurophysiology*, 117(11):2414–2423.
- [4] T.Betts. *Epilepsy at the millenium*. Technical report, Birmingham University Seizure Clinic and Epilepsy Liaison Service, 1998.
- [5] Florian Mormann, Ralph G. Andrzejak, Christian E. Elger and Klaus Lehnertz, Seizure prediction: the long and winding road, *Brain* (2007),
- [6] C. Tallon-Baudry, O. Bertrand, C. Delpuech Et J. Pernier: Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 hz visual responses in human. *J Neurosci*, 16(13):4240–4249, Jul 1996.
- [7] C .P. Panayiotopoulos. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their treatment*. Bladon Medical Publishing, 2002.
- [8] A.R Beaumanoir, R. Häusler, M.R. Magistris, A. Nahory, and A.B.Safran. *Explorations fonctionnelles électrophysiologiques du système nerveux*. 1985.
- [9] John S. Ebersole and Timothy A. Pedley. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, third edition. 2003.
- [10] John Milton and Peter Jung. *Epilepsy as a Dynamic Disease*. Springer-Verlag, 2003.

- [11] Klatt J, Feldwisch-Drentrup H, Ihle M, Navarro V, Neufang M, Teixeira C, Adam C, Valderrama M, Alvarado-Rojas C, Witon A, Le Van Quyen M, Sales F, Dourado A, Timmer J, Schulze-Bonhage A, Schelter B: The EPILEPSIAE database-An extensive electroencephalography database of epilepsy patients. *Epilepsia*, 2012; 53: 1669-1676
- [12] Anatol Bragin, Istvan Mody, Charles L Wilson, and Jerome Engel. Local generation of fast ripples in epileptic brain. *J Neurosci*, 22(5): 2012–2021, Mar 2002.
- [13] H. Jing and M. Takigawa. Low sampling rate induces high correlation dimension on electroencephalograms from healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54(4): 407–412, Aug 2000.
- [14] B.S. Epilepsy in Greenfield's Neuropathology 7th Edition Volume I. 2002; Ch. 15: 899-933
- [15] Gatién Hoceped. “Détection précoce de crises d'épilepsie à l'aide d'une modélisation du comportement oscillatoire neuronal ”. Thèse de Doctorat. Polytechnique de Bruxelles. 2012 Rennes. 2005
- [16] J. Cambier, M. Masson, and H. Dehen. *Abrégés de Neurologie*. Paris: Masson, 2000.
- [17] Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Katz L.C. Lamantia A.-S., Mc Namara J.O., Williams S.M. *Neuroscience* 2nd edition 2001; Ch. 35: 554-555
- [18] Meldrum B., Chapman A. *Epileptic Seizures and Epilepsy Basic in Neurochemistry* 6th Edition Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W., Fisher S.K., Uhler M.D. 1999; Ch. 37: 755-767
- [19] Sarma, S. V., Eden, U. T., Cheng, M. L., et al. (2010). Using point process models to compare neural spiking activity in the subthalamic nucleus of Parkinson's patients and a healthy primate. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 6, pp. 1297-305.
- [20] Jonathan J. Halford. 2009. Computerized epileptiform transient détection in the scalp electroencephalogram: Obstacles to progress and the example of computerized ECG interprétation. *Clinical Neurophysiology*, vol. 120, n°1 1, novembre, p. 1909-1915.

- [21] Elena Urrestarazu, Rahul Chander, Francois Dubeau, and Jean Gotman. Interictal high-frequency oscillations (100-500hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain*, 130:2354-2366, 2007.
- [22] J.D. Jirsch, E. Urrestarazu, P. LeVan, A. Olivier, F. Dubeau, and J. Gotman. High-frequency oscillation during human focal seizures. *Brain*, 129:1593-1608, 2006.
- [23] Wendling, F., Badier, J., Chauvel, P. Et Coatrieux, J. (1997). A method to quantify invariant information in depth-recorded epileptic seizures. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 102(6):472–485.
- [24] Bartolomei, F., Wendling, F., Bellanger, J., Régis, J. Et Chauvel, P. (2001). Neural networks involving the medial temporal structures in temporal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 112:1746–1760.
- [25] Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, F. Et Chauvel, P.(2001b). Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the EEG. *Clinical Neurophysiology*, 112(7):1201–1218.
- [26] Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, F. Et Chauvel, P. (2001a). Identification de réseaux épileptogènes par modélisation et analyse non-linéaire des signaux SEEG. *Neurophysiologie Clinique*, 31:139–151.
- [27] Caparos, M., Louis, V., Wendling, F., Maillard, L. Et Wolf, D. (2006). Automatic lateralization of temporal lobe epilepsy based on scalp EEG. *Clinical Neurophysiology*, 117(11):2414–2423.
- [28] Louis-Dorr, V., Caparos, M., Wendling, F., Vignal, J. Et Wolf, D. (2007). Extraction of reproducible seizure patterns based on EEG scalp correlations. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2(3):154–162.
- [29] Arnhold, J., Grassberger, P., Lehnertz, K. Et Elger, C. (1999). A robust method for detecting interdependences: application to intracranially recorded EEG. *Physica D*, 134:419–430.

- [30] Mormann, F., Andrzejak, R., Kreuz, T., Rieke, C., David, P., Elger, C. Et Lehnertz, K. Automated detection of a preseizure state based on a decrease in synchronization in intracranial electroencephalogram recordings from epilepsy patients. *Physical Review E*, 67(2):021912. (2003).
- [31] Durka, P., Zygierevicz, J., Klekowicz, H., Ginter, J. Et Blinowska, K. (2004). On the statistical significance of event-related EEG desynchronization and synchronization in the time-frequency plane. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(7):1167.
- [32] Le Van Quyen, M., Soss, J., Navarro, V., Robertson, R., Chavez, M., Baulac, M. Et Martinerie, J. (2005). Preictal state identification by synchronization changes in long-term intracranial EEG recordings. *Clinical Neurophysiology*, 116(3):559–568.
- [33] Bartolomei, F., Wendling, F., Vignal, J., Kochen, S., Bellanger, J., Badier, J., Le Bouquin-Jeannes, R. Et Chauvel, P. (1999). Seizures of temporal lobe epilepsy: identification of subtypes by coherence analysis using stereo-electro-encephalography. *Clinical Neurophysiology*, 110(10):1741–1754.
- [34] Frank Visser Vera Lagerburg Michel J.A.M. van Putten, Taco Kind. Detecting temporal lobe seizures from scalp eeg recordings: A comparison of various features. *Clinical Neurophysiology*, 116: 2480–2489, 2005.
- [35] Y. Aghakhani A. Aarabi, R. Fazel-Rezai. A fuzzy rule-based system for epileptic seizure detection in intracranial eeg. *Clinical Neurophysiology*, 120: 1648–1657, 2009.
- [36] Fotiadis D. Tzallas A, Tsipouras M. Automatic seizure detection based on time-frequency analysis and artificial neural networks. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 13, 2007b.
- [37] Gotman J. Qu H. A seizure warning system for long-term epilepsy monitoring. *Neurology*, 45: 2250–4, 1995.
- [38] Lotfi Senhadji, and Fabrice Wendling. 2002. Epileptic transient détection: wavelets and time-frequency approaches. *Clinical Neurophysiology*, vol. 32, n°3, June, p. 175-192.

- [39] Goelz, H., Jones, R.D. & Bones, P.J. 2000. Wavelet analysis of transient biomedical signals and its application to detection of epileptiform activity in the EEG. *Clinical Electroencephalography*, vol. 31, p. 181 -191. 84
- [40] Z. Zhou H. Adeli and N. Dadmehr. Analysis of eeg records in an epileptic patient using wavelet transform. *Journal of Neuroscience Methods*, 123: 69–87, 2003.
- [41] Mahmoud El-Gohary, James McNames, and Siegward Elsas. 2008. User-Guided Interictal Spike Détection. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2008;2008:821-4. 30th Annual International IEEE EMBS Conférence Vancouver, British Columbia, Canada, August 20-24.*
- [42] Pang, C. C. C., Upton, A. R. M., Shine, G. & Kamath, M. V. 2003. A Comparison of Algorithms for Detection of Spikes in the Electroencephalogram", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 50(4).
- [43] Polychronaki, G. E., Ktonas, P. Y., Gatzonis, S., Siatouni, A., Asvestas, P. A., Tsekou, H., Sakas, D., & Nikita, K. S. (2010). Comparison of fractal dimension estimation algorithms for epileptic seizure onset detection. *J. Neural Eng.*, 7, 046007.
- [44] McSharry, P. E., He, T., Smith, L. A. & Tarassenko, L. (2002). Linear and non-linear methods for automatic seizure detection in scalp electro-encephalogram recordings. *Medical & biological engineering & computing*, 40(4), 447-461.
- [45] Hojjat Adeli, Samanwoy, G.D, Nahid, D. (2007). A Wavelet-Chaos Methodology for Analysis of EEGs and EEG Subbands to Detect Seizure and Epilepsy. *Ieee Transactions On Biomedical Engineering*, Vol. 54, No. 2, Feb 2007
- [46] Masaya, Y., Akiyoshi, S., Keiichi, T., Nobuhiko, N. (2010). Multichannel biosensing and stimulation LSI chip using 0.18 μ m complementary metal-oxide-semiconductor technology. *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol. 49, No. 4 PART 2.
- [47] Meier, R., Dittrich, H., Schulze-Bonhage, A., et al. (2008). Detecting epileptic seizures in long-term human EEG: a new approach to automatic online and real-time detection and classification of polymorphic seizure patterns," *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 25, no. 3, pp. 119-131.

- [48] Gosselin, B., & Sawan, M. (2007). A low-power integrated neural interface with digital spike detection and isolation. 14th IEEE International Conference on Electronics, Circuits and Systems, Marrakech, Morocco.
- [49] Drexel University, Single electrode device for real-time detection and prevention of epileptic seizures
- [50] B.R. Greene, G.B. Boylan, W.P. Marnane, G. Lightbody, S. Connolly. Automated single channel seizure detection in the neonate. 30th Annual International IEEE EMBS Conference Vancouver, British Columbia, Canada, August 20-24, 2008
- [51] Isa Conradsenabd, S´andor Beniczkybc, Karsten Hopped, Peter Wolfb, Thomas Samsa and Helge B.D. Sorensena. Seizure Onset Detection based on one sEMG channel. 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS Boston, Massachusetts USA, August 30 - September 3, 2011
- [52] Safi-Harb, M., Salam, M. T., Nguyen, D. K., & Sawan, M. (2011). An Implantable Seizure-Onset Detector Based on a Dual-Path Single-Window Count-Based Technique for Closed-Loop Applications, IEEE Journal on Emerging and Selected Topics in Circuits and Systems, (Accepted for publication).
- [53] Tanaka, N., Fujii, M., Imoto, H., Uchiyama, J., Nakano, K., Nomura, S., Fujisawa, H., Kunitsugu, I., Saito, T., & Suzuki, M. (2008). Effective suppression of hippocampal seizures in rats by direct hippocampal cooling with a Peltier chip. *J Neurosurg*, 108(4), 791-797.
- [54] Salam, M. T. , Mirzaei, M. Sawan, M., & Nguyen, D. K. (2012), An Implantable Asynchronous Responsive Drug Delivery System for Treatment of Epilepsy, *IEEE Transactions on Neural Systems & Rehabilitation Engineering* (To be appeared).
- [55] M. G. SAUNDERS: Amplitude probability density studies on alpha and alpha like patterns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 15:761–767, Oct 1963.
- [56] J. Campbell, E. Bower, S. J. Dwyer Et G. V. Lado: On the sufficiency of autocorrelation functions as eeg descriptors. *IEEE Trans. Bio-Med. Eng.*, BME-14:49–52, 1967.

- [57] R. ELUL: Gaussian behavior of the electroencephalogram: changes during performance of mental task. *Science*, 164(877):328–331, Apr 1969.
- [58] R. G. Bickford: Electroencephalography. *Surg Gynecol Obstet*, 92(1):115–117, Jan 1951.
- [59] G. Pfurtscheller Et A. Aranibar: Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 42(6):817–826, Jun 1977.
- [60] J. Ginter, K. J. Blinowska, M. Kaminski Et P. J. Durka: Phase and amplitude analysis in time-frequency space—application to voluntary finger movement. *J Neurosci Methods*, 110(1-2):113–124, Sep 2001.
- [61] P. J. Durka, D. Ircha, C. Neuper Et G. Pfurtscheller: Time-frequency microstructure of event-related electro-encephalogram desynchronisation and synchronisation. *Med Biol Eng Comput*, 39(3):315–321, May 2001.
- [62] G. R. Müller, C. Neuper, R. Rupp, C. Keinrath, H. J. Gerner Et G. Pfurtscheller: Event-related beta eeg changes during wrist movements induced by functional electrical stimulation of forearm muscles in man. *Neurosci Lett*, 340(2):143–147, Apr 2003.
- [63] M. Le Van Quyen, J. Foucher, J. Lachaux, E. Rodriguez, A. Lutz, J. Martinerie Et F. J. Varela: Comparison of hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *J Neurosci Methods*, 111(2):83–98, Oct 2001.
- [64] U. Ellfolk, M. Karrasch, M. Laine, M. Pesonen Et C. M. Krause: Eventrelated desynchronization/synchronization during an auditory-verbal working memory task in mild parkinson’s disease. *Clin Neurophysiol*, 117(8):1737–1745, Aug 2006.
- [65] E. Rodriguez, N. George, J. P. Lachaux, J. Martinerie, B. Renault Et F. J. Varela: Perception’s shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature*, 397(6718):430–433, Feb 1999.
- [66] O. Jensen, R. Hari Et K. Kaila: Visually evoked gamma responses in the human brain are enhanced during voluntary hyperventilation. *Neuroimage*, 15(3):575–586, Mar 2002.

- [67] Willard L Brigner: Visual image analysis by square wavelets: empirical evidence supporting a theoretical agreement between wavelet analysis and receptive field organization of visual cortical neurons. *Percept Mot Skills*, 97(2):407–423, Oct 2003.
- [68] K. Gröchenig: *Foundations of time-frequency analysis*. Birkhäuser, 2001.
- [69] D. Gabor: Theory of communication. *Journal of the IEE*, 93:429–457, 1946.
- [70] H. Vavadi et al. / A wavelet-approximate entropy method for epileptic activity detection from EEG and its sub-bands *J. Biomedical Science and Engineering* 3 (2010) 1182-1189
- [71] S. Mallat: A theory for multiresolution signal decomposition: The wavelet representation. *IEEE Trans. Pat. Anal. Mach. Intell.*, 11:674–693, 1989.
- [72] L. H. Zetterberg: Recent advances in eeg data processing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 34:19–36, 1978.
- [73] G. Dumermuth Et L. Molinari: Spectral analysis of the EEG. Some fundamentals revisited and some open problems. *Neuropsychobiology*, 17(1-2):85–99, 1987.
- [74] K. J. Blinowska, P. J. Franaszczuk Et P. Mitraszewski: A new method of presentation of the average spectral properties of the eeg time series. *Int J Biomed Comput*, 22(2):97–106, Mar 1988.
- [75] A. Subasi: Application of classical and model-based spectral methods to describe the state of alertness in eeg. *J Med Syst*, 29(5):473–486, Oct 2005.
- [76] F. Vaz, P. G. De Oliveira Et J. C. Principe: A study on the best order for autoregressive eeg modelling. *Int J Biomed Comput*, 20(1-2):41–50, Jan 1987.
- [77] N. Amir Et I. Gath: Segmentation of eeg during sleep using time-varying autoregressive modeling. *Biol Cybern*, 61(6):447–455, 1989.
- [78] H. M. Praetorius, G. Bodenstein Et O. D. Creutzfeldt: Adaptive segmentation of eeg records: a new approach to automatic eeg analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 42(1):84–94, Jan 1977.

- [79] Netoff TI, Clewley R, Arno S, White JA: Epilepsy in small-world networks. *J Neurosci* 2004, 24:8075-8083.
- [80] Dyhrfeld-Johnsen J, Santhajumar V, Morgan RJ, Huerta R, Tsiming L, Sotasz, I: Topological determinants of epileptogenesis in large-scale structural and functional models of the dentate gyrus derived from experimental data. *J Neurophysiol* 2007, 97:1566-1587.
- [81] Percha B, Dzakpasu R, Zochowski M: Transition from local to global phase synchrony in small world neural network and its possible implications for epilepsy. *Phys Rev E* 2005, 72:031909.
- [82] Stam CJ: Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol* 2005, 116:2266-2301
- [83] Bettencourt LMA, Stephens GJ, Ham MI, Gross GW: Functional structure of cortical neuronal networks grown in vitro. *Phys Rev E* 2007, 75:021915
- [84] Paula DR, Araujo AD, Andrade JS Jr, Herrmann HJ, Galles JAC: Periodic neural activity induced by network complexity. *Phys Rev E* 2006, 74:017102.
- [85] Zhou C, Zemanova L, Zamora G, Hilgetag C, Kurths J: Hierarchical organization unveiled by functional connectivity in complex brain networks. *Phys Rev Lett* 2006, 97:238103.
- [86] Zemanova L, Zhou Ch, Kurths J: Structural and functional clusters of complex brain networks. *Physica D* 2006, 224:202-212.
- [87] Stephan KE, Hilgetag C-C, Burns GAPC, O'Neill MA, Young MP, Kotter R: Computational analysis of functional connectivity between areas of primate cerebral cortex. *Phil Trans R Soc Lond B* 2000, 355:111-126.
- [88] Iasemidis, L.D., Shiau, P.M., Chaovalitwongse, W, Narayanan, K., Prasad, A., Tsakalis, K., Carney, P.R. and Sackellares, J.C.: 'Long-term prospective on-line real-time seizure prediction', *Clinical Neurophysiology*, Volume 116, Issue 3, March 2005, Pages 532–544
- [89] Maiwald, T., Winterhalder, M., Aschenbrenner-Scheibe, R., Voss, H., Schulze-Bonhage, A. and Timmer J.: 'Long-term prospective on-line real-time seizure prediction. Comparison of

three nonlinear seizure prediction methods by means of the seizure prediction characteristic'. *Physica D* 194 (2004) 357–368

[90] Chaovallitwongse, W., Iasemidis, L.D., Pardalos, P.M., Carney, P.R., Shiau, D.S. and Sackellares, J.C.: 'Performance of a seizure warning algorithm based on the dynamics of intracranial EEG'. *Epilepsy Research* 64 (2005) 93–113

[91] D'Alessandro, M., Esteller, R., Vachtsevanos, G., Hinson, A., Echauz, J., and Litt, B.: 'Epileptic Seizure Prediction Using Hybrid Feature Selection over Multiple Intracranial EEG Electrode Contacts: A Report of Four Patients'. *IEEE TRANS. ON BIOMED. ENG.*, VOL. 50, NO. 5, MAY 2003.

[92] L.D. Iasemidis, J.C. Sackellares. The temporal evolution of the largest Lyapunov exponent on the human epileptic cortex. D.W. Duck, W.S. Pritchard (Eds.), *Measuring Chaos in the Human Brain*, World Scientific, Singapore (1991), pp. 49–82

[93] T.L. Babb, W.J. Brown. Pathological findings in epilepsy. J. Engel Jr. (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies*, Raven Press, New York (1987)

[94] D.E. Burdette, Sakuraisy, T.R. Henry, D.A. Ross, P.B. Pennell, K.A. Frey, J.C. Sackellares, R. Albin. Temporal lobe central benzodiazepine binding in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 45 (1995), pp. 934–941

[95] N.C. De Lanerrole, J.H. Kim, R.J. Robbins, D.D. Spencer. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res*, 495 (1989), pp. 387–395

[96] J.W. McDonald, E.A. Garofalo, T. Hood, J.C. Sackellares, S. Gilman, P.E. McKeever, J.C. Troncaso, M.V. Johnston. Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 29 (1991), pp. 529–541

[97] P.B. Pennell, D.E. Burdette, D.A. Ross, T.R. Henry, R.L. Albin, J.C. Sackellares, K.A. Frey. Muscarinic receptor loss and preservation of presynaptic cholinergic terminals in hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 40 (1999), pp. 38–46

- [98] L.D. Iasemidis, J.C. Sackellares. Chaos theory and epilepsy. *Neuroscientist*, 2 (1996), pp. 118–126
- [99] L.D. Iasemidis, J.C. Principe, J.C. Sackellares. Spatiotemporal dynamics of human epileptic seizures. R.G. Harrison, L. Weiping, W. Ditto, L. Pecora, S. Vohra (Eds.), *Third Experimental Chaos Conference*, World Scientific, Singapore (1996), pp. 26–30
- [100] L.D. Iasemidis, J.C. Principe, J.M. Czaplewski, R.L. Gilman, S.N. Roper, J.C. Sackellares. Spatiotemporal transition to epileptic seizures: a nonlinear dynamical analysis of scalp and intracranial EEG recordings. F. Lopes da Silva, J.C. Principe, L.B. Almeida (Eds.), *Spatiotemporal Models in Biological and Artificial Systems*, IOS Press, Amsterdam (1997), pp. 81–88
- [101] L.D. Iasemidis, D.-S. Shiau, P.M. Pardalos, J.C. Sackellares. Transition to epileptic seizures—an optimization approach into its dynamics. ,in: D.Z. Du, P.M. Pardalos, J. Wang (Eds.), *Discrete problems with medical applications*, DIMACS series 55, American Mathematical Society Publishing Co., Providence, RI (2000), pp. 55–74
- [102] J. Ch. Sackellares, L. D. Iasemidis, D.-Sh. Shiau, R. L. Gilmore, and S. N. Roper. Epilepsy - when chaos fails. In *Chaos in Brain ? Interdisc. Workshop*, 10-12 March 1999, Bonn, Germany, page 27, Bonn, Germany, 1999. Clinic of Epileptology, Rhein.-Friedr.-Wilhelms- Univ., Bonn, Germany.
- [103] J.C. Sackellares, L.D. Iasemidis, D.-S. Shiau, R.L. Gilmore, S.N. Roper. Epilepsy—when chaos fails. K. Lehnertz, J. Arnhold, P. Grassberger, C.E. Elger (Eds.), *Chaos in the Brain?*, World Scientific, Singapore (2000), pp. 112–133
- [104] L.D. Iasemidis, J.C. Sackellares, H.P. Zaveri, W.J. Williams. Phase space topography of the electrocorticogram and the Lyapunov exponent in partial seizures. *Brain Topogr*, 2 (1990), pp. 187–201
- [105] L.D. Iasemidis, J.C. Principe, J.C. Sackellares. Measurement and quantification of spatiotemporal dynamics of human epileptic seizures. ,in: M. Akay (Ed.), *Nonlinear biomedical signal processing*, vol. IIIIEEE Press (2000), pp. 294–318

- [106] E.J. Kostelich. Problems in estimating dynamics from data. *Physica D*, 58 (1992), pp. 138–152
- [107] J.A. Vastano, E.J. Kostelich. Comparison of algorithms for determining Lyapunov exponents from experimental data. G. Mayer-Kress (Ed.), *Dimensions and entropies in chaotic systems: quantification of complex behavior*, Springer-Verlag, New York (1986), pp. 100–107
- [108] A. Wolf, J.B. Swift, H.L. Swinney, J.A. Vastano. Determining Lyapunov exponents from a time series. *Physica D*, 16 (1985), pp. 285–317
- [109] C.E. Elger, K. Lehnertz. Seizure prediction by non-linear time series analysis of brain electrical activity. *Eur J Neurosci*, 10 (1998), pp. 786–789
- [110] M. Le Van Quyen, J. Martinerie, M. Baulac, F. Varela. Anticipating epileptic seizures in real time by non-linear analysis of similarity between EEG recordings. *NeuroReport*, 10 (1999), pp. 2149–2155
- [111] M. Le Van Quyen, J. Martinerie, V. Navarro, P. Boon, M. D'Havé, C. Adam, B. Renault, F. Varela, M. Baulac. Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. *Lancet*, 357 (2001), pp. 183–188
- [112] Klaus Lehnertz and Christian E. Elger. Can epileptic seizures be predicted ? evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity. *Physical Review Letters*, 80(22): 5019–5022, 1998.
- [113] J. Martinerie, C. Adam, M. Le Van Quyen, M. Baulac, S. Clemenceau, B. Renault, and F. J. Varela. Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis. *Nat Med*, 4(10): 1173–1176, Oct 1998.
- [114] L.Iasemidis, D.Shiau, W.Chaovalitwongse, J.Sackellares, P.Pardalos, J.Principe, P.Carney, A.Prasad, B.Veeramani, and K.Tsakalis. Adaptive epileptic seizure prediction system. *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*, 50(5):616–625, May 2003.

- [115] L.D. Iasemidis, D.-S. Shiau, J.C. Sackellares, P.M. Pardalos, A. Prasad. Dynamical resetting of the human brain at epileptic seizures: application of nonlinear dynamics and global optimization techniques. *IEEE Trans Biomed Eng*, 51 (3) (2004), pp. 493–506
- [116] J.C. Sackellares, L.D. Iasemidis, R.L. Gilmore, S.N. Roper. Epileptic seizures as neural resetting mechanisms. *Epilepsia*, S3 (1997), p. 189 abstract
- [117] J.C. Sackellares, L.D. Iasemidis, P.M. Pardalos, D.-S. Shiau. Combined application of global optimization and nonlinear dynamics to detect state resetting in human epilepsy. P.M. Pardalos, J.C. Principe (Eds.), *Biocomputing*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (2002), pp. 140–158
- [118] D.S. Shiau, Q. Luo, R.L. Gilmore, S.N. Roper, P.M. Pardalos, J.C. Sackellares, L.D. Iasemidis. Epileptic seizures resetting revisited. *Epilepsia*, S7 (2000), pp. 208–209 abstract
- [119] L.Meng, M.Frei, I.Osorio, G.Strang, and T.Nguyen. Detection and short-term prediction of epileptic seizures from ecog signal by wavelet analysis and Gaussian mixture model. February 2000.
- [120] M.D'Alessandor, R.Esteller, G.Vachtsevanos, A.Hinson, J.Echaz, and B.Litt. Epileptic seizure prediction using hybrid feature selection over multiple intracranial eeg electrode contacts: A report of four patients. *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*, 50(5):603{615, May 2003.
- [121] Netoff, T., Park, Y. and Parhi, K.: ‘Seizure Prediction Using Cost-Sensitive Support Vector Machine’. 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS, Minneapolis, Minnesota, USA, September 2-6, 2009
- [122] Shiau, D.S., Iasemidis, L.D., . Yang, M.C.K, Pardalos, P.M., Carney, P.R., Dance, L.K. , Chaovalitwongse, W. and Sackellares, J.C.: ‘Automated Seizure Prediction Algorithm and its Statistical assessment: A Report from Ten Patients’. [Data Mining in Biomedicine](#), [Springer Optimization and Its Applications](#), Volume 7, 2007, pp 517-533
- [123] Senger, V. and Tetzlaff, R.: ‘Wolfenbüttel Multichannel prediction analysis in epilepsy’. *Nonlinear Dynamics of Electronic Systems* 2012,

- [124] DUMAN, F., QZDEMİR, N. and YILDIRIM, E.: ‘Patient Specific Seizure Prediction Algorithm Using HilbertHuang Transform’. Proceedings of the IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI 2012), Hong Kong and Shenzhen, China, 2-7 Jan 2012
- [125] Zandi, S., Tafreshi, R, Javidan, M and Dumont G.A.: ‘Predicting epileptic seizures in scalp EEG based on a variational Bayesian Gaussian mixture model of zero-crossing intervals.’. IEEE Trans Biomed Eng. 2013 May;60(5):1401-13. doi: 10.1109/ TBME. 2012.2237399. Epub 2013 Jan 1.
- [126] Zheng, G., Liutao, Y., Feng, Y., Han, Z., Chen, L., Zhang, S., Wang, D. and Han, Z.: ‘Seizure Prediction Model Based on Method of Common Spatial Patterns and Support Vector Machine’. 2012 IEEE International Conference on Information Science and Technology, Wuhan, Hubei, China; March 23-25, 2012
- [127] Vachtsevanos G Litt B. Gardner AB, Krieger AM. One-class novelty detection for seizure analysis from intracranial eeg. J Mach Learn Res, 7: 1025–44, 2006.
- [128] R.H. Enss and G.C. McGuire. Non-linear physics with mathematica for scientists and engineers, Library of congress cataloguing-in Data. 2001.pp: 355-375.
- [129] Guopeng Zhou, Jinhua Huang, Xiaoxin Liao, and Shijie Cheng, “Stability Analysis and Control of a New Smooth Chua's System”
- [130] Kengne J., Chedjou J.C., Fono V.A., Kyamakya K. ,”On the analysis of bipolar transistor based chaotic circuits: case of a two-stage colpitts oscillator”, Nonlinear Dynamics, 67, 2011, pp. 14
- [131] Rajendra Acharya U., Oliver Faust, N. Kannathal, TjiLeng Chua, Swamy Laxminarayan, ”Non-linear analysis of EEG signals at various sleep stages”, Computer Methods and Programs in Biomedicine (2005) 80, 37—45
- [132] Bender and Orszag 1978, p. 547; Zwillinger 1997, p. 122.

- [133] L. Amini, C. Jutten, S. Achard, O. David, P. Kahane, L. Vercueil, L. Minotti Gh. Ali Hossein-Zadeh, and Hamid Soltanian-Zadeh: Comparison of five directed graph measures for identification of leading interictal epileptic regions. *Physiol Meas.* 2010 November; 31(11): 1529–1546
- [134] Piotr Mirowski MSc*, Deepak Madhavan MD†, Yann LeCun PhD*, Ruben Kuzniecky MD. ‘Classification of Patterns of EEG Synchronization for Seizure Prédiction’. American Epilepsy Society annual meeting and at the 2008 IEEE Workshop on Machine Learning for Signal Processing. 2008
- [135] Piotr Mirowski, Deepak Madha, van, Yann LeCun ,Ruben Kuzniecky Machine Learning-Based Classification of Patterns of EEG Synchronization for Seizure Prediction. New York University. 2009
- [136] Ansari, K. Thèse de Doctorat: mesure de couplage statistique entre signaux eeg: application a l'evaluation quantitative des relations fonctionnelles entre structures cerebrales en épilepsie, Rennes, 2005