

Effet du filtrage sur l'évaluation de la connectivité fonctionnelle dynamique et application sur des données d'IRMs fonctionnelles de rats

Guillaume BECQ¹, Argeesh BHANOT², Céline MEILLIER³, Sophie ACHARD², Emmanuel L. BARBIER²

¹Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, GIPSA-lab, 38000 Grenoble, France

²Univ. Grenoble Alpes, Inserm, GIN, 38000 Grenoble, France

³ICube, UMR 7357, Université de Strasbourg, CNRS – 300 bd Sébastien Brant – 67412 Illkirch Cedex

guillaume.becq@grenoble-inp.fr, meillier@unistra.fr,
{sophie.achard, argeesh.bhanot, emmanuel.barbier}@univ-grenoble-alpes.fr

Résumé – Dans un premier temps on compare les distributions des coefficients de corrélations pour des signaux aléatoires de type bruit additif blanc gaussien filtrés et non filtrés. On montre que les tracés théoriques des distributions de corrélations dépendent de la taille de la fenêtre d'analyse et de la largeur de bande des signaux filtrés. Un test statistique est alors proposé pour détecter des corrélations significatives avec correction de tests multiples. Dans un deuxième temps, on utilise ce test sur des signaux issus de régions cérébrales extraits à partir d'images fonctionnelles mesurées par résonance magnétique sur des rats anesthésiés au repos. On utilise des fenêtres glissantes sur des signaux filtrés dans une bande de fréquences d'intérêt. Ceci permet de mettre en évidence certaines propriétés dynamiques des réseaux et de proposer différentes mesures d'activités. Ces mesures semblent faire ressortir des différences d'actions entre anesthésiants.

Abstract – In the first part, the distributions of correlation coefficients computed from independent signals following additive white Gaussian noises, with or without filtering in specific frequency bands are compared. It is shown that the theoretical distributions of correlations are related to the size of the windows and to the bandwidth of the filtered signals. A statistical test is then proposed to detect significant correlations between signals taking into account multiple testing correction. In the second part, this test is used on brain areas signals extracted from resting-state functional magnetic resonance imaging of rats under anesthesia. Functional connectivities are computed on short windows with filtered signals on a given band. This puts in evidence some dynamic properties of networks and enables to propose some metrics related to the cerebral activity. These measures seem to reveal differences of actions between anesthetics.

1 Introduction

La mesure de l'activité cérébrale par des méthodes d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (fMRI – functional magnetic resonance imaging) permet d'obtenir des enregistrements complets de cerveau sur plusieurs minutes. Pour un petit animal au repos (rs-fMRI – resting state fMRI), il est souvent nécessaire d'anesthésier le sujet pour éviter les mouvements. L'analyse statique des enregistrements, c'est-à-dire l'analyse sur la totalité de l'enregistrement, révèle alors des réseaux de repos (resting state networks - RSN) qui impliquent différentes régions [12, 2]. Ces réseaux observés peuvent être obtenus artificiellement par activations successives de plusieurs réseaux, masquant ainsi d'éventuelles non stationnarités [6]. D'un point de vue dynamique, les travaux actuels recherchent des réseaux par décomposition des matrices de connectivité entre régions du cerveau, calculées sur des fenêtres temporelles plus courtes que la totalité de l'enregistrement, en utilisant des approches de type analyse en composantes principales, analyse en composantes indépendantes, de classification ou d'apprentissage non supervisé pour mettre en évidence les réseaux les plus récurrents [4, 8]. Cependant la mise en évidence de telles connectivités avec les mesures fMRI se heurte à plusieurs problèmes, en particulier sur des fenêtres tem-

porelles courtes : - une résolution spatiale médiocre conduisant à l'acquisition dans un même voxel de l'activité de plusieurs régions impliquant une corrélation de l'activité de voxels voisins. - une résolution temporelle faible comparée à la dynamique neuronale, avec une durée d'acquisition d'un volume rarement en dessous de 1 s et des temps d'intégration de réponse de l'activité neuronale de l'ordre de 1 à 2 s avec des effets pouvant aller jusqu'à 30 s (hemodynamic response function) [3]. Pour réduire les corrélations entre voxels voisins, nous restreignons l'analyse aux signaux moyens obtenus dans des régions délimitées par des atlas anatomiques. Pour l'aspect temporel, les signaux sont filtrés dans des bandes de fréquences liées aux activités basses fréquences du cerveau.

Au cours d'une étude précédente, en observant la totalité des signaux rs-fMRI de rats au repos, dans certaines bandes de fréquences, en excluant les périodes de mouvement et en ne retenant que des connectivités significatives, différents réseaux étaient associés aux différents anesthésiants utilisés¹ [2]. Dans cette étude nous nous intéressons aux fluctuations de ces réseaux au cours de l'anesthésie en nous focalisant sur les aspects suivants :

— le filtrage du signal dans une bande de fréquence et son im-

1. Isoflurane (ISO), Urethane (URE), Medetomidine (MED), Etomidate (ETO); Rat mort (DEAD), Rat Long Evans (L), Rat Wistar (W)

- pact pour la mise en évidence de corrélations significatives,
- l'influence de la fenêtre d'analyse et son impact sur la mise en évidence de corrélations significatives,
- une mesure de graphes permettant de mettre en évidence les effets des anesthésiants sur l'activité des individus. Nous ne retenons ici que l'évolution du degré de chaque noeud constitué des régions du cerveau et nous proposons une mesure d'activité en comptant le nombre de fenêtre ou la région a un degré non nul ou en comptant le nombre de fois ou une connexion entre région est active.

Dans un premier temps nous présentons quelques résultats originaux, non trouvés dans la littérature hors analyse par ondelettes [11], de l'effet du filtrage et de la taille des fenêtres, sur la distribution des corrélations des signaux aléatoires simulés avec des caractéristiques proches de celles des signaux d'activité cérébrale acquise sur des rats. Dans un second temps nous utilisons les seuils définis sur les signaux aléatoires pour détecter l'activité sur des fenêtres glissantes sur les données expérimentales de rs-fMRI. Nous discutons ensuite des résultats obtenus en particulier de l'intérêt de cette analyse, de ses limites et des améliorations à apporter.

2 Résultats

2.1 Effet du filtrage sur des signaux aléatoires

Pour deux signaux aléatoires de type bruit blanc Gaussien (type average white Gaussian noise - AWGN) échantillonnés sur n points, i.e. deux réalisations de n tirages indépendants avec $x_{ij} \sim N(0, 1)$ $i \in [1, 2]$, $j \in [1, n]$, la distribution des corrélations suit la loi de densité de probabilité suivante [7] :

$$f(r) = \frac{\Gamma(\frac{1}{2} N_1)}{\pi^{1/2} \Gamma(\frac{1}{2} (N_1 - 1))} (1 - r^2)^{(N_1 - 3)/2} \quad (1)$$

avec $(-1 < r < 1)$ et $N_1 = n - 1$. Il est montré dans [11] que pour des signaux filtrés par ondelettes dyadiques, si n est le nombre d'échantillons du signal résultant du filtrage par la décomposition en ondelettes à une échelle donné, alors la corrélation des signaux filtrés suit la loi Eq. 1 de paramètre n (voir aussi [10, 2, 1]). Il est généralement plus pratique d'utiliser des filtres numériques de type réponse impulsionnelle finie [5]. Dans cette étude, nous utilisons des filtres de Butterworth d'ordre 5, et un filtrage causal est utilisé (`numpy.signal.lfilter`) [9]. On considère donc ici un filtre dans une bande de fréquence $\delta w = [f_1, f_2]$ de largeur bw . L'effet d'un tel filtre sur des signaux de type AWGN est représenté Figure 1 d'un point de vue temporel (1), spectral (2), ou sur la distribution des corrélations entre paires de signaux (3), avec différentes fenêtres d'analyse (a, b, c). Si l'on considère un bruit blanc parfait et sa transformée de Fourier, cela revient à avoir un gain de 1 dans la bande de fréquence δw et 0 ailleurs. Pour un signal échantillonné à la fréquence $f_s = 1/t_s$, sur une durée de $T = N t_s$, on récupère $n_{bw} = [R_{bw} N/2]$ composantes dans δw avec $R_{bw} = \frac{bw}{f_s/2}$ la bande de fréquence normalisée par rapport à $f_s/2$ et $[\cdot]$, l'arrondi vers la valeur entière la plus proche. Soit $n = 2 n_{bw}$ le nombre de composantes effectives pour reconstruire le signal par transformée de Fourier inverse. Dans les exemples

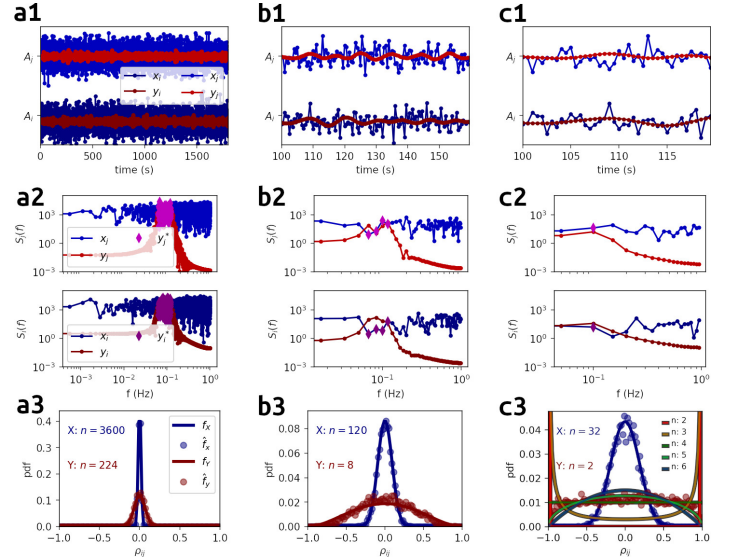


FIGURE 1 – Influence de la taille de la fenêtre d'analyse et du filtrage sur : 1. les signaux, 2. les spectres, 3. la distribution des corrélations. Le filtrage est réalisé dans une bande de fréquence (0.0625, 0.125 Hz) pour des signaux échantillonnés à 2 Hz, comme pour les signaux rs-fMRI sur les rats. A_i amplitude des signaux i (non filtrés x_i , filtrés y_i , avec filtre idéal y_i^*); S_i , spectre. a) $n = 3600$ (1800 s). b) $n = 120$ (60 s). c) $n = 40$ (20 s). Pour c3, différentes lois théoriques en faisant varier n sont proposés pour comparaison.

présentés Figure 1, la distribution des corrélations pour 100 signaux aléatoires contenant N échantillons (a), avec $f_s = 2$ Hz et $\delta w = [0.0625, 0.125 \text{ Hz}]$ correspondant à la bande de fréquence de la décomposition en ondelette cD4 utilisée dans [2] sur les signaux rs-fMRI. Quand il n'y a pas de filtrage, le signal x est brut, $R_{bw} = 1$, $n_{bw} = N/2$ et $n = N$. Pour un filtre avec une bande normalisée de $R_{bw} = 0.03125$, pour $N = 3600$ échantillons (a), on a $n_{bw} = 112$ et on ne retiendra donc que $n = 224$ composantes pour reconstruire le signal y (a3). En prenant n pour tracer la courbe théorique obtenue avec la loi Eq. 1, les deux courbes se superposent en (a3) et (b3). Pour (c3), on remarque que l'approximation la meilleure pour les signaux filtrés y est obtenue en prenant un nombre plus élevé de points, ce qui correspond à la réalisation imparfaite du filtre observable en (b3) et la prise en compte d'un nombre de composantes spectrales plus important pour la reconstruction des signaux par transformée de Fourier inverse.

On propose alors un test pour détecter si des corrélations sont issus de signaux aléatoires types AWGN ou non. Les corrélations significatives sont obtenues en mettant un seuil sur la distribution donnée en Eq. 1. Ce seuil dépend donc du taux de faux positifs acceptables, du nombre d'échantillons effectifs du signal filtré n d'après la loi Eq. 1, et du nombre de signaux d pour prendre en compte une correction liée à la multiplicité des tests réalisés. La Figure 2 propose la courbe indiquant les seuils obtenus pour différents risques de première espèce α , éventuellement corrigé par tests multiples, en fonction du nombre d'échantillons N de la fenêtre d'analyse. Pour le filtre utilisé on a $n = [0.03125 N] =$

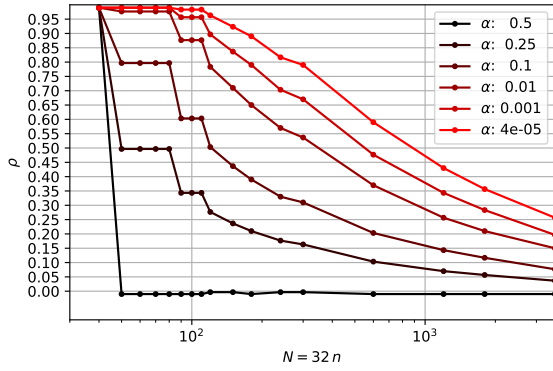


FIGURE 2 – Variation du seuil de détection des valeurs de corrélations significatives (ρ) en fonction du nombre d'échantillons de la fenêtre d'observation (N soit $n = N/32$ pour le signal filtré dans la bande de fréquence d'intérêt) et du taux de faux positifs (α). Pour $\alpha^* = 4e - 5$, le taux d'arêtes trouvées par hasard sur un graphe complet de 51 noeuds est de 0.05.

[$N/32$]. Une correction de Bonferoni, pour $d = 51$ signaux issus de régions cérébrales, en considérant $n_e = d(d - 1)/2 = 1275$ paires de corrélations, conduit à $\alpha^* = \alpha/n_e \approx 4e - 5$.

2.2 Application aux données expérimentales

On utilise une fenêtre d'analyse de 60 s sur des signaux filtrés tels que ceux obtenus Figure 1(b), pour $N = 120$ points et $\alpha^* = 4e - 5$. On fixe un seuil pour les corrélations significatives à $\rho = 0.95$ comme indiqué Figure 2. L'utilisation de fenêtres glissantes par pas de 1 s, permet de mettre en évidence l'évolution du réseau au cours de l'anesthésie comme proposé Figure 3 a) sur un sujet en représentant les connexions significatives entre centre de gravité des régions cérébrales² en coupe coronale. Le nombre de degrés pour chaque région, c'est-à-dire, le nombre de connexions significatives pour une région sur une fenêtre d'analyse, est calculé puis transformé en terme de force de connectivité fonctionnelle (functional connectivity strength - FCS : 0 - pas de connectivité ; 1 - connectivité complète lorsque la région est reliée au 50 autres régions de l'atlas) [1]. Le tracé de l'évolution des FCS par région est proposé Figure 3(b) et met en évidence des périodes d'activités impliquant différents réseaux. Une colonne "ok" indiquant la validité de la fenêtre d'analyse, prenant en compte les instants de mouvement et leur prise en compte par le filtre est aussi reporté. En excluant les périodes de mouvements (movement time - mt), on peut mettre en évidence pour chaque enregistrement le taux d'activité de chaque région en retenant cette mesure : $act_i = \sum_i^{n_{ok}} I(deg_i > 0)/n_{ok}$ avec $n_{ok} = n_w - n_{mt}$ le nombre de fenêtres glissantes sans mouvement, $I(\cdot)$ la fonction indicatrice et n_w le nombre de fenêtres glissantes. On note aussi $r_{mt} = n_{mt}/n_w$ le taux de périodes de mouvement. Une figure des activités pour chaque individu est proposée Figure 4 avec en dernière colonne le taux de mouvement (MT). Les mesures sont

2. l-left, r-right, ACC anterior cingulate cortex, M motor, S somatosensory, BF barrel field, AU Auditory, CPu Caudate Putamen, TH thalamus, H hypothalamus etc. see[2] for more information

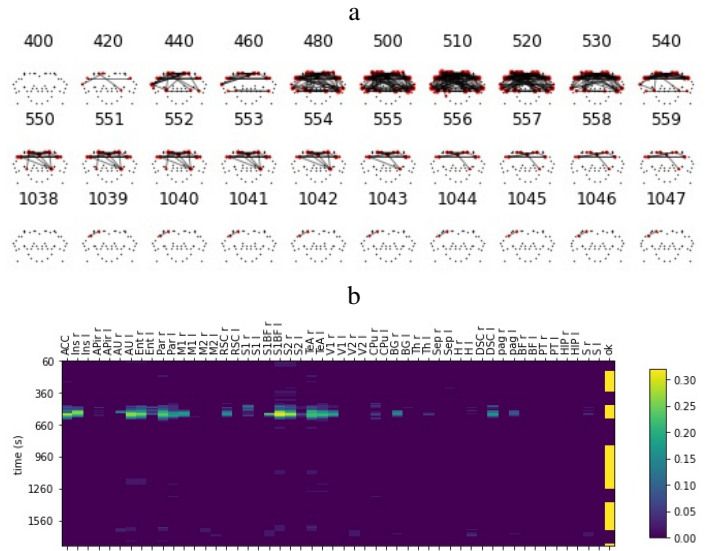


FIGURE 3 – Evolution de la connectivité cérébrale pour un sujet (le rat 1) sous isoflurane. a) Evolution des connexions significatives, pour $\rho_{ij} > 0.95$, à différents instants en seconde. b) Evolution de la force de connectivité fonctionnelle (FCS) en fonction du temps (lignes) et des régions cérébrales (colonnes).

regroupées par groupe d'anesthésiant³. On remarque une activité plus importante pour les régions sensorimotrices et motrices (S1, S2, S1BF, M1, M2) pour ISO-L, ISO-W et URE-L. Un tracé de l'activité moyenne en terme de FCS au niveau de noeuds et de l'activité moyenne des connexions est aussi proposé Figure 5 sur une coupe coronale qui met en évidence les différences d'action des anesthésiants localement et entre régions.

3 Discussion

La détection de connexions significatives sur des petites fenêtres d'analyse pourrait permettre de mieux caractériser la dynamique de réseaux et les modes d'opérations de certaines molécules telles que les anesthésiants utilisés dans cette étude. Plusieurs travaux précis d'analyse doivent être réalisés pour conclure et poursuivre les résultats exposés dans [2, 1]. D'un point de vue traitement du signal, une analyse plus précise et théorique du nombre d'échantillons pour le calcul des distributions théoriques des corrélations en particulier pour les basses fréquences sur des petites fenêtres permettraient de mieux préciser les valeurs à retenir. La mise en équation des courbes théoriques pour n , α et ρ doit être réalisée pour fournir des seuils de façon analytique, avec les transformations de variables données dans [7]. Nous avons pu parlé de l'influence du filtre sur le signal lorsqu'un artefact apparaît tel qu'un mouvement. La durée d'influence peut être déterminée par différents critères. Dans cette étude, nous avons considéré un temps de réponse à un échelon négligeable après 100 échantillons et donc avons éliminé toute analyse durant cette période. Cette influence devrait être mieux caractérisée.

3. DEAD-rats morts, L-rats Long Evans, W-rats Wistar, ISO-isoflurane, MED-Medetomidine, URE-urethane, ETO-Etomidate cf. [2]

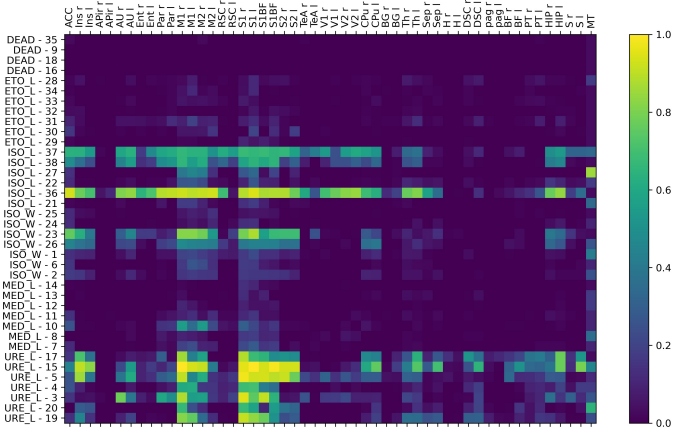


FIGURE 4 – Taux d’activité des régions act_i (colonne) par groupe d’anesthésiant et différents individus (ligne).

D’un point de vue application sur les signaux neuronaux, si les mesures et représentations proposées permettent de mettre en évidence l’activité et la dynamique de certaines régions, une analyse des tailles des fenêtres et des pas de glissement devrait être réalisée. Ce qui a été introduit ici pourrait permettre de mieux préciser ou cibler la recherche de réseaux récurrents et mettre en évidence les variations dynamiques par rapport à ces réseaux. Un point intéressant est que les mesures d’activités proposées ici semblent complémentaires des propriétés trouvées précédemment sur les graphes statiques. Par exemple les mesures obtenues sur la région ACC semblaient plus faibles sur le groupe URE-L. Ici, on se rend compte que la région est autant active que sur les autres groupes, mais sa connectivité semble plus faible. On retrouve aussi la déconnexion droite gauche sur ce groupe mais tout en mettant en évidence une activité de fond qui se maintient. Une application pourrait être le suivi de l’anesthésie en fonction de l’activité de certaines régions. On peut se demander par exemple si les rats ETO-L dans cette étude était plus profondément anesthésiés que les rats ISO-L ou URE-L qui semblent montrer une forte activité. Un travail d’analyse doit être poursuivi pour valider l’activation de certaines régions telles que S et M et leur observation dans l’état de repos et le rôle des activités corticales antérieures et centrales plus ou moins fortes ainsi que celles des activités sous corticales antérieures et centrales et profondes. Enfin, le taux d’activité pour certains individus du groupe ISO-L pourrait être du à des artefacts qu’il faut analyser, en particulier au niveau des modèles de bruit éventuellement corrélés.

4 Conclusion

Nous avons montré que la mise en place d’un test de détection des corrélations significatives sur des signaux filtrés et sur des fenêtres de courtes durées était possible. Le test permet de mettre en évidence des propriétés dynamiques des réseaux en particulier sur des rats anesthésiés avec différentes molécules. L’utilisation de ce test pourrait permettre de mieux caractériser les réseaux récurrents tels que proposés dans d’autres études.

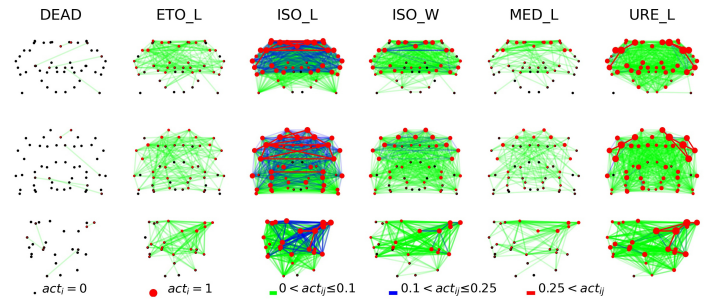


FIGURE 5 – Taux d’activités des régions act_i et des connexions act_{ij} par groupe d’anesthésiant. Les trois lignes correspondent aux trois orientations de l’espace (coronale, axiale, sagittale).

Références

- [1] Guillaume J-P C Becq, Emmanuel L Barbier, and Sophie 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*, 17(4) :045012, 2020.
- [2] Guillaume J-P C Becq and et al. Functional connectivity is preserved but reorganized across several anesthetic regimes. *NeuroImage*, page 116945, 2020.
- [3] Richard B Buxton, Kâmil Uludağ, David J Dubowitz, and Thomas T Liu. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, 23 :S220–S233, 2004.
- [4] Vince D Calhoun and et al. The chronnectome : time-varying connectivity networks as the next frontier in fmri data discovery. *Neuron*, 84(2) :262–274, 2014.
- [5] Francis Cottet. *Aide-mémoire de traitement du signal*. Dunod, 2000.
- [6] Xiao Liu and Jeff H Duyn. Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(11) :4392–4397, 2013.
- [7] Robb J Muirhead. *Aspects of multivariate statistical theory*. John Wiley & Sons, 2009.
- [8] Maria Giulia Preti, Thomas AW Bolton, and Dimitri Van De Ville. The dynamic functional connectome : State-of-the-art and perspectives. *Neuroimage*, 160 :41–54, 2017.
- [9] Pauli Virtanen and et al. Scipy 1.0 : fundamental algorithms for scientific computing in python. *Nature methods*, 17(3) :261–272, 2020.
- [10] Brandon Whitcher, Peter Gutterop, and Donald B Percival. Wavelet analysis of covariance with application to atmospheric time series. *Journal of Geophysical Research : Atmospheres*, 105(D11) :14941–14962, 2000.
- [11] Brandon J Whitcher. *Assessing nonstationary time series using wavelets*. Citeseer, 1998.
- [12] Nanyin Zhang and et al. Mapping resting-state brain networks in conscious animals. *Journal of neuroscience methods*, 189(2) :186–196, 2010.