

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 $X_{ij} \sim N(0;1)$ $i \geq 1; 2, j \geq 1; n$, la distribution des corrélations suit la loi de densité de probabilité suivante [7] :

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

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 donnée, 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 $W = [f_1; f_2]$ 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 W 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 W 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

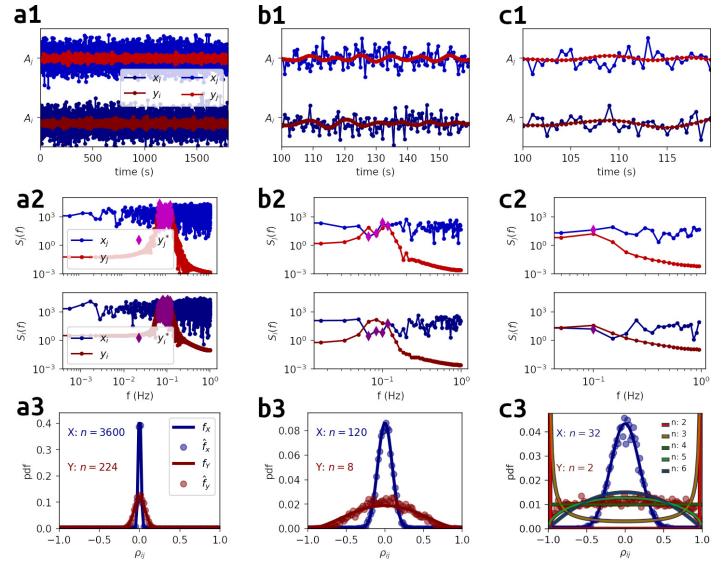


FIGURE 1 – Influence de la taille de la fenêtre d'analyse et du filtrage sur : 1. les signaux, 2. les spectres, 3. la distribution des corrélations. Le filtrage est réalisé dans une bande de fréquence (0.0625, 0.125 Hz) pour des signaux échantillonnés à 2 Hz, comme pour les signaux rs-fMRI sur les rats. A_i amplitude des signaux i (non filtrés x_i , filtrés y_i , avec filtre idéal y'_i); S_i , spectrum. 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 $W = [0.0625; 0.125]$ 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 issues 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, éventuellement corrigé par tests multiples, en fonction du nombre d'échantillons N de la fenêtre d'analyse. Pour le filtre utilisé on a $n = [0.03125 N] =$

