



**HAL**  
open science

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

Guillaume Jean-Paul Claude Becq, Argheesh Bhanot, Céline Meillier, Sophie Achard, Emmanuel L. Barbier

### ► To cite this version:

Guillaume Jean-Paul Claude Becq, Argheesh Bhanot, Céline Meillier, Sophie Achard, Emmanuel L. Barbier. Effet du filtrage sur l'évaluation de la connectivité fonctionnelle dynamique et application sur des données d'IRMs fonctionnelles de rats. GRETSI 2022 - XXVIIIème Colloque Francophone de Traitement du Signal et des Images, GRETSI - Groupe de Recherche en Traitement du Signal et des Images, Sep 2022, Nancy, France. <hal-03868431v2>

**HAL Id: hal-03868431**

**<https://hal.science/hal-03868431v2>**

Submitted on 23 Nov 2022

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

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

Guillaume BECQ<sup>1</sup>, Argeesh BHANOT<sup>2</sup>, Céline MEILLIER<sup>3</sup>, Sophie ACHARD<sup>2</sup>, Emmanuel L. BARBIER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, GIPSA-lab, 38000 Grenoble, France

<sup>2</sup>Univ. Grenoble Alpes, Inserm, GIN, 38000 Grenoble, France

<sup>3</sup>ICube, 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 utilisés<sup>1</sup> [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  $\delta w$  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  $\delta w$  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

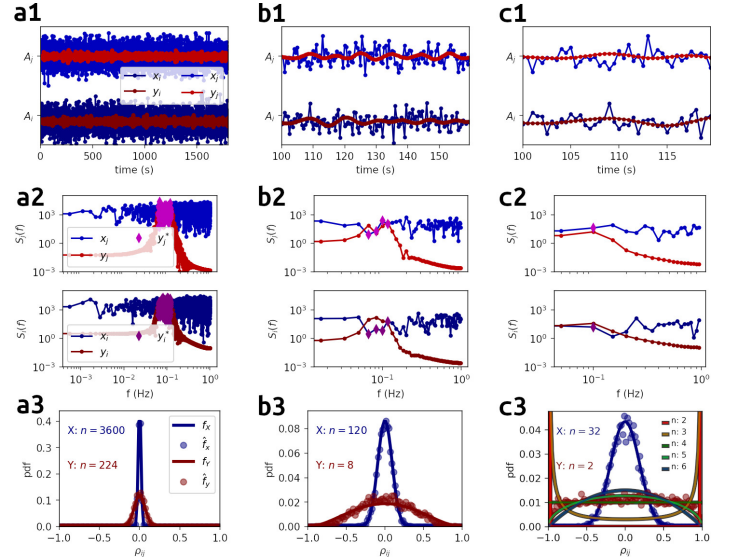


FIGURE 1 – Influence de la taille de la fenêtre d'analyse et du filtrage sur : 1. les signaux, 2. les spectres, 3. la distribution des corrélations. Le filtrage est réalisé dans une bande de fréquence (0.0625, 0.125 Hz) pour des signaux échantillonnés à 2 Hz, comme pour les signaux rs-fMRI sur les rats.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

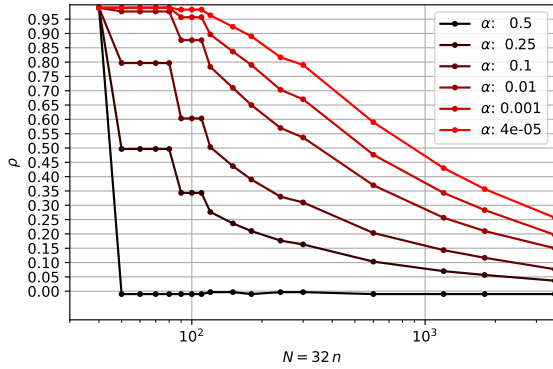


FIGURE 2 – Variation du seuil de détection des valeurs de corrélations significatives ( $\rho$ ) en fonction du nombre d'échantillons de la fenêtre d'observation ( $N$  soit  $n = N/32$  pour le signal filtré dans la bande de fréquence d'intérêt) et du taux de faux positifs ( $\alpha$ ). Pour  $\alpha^* = 4e - 5$ , 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 cérébrales<sup>2</sup> 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

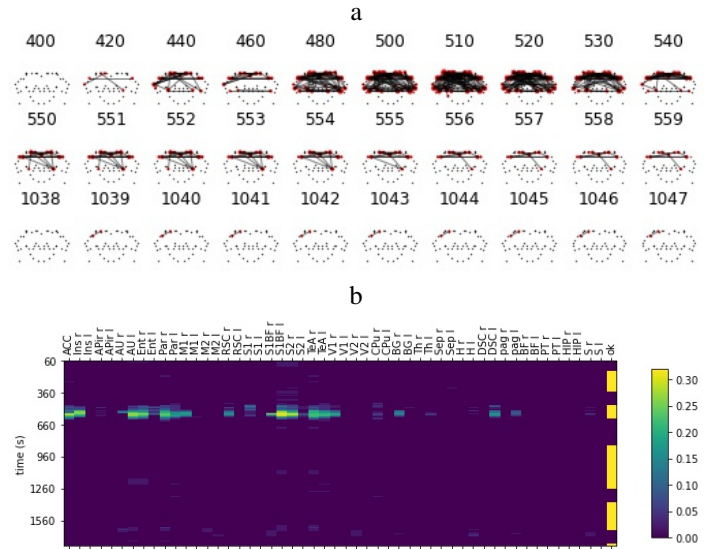


FIGURE 3 – Evolution de la connectivité cérébrale pour un sujet (le rat 1) sous isoflurane. a) Evolution des connexions significatives, pour  $\rho_{ij} > 0.95$ , à différents instants en seconde. b) Evolution de la force de connectivité fonctionnelle (FCS) en fonction du temps (lignes) et des régions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

regroupées par groupe d'anesthésiant<sup>3</sup>. 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  $n$ ,  $\alpha$  et  $\rho$  doit être réalisée pour fournir des seuils de façon analytique, avec les transformations de variables données dans [7]. Nous avons peu 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]

