

# Modélisation parcimonieuse de la dynamique spatio-temporelle de la connectivité fonctionnelle en IRMf cérébrale

Axel ADAM<sup>1</sup>, Céline MEILLIER<sup>1</sup>, Sophie ACHARD<sup>2</sup>, Guillaume BECQ<sup>3</sup>, Argheesh BHANOT<sup>2</sup>, Aurélie LEBORGNE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICube, UMR 7357, Université de Strasbourg, CNRS – 300 bd Sébastien Brant – 67412 Illkirch Cedex

<sup>2</sup>Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Inria, Grenoble INP, LJK, 38000 Grenoble

<sup>3</sup>GIPSA-lab, UMR 5216, 11 rue des Mathématiques, Grenoble Campus BP46, 38402 St Martin d’Hères Cedex

{axel.adam,meillier,aurelie.leborgne}@unistra.fr,  
{sophie.achard,argheesh.bhanot}@univ-grenoble-alpes.fr, guillaume.becq@grenoble-inp.fr

**Résumé** – Les analyses par fenêtres glissantes sur les signaux temporels IRMf des régions du cerveau ont montré que la connectivité fonctionnelle (CF) présentait une dynamique temporelle. Cependant la CF est définie à l’échelle du cerveau entier et ne permet pas une dynamique spatiale. Nous proposons une modélisation spatio-temporelle de la dynamique de la CF en introduisant la notion d’unité de connectivité fonctionnelle (UCF) et une décomposition parcimonieuse sur le dictionnaire d’UCF extraites des données elles-mêmes.

**Abstract** – Sliding window analyses of fMRI temporal signals from brain regions have shown that functional connectivity (FC) exhibits temporal dynamics. However this analysis is done at the whole brain scale, which does not allow for a spatial dynamics of FC. We propose a spatio-temporal modelling by introducing functional connectivity unit (FCU) and a sparse decomposition on the dictionary of FCUs extracted from the data itself.

## Introduction

L’imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est une technique permettant l’étude de la structure de la connectivité fonctionnelle (CF) cérébrale : on cherche à détecter des réseaux cérébraux (structures spatiales 3D dans le volume du cerveau) et la signature temporelle de ces réseaux (reflet de l’activité cérébrale de ces structures au cours du temps). En traitement du signal, cela revient à écrire les données IRMf sous la forme d’une matrice  $\mathbf{Y} \in \mathbb{R}^{N \times V}$  où  $N$  est le nombre d’échantillons temporels et  $V$  est le nombre de voxels. Le problème de séparation de sources s’écrit :

$$\mathbf{Y} = \mathbf{U}\mathbf{S} \quad (1)$$

où  $\mathbf{S} \in \mathbb{R}^{R \times V}$  est la matrice contenant les cartes spatiales des  $R$  réseaux fonctionnels dans ses lignes et  $\mathbf{U} \in \mathbb{R}^{N \times R}$  contient dans chaque colonne la signature temporelle d’un réseau. Dans la littérature, l’estimation conjointe de  $\mathbf{U}$  et de  $\mathbf{S}$  est réalisée par analyse en composantes indépendantes spatiales (ICA) [5], des algorithmes de types apprentissage par dictionnaire ou en utilisant une segmentation anatomique du cerveau (atlas) pour définir des régions ou des réseaux d’intérêt. La matrice de corrélation des signatures temporelles de ces réseaux modélise la CF, mais c’est une vision statique de la CF.

Ces dernières années, l’apparition de méthodes d’analyse dynamique de la CF (dCF) remet en cause cette définition statique (voir Figure 1 dans [1]). Dans ces études, la dynamique temporelle de la connectivité entre les réseaux modélisés par la matrice  $\mathbf{S}$  est étudiée. Les signaux temporels des  $R$  réseaux fonctionnels sont étudiés sur une fenêtre temporelle glissante de taille  $\Delta_w$  sur laquelle sont calculées les matrices de corrélations entre les réseaux. Un algorithme de classification non supervisée de type K-moyennes est ensuite appliqué sur ces matrices afin d’identifier différentes configurations de connectivité à l’échelle du cerveau entier sur un

groupe d’individus [5]. La matrice de corrélation "centroïde" de chaque classe constitue ce qu’on appelle un état cérébral ou de connectivité et il est alors possible chez chaque sujet d’étudier le passage d’un état à un autre au cours du temps. Il s’agit, ici, d’un premier pas vers une modélisation dynamique temporelle de la connectivité cérébrale. La définition spatiale des réseaux cérébraux reste, quant à elle, toujours statique puisque le modèle (1) utilisé dans les différents travaux en dCF pour extraire  $\mathbf{U}$  et  $\mathbf{S}$  est basé sur la stationnarité de l’activité cérébrale au repos. De plus, en supposant que les réseaux fonctionnels ne changent pas au cours du temps, les états de connectivité estimés sont définis à l’échelle du cerveau entier, alors qu’on peut raisonnablement supposer que tous les réseaux ne présentent pas la même dynamique temporelle.

L’objectif de ce papier est d’introduire une modélisation spatio-temporelle de la dCF et de valider son intérêt. Nous nous affranchissons de la définition d’états cérébraux en travaillant au niveau d’unités de connectivité fonctionnelle (UCF), c’est-à-dire des ensembles de petites régions anatomiques, qui peuvent se combiner pour former des réseaux fonctionnels de plus grande ampleur. La section 1 présente la construction du dictionnaire d’UCF avec le choix de  $\Delta_w$ , le seuillage des états cérébraux obtenus par l’approche classique et l’extraction des UCF. La section 2 détaille le modèle de décomposition parcimonieuse sur le dictionnaire d’UCF. Les différentes étapes de traitements sont illustrés sur un jeu de données IRMf d’un modèle Alzheimer de souris.

## 1 Définition des UCF

Nos précédents travaux [2] ont permis de vérifier qu’il était possible de travailler à l’échelle d’une segmentation anatomique très fine (jusqu’à 600 régions dans le cerveau de la souris) et de constituer *a posteriori* les réseaux fonctionnels. Afin de limiter les pro-

blèmes calculatoires et évaluer la pertinence d’un modèle spatio-temporel de la dCF, nous avons, dans un premier temps, travaillé à une échelle intermédiaire avec des régions anatomiques définies par des biologistes en fonction de leur implication dans les mécanismes cognitifs impactés par la maladie d’Alzheimer. On travaillera donc avec  $R = 42$  régions pour valider les différentes étapes de modélisation spatio-temporelle de la dCF.

## 1.1 Choix de la taille de fenêtre d’analyse

On considère un jeu de données IRMF dans lequel sont extraits les signaux des  $R$  régions considérées. Pour chaque taille de fenêtres d’analyse  $\Delta_w$ , les matrices de corrélation sont calculées en appliquant la fenêtre glissante de taille  $\Delta_w$  sur les  $R$  signaux, avec un pas de 1 échantillon entre deux fenêtres successives. Pour chaque taille  $\Delta_w$ , la procédure classique des K-moyennes est appliquée et seul le signal de changement d’état est utilisé. À partir de chaque signal de changement d’état, un signal binaire d’instant de changement d’état est construit : il contient des 0 presque partout et vaut 1 lorsqu’il y a une transition. Les signaux d’instant de changement d’état sont convolués avec un petit noyau gaussien afin de modéliser l’erreur de précision de localisation du changement d’état et l’influence du choix du pas entre deux fenêtres d’analyse successives. On calcule la matrice de corrélation de ces signaux (figure 1) et on remarque qu’il existe des blocs de tailles  $\Delta_w$  proches qui présentent globalement le même signal d’instant de changement d’état : on considère alors que la taille moyenne de chacun de ces blocs constitue une échelle de temps caractéristique de la dCF de la souris. Pour la suite, on choisit  $\Delta_w = 33$  qui correspond au centre du plus grand bloc sur la matrice de la figure 1.

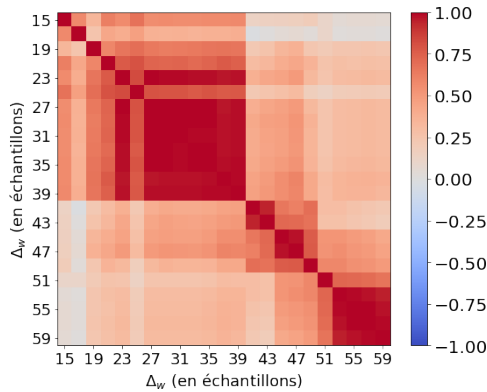


FIGURE 1 – Matrice de corrélation des signaux des instants de changement d’état calculés pour toutes les tailles (impaires) de fenêtres d’analyse de 15 à 59 échantillons pour une souris.

## 1.2 Extraction des UCF

Une fois la taille  $\Delta_w$  de la fenêtre d’analyse choisie, on applique la procédure classique [5] pour estimer  $K$  états cérébraux, qui sont ensuite seuillés afin de ne conserver que les corrélations significatives ( $\mathcal{H}_1$ ) et extraire ensuite les UCF. Le seuillage est réalisé avec un test d’hypothèse visant à rejeter les paires de région non significativement corrélées ( $\mathcal{H}_0$ ).

### 1.2.1 Estimation de la loi des corrélations non significatives

En absence de loi paramétrique pour définir une corrélation non significative sur une fenêtre d’analyse de taille  $\Delta_w$ , on se propose d’estimer la loi sous  $\mathcal{H}_0$  en utilisant le principe suivant :

**Supposons que les signatures temporelles des différentes régions anatomiques ne soient pas stationnaires (c’est l’hypothèse sous-jacente à la dCF) alors pour modéliser la loi des corrélations non significatives entre deux régions sur une fenêtre d’analyse de taille  $\Delta_w$ , il suffit d’échantillonner cette loi en calculant les corrélations sur des morceaux disjoints de taille  $\Delta_w$  des signaux des deux régions considérées.**

Cette stratégie d’apprentissage de la loi sous  $\mathcal{H}_0$  ne fonctionne que pour l’IRMF de repos puisque l’activité enregistrée est le résultat de phénomènes spontanés et non structurés par une tâche réalisée par le sujet durant l’examen. Le cas idéal consisterait à estimer la distribution des corrélations non significatives par paire de région, mais il faudrait un très grand nombre de fenêtres temporelles à supports disjoints. Ceci implique d’allonger la durée d’un examen IRMF, ce qui n’est pas toujours possible à cause des difficultés d’acquisition. Dans ce travail, on suppose que les corrélations non significatives ont la même distribution pour toutes les paires de régions, permettant ainsi d’utiliser les échantillons estimés à partir des  $R(R - 1)/2$  couples de régions. L’avantage de cette approche est de proposer une modélisation de la distribution des corrélations non significatives spécifique à chaque individu et à chaque taille  $\Delta_w$ .

### 1.2.2 Constitution du dictionnaire d’UCF

Grâce aux distributions empiriques, la p-valeur associée à chaque coefficient de corrélation des  $K$  états cérébraux est calculée et chaque état est ensuite seuillé individuellement avec la procédure de contrôle du *false discovery rate* (FDR) de Benjamini-Hochberg, conduisant au résultat illustré sur la figure 2.

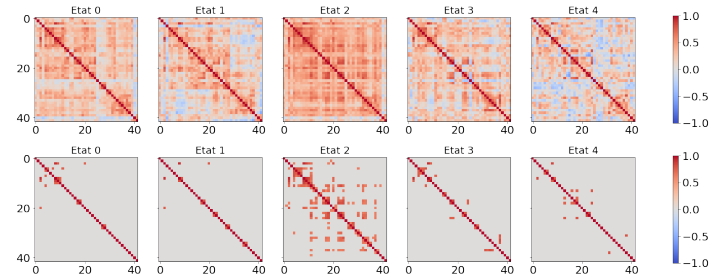


FIGURE 2 – États cérébraux impliquant les 42 régions (1<sup>re</sup> ligne) et leur seuillage pour un niveau de FDR de 10% (2<sup>me</sup> ligne).

Certains états impliquent un grand nombre de régions significativement corrélées (3<sup>ème</sup> colonne, figure 2) et pourront générer des UCF de grandes tailles tandis que d’autres impliquent un nombre plus faible de régions. Une UCF doit être composée d’au moins 3 régions parmi les  $R$  étudiées et définir une clique au sens des graphes : les régions la composant sont toutes significativement corrélées entre elles. On utilise les états cérébraux seuillés comme des matrices d’adjacences et toutes les cliques en sont extraites. Ces UCF, ou cliques, sont codées par des matrices bi-

naires, nulles presque partout, sauf aux indices  $(i, j)$  décrivant tous les couples de régions  $i$  et  $j$  possibles dans la clique. Quelques exemples sont donnés sur la figure 3. Après suppression des doublons et des cliques combinaisons linéaires d’UCF plus petites, on forme le dictionnaire  $D$  constitué de  $P$  UCF.

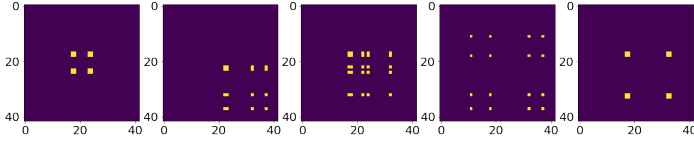


FIGURE 3 – Exemples d’UCF extraites par seuillage des états cérébraux. Il s’agit de masques binaires valant 1 lorsque la paire de régions concernées appartient à l’UCF (jaune) et 0 sinon (violet).

## 2 Décomposition parcimonieuse

### 2.1 Modèle et algorithme

On considère le modèle de corrélation dynamique suivant :

$$\mathbf{C} = \mathbf{D}\mathbf{A} + \Sigma \quad (2)$$

où  $\mathbf{C} = [\mathbf{c}_1, \dots, \mathbf{c}_T]$  est une matrice de taille  $E \times T$  avec  $E = R(R - 1)/2$  le nombre de paires de régions, la partie triangulaire inférieure des matrices de corrélation est vectorisée dans  $\mathbf{c}_i, i = 1, \dots, T$  et  $T$  est le nombre de fenêtres temporelles considérées. Le dictionnaire  $\mathbf{D} = [\mathbf{d}_1, \dots, \mathbf{d}_P]$  est constitué de  $P$  atomes binaires (les UCF) de taille  $E \times 1$  et  $\mathbf{A} = [\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_T]$  correspond à la matrice de taille  $P \times T$  des coefficients des atomes du dictionnaire. Ma matrice  $\mathbf{A}$  doit être parcimonieuse. La matrice  $\Sigma \in \mathbb{R}^{E \times T}$  correspond à l’erreur de modélisation et le bruit présent dans les données.

Le critère à minimiser est le suivant :

$$\min_{\mathbf{A}} \underbrace{\frac{1}{2} \|\mathbf{C} - \mathbf{D}\mathbf{A}\|_F^2}_{f(\mathbf{A})} + \underbrace{\lambda \|\mathbf{A}\|_{1,1}}_{g_1(\mathbf{A})} + \underbrace{\mathcal{I}_{\mathbb{R}^+}(\mathbf{A})}_{g_2(\mathbf{A})} \quad (3)$$

où  $\mathcal{I}_{\mathbb{R}^+}(\mathbf{A})$  est égale à  $+\infty$  si au moins un coefficient de  $\mathbf{A}$  est négatif, et 0 sinon. La fonction  $f$  est convexe et différentiable, les fonctions  $g_1$  et  $g_2$  modélisant les contraintes sur les coefficients de la décomposition sont toutes les deux convexes mais non différentiables. Notons que ce problème peut s’écrire de manière équivalente sous forme vectorielle, en parallélisant la minimisation sur les colonnes  $\mathbf{a}_t$  de la matrice  $\mathbf{A}$  puisqu’aucune contrainte ne lie les colonnes de  $\mathbf{A}$ .

Ce type de problème d’optimisation peut-être résolu grâce aux algorithmes proximaux (gradient projeté, ISTA, FISTA, etc.) faisant intervenir les opérateurs proximaux des contraintes  $g_1$  et  $g_2$  :

$$\text{prox}_{g_1+g_2}(\mathbf{X}) = \text{prox}_{g_2} \circ \text{prox}_{g_1}(\mathbf{X}) = \mathcal{P}_{\mathbb{R}^+}(\text{prox}_{g_1}(\mathbf{X})) \quad (4)$$

où  $\mathcal{P}_{\mathbb{R}^+}$  est la projection orthogonale sur  $\mathbb{R}^+$  de la matrice  $\mathbf{X}$  (cela revient à mettre à 0 tous les éléments négatifs et laisser les autres coefficients inchangés) et on peut écrire  $\text{prox}_{g_1}$  comme étant un seuillage doux :

$$\text{prox}_{g_1}(\mathbf{X}) = \text{sign}(\mathbf{X}) \odot \max(|\mathbf{X}| - \lambda, 0) \quad (5)$$

où  $\odot$  représente le produit élément par élément (de même que la fonction  $\text{sign}$ , la valeur absolue et le  $\max$  s’appliquent à chaque

```

1 Initialiser  $\mathbf{A}^{(0)}, k = 0, \epsilon, \gamma$ 
2 répéter
3    $\mathbf{X}^{(k)} = (\mathbf{A}^{(k)} - \gamma \nabla f(\mathbf{A}^{(k)}))$ 
4    $\mathbf{A}^{(k+1)} = \mathcal{P}_{\mathbb{R}^+}(\text{sign}(\mathbf{X}^{(k)}) \odot \max(|\mathbf{X}^{(k)}| - \lambda, 0))$ 
5    $k = k + 1$ 
6 jusqu’à  $\|\mathbf{A}^{(k)} - \mathbf{A}^{(k-1)}\| / \|\mathbf{A}^{(k)}\| < \epsilon$ 
7 Retourner  $\mathbf{A}^{(k)}$ 

```

**Algorithme 1 :** Algorithme du gradient projeté pour l’estimation de  $\mathbf{A}$  dans le problème d’optimisation eq. (3) où  $\nabla f$  représente le gradient de  $f(\mathbf{A})$ ,  $\gamma$  est égal à l’inverse de la constante de Lipschitz de  $\nabla f$ .

élément de la matrice  $\mathbf{X}$ ). Nous avons choisi d’implémenter une stratégie de type gradient projeté décrite dans l’algorithme 1.

La valeur de  $\lambda$  est fixée ici de manière empirique en étudiant l’influence de ce paramètre sur l’erreur quadratique moyenne de reconstruction (EQM). Pour des valeurs de  $\lambda > 0.001$  l’EQM ne varie plus, ce qu’on interprète comme le fait que seules les UCF ayant une activation vraiment significative sont prises en compte dans la décomposition et qu’augmenter le degré de parcimonie ne les fera pas disparaître (sauf à rendre le terme  $g_1(\mathbf{A})$  prépondérant dans le modèle). On fixe donc  $\lambda = 0.001$  afin de contraindre au maximum la parcimonie du modèle.

### 2.2 Résultats obtenus

Les résultats illustrés sur les figures 4 et 5 sont obtenus pour  $\Delta_w = 33$  échantillons sur des signaux contenant 490 échantillons mesurés toutes les 2 secondes. La figure 4 représente graphiquement la matrice  $\mathbf{A}$  estimée par l’algorithme 1. On constate que les activations des différentes UCF, représentées en ordonnées, sont plus complexes qu’une classification générale en  $K = 5$  états cérébraux obtenus avec la procédure des K-moyennes. Certaines UCF ont clairement une dynamique temporelle avec des activations plus ou moins longues à différents instants de l’examen IRMf. On remarque la présence de blocs d’activation s’étendant temporellement et spatialement en impliquant plusieurs UCF. Certains de ces blocs semblent coïncider avec les états de la procédure des K-moyennes, d’autres sont désynchronisés. La recherche de motifs d’activation dans la matrice  $\mathbf{A}$  n’est pas triviale, mais c’est ce qui permettra à terme d’obtenir une véritable représentation spatio-temporelle de la dCF.

L’étude de la courbe d’EQM de reconstruction, représentée en bleue sur la figure 5 montre que les matrices des corrélations  $\mathbf{c}_t$  correspondant aux instants  $t \in \{185, \dots, 236\}$  sont moins bien représentées par la décomposition parcimonieuse effectuée, l’EQM est plus élevée durant cet état. Ceci s’explique par le fait que la matrice de connectivité de l’état gris présent à  $t \in \{185, \dots, 236\}$  contient beaucoup de corrélations négatives (cf état 4 dans la figure 2) et que le modèle utilisé (3) ne permet pas d’expliquer des coefficients de corrélation négatifs ce qui explique la plus grande erreur de reconstruction sur les matrices qui en contiennent.

On représente sous la courbe d’EQM la matrice appelée *matrice de meta-corrélation* ou *matrice de récurrence de la connectivité* dans [4]. Elle est obtenue en calculant la matrice de corrélation de  $\mathbf{C}$  et donne un autre point de vue que les K-moyennes sur la dCF

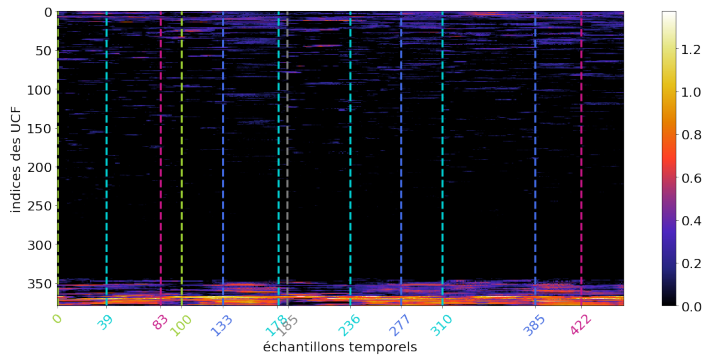


FIGURE 4 – Matrice  $\mathbf{A}$  estimée pour  $\Delta_w = 33$ . Les lignes de la matrice (correspondant aux UCF) ont été réorganisées par clustering hiérarchique afin de rassembler géographiquement les UCF ayant une activité similaire. Les lignes verticales pointillées représentent les instants de changement d'état estimés avec la procédure classique des K-moyennes. L'échelle de couleurs représente la force d'activation dans  $\mathbf{A}$ .

à l'échelle du cerveau entier. La taille de cette matrice est  $T \times T$ , l'échelle de temps correspond à celle de la courbe de l'EQM.

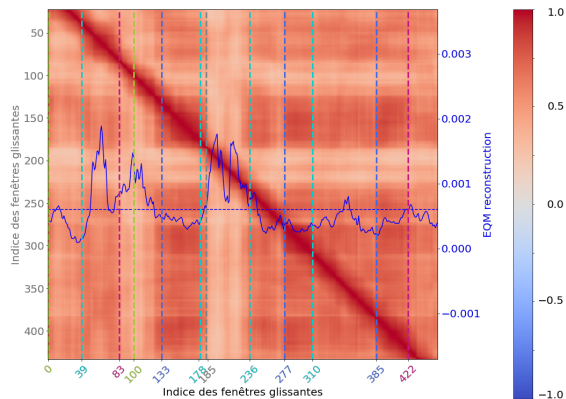


FIGURE 5 – Matrice de récurrence des matrices de corrélation calculées sur une fenêtre d'analyse de taille  $\Delta_w = 33$ . La courbe d'EQM de reconstruction est reportée sur la matrice ainsi que la moyenne de l'EQM sur les  $T$  instants qui est tracée en pointillés bleus. Les lignes verticales pointillées représentent les instants de changement d'état estimés avec la procédure classique des K-moyennes, chaque couleur représentant un état.

Dans la matrice de récurrence, on observe des blocs avec des valeurs proches de 1, en particulier au niveau de la diagonale, ce qui indique la présence d'une connectivité peu fluctuante sur plusieurs instants successifs, mais aussi des corrélations élevées entre plusieurs blocs temporels. On remarque que les états cérébraux identifiés par K-moyennes, dont les instants de démarrage sont représentés par les lignes pointillées, séparent plus ou moins bien les différents blocs diagonaux. On note pour l'état bleu foncé (état 2 dans la figure 2) que les matrices de corrélation sont fortement corrélées d'un bloc à l'autre dans cet état, ce n'est pas vrai pour les autres états. Les matrices de l'état gris sont peu corrélées avec celles des autres états, ce qui signifie que la connectivité fonctionnelle est particulièrement différente sur ce bloc temporel (de

l'échantillon 185 à l'échantillon 236), en particulier du fait de la présence de nombreux coefficients de corrélation négatifs, comme on l'avait déjà souligné avec l'étude de l'EQM de reconstruction. La matrice  $\mathbf{A}$  estimée permet de modéliser plus finement la dCF en la modélisant non plus à l'échelle du cerveau entier, mais à une échelle spatiale plus fine.

### 3 Conclusion et perspectives

Ces travaux exploratoires de modélisation de la dynamique spatio-temporelle de la CF ont permis de mettre en évidence l'apport d'un modèle de type décomposition parcimonieuse sur un dictionnaire d'UCF par rapport à l'approche traditionnelle basée sur la définition d'état cérébraux. Il reste maintenant à porter ce modèle à l'échelle d'unités encore plus petites, augmentant mécaniquement la dimension du dictionnaire et donc la complexité calculatoire. La construction du dictionnaire d'UCF est réalisée pour une seule taille  $\Delta_w$  de fenêtre d'analyse, celle qui est utilisée pour la construction de la matrice  $\mathbf{C}$ . Cependant, l'introduction d'UCF extraites à différentes tailles  $\Delta_w$  caractéristiques dans le dictionnaire  $D$  permettrait de modéliser des phénomènes de dFC ayant des échelles de temps différentes.

La seconde perspective concerne la régularisation du modèle de décomposition, en ajoutant notamment une contrainte de persistance des UCF actives en fonction de la taille de fenêtre sur laquelle elles ont été extraites. L'introduction d'UCF estimées pour différentes tailles  $\Delta_w$  dans le dictionnaire impliquera l'adaptation de cette régularisation à chaque UCF.

Enfin, du point de vue applicatif, c'est la matrice  $\mathbf{A}$  qui porte toute l'information de la dynamique spatio-temporelle : la recherche de motifs récurrents dans cette matrice ainsi que l'interprétation biologique des UCF composant les motifs seront menées dans le cadre d'étude de pathologies neurodégénératives (Alzheimer, dépression, etc) chez la souris ainsi que pour l'étude de l'influence des anesthésiants chez le rat [3].

### Remerciements

Ces travaux ont été réalisés au sein du projet DYNAMIC financé dans le cadre de l'appel à projet exploratoire du GDR ISIS 2019. Les auteurs remercient également L. Degiorgis et L. Harsan pour les données IRMf d'un modèle Alzheimer de souris utilisées dans ce papier pour illustrer la chaîne de traitement.

### Références

- [1] D. J. Lurie, et al. "Questions and controversies in the study of time-varying functional connectivity in resting fMRI". *Network Neuroscience*, 2020.
- [2] A. Bhanot, C. Meillier, F. Heitz, L. Harsan. "Spatially Constrained Online Dictionary Learning for Source Separation", *IEEE Transactions on Image Processing*, 2021.
- [3] G. Becq, E. Barbier, S. Achard. "Brain networks of rats under anesthesia using resting-state fMRI : comparison with dead rats, random noise and generative models of networks." *Journal of Neural Engineering*, 2020.
- [4] D. Battaglia, et al. "Dynamic Functional Connectivity between order and randomness and its evolution across the human adult lifespan", *NeuroImage*, 2020.
- [5] V. D. Calhoun, et al. "The chronnectome : time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery", *Neuron*, 2014.