

Une nouvelle approche de parcellisation multi-niveaux pour l'analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale

Slim KARKAR¹, Sylvain FAISAN¹, Laurent THORAVAL¹, Jack FOUCHER²

¹Laboratoire des Sciences de l'Image, de l'Informatique et de la Télédétection
ENSPS, Bd. Sébastien Brant, F-67400 Illkirch, France

²Département de Psychiatrie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Place de l'Hôpital, BP 426 - 67091 Strasbourg Cedex, France
karkar, faisan, thoraval@lsiit.u-strasbg.fr

Résumé – Les méthodes qui étudient la connectivité fonctionnelle cérébrale à partir de données d'IRM fonctionnelle (IRMf) nécessitent pour la plupart une parcellisation du cerveau en régions fonctionnellement homogènes. Nous proposons ici une méthode de parcellisation cérébrale multi-niveaux basée sur une classification hiérarchique des données IRMf. Cette méthode présente l'avantage de fournir plusieurs niveaux de parcellisation, rendant ainsi inutile le compromis taille-homogénéité que nécessitent de faire les méthodes classiques. Les résultats de parcellisation ainsi que les premières études de connectivité démontrent l'intérêt de l'approche.

Abstract – Most brain functional connectivity methods in functional MRI require a brain parcellation into functionally homogeneous regions. In this work we propose a novel parcellation approach based on a spatial hierarchical clustering, that provides clusters within a multi-level framework. The method has the advantage of producing several brain parcellations rather than a single one from a fixed size-homogeneity criterion. Results obtained on real data demonstrate the relevance of the approach. Finally, a connectivity study shows the interest of a prior multi-level parcellation of the brain.

1 Introduction

Dans le cadre de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), une nouvelle voie de recherche concerne l'étude de la dynamique d'ensemble du cerveau humain, et en particulier, l'identification des réseaux fonctionnels cérébraux qui sous-tendent les fonctions cognitives. Plusieurs approches d'analyse de la connectivité fonctionnelle, définie dans [1], ont ainsi été proposées. La plupart de ces approches recherchent des liens significatifs dans un ensemble de régions cérébrales, définies originellement à partir d'informations *a priori*, (anatomiques ou basées sur des résultats d'activation). Une stratégie plus récente, adoptée par les auteurs, repose sur une parcellisation préliminaire du cerveau en régions fonctionnellement homogènes.

Les méthodes de parcellisation se basent sur diverses mesures pour évaluer la similarité entre les signaux IRMf (corrélation [2], cohérence [3],...), puis mettent en œuvre des méthodes classiques de classification (C-moyennes floues [4], croissance de régions [2]). Néanmoins, toutes ont à effectuer un compromis entre la taille et l'homogénéité des régions. Ce compromis peut être réalisé de deux manières : soit fixer le nombre de régions, et partant leur taille, en utilisant des critères empiriques ou statistiques [5], soit garantir une homogénéité minimale à l'intérieur des régions (hormis [2], ces méthodes accentuent artificiellement par filtrage spatial la corrélation des signaux IRMf).

Le compromis taille-homogénéité est rendu nécessaire dès lors qu'une partition du cerveau en régions mutuellement exclusives est recherchée. Sans cette limitation, un voxel pourrait appartenir à plusieurs régions à la fois : une (très) petite région, d'une grande homogénéité, et une plus grande, moins homogène. L'approche proposée s'inscrit dans ce cadre. Elle rejette l'idée d'une partition à plat du cerveau en régions disjointes. Elle propose à la place une parcellisation cérébrale multi-niveaux basée sur une classification hiérarchique des données IRMf. Tout en s'affranchissant du compromis taille-homogénéité, la méthode permet également d'introduire un filtrage basé région, plus adaptatif et moins aveugle que le conventionnel filtrage spatial gaussien.

2 Parcellisation multi-niveaux

L'approche proposée consiste à construire une série de partitions des données. La première partition (niveau 1) est obtenue en utilisant les données d'origine. Les suivantes (niveaux $i > 1$) sont construites à partir d'une version filtrée des données issues du niveau $i - 1$ de parcellisation (Figure 1).

Classification spatiale hiérarchique Une procédure de classification hiérarchique est lancée sur les données (originales au niveau 1, puis filtrées pour les niveaux supérieurs). Elle consiste à estimer un dendrogramme (arbre binaire), qui représente la similarité qui existe entre les données. Chaque feuille de l'arbre

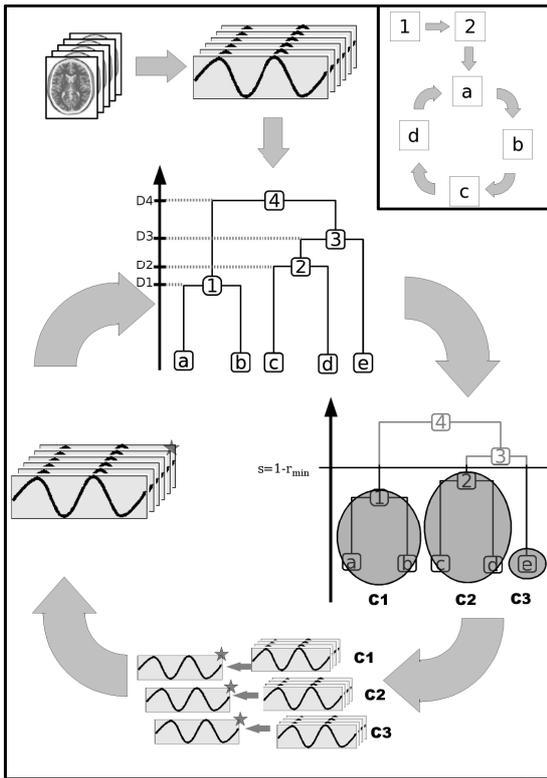


FIG. 1 – La procédure de parcellisation hiérarchique multi-niveaux : [a] estimation du dendrogramme, [b] détermination des clusters, [c] filtrage adaptatif, [d] jeu de données pour l’itération suivante.

représente un voxel, alors que les autres nœuds représentent les régions (la région associée à un nœud est formée par les voxels composant les régions des nœuds descendants). La construction d’un dendrogramme est réalisée en répétant l’opération consistant à regrouper les deux nœuds qui ont la distance minimale parmi toutes les distances de regroupement possibles (les nœuds ayant un père ne sont pas candidats pour le regroupement) [6]. Cet algorithme requiert la définition de 3 distances : une distance voxel à voxel et 2 distances d’agrégation (distance voxel à région, et distance entre régions). La distance D_{ij} entre deux voxels i et j est définie comme $D_{ij} = 1 - r_{ij}$ où r_{ij} est le coefficient de corrélation entre les séries temporelles associées aux deux voxels. Les distances d’agrégation sont calculées comme étant la distance maximale qui existe entre deux éléments des 2 groupes. Cette stratégie présente l’avantage de garantir une corrélation minimale entre les voxels d’une même région. Il en découle que la hauteur du nœud dans l’arbre reflète l’homogénéité de la région qui lui est associée. Par exemple, deux voxels de la région C_3 sont obligatoirement séparés d’une distance inférieure ou égale à D_3 (Figure 1[a]).

Traditionnellement, les méthodes de classification hiérarchique ne prennent pas en compte l’information spatiale, si bien que les régions obtenues ne sont pas obligatoirement connexes. Aussi, les distances entre voxels et/ou régions non voisins sont

ici fixées à l’infini afin de garantir l’obtention de régions connexes.

Estimation d’une partition Plusieurs méthodes, dont la plupart sont implantées dans la boîte à outils statistique de Matlab, permettent d’inférer une partition à partir du dendrogramme. Nous avons choisi ici de garantir une corrélation minimale intra-région r_{min} , en ne gardant que les régions qui ont été agrégées à une distance inférieure au seuil $s = 1 - r_{min}$ et dont les nœuds père ont été agrégés à une distance supérieure au même seuil (Figure 1[b]). Ce seuil s est déterminé en utilisant le taux de fausses alarmes (false discovery rate, FDR). Il s’agit de contrôler ici le rapport du nombre de fausses agrégations sur le nombre total d’agrégations dans le dendrogramme des données T_r . Une agrégation peut être considérée comme fautive dès lors que deux voxels n’appartenant pas à la même région sont tout de même agrégés. L’estimation du FDR est réalisée en simulant des signaux IRMf considérés comme n’appartenant pas à la même région. L’algorithme de classification hiérarchique est alors appliqué à ce volume synthétique simulé. Le dendrogramme résultant T_s ne contient dans ce cas que des fausses agrégations. Ensuite, pour un seuil donné s , le FDR est estimé en considérant que le nombre de fausses agrégations dans T_r est égal au nombre de fausses agrégations dans T_s . Pour ce qui est de la simulation des signaux IRMf, la principale difficulté réside dans la modélisation des corrélations spatiales et temporelles qui existent dans les données. Cependant, une estimation précise du FDR n’est ici pas primordiale dans la mesure où l’objectif est de déterminer un seuil sujet-dépendant, qui permette de fournir des régions significatives (qui pourront être agrégées avec d’autres régions à des niveaux supérieurs). Par conséquent les signaux IRMf synthétiques ont été simulés pour des raisons de simplicité par un bruit blanc gaussien.

Parcellisation multi-niveaux Le filtrage au niveau i consiste à remplacer les signaux composant chacune des régions obtenues au même niveau par le signal moyen de la région (étape [c]). Ces données ainsi filtrées seront utilisées comme nouveau jeu de données (étape [d]) pour déterminer le dendrogramme lors du niveau $i + 1$ (retour à l’étape [a]). Aussi, par construction, si deux régions R_i et R_j sont obtenues respectivement aux niveaux i et j ($j > i$), on a $R_j \cap R_i \neq \emptyset \iff R_i \subseteq R_j$: les clusters ne peuvent que s’agrandir au fur et à mesure des niveaux. L’algorithme s’arrête dès lors que la parcellisation obtenue au niveau i est identique à celle obtenue au niveau précédent.

3 Résultats expérimentaux

Données IRMf La parcellisation multi-niveaux a été appliquée à des données IRMf réelles provenant de 10 sujets suivant un paradigme événementiel lié à des tâches de mémorisation et de restitutions. Avant parcellisation, chaque séquence a été pré-traitée (recalage, suppression du bruit par ICA et filtrage passe-bande, normalisation de la variance), et une étape de segmentation a permis de ne conserver que les voxels situés dans la matière grise.

Étude d'activation Afin de valider la méthode proposée, une première étude d'activation cérébrale a été conduite dans l'environnement SPM (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). L'objectif était de comparer, à partir de cartes d'activation, les effets du filtrage basé région de la méthode avec celui utilisé traditionnellement dans SPM, à savoir le filtrage spatial gaussien. Ainsi, pour chaque sujet, une étude standard de premier niveau (intra-sujet) a été menée à partir de différents jeux de données. Le premier jeu, DS0, a été obtenu à la fin de la procédure de pré-traitement, *i.e.* sans aucun filtrage spatial. Deux autres jeux, DSG6 et DSG8, ont été produits en appliquant à DS0 un filtrage spatial gaussien d'une largeur à mi-hauteur (FWHM) de 6mm et de 8mm, et trois autres jeux de données, DSL1, DSL2, DSL3 ont été obtenus en retenant respectivement les niveaux 1, 2, et 3 de la parcellisation multi-niveaux de DS0. Un exemple représentatif des résultats obtenus pour les dix sujets est donné Figure 2 (valeur de $t - test$ non seuillée).

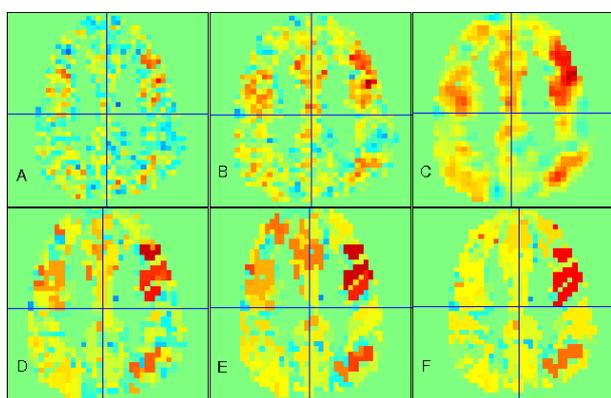


FIG. 2 – Cartes de $t - test$ obtenues avec SPM5 : (A) jeu de données pré-traitées : DS0, (B, C) jeux de données après filtrage spatial gaussien : DSG6 (FWHM=6mm) et DSG8 (FWHM=8mm), (D, E, F) jeux de données issus des niveaux 1,2 et 3 de parcellisation : DSL1, DSL2, et DSL3.

Les résultats obtenus sans filtrage spatial (Fig. 2(A)) ne sont pas satisfaisants puisque seulement quelques voxels isolés présentent une valeur de $t - test$ significative. En revanche, comme l'illustre la Figure 2(B, C), le filtrage gaussien accroît les valeurs de $t - test$ pour les voxels des zones actives. Cependant, il présente l'inconvénient majeur de flouter ces zones (premier cadran de la Figure 2(C)), lequel conduit à des limitations bien connues (non-détection de petites zones, agglomérations de zones actives différentes...). Le filtrage basé région introduit dans la méthode de parcellisation limite considérablement cet effet. En particulier, le cadran supérieur droit de la Figure 2(F) montre deux zones actives alors que le cadran correspondant de la Figure 2(C) n'en présente qu'une. En première analyse, ce résultat pourrait être attribué à une sous-détection des régions actives, conduisant à deux zones réduites au lieu d'une seule, plus large. Or, les cartes de $t - test$ obtenues avec notre méthode présentent bien plus de voxels significatifs ($t - test > 3$) aux niveaux de parcellisation 2 et 3 que les cartes obtenues

après filtrage gaussien (cf Figure 3, qui montre, pour le même sujet, l'histogramme des valeurs significatives de $t - test$).

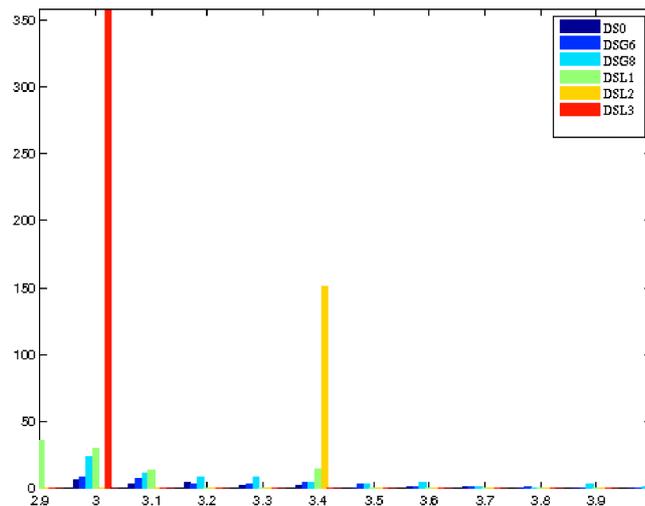


FIG. 3 – Histogramme des voxels significatifs.

Le nombre total de voxels significatifs est respectivement de 21, 36 et 91 pour DS0, DSG6 et DSG8. Il s'élève à 57, 151 et 357 pour DSL1, DSL2, et DSL3. Le filtrage basé région, en ne s'appliquant que sur des zones homogènes, prend donc mieux en compte l'information spatiale. La même conclusion peut être également tirée en analysant la forme des régions obtenues.

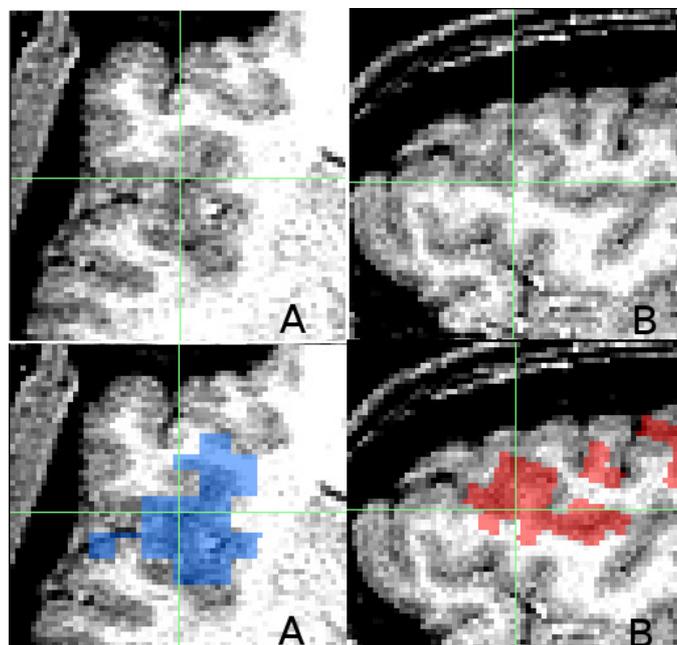


FIG. 4 – Exemple de 2 régions (A et B) obtenues par le processus de parcellisation. Haut : image anatomique seule, Bas : superposition de la région (bleu ou rouge) avec l'image anatomique.

Les Figures 4(A) et 4(B) montrent chacune un exemple de région, ici active, obtenue par le processus de parcellisation (région A en bleu, région B en rouge). La forme des régions obtenues est relativement en accord avec l'image anatomique, et de manière générale, les résultats montrent que de nombreuses régions suivent la forme d'un sulcus et peuvent être considérées comme fonctionnellement homogènes, au moins à la résolution permise par nos données. De plus, quand une région est significativement active, elle se retrouve généralement à la position attendue étant donnée la tâche cognitive (mémoire de travail verbale) : sulcus frontal inférieur gauche (Figure 4(B)) ou encore fissure sylvienne (Figure 4(A)). Il est également intéressant de noter le net contraste de significativité entre les régions actives et leur voisinage direct, ce qui est tout-à-fait concordant avec la ségrégation fonctionnelle du cerveau.

De plus, les cartes des Figures 2(D, E, F) montrent des régions qui soit apparaissent soit disparaissent au travers des niveaux. Le premier phénomène s'explique par le fait que le signal moyen d'une région issue de l'agrégation de plusieurs régions *a priori* inactives peut révéler une activité plus élevée, car présentant alors un bruit plus réduit. Le second phénomène s'explique quant à lui par le fait que l'agrégation de voxels peu actifs à des régions actives conduit à réduire l'activité moyenne dans la région.

Etude de la connectivité fonctionnelle Comme la méthode de parcellisation fournit un ensemble de régions non mutuellement exclusives, il est légitime d'étudier l'impact de cette caractéristique sur les méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle. La stratégie est la suivante. Nous commençons par conserver les régions obtenues à tous les niveaux de parcellisation, à la condition, qu'elles contiennent entre 60 et 600 voxels (1 voxel = 4x4x4mm), et cela pour des raisons physiologiques. Ensuite, uniquement les liens entre régions disjointes sont analysés (on rappelle que $R_j \cap R_i \neq \emptyset \iff R_i \subseteq R_j$ ou $R_j \subseteq R_i$). Sur les 7 sujets traités pour le moment, le nombre de régions est de l'ordre de 150, avec environ 10000 liens à explorer. Les premières études démontrent ainsi la faisabilité de l'approche eu égard au nombre de liens à explorer qui reste faible malgré l'approche de parcellisation multi-niveaux. Dans le cadre de notre application, nous recherchons des ensembles de régions dont le « lien » serait modulé par la tâche étudiée. Par conséquent, la mesure associée au lien entre deux régions est calculée comme étant le coefficient de corrélation de Pearson (pondéré par le paradigme) des signaux moyens de chaque région. Enfin, uniquement les liens présentant une p-valeur inférieure à 10^{-5} sont retenus (p-valeur corrigée de 0.1). L'estimation des p-valeurs se fait toujours en simulant des signaux IRMf. Un exemple illustratif de réseaux est présenté Figure 5.

Le réseau présenté se compose de 5 régions corticales issues de 3 niveaux distincts de parcellisation (les 3 premiers dans le cas présent). De manière plus générale, les régions composant les réseaux obtenus sont toujours issues de différents niveaux de parcellisation. Ceci met clairement en évidence l'intérêt de l'approche multi-niveaux.

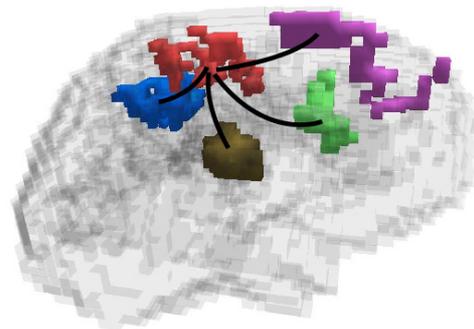


FIG. 5 – Réseau de connectivité fonctionnelle obtenu à partir d'une parcellisation multi-niveaux du cerveau (les liens entre les régions sont représentés par les arcs noirs).

4 Conclusion

Nous avons présenté une nouvelle méthode de parcellisation. Son principal avantage est de produire, de manière hiérarchique, différents niveaux de parcellisation rendant inutile le compromis taille-homogénéité traditionnellement imposé par les autres méthodes. On montre de plus, au travers d'études d'activation cérébrale, que le filtrage basé région réalisé au cours de la parcellisation permet une meilleure localisation des aires cérébrales et une réduction importante du niveau de bruit. Enfin, les premiers résultats d'analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale, en révélant des réseaux de connectivité bâtis sur plusieurs niveaux de parcellisation, valident la stratégie de parcellisation multi-niveaux empruntée.

Références

- [1] K.J. Friston, "Functional and effective connectivity in neuroimaging : a synthesis," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 2, pp. 56–78, 1994.
- [2] P. Bellec, V. Perlbarg, S. Jbabdi, M. Pelegri-Issac, J. Antonand J. Doyon, and H. Benali, "Identification of large-scale networks in the brain using fMRI," *NeuroImage*, vol. 29, pp. 1231–1243, 2006.
- [3] K. Müller, J. Neumann, M. Grisgutsch, Y. von Cramon, and G. Lohmann, "Detecting groups of coherent voxels in functional MRI data using spectral coherence and replicator dynamics," *Magn Reson Imaging*, vol. 26, pp. 2642–2650, 2007.
- [4] B. Thirion, G. Flandin, P. Pinel, A. Roche, P. Ciuciu, and Poline J. B., "Dealing with the shortcomings of spatial normalization : multi-subject parcellation of fMRI datasets.," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 27, no. 8, pp. 678–93, 2006.
- [5] B. Thyreau, B. Thirion, G. Flandin, and J. B. Poline, "Anatomo-functional description of the brain : a probabilistic approach," in *Proceedings of the 2006 International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing ICASSP 2006*, 2006.
- [6] R. O. Duda, P. E. Hart, and D. G. Stork, *Pattern Classification (2nd Edition)*, Wiley-Interscience, 2000.