

Caractérisation de la modularité fonctionnelle du réseau cérébral : application à l'épilepsie

Mario CHAVEZ¹, Miguel VALENCIA¹, Vito LATORA², Jacques MARTINERIE¹

¹Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Imagerie Cérébrale (CNRS UPR-640) and MEG Center.
Hôpital de la Salpêtrière. 47 Bd. de l'Hôpital, 75013 Paris, France

²Laboratorio sui Sistemi Complessi, Scuola Superiore di Catania,
Via San Nullo 5/i, 95123 Catania, Italy
mario.chavez@upmc.fr

Résumé – Nous avons étudié la structure modulaire des réseaux cérébraux à partir d'enregistrements magnétoencéphalographiques (MEG) de sujets sains et de patients épileptiques pendant un repos les yeux fermés. La structure modulaire du réseau est établie à partir de la mesure de cohérence entre les différents capteurs MEG. Nous avons constaté que, chez les sujets sains les nœuds du réseau sont principalement connectés à d'autres nœuds du même module, tandis que la connectivité cérébrale des patients épileptiques montre une organisation modulaire où les nœuds sont interconnectés avec des nœuds d'autres modules du réseau. Nos résultats suggèrent que la modularité joue un rôle clef dans l'organisation fonctionnelle cérébrale chez le malade épileptique, pendant un repos les yeux fermés et pour une période loin d'une crise.

Abstract – We analyze the modular structure of weighted brain networks extracted from spontaneous magnetoencephalographic (MEG) signals of healthy subjects and epileptic patients recorded at rest. We find that, healthy brains exhibit a modular organization characterized by a weak connectivity between the modules, whereas in the cortical connectivity of epileptic patients, nodes are interconnected with different modules of the network. Our results suggest that modularity plays a key role for the functional organization of brain areas during spontaneous neural activities at rest.

1 Introduction

La caractérisation de la connectivité pour des systèmes complexes tels que le cerveau, l'internet et les groupes sociaux a révélé une organisation de la connectivité, qui ne peut être définie ni par des treillis régulières, ni par des graphes aléatoires [1]. En neurosciences, il est largement reconnu que l'apparition d'états pathologiques est accompagnée par des changements de connectivité dans les réseaux neuronaux [2]. Récemment, il a été montré que la connectivité fonctionnelle obtenue à partir de la quantification des signaux magnétoencéphalographiques (MEG) et électroencéphalographiques (EEG), pendant des états pathologiques ou cognitifs, présente les caractéristiques d'un réseau de small-world (SW) [3], alors que les modèles de connectivité obtenus à partir des systèmes d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) se structurent autour de nœuds fortement connectés dont certaines caractéristiques suivent une loi de puissance [4, 5]. Des études empiriques ont aussi conduit à soutenir l'hypothèse selon laquelle les fonctions cérébrales reposent sur la coordination d'une mosaïque d'assemblées neuronales, distribuées sur l'ensemble du cerveau, et connectées fonctionnellement au sein d'une même structure dites « modulaire » [2]. Un module est généralement défini comme un sous-ensemble d'unités du réseau, tel que les connexions entre ces unités sont plus denses que les connexions

avec le reste du réseau [6].

Les épilepsies de type absence font partie des épilepsies généralisées non-convulsives et sont caractérisées par une perte brutale de la conscience, durant quelques secondes, et une absence de contact avec l'extérieur, et également sont associées à des signaux EEG synchrones (décharges épileptiques) envahissant l'ensemble du cortex cérébral. Les études actuelles de connectivité cérébrale se concentrent principalement sur le début de la crise et l'évolution des décharges épileptiques. Peu d'études ont été consacrées à l'organisation des réseaux cérébraux pendant les activités spontanées, c'est-à-dire hors de la période de crise, et sur le rôle de la connectivité dans l'émergence de ces crises. Dans ce travail, nous avons étudié l'organisation modulaire des réseaux cérébraux, extraits à partir des signaux MEG spontanés, de patients épileptiques et de sujets sains. Les résultats de notre analyse révèlent une organisation structurelle non aléatoire pour les réseaux neuronaux de ces deux populations. En particulier, les réseaux fonctionnels des sujets de contrôle sont caractérisés par une forte connectivité intra-modulaire c'est-à-dire entre des nœuds appartenant au même module. Au contraire, la connectivité cérébrale de patients épileptiques (enregistrés en dehors des crises) montre une configuration inter-modulaire où les nœuds d'un module fonctionnel présentent des connexions avec des nœuds d'un autre module. Cette dernière configuration modulaire pourrait jouer

un rôle clef dans l'intégration à grande échelle d'assemblées neuronales, facilitant l'apparition de décharges épileptiques.

2 Matériels et méthodes

Les données utilisées dans cette étude ont été acquises sur 5 sujets normaux et 5 patients souffrant d'épilepsie absence. L'étude a été effectuée avec le consentement écrit des sujets et avec l'approbation du comité éthique local. Pendant les enregistrements, les consignes délivrées aux sujets et aux patients étaient de rester calme et immobile, de garder les yeux fermés et de ne pas s'endormir. Les signaux cérébraux ont été acquis avec le système de MEG tête entière (151 capteurs; VSM Med-Tech, Coquitlam, BC, Canada), numérisé à 1.25 kHz avec un filtre passe-bande entre 0.16 – 200 Hz. Cette acquisition sur 151 capteurs MEG permet d'étudier les interactions entre les signaux, enregistrés sur ces capteurs, qui reflètent le comportement des assemblées neuronales comme la synchronisation à différentes échelles spatiales locales ou à distance [7]. L'analyse a été réalisée sur des segments MEG, quasi-stationnaires de 5 secondes pris séquentiellement (sans recouvrement), sans activités épileptiques (par exemple des pointes ou des crises) et sans artefacts oculaires ou musculaires.

En utilisant la technique des données de remplacement qui conservent les mêmes propriétés linéaires que les données originales, nous avons trouvé que moins de 4% des interdépendances étaient non-linéaires. Ainsi, les réseaux cérébraux ont été construits au moyen de la cohérence linéaire Γ . Le seuil de signification Γ_{th} des mesures de cohérence a été évaluée à partir de la transformation en Z de Fisher [8], et une correction statistique du taux de fausses alarmes pour des multiples tests [9]. Un lien fonctionnel entre deux des 151 nœuds/capteurs constitue un élément du réseau qui est une liaison pondérée non directionnelle, c'est-à-dire que le poids de la liaison entre i et j est défini comme $w_{ij} = w_{ji} = \Gamma_{ij}$ quand $\Gamma_{ij} > \Gamma_{th}$, et $w_{ij} = 0$ autrement.

Pour caractériser la structure de réseau des sujets sains et des patients épileptiques, des mesures classiques, sur les nœuds et les graphes, ont été tout d'abord calculées [1]. A savoir, le poids total des liaisons pour chaque nœud s_i , le coefficient d'agrégation pondéré c_i , l'efficacité E_i d'un nœud i [10]; ainsi que les moyennes respectives pour les nœuds du graphe $S = 1/N \sum_i s_i$, $C_w = 1/N \sum_i c_i$ et l'efficacité globale du graphe E . Les réseaux neuronaux expérimentaux ont été comparés à des graphes aléatoires ayant la même probabilité de connexion mais distribués au hasard [11]. La signification statistique d'un paramètre donné θ est évaluée en quantifiant sa déviation statistique par rapport aux valeurs obtenues sur des graphes aléatoires. Cette signification est donnée par le rapport $\Sigma_\theta = |\theta - \mu|/\sigma$ (μ et σ respectivement la moyenne et l'écart type du paramètre θ) dont la probabilité de rejet sous hypothèse nulle est exprimée par l'inégalité de Chebyshev $p(\Sigma_\theta \geq \zeta) \leq 1/\zeta^2$ où ζ est le seuil statistique choisi [12]. Pour évaluer les différences significatives entre les caractéristiques topologiques

des deux groupes de sujets, nous avons utilisé des méthodes standards de permutation non paramétriques, qui prennent en considération les dépendances spatiales présentes dans les données [13]. Sous l'hypothèse nulle, qu'aucune différence entre les deux groupes existe, nous avons estimé la distribution empirique à partir d'un grand nombre de permutations (10^5).

TAB. 1 – Propriétés des réseaux des sujets de contrôle (CTL) et des patients (PAT) : pour les indices K_w , C_w , E , Q et N_m . μ_θ est la moyenne du paramètre θ obtenue sur 20 graphes aléatoires.

	S	C_w (μ_C)	E (μ_E)	Q (μ_Q)
CTL	4.04	0.233 (0.096)	0.649 (0.892)	0.538 (0.001)
PAT	7.34	0.300 (0.160)	0.893 (1.101)	0.503 (0.006)

Notre approche quantitative des réseaux neuronaux consistait à prendre en considération un ensemble de 5 bandes de fréquences conventionnelles ($f < 5$ Hz, $5 < f < 15$ Hz, $15 < f < 24$ Hz, $24 < f < 35$ et $f > 35$ Hz). Des différences statistiquement significatives entre des réseaux cérébraux normaux et épileptiques ont été observées seulement dans la bande alpha étendue (5 – 14 Hz). En conséquence, tous les résultats présentés se rapportent aux réseaux fonctionnels obtenus à partir d'une quantification de la connectivité dans cette bande de fréquences et dont les propriétés moyennées sur tous les sujets sont récapitulées dans la Table 1. La structure des réseaux cérébraux fonctionnels des patients et des sujets normaux est significativement différente de celle des réseaux aléatoires avec un coefficient C plus grand ($p < 10^{-5}$) et des valeurs d'efficacité E de même grandeur que celles des graphiques aléatoires, indiquant un comportement SW de small-world. Ces résultats sont en accord avec des résultats précédents suggérant que certains sites cérébraux ont une interaction optimale avec la plupart des autres régions cérébrales [3]. En plus, des différences dans les indices topologiques des réseaux des patients épileptiques ont été observées ($p < 10^{-3}$) par rapport à celles des réseaux des sujets de contrôle, soutenant l'hypothèse que des perturbations neuronales sont corrélées avec des changements dans l'architecture du réseau fonctionnel [2].

Des informations plus détaillées sur ces différences entre patients et sujets de contrôle peuvent être appréhendées par l'analyse du réseau, non pas de manière globale mais plus locale, au niveau des propriétés des nœuds. Dans la Figure 1 nous montrons la distribution spatiale des nœuds mesurés par les indices s_i , c_i et E_i (moyennés sur tous les sujets) pour chaque capteur du réseau. Les résultats indiquent que les patients épileptiques ont une connectivité de nœud plus riche que les sujets de contrôle. Les cartes de différence identifient clairement les régions centro-pariétales avec un contraste plus important chez les patients. Bien que la densité moyenne de liens des épileptiques soit deux fois plus grande que celle des sujets sains, aucune différence significative n'est observée entre ces deux groupes si les liaisons entre les nœuds des réseaux réels sont aléatoirement réaffectées en gardant la même distribution des liens par nœud. Ce résultat indique que la différence dans le

nombre de connections ne peut pas influencer des indices de connectivité comme c et E . Aucune différence significative entre des sujets sains et des patients n'a pu être observée par la comparaison directe des cartes de puissances spectrales de l'activité alpha (résultats non montrés). En conséquence il paraît évident dans cette étude que les informations utiles résident dans les modèles de connectivités fonctionnelles et non pas dans les modèles se concentrant sur l'énergie.

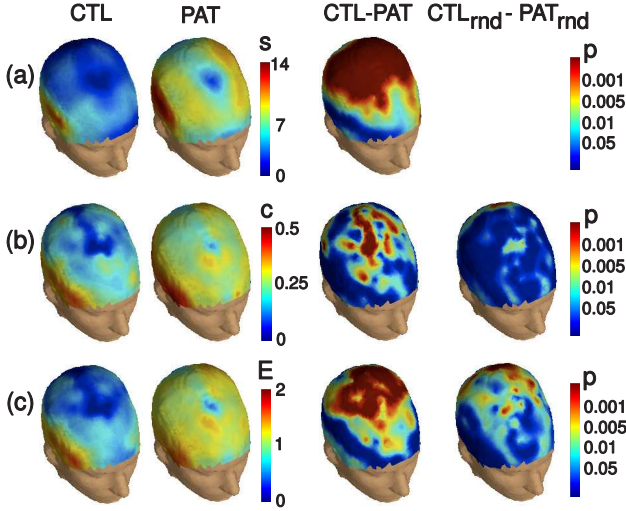


FIG. 1 – Distribution topographique du poids total de liens par nœud s_i (a), du coefficient c_i (b) et de l'efficacité E_i (c). Les sujets de contrôle (CTL), Les patients (PAT) et les cartes de différences de leur comparaison exprimées en probabilité de rejet de l'hypothèse nulle (p -valeurs) pour des connections réelles et aléatoires dans les deux dernières colonnes

Des études récentes ont utilisé d'autres méthodes de classification ou d'agrégation permettant d'identifier des groupes semblables d'activités neuronales. Cependant, des approches classiques comme celles basées sur l'analyse en composantes principales (ACP) ou l'analyse en composantes indépendantes (ACI), avec des hypothèses statistiques très fortes, respectivement d'orthogonalité ou d'indépendance statistique des composants, sont appliquées sans justification physiologique [14]. Pour caractériser les modules du réseau nous avons utilisé un algorithme basé sur un plongement spectral du graphe [15]. L'algorithme est basé sur la définition d'une chaîne de Markov avec une matrice de probabilité de transition P avec des entrées $p_{ij} = \frac{w_{ij}}{s_i}$, avec s_i représentant le poids total des liens du nœud i . La balade aléatoire définie par la chaîne de Markov provoque une diffusion géométrique avec une distance associée entre les nœuds i et j définie comme [15] : $d_{ij}^2(t) = \sum_{k \geq 0} \frac{p_{ik}(t) - p_{jk}(t)}{\mu_k}$. Par construction, la distance entre les nœuds est fortement liée à la connectivité du graphe et prend de petites valeurs lorsque les nœuds sont très interconnectés. En considérant les représentations spectrales des matrices P , on a alors une série de valeurs propres $|\lambda_0| \geq |\lambda_1| \geq \dots \geq |\lambda_{N-1}|$ et de vecteurs propres ψ_k . La distance de diffusion peut être approximée avec une relative précision comme : $d_{ij}^2(t) \simeq \sum_{n=1}^{\beta} \lambda_n^{2t} (\psi_n(i) - \psi_n(j))^2$,

où $\psi_n(j)$ est la composante j du vecteur propre n . Ceci est équivalent à un plongement du graphe dans un espace de faible dimension \mathbb{R}^{β} en changeant la distance de diffusion entre les nœuds du graphe par la distance Euclidienne dans \mathbb{R}^{β} [15]. Les modules du graphe sont alors extraits au moyen de l'algorithme de classification des k -means dans l'espace de plongement. Cette technique est donc très sensible au choix initial des centres des modules. Pour surmonter cet inconvénient, nous avons exécuté l'algorithme plusieurs fois (500) pour différent nombre de partitions (modules) et avons retenu celle qui présentait la plus grande modularité Q .

La modularité $Q(\mathcal{S})$ pour une partition donnée \mathcal{S} d'un graphe pondéré est définie comme [6] : $Q(\mathcal{S}) = \sum_{s=1}^{N_m} \left[\frac{l_s}{L} - \left(\frac{d_s}{2L} \right)^2 \right]$ où L est le poids total de tous les liens du graphe, l_s est le poids des liaisons entre les sommets du module s , d_s est le poids total des liaisons dans le module s , et N_m le nombre de modules. La dimension optimale de l'espace β a été obtenue pour la plus grande valeur de la modularité Q . Bien qu'une correspondance entre les modules, définis par notre méthode, et l'anatomie ne soit pas toujours aisée à effectuer, l'analyse modulaire permet de mettre en évidence des relations de connections intra-module et inter-modules [6]. Les relations intra-module sont quantifiées par l'index $z_i = \frac{k_{is} - \bar{k}_s}{\sigma_{k_s}}$; où k_{is} est le poids total des liaisons du nœud i dans son module s , tandis que \bar{k}_s et σ_{k_s} sont la moyenne et l'écart-type du poids des liens dans s . Ainsi un nœud aura une valeur z_i élevée si le nombre de ses connexions intra-modulaire est grand par rapport aux autres nœuds du même module. Le coefficient de participation $pc_i = 1 - \sum_{s=1}^{N_m} \left(\frac{k_{is}}{k_i} \right)^2$ évalue la connectivité inter-modulaire d'un nœud. Ce coefficient est égal à 1 si tous ses liens sont exclusivement avec des nœuds appartenant à d'autres modules, et 0 si toutes les liaisons sont avec des nœuds du même module.

3 Résultats

Le résultat principal sur ces données est que les réseaux cérébraux des patients épileptiques présentent une structure avec moins de modules ($N_m = 8.30$) que celle des sujets de contrôle ($N_m = 13.7$). Ces structures sont relativement stables et ont été évaluées à l'aide d'un indice J [16] qui est égal à 0 pour des partitions instables, et 1 pour des partitions stables et identiques. Les valeurs indiquent une grande stabilité de la structure à travers tous les patients épileptiques ($J = 0.733$), et une certaine variabilité dans la structure modulaire des sujets de contrôle ($J = 0.479$). La Figure 2(a) illustre la distribution spatiale des modules obtenus pour les sujets sains et les patients. Les Figures 2(b-c) illustrent respectivement la distribution spatiale du coefficient participation pc et de l'indice z pour les sujets de contrôle et les patients. La carte de différence pour z révèle de très petites différences pour les connections intra-modulaires. Au contraire, la distribution du coefficient de participation pc des sujets de contrôle contraste fortement avec celle obtenue pour les patients épileptiques où les nœuds (par-

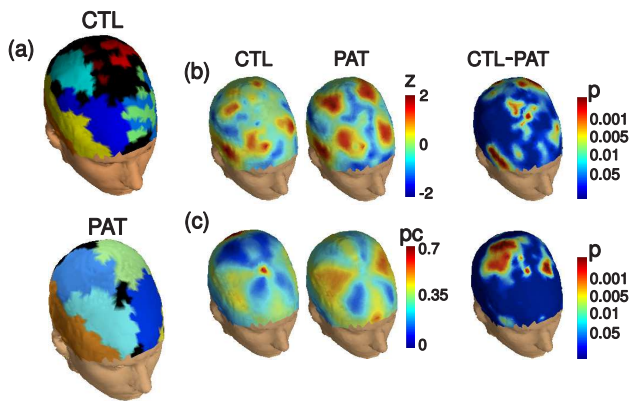


FIG. 2 – (a) Les aires cérébrales appartenant à chaque module fonctionnel ont été coloriées et placées en surimpression sur l’image anatomique (à noter qu’il n’y a pas de correspondance dans le choix des couleurs entre les modules des patients et ceux des contrôles, et en plus les nœuds isolés ont été coloriés en noir). Distribution topographique sur tous les sujets et patients ainsi que leur différence (exprimée en probabilité de rejet de l’hypothèse nulle), pour (b) le coefficient de participation et pour (c) le degré intra-module.

ticulièrement ceux des aires corticales somato-sensorielles) ont des liaisons avec plusieurs autres modules. Ces différences ne sont pas observées pour des graphes aléatoires de même modularité que les réseaux originaux. C’est un résultat important qui confirme l’hypothèse selon laquelle les dynamiques cérébrales normale et pathologique sont caractérisées par des organisations modulaires différentes qui intègrent des régions cérébrales éloignées, mais fonctionnellement liées.

4 Conclusions

Dans ce travail nous avons abordé le problème fondamental de la caractérisation des réseaux cérébraux par la structure de leurs connectivités fonctionnelles associées aux dynamiques neurales normale et pathologique. A partir de l’analyse des activités cérébrales de sujets au repos et les yeux fermés, nous avons constaté que l’architecture des réseaux fonctionnels des patients épileptiques était très différente de celle obtenue pour les sujets sains. Ces structures présentent une organisation modulaire et non-aléatoire. De façon intéressante, l’analyse de la modularité a révélé que les nœuds des réseaux cérébraux épileptiques relient anormalement des modules fonctionnels différents du réseau et pourraient jouer un rôle dans l’apparition de crises d’absence sur l’ensemble du cerveau. Des études plus précises devraient préciser le rôle neurophysiologique de cette inter-modularité dans les crises d’absences.

Cette description modulaire des réseaux cérébraux pourrait fournir des indications significatives sur l’organisation fonctionnelle des activités cérébrales enregistrées avec d’autres des techniques de neuroimagerie (comme par exemple, l’EEG et l’IRMf) pendant des états cognitifs ou pathologiques divers. En

représentant les informations locales avec des données codées par la matrice d’adjacence la méthode à base de choix aléatoire est bien connue comme un algorithme de partitionnement spectral pouvant s’appliquer dans des espaces de dimension élevée. Appliqué à d’autres données multivariées, notre approche pourrait fournir de nouveaux aperçus de la structure des réseaux de systèmes spatialement étendus (des réseaux par exemple financiers ou épidémiologiques).

Les auteurs remercient F. Amor et Y. Attal pour les données MEG. Ce travail a été soutenu par le Projet de l’UE GABA, contrat No 043309.

Références

- [1] S. Boccaletti, et al., Phys. Rep. **424**, 175 (2006).
- [2] F. Varela, et al., Nat. Rev. Neurosci. **2**, 229 (2001).
- [3] O. Sporns et al., Trends Cogn. Sci. **8**, 418 (2004).
- [4] V. M. Eguíluz, et al., Phys. Rev. Lett. **94**, 018102 (2005).
- [5] S. Achard and E. Bullmore, PLoS Comput. Biol. **3**, e17 (2007).
- [6] R. Guimerà and L. A. N. Amaral, Nature **433**, 895 (2005).
- [7] M. Hämmäläinen, et al., Rev. Mod. Phys. **65**, 413 (1993).
- [8] D. R. Brillinger, *Time Series : Data Analysis and Theory*. SIAM, Philadelphia, PA (2001).
- [9] Y. Benjamini, and Y. Yekutieli, Ann Statist **29**, 1165 (2001).
- [10] V. Latora, and M. Marchiori, Phys. Rev. Lett. **87**, 198701 (2001).
- [11] S. Maslov and K. Sneppen, Science **296**, 910 (2002).
- [12] A. Papoulis, *Probability, Random Variables and Stochastic Processes*. McGraw-Hill, Singapore, (1991).
- [13] D. Pantazis, et al., Neuroimage **25** 383 (2005).
- [14] T.-P. Jung, et al., Proc. IEEE **89**, 1107 (2001)
- [15] R. R. Coifman and S. Lafon, Appl Comput Harmon Anal **21** 5 (2006).
- [16] L. Hubert and P. Arabie, J. Classif. **2**, 193 (1985).