

# Analyse de la dynamique spatio-temporelle de la connectivité fonctionnelle cérébrale : données synthétiques et modélisation

Valentin PORTMANN<sup>1</sup> Céline MEILLIER<sup>2</sup> Vincent MAZET<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut de Mathématiques de Bordeaux, UMR 5251, 351 cours de la Libération - 33405 Talence, France

<sup>2</sup>Laboratoire ICube, UMR 7357 300 Bd Sébastien Brant, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France

**Résumé** – Une modélisation spatio-temporelle de la dynamique de la connectivité fonctionnelle cérébrale a été introduite dans nos précédents travaux. Afin de valider l'intérêt d'une telle modélisation, nous avons besoin de jeux de données synthétiques complexes mimant le comportement du cerveau au repos. Nous proposons dans cet article la génération de données IRMf synthétiques présentant une dynamique spatio-temporelle paramétrable permettant d'évaluer les performances de notre méthode. Quelques améliorations concernant l'estimation du dictionnaire d'unités de connectivité fonctionnelle, la régularisation du problème et l'influence des paramètres sont également présentées ici.

**Abstract** – A spatio-temporal modeling of the dynamics of brain functional connectivity has been introduced in our previous work. In order to validate the interest of such a modeling, we need complex synthetic data sets mimicking the behavior of the brain at rest. In this paper, we propose the generation of synthetic fMRI data with parameterizable spatio-temporal dynamics to evaluate the performance of our method. Some improvements concerning the estimation of the functional connectivity units dictionary, the regularization of the problem and the influence of parameters are also presented here.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet l'étude de la structure de la connectivité fonctionnelle cérébrale. On cherche à estimer les réseaux cérébraux actifs au repos (structures spatiales 3D dans le volume du cerveau) ainsi que leur signature temporelle (reflet de l'activité cérébrale de ces structures au cours du temps) mais aussi les relations entre ces réseaux. Ces interactions peuvent être d'ordre temporel avec une activité synchrone de plusieurs réseaux sur un intervalle de temps donné ou d'ordre spatial avec des fusions totales ou partielles ou des divisions en sous réseaux au cours du temps. L'exemple de la connectivité fonctionnelle est considéré ici car il constitue notre objet d'étude. Cependant les méthodes présentées dans cet article sont applicables à tout système complexe constitué d'entités qui interagissent et dont les interactions peuvent être entre entités ou entre groupe d'entité tout en étant également variables dans le temps.

Dans la première partie de cet article<sup>1</sup>, nous présentons la création des jeux de données IRMf synthétiques présentant une dynamique spatio-temporelle paramétrable. Dans la deuxième partie, nous présentons les modifications dans la modélisation spatio-temporelle de la dynamique de la connectivité. Les performances de l'algorithme sont analysées sur les données synthétiques dans une dernière section.

## 1 Création de données synthétiques

La validation de méthodes d'analyse de la dynamique spatio-temporelle de la connectivité fonctionnelle passe nécessairement par l'évaluation sur données synthétiques où tout est contrôlé. Cependant les méthodes ne sont pas forcément comparables avec les mêmes critères selon la représentation de la dynamique utilisée. Le travail réalisé dans [4] propose 4 jeux de données synthétiques permettant de comparer les perfor-

mances d'estimation de la covariance au cours du temps par les méthodes de dynamique temporelle de la connectivité. Un jeu de données est composé de deux signaux temporels dont la covariance évolue dans le temps. Ces données synthétiques ne sont pas suffisamment complexes pour évaluer les performances de la représentation de la connectivité fonctionnelle basée sur des unités de connectivité fonctionnelle (UCF) que nous avons proposé dans [1] et l'amélioration présentée dans cet article qui étendent la notion de dynamique de la connectivité à la dimension spatiale des réseaux fonctionnels.

Nous proposons d'étendre le modèle proposé dans la simulation 4 de [4] en augmentant le nombre de régions de deux à  $R$  et en utilisant un nombre élevé d'états cérébraux pour modéliser la dynamique spatiale. Plusieurs états seront très proches d'une part pour modéliser le fait qu'un réseau cérébral puisse se scinder en différents sous-réseaux et s'associer à d'autres et d'autre part pour permettre une forte variation de corrélation de plusieurs régions du réseau au cours du temps.

### 1.1 Modèle des données

Soit  $T$  le nombre d'échantillons temporels des signaux IRMf. On modélise les signaux des  $R$  régions par :

$$\forall t = 0 \dots T - 1, \mathbf{x}_t \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}_t) \quad (1)$$

où  $\mathbf{x}_t \in \mathbb{R}^R$  et  $\boldsymbol{\Sigma}_t$  est la matrice de covariance de taille  $R \times R$  des  $R$  signaux à l'instant  $t$ . Les termes  $(\boldsymbol{\Sigma}_t)_{i,j}$  sont échantillonnés selon une distribution gaussienne telle que :

$$(\boldsymbol{\Sigma}_t)_{i,j} \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_{i,j}^{s_t}, \sigma_r). \quad (2)$$

La moyenne  $\boldsymbol{\mu}_{i,j}^{s_t}$  est la vraie valeur de covariance des régions  $i$  et  $j$  dans l'état cérébral  $s_t \in \{1, \dots, S\}$  actif à l'instant  $t$  et  $S$  étant le nombre d'états cérébraux distincts au sens traditionnel de la dynamique temporelle de la connectivité fonctionnelle. L'écart-type  $\sigma_r$  permet d'introduire une variation de la covariance au sein d'un même état de connectivité.

<sup>1</sup>Cette recherche a été financée en partie par l'Agence Nationale de la Recherche au titre du projet ANR-22-CE45-0008.

## 1.2 Jeu de données

La figure 1 présente les  $S = 11$  états simulés avec différents sous-réseaux présentant une dynamique spatiale entre deux états successifs. On trouve 26 UCF de taille 3, dont 8 ont des connexions très faibles, par exemple l'UCF formée des régions "2-3-7" dans l'état n° 11. On peut voir que le sous-réseau formé des régions "0-1-2-3-9" est actif dans les états 4,5 et 6 et au passage à l'état 7, la région "9" se désolidarise du sous-réseau "0-1-2-3". Cela illustre la dynamique spatio-temporelle de la connectivité fonctionnelle si on la représente à l'échelle des régions et non plus à l'échelle du cerveau entier. Les méthodes étudiant la dynamique temporelle uniquement auront besoin d'identifier 11 états cérébraux pour représenter toute la variabilité de la connectivité à l'échelle des 10 régions considérées globalement dans ces données simulées. On remarque que les états 7 et 8 sont très similaires, seules quelques liaisons faibles sont ajoutées entre les régions "0-4-5-8-9" certaines formant des UCF au sens des cliques. Chaque état à une durée minimale de  $L$  échantillons à fixer par l'utilisateur. Sur les données présentées sur les figures 2a et 2b,  $L = 30$  et  $T = 1000$ .

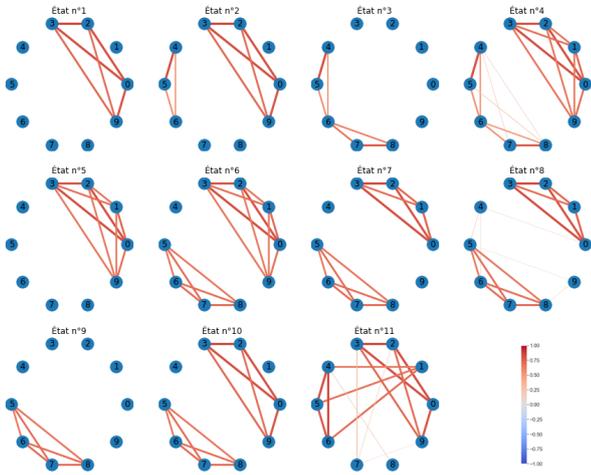


FIGURE 1 – Graphes des  $S = 11$  "états de connectivité" apparaissant successivement dans les données synthétiques.

## 2 Représentation de la dynamique spatio-temporelle

Nos précédents travaux [1] proposent une représentation de la dynamique spatio-temporelle de la connectivité fonctionnelle basée sur la notion d'UCF qui autorise une dynamique spatiale des réseaux cérébraux. L'ajout d'une régularisation de type variation totale (TV) permet de prendre en compte la persistance temporelle de l'activité des UCF.

### 2.1 Mise en forme des données

A partir des données temporelles  $\mathbf{x}_t$  on réalise un calcul de matrice de corrélation par fenêtre temporelle glissante de taille  $\Delta_w$  et on stocke la partie triangulaire inférieure dans un vecteur  $\mathbf{c}_t, t = 0, \dots, T_{\Delta_w} - 1$ , avec  $T_{\Delta_w} = T - \Delta_w$ , de taille  $E \times 1$  avec  $E = R(R-1)/2$ . On note  $\mathbf{C} = [\mathbf{c}_0, \dots, \mathbf{c}_{T_{\Delta_w}}]$  la matrice de taille  $E \times T_{\Delta_w}$  contenant toutes les matrices de corrélation vectorisées. La matrice  $\mathbf{C}$  est donc une estimation de la matrice présentée sur la figure 2b contenant les coefficients  $(\Sigma_t)_{i,j}$  des données simulées.

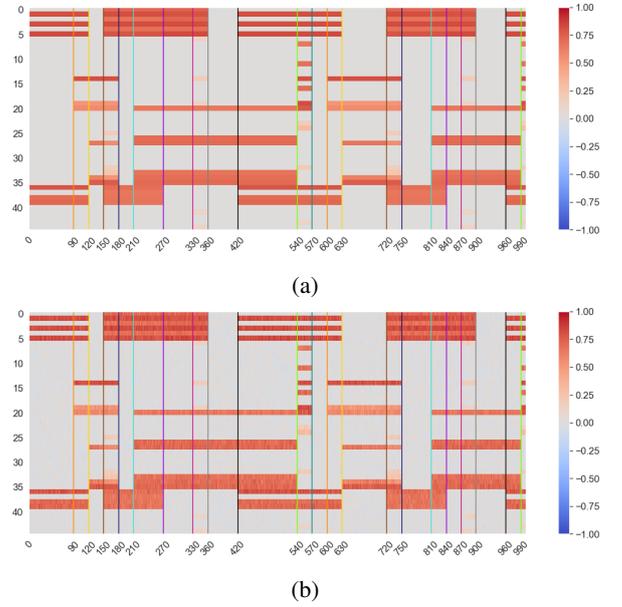


FIGURE 2 – Evolution temporelle des coefficients  $\mu_{i,j}^{s_t}$  (a) et de  $(\Sigma_t)_{i,j}$  (b) pour toutes les paires de régions  $i, j$  rangées dans les lignes et tous les instants  $t$  rangés chronologiquement dans les colonnes. Les lignes verticales marquent les instants de transition entre états. Ici  $L = 30$  et  $\sigma_r = 0.04$ . L'état 1 est actif pour  $t \in [0, 90]$ , puis l'état 2 pour  $t \in [90, 120]$ , etc.

### 2.2 Modèle des données de connectivité

On considère le modèle de corrélation dynamique suivant :

$$\mathbf{C} = \mathbf{D}\mathbf{A} + \epsilon \quad (3)$$

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  $\mathbf{A} = [\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_{T_{\Delta_w}}]$  correspond à la matrice de taille  $P \times T_{\Delta_w}$  des coefficients des atomes du dictionnaire. La matrice  $\mathbf{A}$  décrit les activations au cours du temps des différentes UCF, elle constitue la représentation spatio-temporelle de la dynamique de la connectivité fonctionnelle. La matrice  $\epsilon \in \mathbb{R}^{E \times T_{\Delta_w}}$  correspond à l'erreur de modélisation et le bruit présent dans les données. Le produit  $\mathbf{D}\mathbf{A}$  est une estimation de la matrice présentée sur la figure 2a contenant les coefficients  $\mu_{i,j}^{s_t}$  des données simulées.

### 2.3 Estimation de A

Le critère à minimiser est le suivant :

$$\min_{\mathbf{A}} \frac{1}{2} \|\mathbf{C} - \mathbf{D}\mathbf{A}\|_F^2 + \mathcal{I}_{\mathbb{R}^+}(\mathbf{A}) + \lambda_{\ell_1} \|\mathbf{A}\|_{1,1} + \lambda_{TV} TV(\mathbf{A}) \quad (4)$$

où  $\mathcal{I}_{\mathbb{R}^+}(\mathbf{A})$  est égale à  $+\infty$  si au moins un coefficient de  $\mathbf{A}$  est négatif, 0 sinon et  $TV(\mathbf{A})$  est la contrainte TV définie par :

$$TV(\mathbf{A}) = \sum_{t=2}^{T_{\Delta_w}} \|\mathbf{a}_t - \mathbf{a}_{t-1}\|_1. \quad (5)$$

Le problème (4) peut se résoudre à l'aide de l'algorithme Sussal-TV [3] en adaptant la régularisation TV qui n'opère ici que selon les lignes de la matrice  $\mathbf{A}$  tandis que l'algorithme original applique la régularisation dans les deux dimensions de  $\mathbf{A}$ .

## 2.4 Mesure des performances

Mesurer la qualité de la représentation spatio-temporelle  $\mathbf{A}$  de la dynamique de la connectivité fonctionnelle n'est pas trivial. Le modèle des UCF utilisé dans (4) donne la même importance aux trois paires de régions d'une UCF, puisque les atomes sont binaires. En fait, on estime dans  $\mathbf{A}$  une activité moyenne de l'UCF. Le seul moyen de mesurer la qualité de la modélisation est de comparer le terme  $\mathbf{DA}$  aux valeurs de  $\Sigma_t$  à l'aide de l'erreur quadratique moyenne (EQM).

## 3 Résultats

La dynamique de la connectivité, paramétrée dans les données simulées par  $L$  et  $\sigma_r$ , influence les performances de la méthode proposée lors de l'estimation de  $\mathbf{C}$  et de  $\mathbf{A}$ . Le choix de  $\Delta_w$  a aussi des conséquences sur la qualité de l'estimation de  $\mathbf{C}$ .

### 3.1 Choix de $\Delta_w$

Afin de tester l'influence de  $\Delta_w$  sur le calcul de  $\mathbf{C}$ , on génère 100 jeux de données simulées pour chaque couple de paramètre  $\sigma_r \in \{0.01, 0.02, \dots, 0.05\}$  et  $L \in \{30, 60\}$ . La figure 3 présente, pour un jeu de données simulé par valeur de  $\sigma_r$  et  $L = 30$ , l'évolution de l'erreur quadratique moyenne (EQM) entre la matrice  $\mathbf{C}$  estimée et la vectorisation de la matrice  $\Sigma_t$  pour tous les échantillons temporels  $t$  en fonction de  $\Delta_w$ . Seules les paires de régions représentées dans les UCF du véritable dictionnaire  $\mathbf{D}_0$  à estimer sont considérées ici pour le calcul de l'EQM.

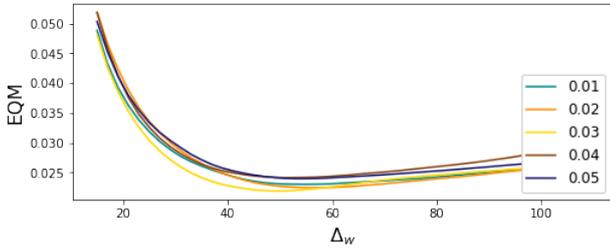


FIGURE 3 – EQM entre la matrice  $\mathbf{C}$  estimée pour différentes valeurs de  $\Delta_w$  et la vectorisation de la matrice  $\Sigma_t$  pour tous les échantillons temporels  $t = 0, \dots, T_{\Delta_w} - 1$ . Ici  $L = 30$ .

À  $L$  fixé, le paramètre  $\sigma_r$  influence très peu le choix de  $\Delta_w$  pour l'estimation de  $\mathbf{C}$  puisqu'on trouve, pour toutes les valeurs de  $\sigma_r$ , un comportement similaire et une taille de fenêtre  $\Delta_w$  optimale moyenne de 55 échantillons pour  $L = 30$ . De même, la taille optimale moyenne est de 85 échantillons pour  $L = 60$ . L'écart-type de la taille de fenêtre optimale dépend de  $L$  mais peu de  $\sigma_r$  comme on peut le voir dans le tableau 1. La figure 4 illustre l'estimation de  $\mathbf{C}$  sur données simulées avec  $L = 30$ ,  $\sigma_r = 0.04$  et  $\Delta_w = 55$ .

$\sigma_r$	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05
Ecart-type, $L = 30$	5.4	3.9	4.1	4.6	4.5
Ecart-type, $L = 60$	7.5	7.8	7.9	7.5	8.6

TABLE 1 – Ecart-type sur 100 jeux de données de la taille optimale de  $\Delta_w$  selon le critère de l'EQM pour différentes valeurs du paramètre  $\sigma_r$ .

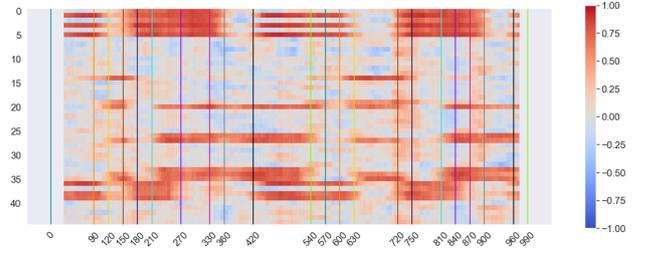


FIGURE 4 – Représentation graphique de la matrice  $\mathbf{C}$  estimée avec une fenêtre temporelle  $\Delta_w = 55$ . Les lignes verticales marquent les instants de transition entre états.

### 3.2 Construction du dictionnaire

Dans nos travaux précédents [1], le dictionnaire était obtenu en seuillant individuellement chaque état cérébral estimé par la méthode des K-moyennes [2]. Le seuillage était réalisé par tests multiples et contrôle du taux de fausses découvertes (FDR). Les cliques de taille 3, au sens des graphes, étaient ensuite extraites de ces matrices seuillées pour former, après suppression des doublons, le dictionnaire d'UCF. Malheureusement, cette procédure dépend fortement de la qualité de l'estimation des états cérébraux dont nous cherchons à nous affranchir.

Une première amélioration consisterait à augmenter le nombre de clusters  $K$  recherchés avant de seuiller afin d'obtenir une plus grande variabilité des corrélations, mais le choix de cette valeur  $K$  reste problématique. Nous proposons d'effectuer l'opération de seuillage FDR directement sur les matrices de corrélation stockées dans les colonnes de la matrice  $\mathbf{C}$ . Les p-valeurs sont estimées de manière empirique avec la technique proposée dans [1], la loi des corrélations non significatives estimée est présentée sur la figure 5. Du fait de la redondance entre les matrices calculées à deux instants successifs, une opération de filtrage sur les UCF extraites est réalisée pour retirer les doublons. Plusieurs niveaux de FDR ont été testés entre 0.5 % et 10 %. Sur des données synthétiques, la valeur  $q = 0.5 \%$  a été retenue pour les résultats présentés dans cette section. Dans la suite on appellera  $\mathbf{D}_{FDR}$  le dictionnaire d'UCF ainsi estimées. Cette technique introduit un seuillage différent pour chaque matrice de corrélation (et donc pour chaque instant  $t$ ).

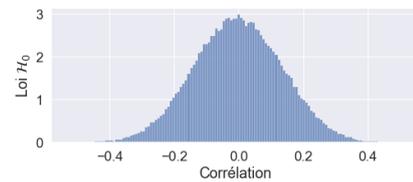


FIGURE 5 – Estimation de la loi des corrélations non significatives sur une fenêtre de taille  $\Delta_w = 55$

Une deuxième approche de construction de dictionnaire d'UCF consiste à utiliser un seuil unique pour toutes les matrices de corrélation en réutilisant la loi de la figure 5 et déterminer le seuil en fonction d'une probabilité de fausse alarme  $\alpha$ . Les cliques de taille 3 sont ensuite extraites des matrices seuillées. On appellera  $\mathbf{D}_1$  le dictionnaire seuillé de manière unique. Dans la suite  $\alpha = 0.1 \%$ .

On applique la construction de ces deux dictionnaires sur les données simulées. Parmi les 26 UCF à estimer, 15 sont présentes dans  $\mathbf{D}_1$  et  $\mathbf{D}_{FDR}$ , les 8 UCF à faible corrélation ne sont trouvées par aucune des deux méthodes de reconstruction et les 3 UCF manquantes sont les UCF "1-4-5", "1-4-6" et "1-5-6" qui n'existent que dans l'état 11 qui est très peu présent dans les données ( $t \in [540, 570]$  et  $t \in [990, 999]$ ). Dans les données de corrélation estimées sur fenêtre glissante, avec une taille de fenêtre  $\Delta_w = 55$ , l'état 11 ne pourra être estimé que sur les instant  $t \in [540, 570]$  puisque les données temporelles sont tronquées de  $\Delta_w/2$  échantillons au début et à la fin. Ceci explique la difficulté à estimer ces UCF. Pour détecter ces 3 UCF, il faut utiliser une fenêtre temporelle  $\Delta_w < L$  mais au prix de plusieurs UCF erronées supplémentaires dans le dictionnaire  $\mathbf{D}_1$  pour un même taux de FDR pour le seuillage.

### 3.3 Intérêt de la régularisation TV

L'ajout de la régularisation TV dans le modèle (4) permet de faire décroître l'EQM de reconstruction. La valeur du paramètre  $\lambda_{TV}$  influence également l'EQM de reconstruction comme on peut le voir sur la figure 6. L'EQM a été calculée pour les différents dictionnaires :  $\mathbf{D}_0$  le dictionnaire idéal contenant les UCF qui ont servi à générer les données, ainsi que le dictionnaire  $\mathbf{D}_1$  et le dictionnaire  $\mathbf{D}_{FDR}$  présentés dans la section 3.2. Les dictionnaires  $\mathbf{D}_1$  et  $\mathbf{D}_{FDR}$  contiennent exactement le même nombre d'UCF appartenant à  $\mathbf{D}_0$  mais  $\mathbf{D}_{FDR}$  contient plus d'atomes erronés, ce qui se traduit ici par une EQM plus élevée quelle que soit la valeur de  $\lambda_{TV}$ .

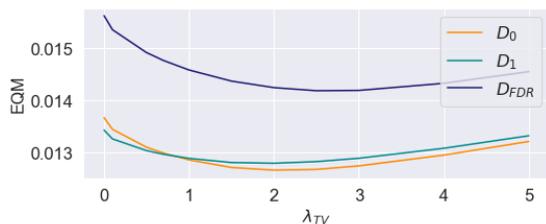


FIGURE 6 – EQM de reconstruction en fonction du paramètre  $\lambda_{TV}$  avec les différents dictionnaires,  $\Delta_w = 55$ .

Il est nécessaire de trouver le compromis entre un lissage suffisant pour ne pas modéliser le bruit qui apparaît lors du calcul de la corrélation sur fenêtre glissante (cf. figure 4) et ne pas trop lisser les lignes de  $\mathbf{A}$  sous peine de perdre en résolution pour la dynamique temporelle de la connectivité fonctionnelle. On présente sur la figure 7 la reconstruction  $\mathbf{DA}$  de la connectivité à l'échelle des paires de régions à tous les instants  $t$ , avec la régularisation TV ( $\lambda_{TV} = 2$ ) sur la figure 7a et sans la régularisation TV sur la figure 7c. Pour comparaison avec la méthode encore très utilisée en neurosciences pour l'analyse de la dynamique [2], nous présentons le meilleur résultat obtenu par K-moyennes avec la valeur de  $K = 6$  qui minimise l'EQM de reconstruction et l'inertie de la classification sur la figure 7e. Afin de prendre en compte l'influence de la qualité du dictionnaire, on présente les résultats obtenus pour  $\Delta_w = 25$  qui permet d'estimer les UCF de l'état 11. Si diminuer  $\Delta_w$  donne une estimation  $\mathbf{C}$  des corrélations à chaque instant moins précise que pour  $\Delta_w = 55$ , on constate sur les figures 7b et 7d, qu'avec un dictionnaire  $\mathbf{D}_1$  plus proche de  $\mathbf{D}_0$ , la régularisation TV permet de conserver une EQM de

reconstruction identique à celle obtenue dans le cas  $\Delta_w = 55$  tandis qu'en absence de régularisation l'EQM se dégrade pour  $\Delta_w = 25$ . L'état 11 est, en particulier, bien mieux modélisé.

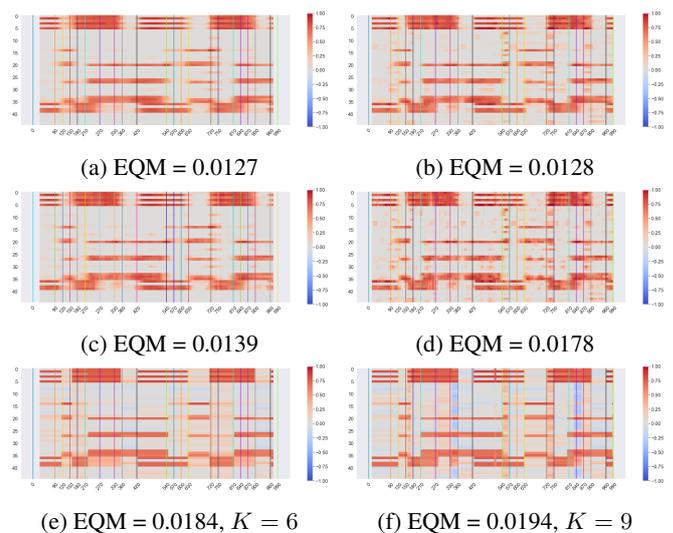


FIGURE 7 – Représentation graphique de la matrice  $\mathbf{DA}$  estimée en utilisant le modèle (4) avec  $\mathbf{D}_1$  (a) et (b), sans la contrainte de variation totale avec  $\mathbf{D}_1$  (c) et (d) et de la matrice des états cérébraux estimés en utilisant la méthode des K-moyennes de [2] (e) et (f). Les lignes verticales marquent les instants de transition entre états de la vérité terrain. Ici  $L = 30$  et  $\sigma_r = 0.04$ . Dans la colonne 1,  $\Delta_w = 55$  et dans la colonne 2,  $\Delta_w = 25$ .

## 4 Conclusion

Grâce aux données synthétiques, nous avons pu mettre en évidence l'influence de plusieurs paramètres de l'analyse sur les performances de notre approche. Le choix de  $\Delta_w$  influence directement la construction du dictionnaire, si  $\Delta_w$  est plus grande que certains phénomènes de connectivité d'intérêt, ceux-ci seront difficilement analysables à partir de la matrice  $\mathbf{C}$  seule. Utiliser plusieurs tailles de fenêtre d'analyse pour la construction du dictionnaire permettrait d'estimer les UCF ayant différentes dynamiques temporelles.

Une perspective évidente de ce travail est la modification du dictionnaire d'UCF qui, actuellement, est binaire. La représentation spatio-temporelle gagnerait en précision si l'on autorisait des poids différents entre les paires de régions au sein d'une UCF, tout en imposant un niveau minimal de corrélation afin de préserver la validité de l'UCF.

## Références

- [1] A. ADAM, C. MEILLIER, S. ACHARD, G. BECQ, A. BHANOT et A. LEBORGNE : Modélisation parcimonieuse de la dynamique spatio-temporelle de la connectivité fonctionnelle en IRMf cérébrale. *Gretsi*, 2022.
- [2] E. ALLEN, E. DAMARAJU, S. M. PLIS, E. ERHARDT, T. EICHELE et V. CALHOUN : Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cerebral cortex*, 24(3):663–676, 2014.
- [3] M.-D. IORDACHE, J. M BIOCAS-DIAS et A. PLAZA : Total variation spatial regularization for sparse hyperspectral unmixing. *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 50(11):4484–4502, 2012.
- [4] W. H. THOMPSON, C. G. RICHTER, P. PLAVÉN-SIGRAY et P. FRANSOON : Simulations to benchmark time-varying connectivity methods for fMRI. *PLoS computational biology*, 14(5):e1006196, 2018.