



HAL
open science

Modèle Fast-Slow du couplage neurovasculaire

Diane Mornas, Clément Huneau, Jérôme Idier

► **To cite this version:**

Diane Mornas, Clément Huneau, Jérôme Idier. Modèle Fast-Slow du couplage neurovasculaire. 27e colloque GRETSI, Aug 2019, Villeneuve-d'Ascq, France. <hal-02356389>

HAL Id: hal-02356389

<https://hal.science/hal-02356389v1>

Submitted on 8 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Modèle Fast-Slow du couplage neurovasculaire

Diane MORNAS, Clément HUNEAU, Jérôme IDIER

Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes (LS2N)
1 rue de la Noë, BP 92101, 44321 Nantes Cedex 3, France, France
diane.mornas@ls2n.fr, clement.huneau@ls2n.fr
jerome.idier@ls2n.fr

Résumé – L’activité neuronale engendre une augmentation du volume sanguin cérébral induite par deux mécanismes vasodilatateurs distincts. Pour quantifier les dégradations subies par ce couplage neurovasculaire, nous proposons un modèle paramétrique non linéaire. Nous avons évalué l’estimation de six paramètres sur un jeu de données simulant des variations de volumes sanguins observées chez le rat. L’identification paramétrique avec différentes puissances de bruit paraît efficace et encourage à enrichir le modèle pour analyser des variations de débits sanguins chez l’homme.

Abstract – Neural activity leads to an increase in cerebral blood volume by two distinct vasodilator mechanisms. To quantify neurovascular coupling degradations, we propose a non-linear parametric model. We perform the estimation of six parameters on a data set simulating variations in blood volume observed in mice. Such a parametric identification method is successfully validated with different noise levels. The next step will be to enhance the model in order to analyze human blood flow variations.

1 Introduction

Le cerveau humain est un organe continûment alimenté en sang par le réseau vasculaire cérébral. Il est irrigué en sang artériel, lui apportant l’oxygène et le glucose nécessaires à son fonctionnement. Le cerveau participe à 20% de la consommation énergétique du corps humain. La vascularisation cérébrale est dotée de mécanismes de régulation du débit sanguin dépendant en partie de l’activité locale neuronale. L’activation transitoire des neurones d’une région cérébrale entraîne systématiquement une variation locale du débit sanguin cérébral, permettant l’apport énergétique nécessaire. Cette réponse dynamique est appelée **hyperémie fonctionnelle**. Ce phénomène provient du couplage neurovasculaire existant entre les neurones et les cellules vasculaires. Il induit une vasodilatation des petites artères et capillaires (10-100 μm de diamètre) de la région cérébrale activée. Des réactions chimiques vont forcer la relaxation des cellules musculaires lisses entourant les petites artères qui vont alors se dilater. Le volume sanguin contenu dans ces vaisseaux va augmenter ainsi que le débit sanguin local [1][2].

Des altérations de l’hyperémie fonctionnelle peuvent être constatées dans certaines démences vasculaires, en particulier chez les patients atteints de la maladie CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) [3]. CADASIL est une maladie génétique rare et héréditaire des petits vaisseaux sanguins cérébraux. Ces altérations sont visibles dans la partie tardive de la dynamique de l’hyperémie fonctionnelle qui est en moyenne diminuée chez les patients [4].

La dynamique temporelle de l’hyperémie fonctionnelle chez l’homme est observable directement en imagerie par résonance

magnétique fonctionnelle (IRMf) avec une technique de marquage du sang artériel (ASL : arterial spin labeling) [5].

La modélisation du couplage neurovasculaire permettrait l’identification et l’étude des altérations de l’hyperémie fonctionnelle. Cependant, il n’existe toujours pas de modèle liant l’activité neuronale à la variation de débit sanguin pour des données IRMf ASL chez l’homme [6].

Toutefois, des découvertes récentes chez le petit animal sur les mécanismes du couplage neurovasculaire [7] nous permettent d’appréhender l’hyperémie fonctionnelle comme étant la combinaison de deux mécanismes vasodilatateurs aux temporalités et localisations différentes. Nous proposons dès lors ce travail préliminaire de la modélisation du couplage neurovasculaire. A partir de mesures de variation de volume sanguin cérébral, nous proposons de décomposer automatiquement la dynamique de la variation de volume autour de la région active comme étant la somme de deux variations de volume distinctes.

L’objectif de notre travail est de proposer un nouveau modèle paramétrique de l’hyperémie fonctionnelle. Ce modèle permettra une meilleure compréhension du couplage neurovasculaire et ses altérations, en particulier dans la maladie CADASIL. Nous espérons également déterminer un biomarqueur aidant à la détection des altérations des variations de volume sanguin cérébral.

Ces travaux sont menés en collaboration avec Hugues Chabriat, professeur en neurologie du DHU NeuroVasc de l’hôpital Lariboisière (Paris).

2 Modélisation et estimation

2.1 Hypothèse de travail

Nous faisons l'hypothèse que l'hyperémie fonctionnelle est décomposable comme étant la somme de deux sources :

- La première composante est rapide et transitoire. Une commande de vasodilatation est rétropropagée par l'endothélium (paroi des vaisseaux) des capillaires jusqu'aux artères distantes (1-2mm).
- La deuxième composante est plus lente mais permanente à notre échelle de temps. Une commande de vasodilatation est diffusée aux capillaires proches de la région active (0,1-0,5mm).

C'est le passage transitoire d'un état de repos à un état actif du système neuronale qui provoque le phénomène d'hyperémie fonctionnelle. Dans ce travail préliminaire, nous nous intéressons à la variation temporelle de ces deux processus vasodilatateurs dans un volume de quelques mm³ (échelle d'un voxel d'IRMf).

2.2 Proposition du modèle Fast-Slow

La modélisation de l'hyperémie fonctionnelle est abordée avec une démarche paramétrique. A partir des hypothèses physiologiques précédentes, nous proposons le modèle Fast-Slow. Ce modèle dynamique est descriptif et explicatif du couplage neurovasculaire. Il est structuré par la mise en cascade de plusieurs blocs : le système neuronal (SLI : système linéaire invariant), et deux systèmes vasculaires concurrents, rapide et lent (SLI). La figure 1 illustre la structure du modèle paramétrique.

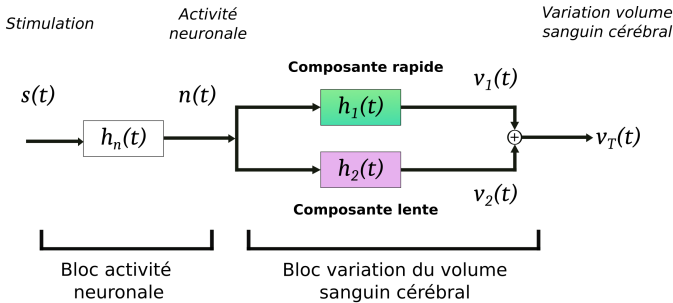


FIGURE 1 – Proposition du modèle Fast-Slow

Ci-dessous, les expressions définissant le modèle sont présentées. Le signal d'entrée du système neuronal est un échelon de la durée de la stimulation cognitive. Un modèle fin de ce signal consiste en un pic d'activation suivi d'une décroissance exponentielle se stabilisant proche de l'état de base de l'activité neuronale cérébrale. Il dépend de deux paramètres γ et β :

$$n(t) = (s * h_n)(t) = 1 + \gamma e^{-t/\beta}.$$

Les réponses des systèmes vasculaires ont été construites à partir de mesures de variation du volume sanguin cérébral chez le rat [7]. Le signal observé en sortie du modèle $v_T(t)$ est la variation de volume au voisinage de la région cérébrale active.

On peut l'exprimer comme la somme des réponses temporelles $v_1(t)$ et $v_2(t)$ des deux systèmes vasculaires :

$$v_T(t) = v_1(t) + v_2(t) \quad (1)$$

Chaque réponse v_1 et v_2 résulte du produit de convolution entre la réponse indicielle du système neuronal et la réponse impulsionnelle $h_i(t)$ du système vasculaire correspondant :

$$v_i(t) = (h_i * n)(t) \text{ avec } i = 1 \text{ ou } 2. \quad (2)$$

Pour un signal d'entrée de type échelon, $v_T(t)$ peut s'écrire :

$$v_T(t) = ((h_1 + h_2) * n)(t) = ((H_1 + H_2) * h_n)(t), \quad (3)$$

Avec pour réponse indicielle du système rapide et transitoire, une forme inspirée de la densité de probabilité de la loi Gamma généralisée :

$$H_1(t) = p_1 t^{\lambda_1} e^{-t^{\lambda_2}/\lambda_3}, \quad (4)$$

Et pour la réponse indicielle du système plus lent et permanent :

$$H_2(t) = p_2 \left(1 - e^{-t/\tau} \left(1 + \frac{t}{\tau} \right) \right). \quad (5)$$

Le modèle Fast-Slow contient huit paramètres. Concernant l'entrée neuronale, le paramètre γ est un facteur d'amplitude et β règle la rapidité de la décroissance exponentielle. Pour le système vasculaire rapide, p_1 est un facteur d'amplitude de la réponse $v_1(t)$. Les paramètres $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ régissent sa dynamique temporelle. De plus, λ_1 agit sur le début de la croissance de $v_1(t)$. Et pour la composante plus lente, p_2 est un paramètre de forme et τ définit la vitesse de propagation de la diffusion des signaux vasodilatateurs. Cependant, l'influence de la décroissance exponentielle de $n(t)$ semble négligeable. Nous choisissons d'annuler γ dans cette première étude. Ainsi le modèle d'activité neuronale reproduit directement la stimulation cognitive. Après simplification du modèle, le bloc volume contient maintenant six paramètres : $\theta = [\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 p_1 \tau p_2]^T$.

Nous avons mené une étude empirique pour valider la structure du modèle et son identifiabilité. Des dynamiques de la variation de volume ont été simulées avec des paramètres générés pour être physiologiquement réalistes. Puis nous avons identifié le modèle paramétrique à partir de ces données simulées. Enfin, les performances de nos estimations ont été comparées pour différentes allures de variation de volume, différentes variances de bruit, et différents vecteurs d'initialisation.

2.3 Estimation du modèle paramétrique

2.3.1 Problème direct : Simulation d'une base de test

Tout d'abord, nous avons simulé des réponses temporelles de variations de volume sanguin cérébral, à partir des résultats expérimentaux obtenus chez le rat [7]. D'après ces résultats, des plages de paramètres contenant des valeurs physiologiquement réalistes ont été construites, de sorte que la dynamique de $v_1(t)$ soit plus rapide que celle de $v_2(t)$. Une base de N signaux de test a été simulée en piochant aléatoirement un jeu de paramètre pour chaque signal. Un bruit blanc gaussien, avec une variance σ^2 comprise entre 0,4 et 1, a été ajouté pour rendre les données simulées plus réalistes. Les données simulées de variation de volume sont notées $y_n(t)$ avec n allant de 1 à N .

2.3.2 Problème inverse : Identification des paramètres

Les six paramètres du modèle Fast-Slow sont estimés à partir des données simulées. L'identification du modèle est formulée comme un problème des moindres carrés non linéaires, avec un nombre de paramètres bien inférieur au nombre de données :

$$\min_{\theta} f(\theta) = \frac{1}{2} \|y_n(t) - v_T(t, \theta)\|^2 \quad (6)$$

C'est la situation pour laquelle la démarche classique consiste à utiliser un algorithme de Levenberg-Marquardt [8], convergant de façon déterministe et locale, avec plusieurs initialisations afin de gérer l'existence de minima locaux. C'est précisément cette stratégie algorithmique que nous avons retenue et validée. L'estimation est réalisée à l'aide de la fonction de Matlab v9.1.0(R2016b) `lsqnonlin`, sur un ordinateur possédant un processeur Intel core i7 (4 coeurs).

3 Résultats

Afin d'atteindre le bassin d'attraction du minimiseur global avec un taux de succès suffisant, nous avons testé plusieurs stratégies d'initialisation des paramètres θ à estimer. En vue de localiser le bon bassin d'attraction, nous initialisons d'abord l'algorithme de Levenberg-Marquardt avec le vecteur $\theta_0 = \theta_{\text{vrai}}$. Puis, en deuxième stratégie d'initialisation (dite « intervalle vrai »), nous tirons aléatoirement, suivant une loi uniforme, les valeurs de nos paramètres initiaux θ_0 dans des intervalles similaires aux plages utilisées lors de la génération des signaux de test. Enfin pour la troisième stratégie (dite « intervalle large »), nous tirons aléatoirement les paramètres d'initialisation dans des intervalles deux fois plus grands.

Nos premiers résultats concernant les blocs de l'activité neuronale et de volume sanguin suggèrent une bonne capacité de la méthode à estimer les composantes rapide et lente de volume à partir de données bruitées.

La figure 2 est une illustration typique des résultats obtenus avec différentes variations de volume et différents bruits. Une

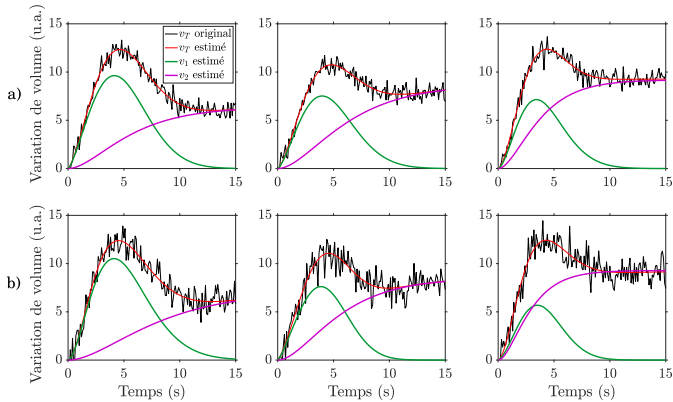


FIGURE 2 – Composantes Fast-Slow estimées à partir de données de rat simulées bruitées pour différents σ_{bruit}^2 , avec u.a. unité arbitraire, a) $\sigma_2^2 = 0, 4$ et b) $\sigma_4^2 = 1$. Pour $\lambda_1 \in [1,3;1,6]$, $\lambda_2 \in [1,8;2,1]$, $\lambda_3 \in [12;27]$, $p_1 \in [2,21;2,6]$, $\tau \in [1,8;2,9]$ et $p_2 \in [6,3;9,3]$.

soixantaine de signaux de variations de volume ont été simulés,

puis nous avons estimé les 60 jeux de paramètres correspondant. L'estimation paramétrique est restreinte aux paramètres du bloc volume. Nous avons constaté une faible influence du bloc neuronal.

La table 1 présente les erreurs relatives moyennes obtenues pour différents bruits. L'erreur relative d'estimation augmente avec le bruit. L'erreur est plus importante pour l'estimation du paramètre λ_3 dont les valeurs sont plus grandes (d'une puissance de 10).

σ^2	λ_1	λ_2	λ_3	p_1	τ	p_2
$\sigma_1^2 = 0,1$	0,08	0,04	0,25	0,09	0,04	0,02
$\sigma_2^2 = 0,4$	0,23	0,08	0,50	0,20	0,15	0,04
$\sigma_3^2 = 0,7$	0,25	0,12	0,62	0,32	0,20	0,06
$\sigma_4^2 = 1$	0,26	0,15	0,85	0,30	0,23	0,08

TABLE 1: Erreurs relatives moyennes (%) de l'estimation des six paramètres pour différentes variance de bruit, pour l'estimation de 60 jeux de paramètres.

La table 2 présente les résultats obtenus en fonction des trois types d'initialisation des paramètres du modèle. Pour les deux types d'initialisation aléatoire, nous avons utilisé $M = 100$ tirages du point initial. Nous comparons, pour chaque type d'initialisation et dans le pire des cas, le taux de succès et le nombre minimal d'initialisations à effectuer pour atteindre la même solution que celle obtenue en initialisant par $\theta_0 = \theta_{\text{vrai}}$. Nous définissons le « pire des cas » comme étant le nombre le plus petit de solutions trouvées dans le bassin d'attraction pour une variation de volume parmi les 60 simulées.

Type d'initialisation	$\theta_0 = \theta_{\text{vrai}}$		Intervalles vrais		Intervalles larges	
	σ_2^2	σ_4^2	σ_2^2	σ_4^2	σ_2^2	σ_4^2
Taux de réussite (%)	100	100	91	87	59	51
Pire cas (%)	100	100	51	27	24	16
Nombre minimum d'initialisations, $M = 100$	1	1	7	15	17	27
Durée moyenne d'une estimation (sec.)	0,02	0,10	0,05	0,12	0,11	0,13

TABLE 2: Résultats d'estimation de 60 jeux de données avec l'algorithme de Levenberg-Marquardt pour 100 initialisations différentes, avec $\sigma_2^2 = 0, 4$ et $\sigma_4^2 = 1$.

Sans surprise, pour la plage d'initialisation la plus large, le taux de réussite est plus faible, aussi bien en moyenne sur les 60 jeux de paramètres que dans le pire des cas. Néanmoins, à condition de répéter la minimisation à partir d'un nombre suffisant de points initiaux aléatoires, le taux de succès s'avère suffisant pour juger qu'une démarche par optimisation locale est réaliste. Plus précisément, l'utilisation de la loi binomiale permet d'exprimer, pour chaque jeu de données, la probabilité d'avoir au moins k succès pour M initialisations différentes réalisées pour l'algorithme de Levenberg-Marquardt :

$$P(S = k) = \binom{M}{k} p_s^k (1 - p_s)^{M-k}, \quad (7)$$

où p_s est la probabilité élémentaire d’obtenir un succès (c’est-à-dire d’atteindre le « bon » bassin d’attraction). Si on cherche le nombre d’initialisations nécessaires pour avoir au moins 99% de chance d’obtenir au moins une bonne solution, on obtient :

$$P(S = 1) \geq 0,99 \iff 1 - P(S = 0) \geq 0,99$$

$$\iff M \geq \frac{\ln 0,01}{\ln(1 - p_s)}$$

Par exemple, si on veut atteindre au moins une fois le bassin d’attraction, sachant que dans le pire des cas la probabilité de succès est $p_s = 0,27$ avec une variance de bruit $\sigma_4^2 = 1$, il nous faudra au moins $M = 15$ initialisations pour les intervalles vrais et $M = 27$ initialisations pour les intervalles plus larges où $p_s = 0,16$.

Dans la figure 3, la couleur des points représente les taux de succès de notre méthode d’identification pour différents signaux de variation de volume. R12 est le rapport des énergies du signal reconstruit de la composante rapide $v_1(t)$, avec celui de la composante lente $v_2(t)$. R2B est le rapport d’énergie entre la composante lente et le bruit blanc gaussien ajouté, et peut donc s’interpréter comme un rapport signal à bruit.

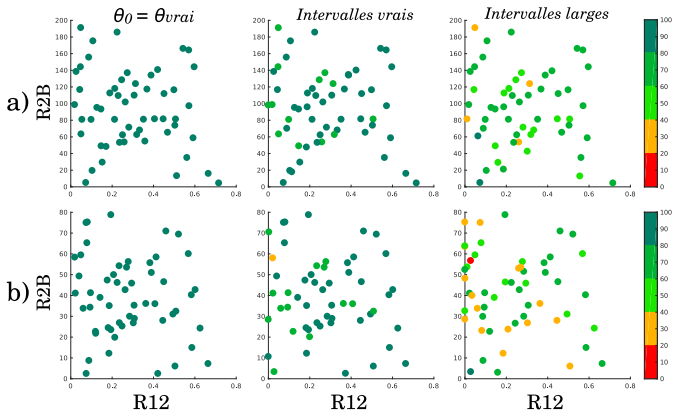


FIGURE 3 – Taux de bonne estimation en fonction du rapport des composantes rapide/lente (R12) et du rapport signal/bruit (R2B). Chaque point coloré représente 100 initialisations de l’algorithme d’optimisation pour un signal de test. Les trois colonnes se rapportent aux trois stratégies d’initialisation différentes. a) $\sigma_4^2 = 0,4$ et b) $\sigma_4^2 = 1$.

On remarque que le bruit influence le nombre de succès quand le rapport R12 est faible, c’est-à-dire quand la composante lente est plus importante que la rapide. On retrouve également que lorsque la variance du bruit augmente les solutions trouvées sont légèrement différentes, ce qui est dû à la présence de minimum locaux dans ce problème d’estimation.

4 Conclusion et perspectives

Dans ce travail, nous proposons un nouveau modèle du couplage neurovasculaire. Notre modèle simple est basé sur la co-occurrence de deux mécanismes responsables de l’hyperémie fonctionnelle. L’estimation du modèle actuel sur des variations de volume est efficace. La séparation de la variation de volume totale locale en somme de variations est performante.

Néanmoins, la précision du voxel d’observation est moins grande que la répartition spatiale du phénomène physique. Ce qui limite l’interprétation de la propagation des signaux vasodilatateurs : les signaux pouvant se propager plus loin que notre fenêtre d’observation ou moins loin avec plus d’effet. Un ensemble de paramètres a été défini pour chaque composante. En fonction de leur valeur, une localisation différente est impactée. Leurs valeurs estimées ouvrent des hypothèses sur des mécanismes cellulaires mais ne permettent pas de convergence sur un mécanisme particulier. Par exemple, une diminution de p_2 implique un affaiblissement de la commande de vasodilatation des capillaires. C’est un affaiblissement total sur le voxel d’observation. Il peut être dû, soit à une diffusion moins large de cette commande, soit à un moindre pouvoir vasodilatateur.

En perspectives, nous envisageons l’estimation du paramètre γ du bloc neuronal pour rendre ce modèle plus réaliste. Par ailleurs, nous souhaitons intégrer un bloc de variation de débit. Cette version complétée pourra être comparée à d’autres modèles de débits existants [9]. De plus, cela permettra d’identifier les paramètres à partir de mesures de débit chez l’homme acquises par IRMf ASL. Ces données étant très bruitées, nous pourrions envisager de modifier le critère à minimiser. Enfin, ce travail de modélisation permettra la détection et l’interprétation des altérations pathologiques de l’hyperémie fonctionnelle observées en IRMf ASL [4].

Références

- [1] C. Iadecola et M. Nedergaard. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci*, vol. 10, no 11, p. 1369, 2007.
- [2] C. S. Roy et C. S. Sherrington. On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol*, vol. 11(1-2), p. 85-158, 1890.
- [3] H. Chabriat, A. Joutel, M. Dichgans, E. Tournier-Lasserre et M. G. Bousser. Cadasil. *Lancet Neurol*, vol. 8, no 7, p. 643-653, 2009.
- [4] C. Huneau, M. Houot, A. Joutel, *et coll.* Altered dynamics of neurovascular coupling in CADASIL. *Ann Clin Transl Neurol*, vol. 5, no 7, p. 788-802, 2018.
- [5] J. C. Ferré, E. Bannier, H. Raoult, G. Mineur, B. Carsin-Nicol et J. Y. Gauvrit. Arterial spin labeling (ASL) perfusion : techniques and clinical use. *Diagn Interv Imaging*, vol. 94, no 12, p. 1211-1223, 2013.
- [6] C. Huneau, H. Benali et H. Chabriat. Investigating human neurovascular coupling using functional neuroimaging : a critical review of dynamic models. *Front Neurosci*, vol. 9, p. 467, 2015.
- [7] B. R. Chen, M. G. Kozberg, M. B. Bouchard, M. A. Shaik et E. M. Hillman. A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J Am Heart Assoc*, vol.3,no 3, p. e000787, 2014.
- [8] S. Wright et J. Nocedal. Numerical Optimization. *Springer Science*,1999.
- [9] Y. Zheng, Y. Pan, S. Harris *et coll.* A dynamic model of neurovascular coupling : implications for blood vessel dilation and constriction. *Neuroimage*, vol. 52, no 3, p. 1135-1147, 2010.