

Parlons cerveau IV, séance 4 :

## Voir le cerveau en couleur

[ Intro ]

Méthodes de coloration classiques

Brainbow

EEG

PET scan

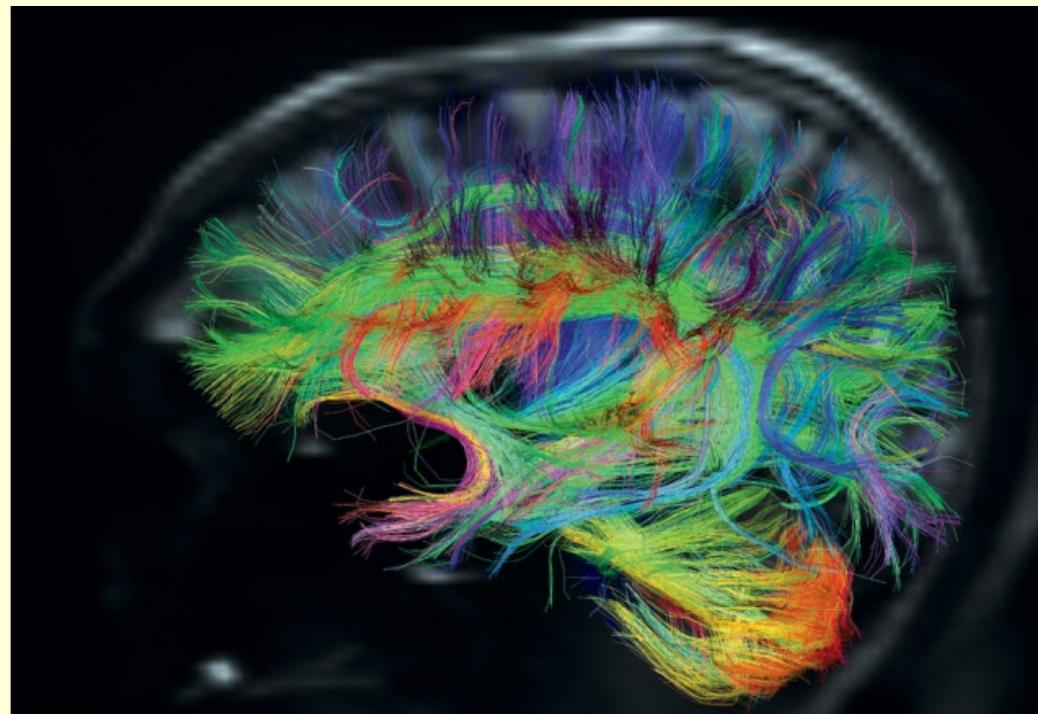
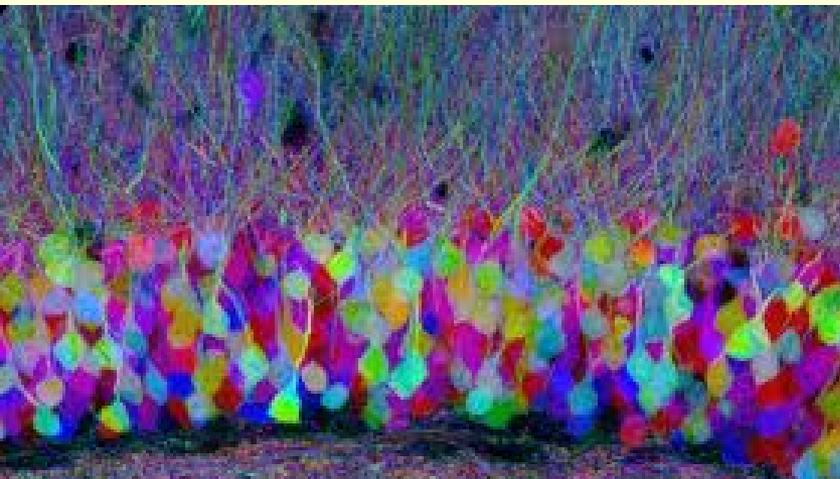
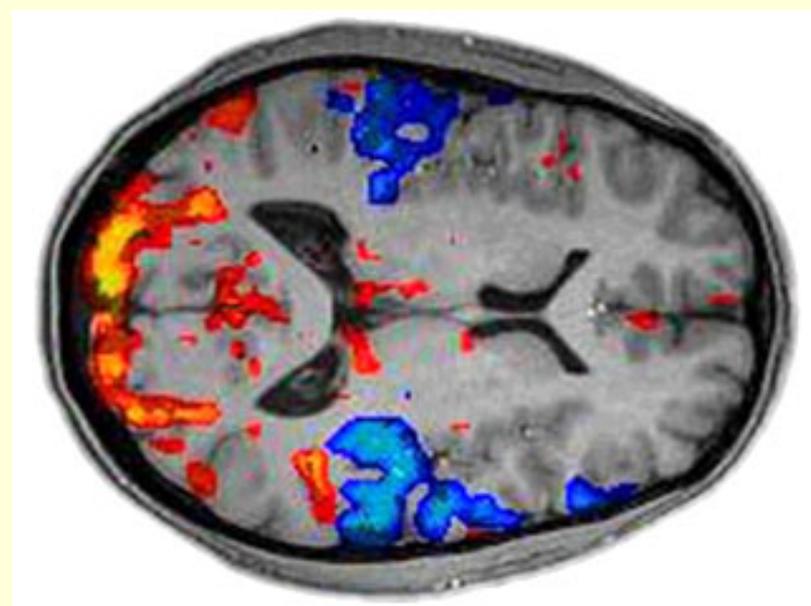
IRM

IRM de diffusion

IRMf

Connectome

CLARITY



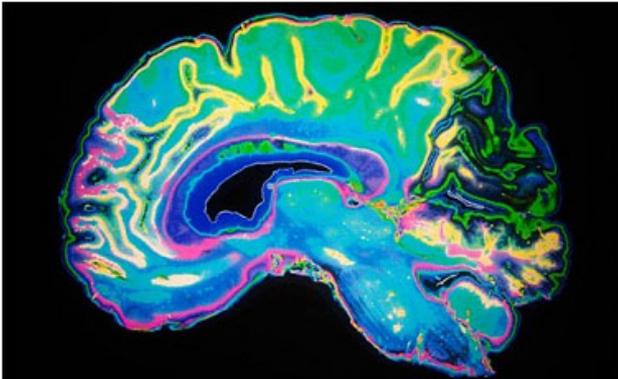
# [ Intro ]

Quelque article pour rentrer dans le sujet,  
en commençant par cette parodie :

NewsBiscuit  
The news written by you...

Home Writers' Room Chat About Shop Paki

## New brain scan reveals nothing at all



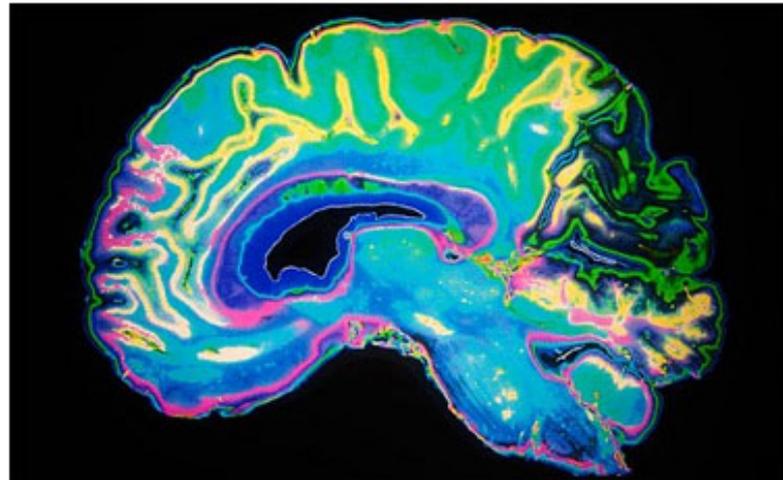
Scientists are heralding a breakthrough in brain scan technology after a team at Oxford University produced full colour images of a human brain that shows nothing of any significance.

'This is an amazing discovery', said leading neuroscientist Baroness Susan Greenfield, 'the pictures tell us nothing about how the brain works, provide us with no insights into the nature of human consciousness, and all with such lovely colours.'

The images, produced using Functional Magnetic Resonance Imaging, reveal a vibrant range of colours including red, green, yellow and blue. 'The brain isn't really this exciting,' explained Professor Greenfield, 'it's actually quite a dull grey - we just added the colours to help jazz it up.'

Scientists created the images by scanning the brains of subjects while they were watching a television

## New brain scan reveals nothing at all



Scientists are he  
brain scan techn  
Oxford Universit  
images of a hum  
nothing of any s

'This is an amaz  
leading neurosci  
Greenfield, 'the  
about how the b  
with no insights  
consciousness, a  
colours.'

The images, produced using Functional Magnetic Resonance Imaging, reveal a  
including red, green, yellow and blue. 'The brain isn't really this exciting,' exp  
Greenfield, 'it's actually quite a dull grey - we just added the colours to help j

Scientists created the images by scanning the brains of subjects while they w  
weather forecast. 'We know that the human brain automatically switches off d  
explained Baroness Greenfield, 'usually at precisely the moment the forecaster  
region. These scans capture that moment of mental 'nothingness' in full and g

The development, which has been widely reported around the world, is also si  
allows journalists to publish big fancy pictures of the brain that look really imp  
or no explanatory value.

"This is an amazing discovery,  
the pictures tell us nothing  
about how the brain works,  
provide us with  
no insights into the nature of  
human consciousness, and all  
with such **lovely colours.**' [...]

None of this helps to explain  
anything, but it does it **so**  
**much better the old black**  
**and white pictures.** [...].

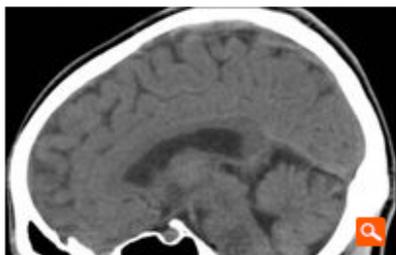
'I particularly like the way  
different regions of the brain  
*light up for no apparent reason.*  
It's so **cool.**'"



## Brain scans indicate ... this blog is informative

Wednesday, March 05, 2008 - 12:09 PM

By [Soren Wheeler](#) : Senior Producer



CT scan for a healthy brain (Flickr user B1SHOP (cc: by-nc-sa))

[JOIN THE DISCUSSION \[5\]](#)

Brain scans give us a whole new way of explaining how and why we do the things we do. But while brain scans can help scientists understand how the person inside the scanner thinks, they also make those of us outside the scanner a little bit less savvy.

Deena Weisberg, a postdoc at Yale, recently published a study in *The Journal of Cognitive Neuroscience* showing that people swallow poor explanations more readily when the claim is preceded by “Brains scans indicate ...” and sprinkled with neuroscience words like “frontal lobe circuitry.” When we read those words—us non-experts, at least—our normal critical thinking instincts get pushed aside. And the neuroscience information doesn’t even need to be relevant to have this effect. According to the study,

“Adding irrelevant neuroscience information thus somehow impairs people’s baseline ability to make judgments about explanations.”

So be on the lookout. The news these days is flooded with studies that scan people’s brain while they spend money, or tell lies, or think about loved ones. And it’s hard not to feel like we can actually “see” people thinking. But it’s important to keep in mind that these studies often have small sample sizes and are easily misinterpreted.

So we here at Radiolab promise to keep our crap-detectors working full time when we look for explanations about human behavior. But in the meantime, maybe scientists could put someone in a brain scanner while they are reading the words “brain scans indicate ...”

TAGS: [idea explorer](#), [the centrifuge](#)

“People swallow poor explanations more readily when the claim is preceded by “Brains scans indicate”

Adding irrelevant neuroscience information thus somehow **impairs people’s baseline ability to make judgments** about explanations.”

Comment is free

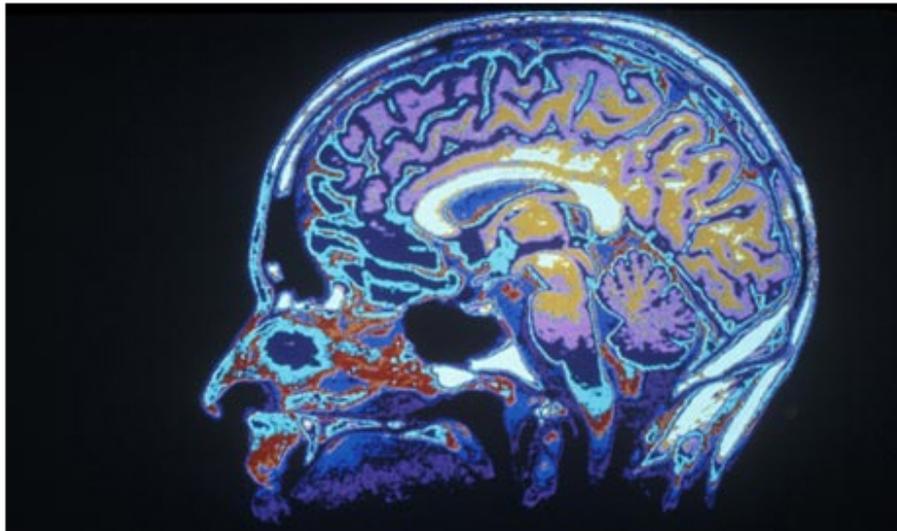
## Think brain scans can reveal our innermost thoughts? Think again

Increasing claims for neuroscience – that it can locate jealousy or Muslim fundamentalism – are ludicrous



Raymond Tallis  
The Observer, Sunday 2 June 2013

 Jump to comments (306)



Brain scans cannot reveal our innermost thoughts. Photograph: Black Star /Alamy

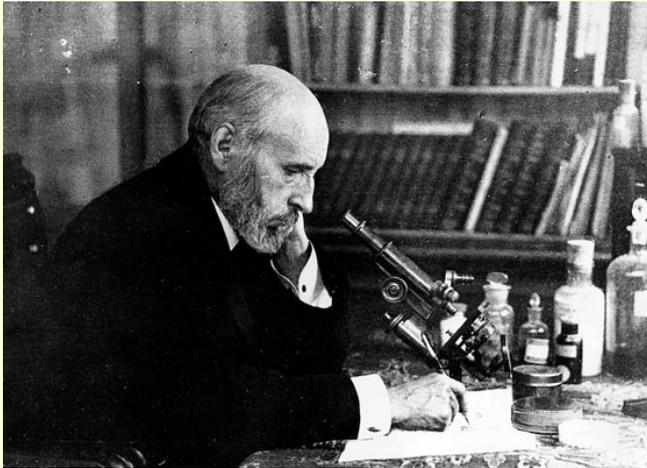
The grip of **neuroscience** on the academic and popular imagination is extraordinary. In recent decades, brain scientists have burst out of the laboratory into the public forum. They are everywhere, analysing and explaining every aspect of our humanity, mobilising their expertise to

“The greatest excitement, orchestrated by the most extravagant press releases, surrounds the discovery of **correlations** between the responsiveness of certain areas of the brain and particular aspects of our personality.

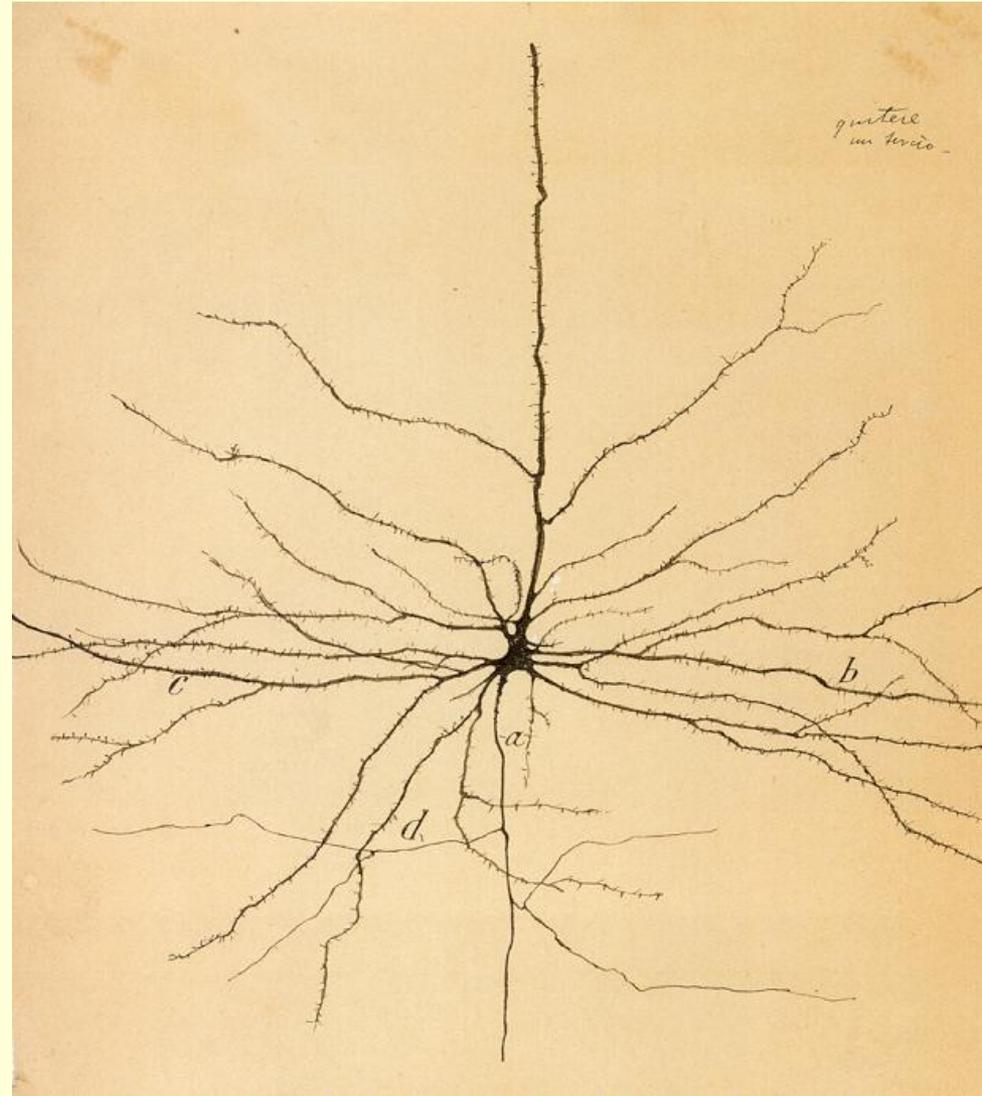
[...] Few people realise how **indirect** is the relationship between what the scan detects and what is happening in the brain.

# Méthodes de coloration classiques

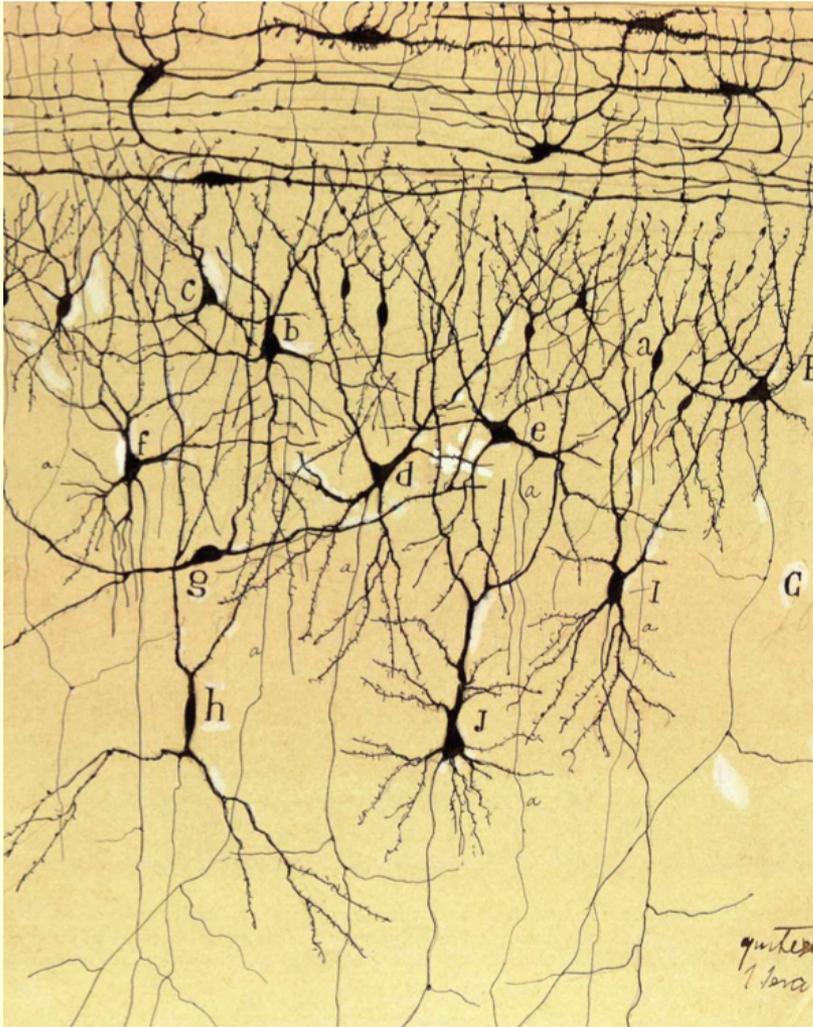
une des plus anciennes techniques de coloration, la coloration de Golgi, permettait déjà de voir ces prolongements au début du XXe siècle



Ramon y Cajal

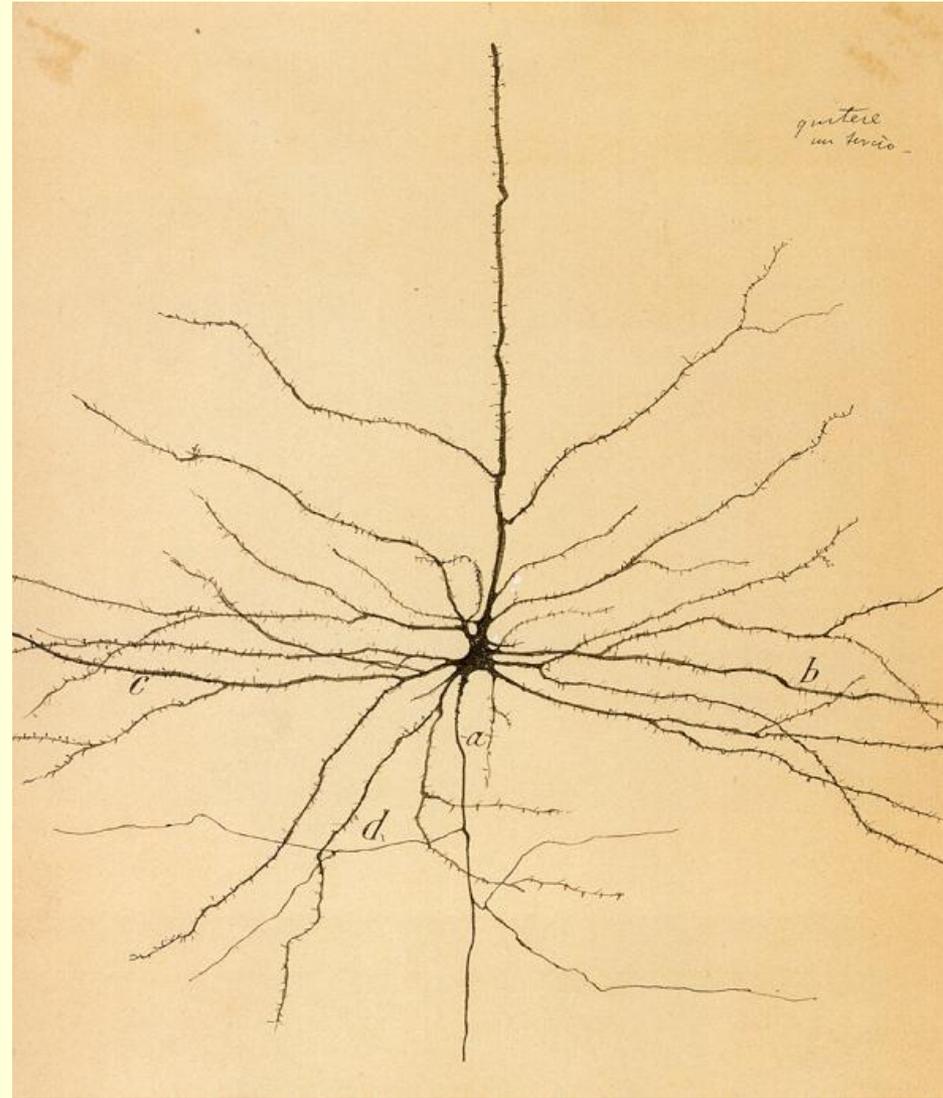


Neurone pyramidal du cortex moteur

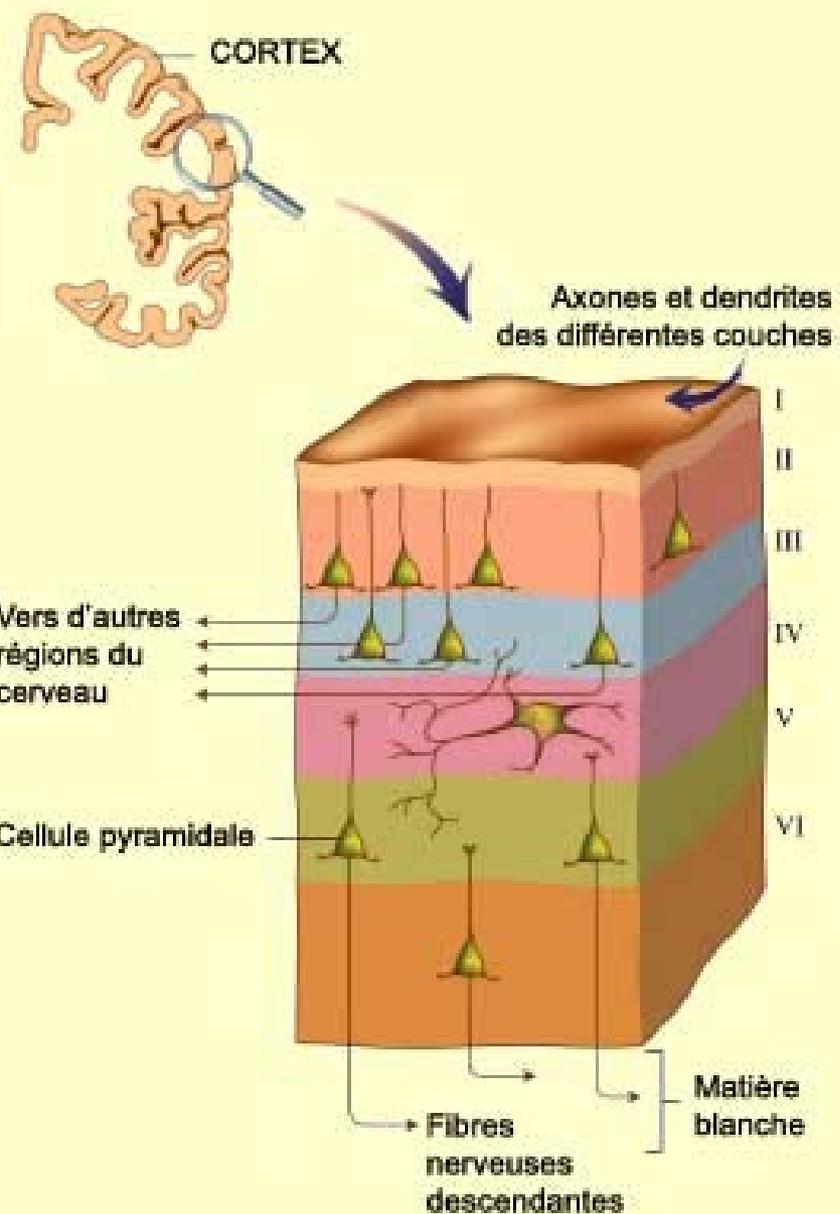


Santiago Ramón y Cajal  
Capas 1ª y 2ª de la corteza olfativa de la circunvolución del hipocampo del niño, n. 1901  
© Herederos de Ramón y Cajal

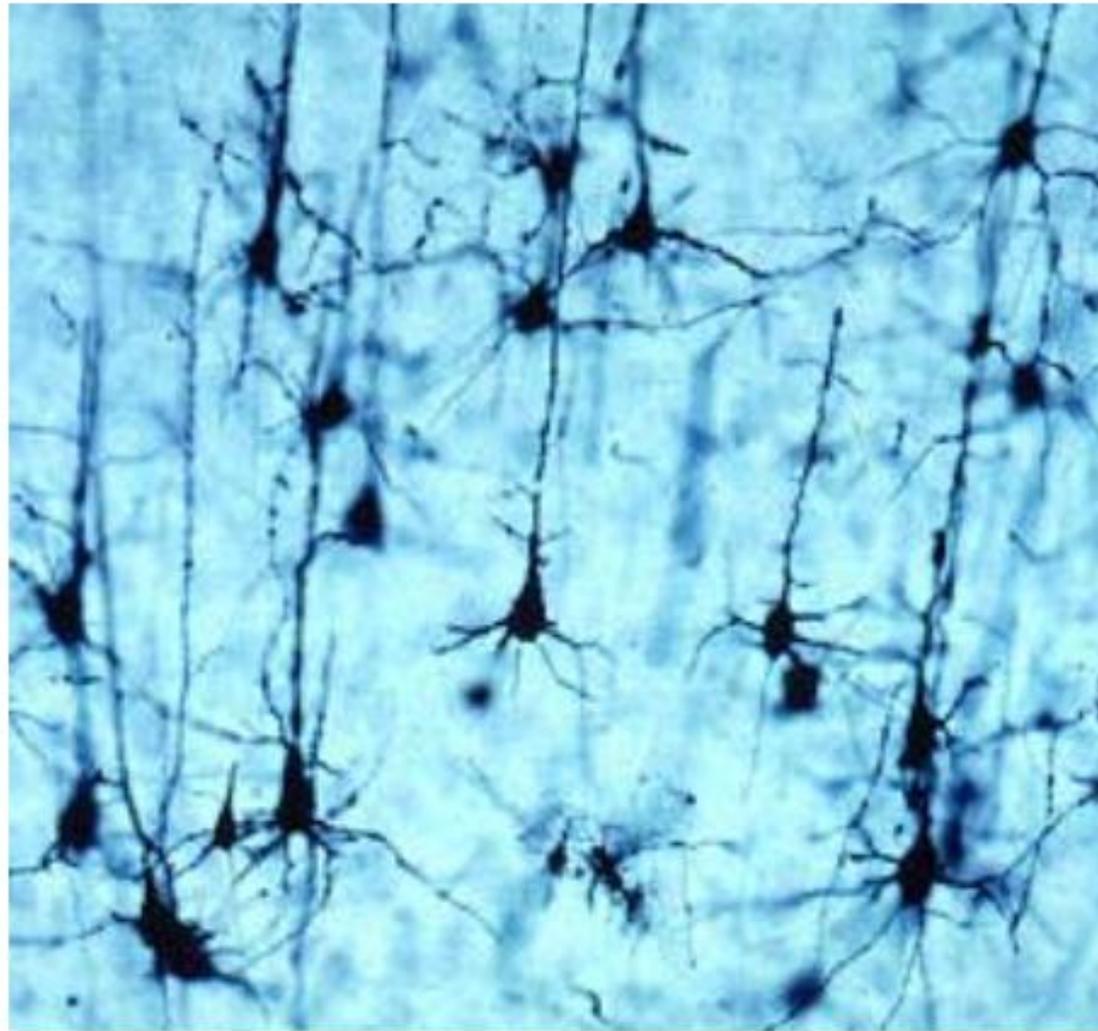
Cortex olfactif de la région de l'hippocampe, 1901



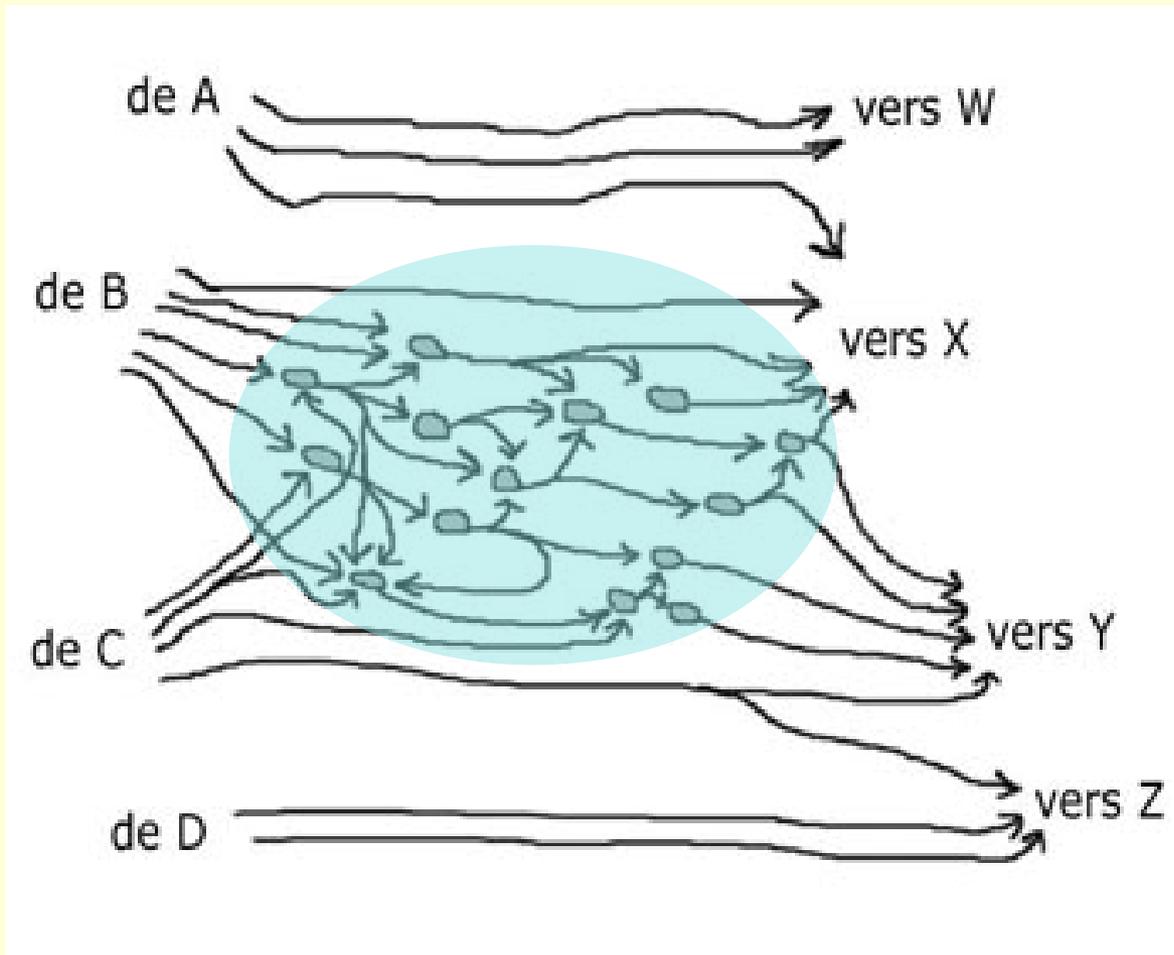
Neurone pyramidal du cortex moteur



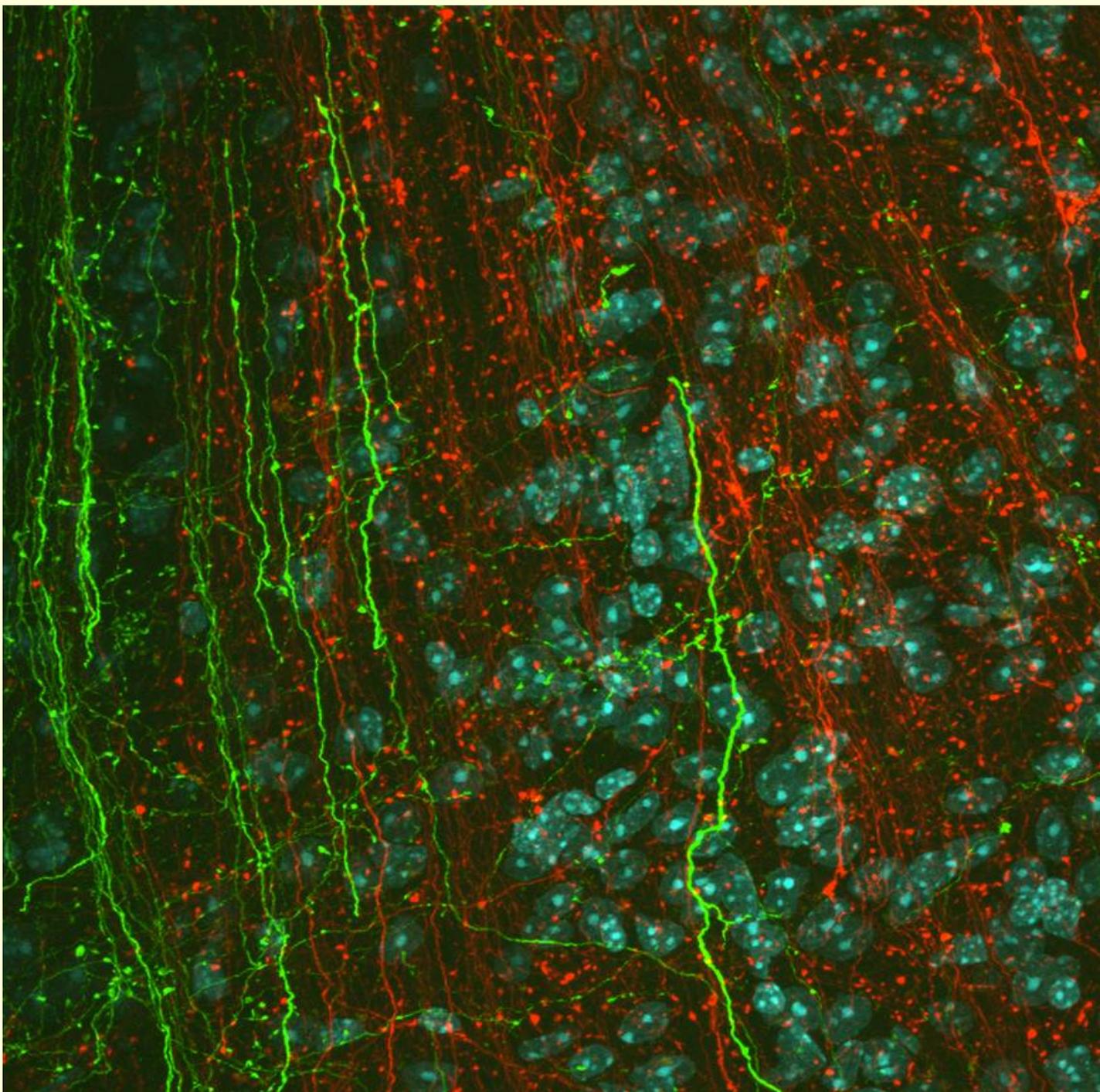
	Ple-mère	Coloration de Golgi	Coloration de Nissl	Coloration de Weigert
I	Couche moléculaire			
II	Couche granulaire externe			
III	Couche pyramidale externe			
IV	Couche granulaire interne			
V	Couche pyramidale interne			
VI	Couche multiforme			
		Matière blanche.		



Avec des animaux, on utilise des **techniques de traçage**, basée la capacité qu'ont les neurones de **faire circuler des molécules dans leur axone** (le "**transport axonal**").



Capsule outil : l'identification des voies cérébrales



“Efferent projections from the anterior medial amygdala (green) and posterior medial amygdala (red) passing through the posterolateral stria terminalis on their way to hypothalamic and ventral striatal targets.”



# Coloration Brainbow

NEWS FEATURE

NATURE | Vol 457 | 29 January 2009



## MAKING CONNECTIONS

By turning neurons technicolour, Jeff Lichtman exposed the brain's wiring. **Jonah Lehrer** meets the 'unapologetic cell biologist' with ambitions to map every connection in the human brain.

**A**t first glance, Jeff Lichtman seems to be hanging long strips of sticky tape from the walls of his Harvard lab. The tape flutters in the breeze from the air-conditioner. But closer inspection

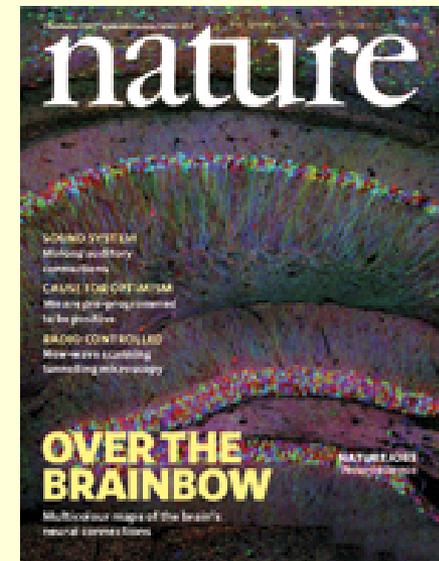
result is a seamless sliver of tissue, less than 10 nanometres thick and around 5 metres long, that is deposited on the plastic film spinning around the spools.

Although Lichtman appreciates the techni-

proponent of a new field that is working to create a connectome, a complete map of neural wiring in the mammalian brain. Currently, such a map exists only for the nematode *Caenorhabditis elegans*, which has 302 neurons.

C. SPENTER/AP

- Première publication dans *Nature* en **2007** par Jeff W. Lichtman, Joshua R. Sanes et leurs collègues (Harvard Medical School) sur la souris.





# Coloration Brainbow

NEWS FEATURE

NATURE|Vol 457|29 January 2009



## MAKING CONNECTIONS

By turning neurons technicolour, Jeff Lichtman exposed the brain's wiring. **Jonah Lehrer** meets the 'unapologetic cell biologist' with ambitions to map every connection in the human brain.

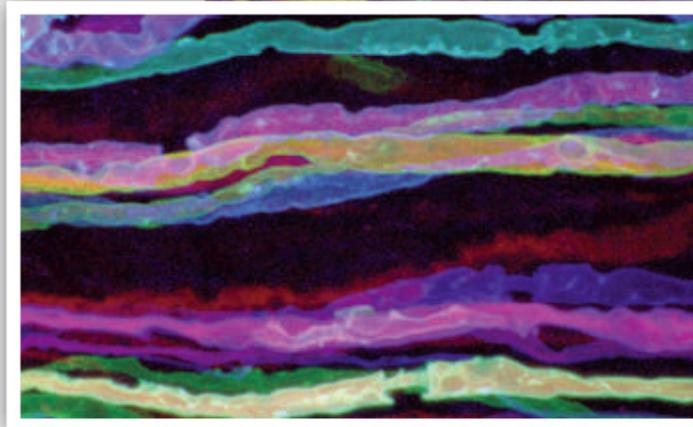
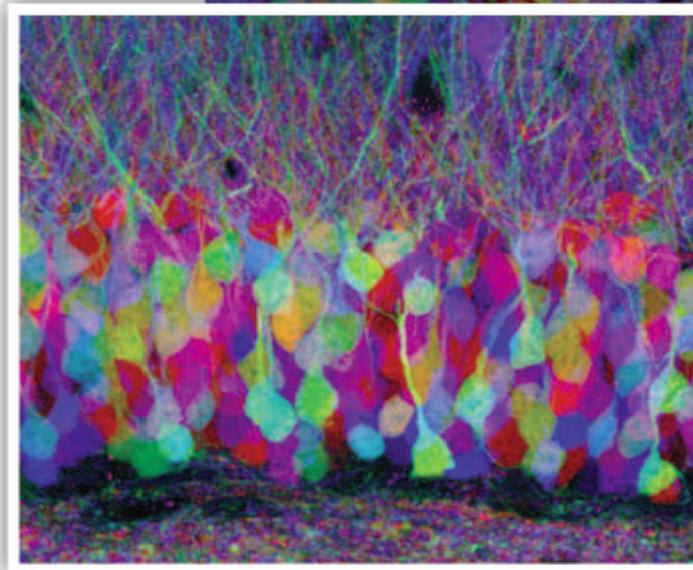
**A**t first glance, Jeff Lichtman seems to be hanging long strips of sticky tape from the walls of his Harvard lab. The tape flutters in the breeze from the air-conditioner. But closer inspection

result is a seamless sliver of tissue, less than 10 nanometres thick and around 5 metres long, that is deposited on the plastic film spinning around the spools.

Although Lichtman appreciates the techni-

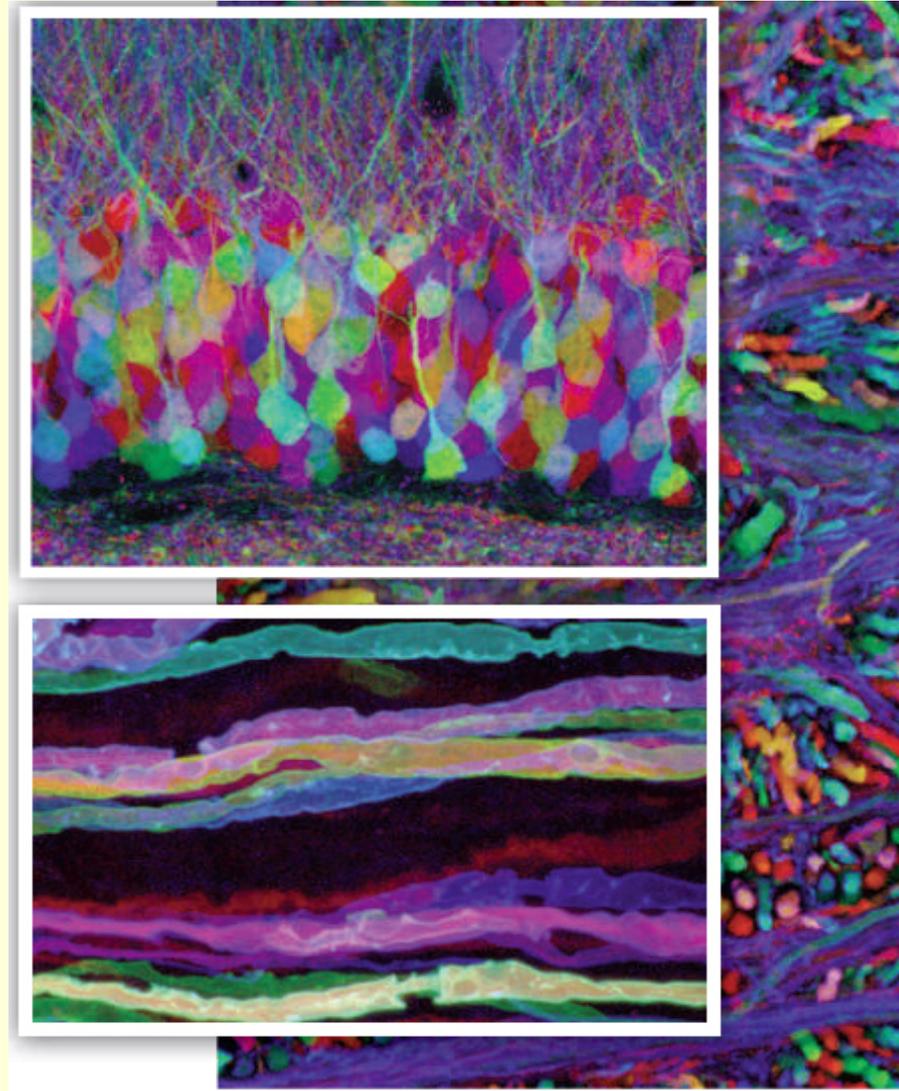
proponent of a new field that is working to create a connectome, a complete map of neural wiring in the mammalian brain. Currently, such a map exists only for the nematode *Caenorhabditis elegans*, which has 302 neurons.

C. SPENTER/AP

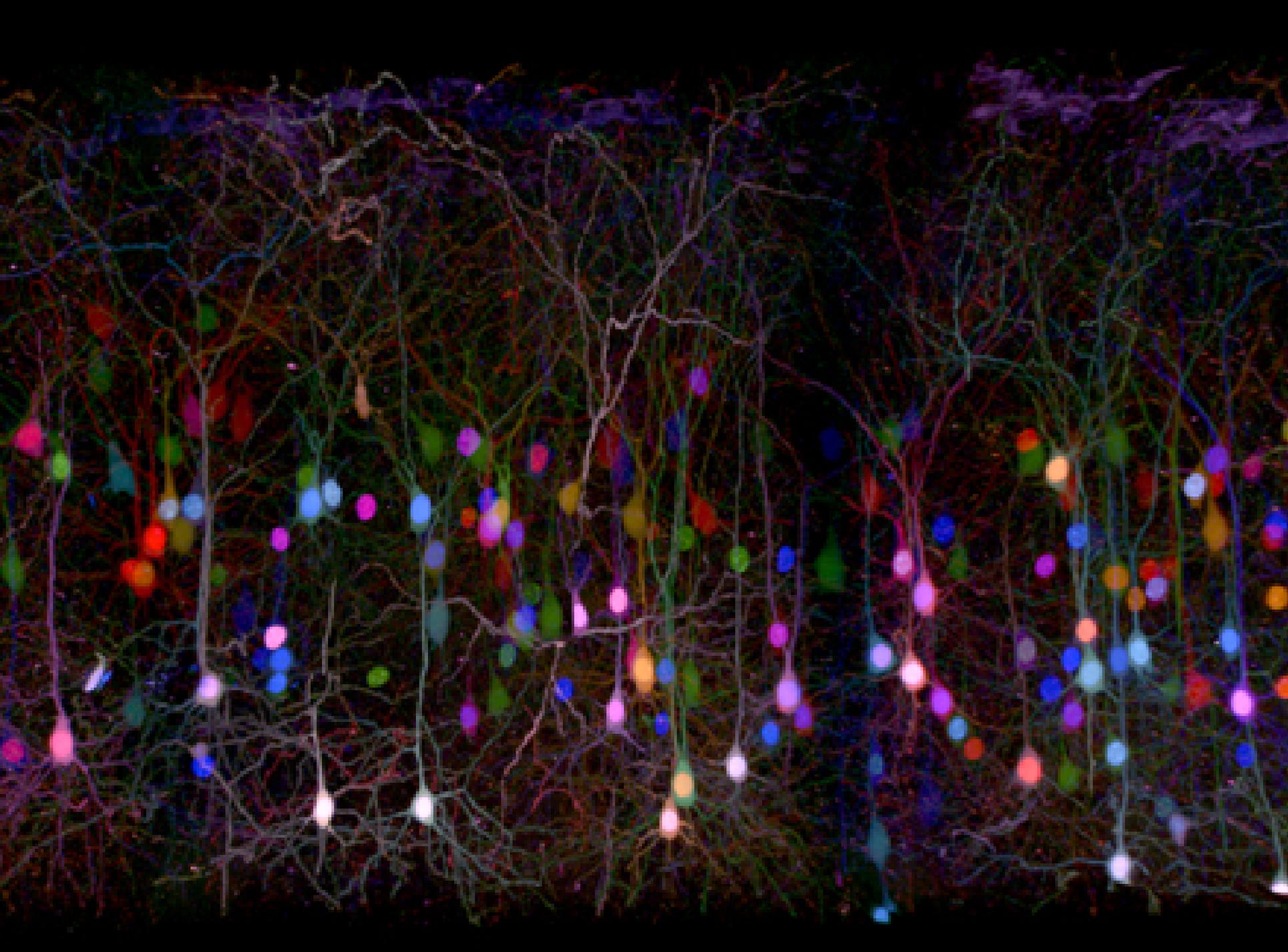


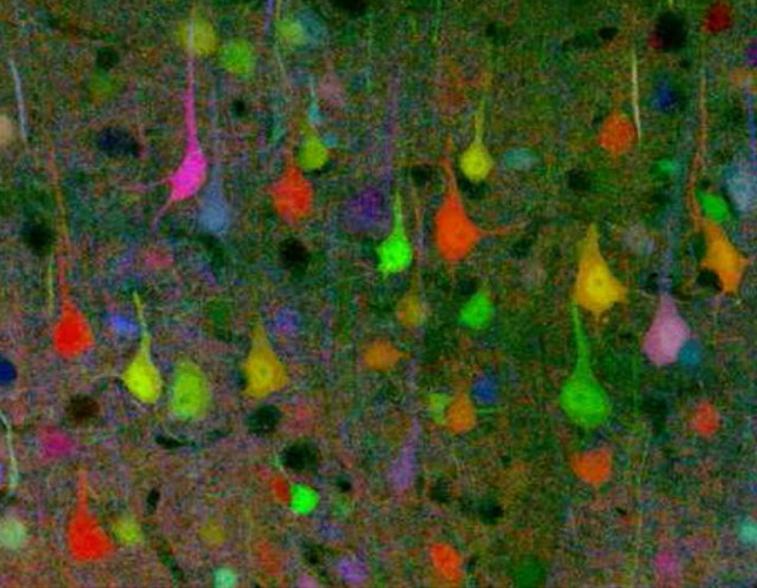
Brainbow-coloured nerve cells in the brainstem (main picture), in the dentate gyrus of the hippocampus (inset, top) and in a peripheral nerve.

- Avec les techniques classiques :  
**2 ou 3** couleurs différentes dans une coupe de tissus
- Brainbow :  
peut produire jusqu'à une **centaine** de teintes différentes
- Permet de mieux suivre les projections de neurones individuels



Brainbow-coloured nerve cells in the brainstem (main picture), in the dentate gyrus of the hippocampus (inset, top) and in a peripheral nerve.

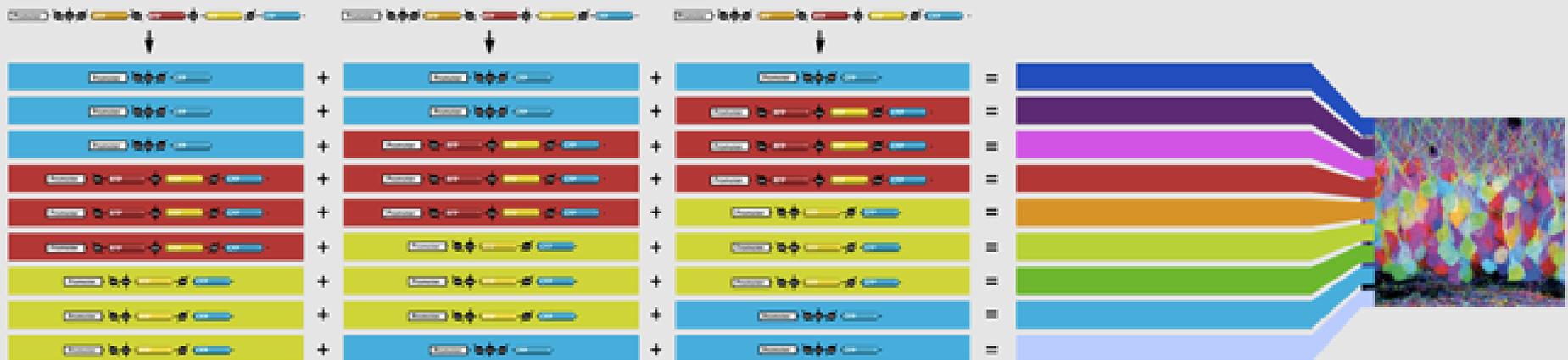




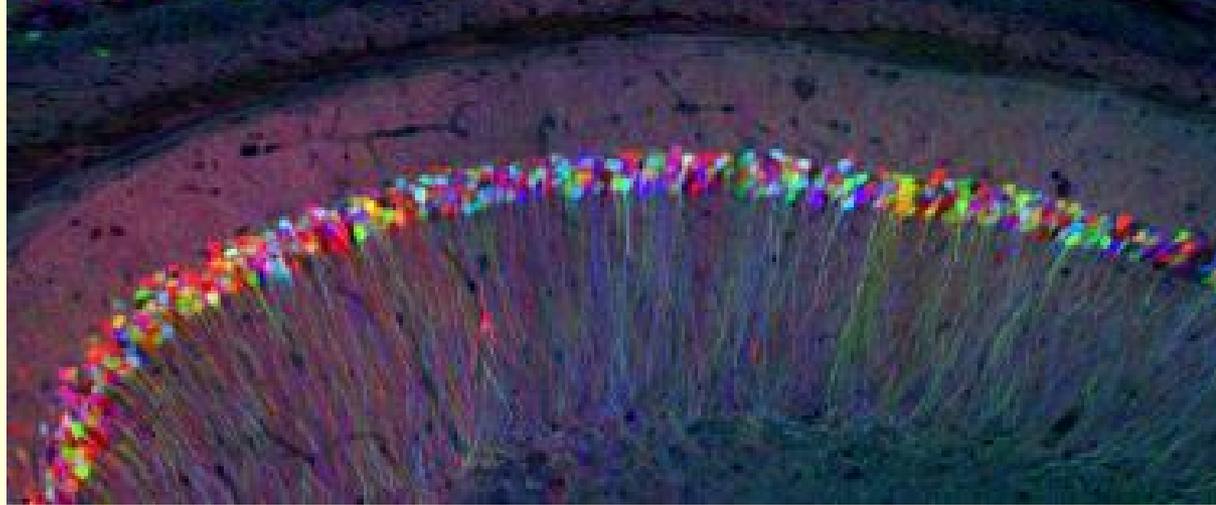
- Fonctionne par l'expression, dans chaque neurone, de **différents ratios** de variétés rouges, vertes et bleues d'un pigment fluorescent

## Building Brainbow

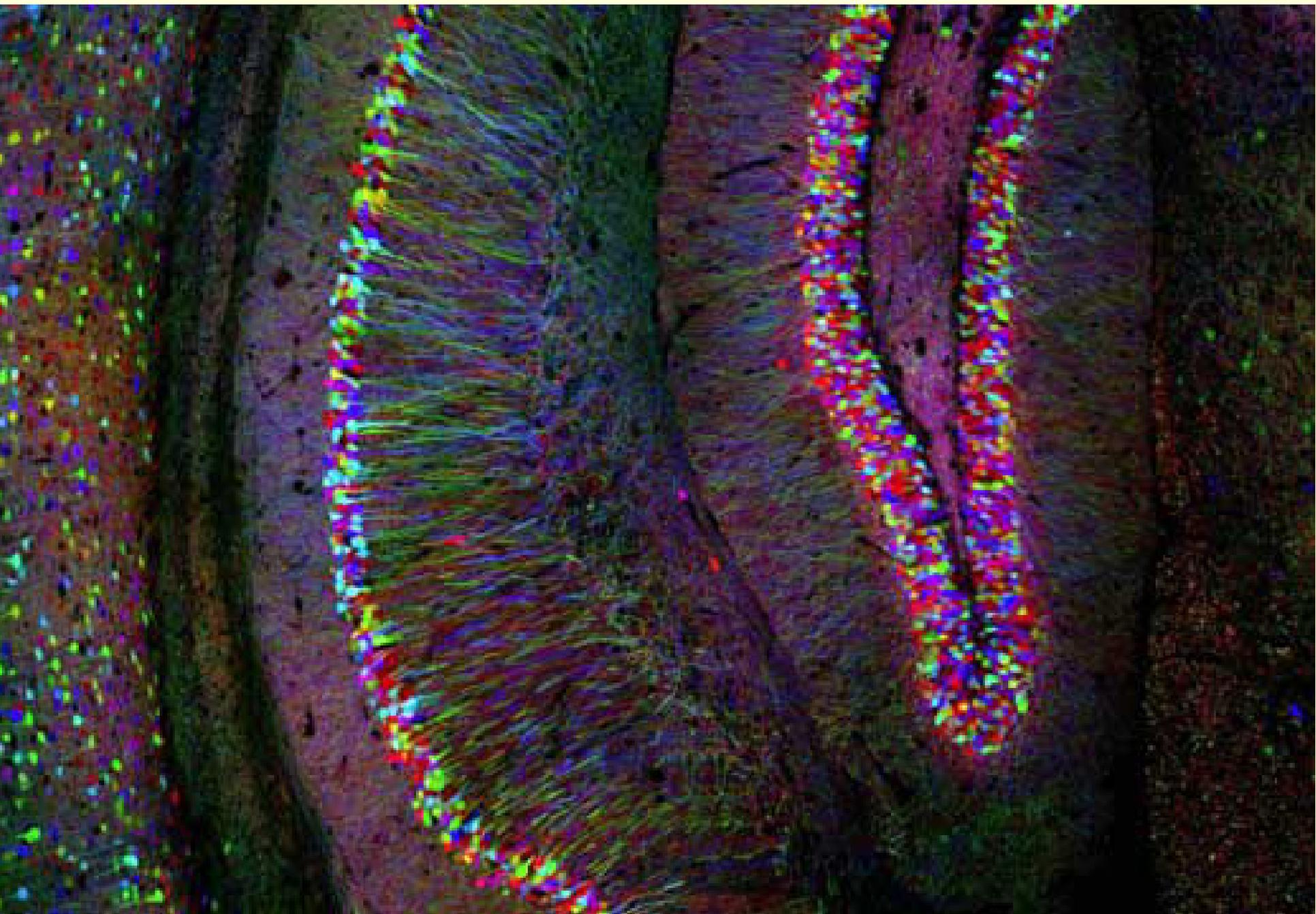
Three copies of the genetic construct allow for the expression of multiple fluorophore color combinations.

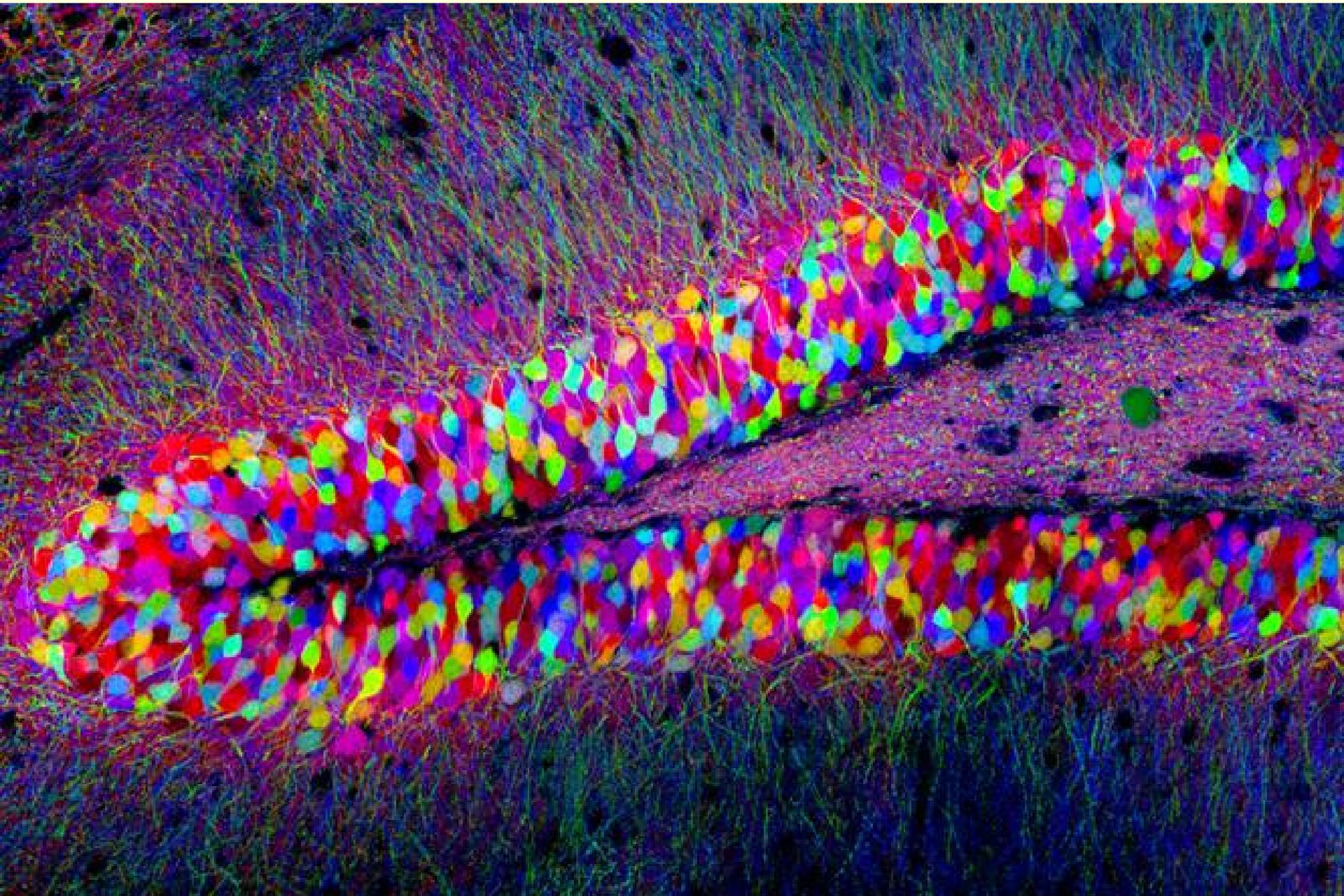


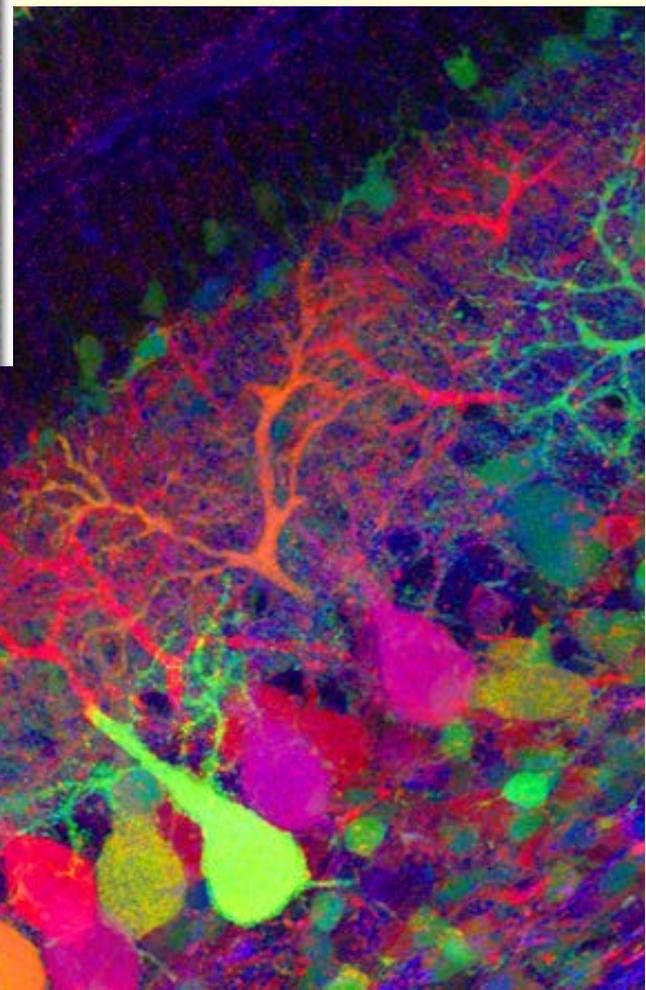
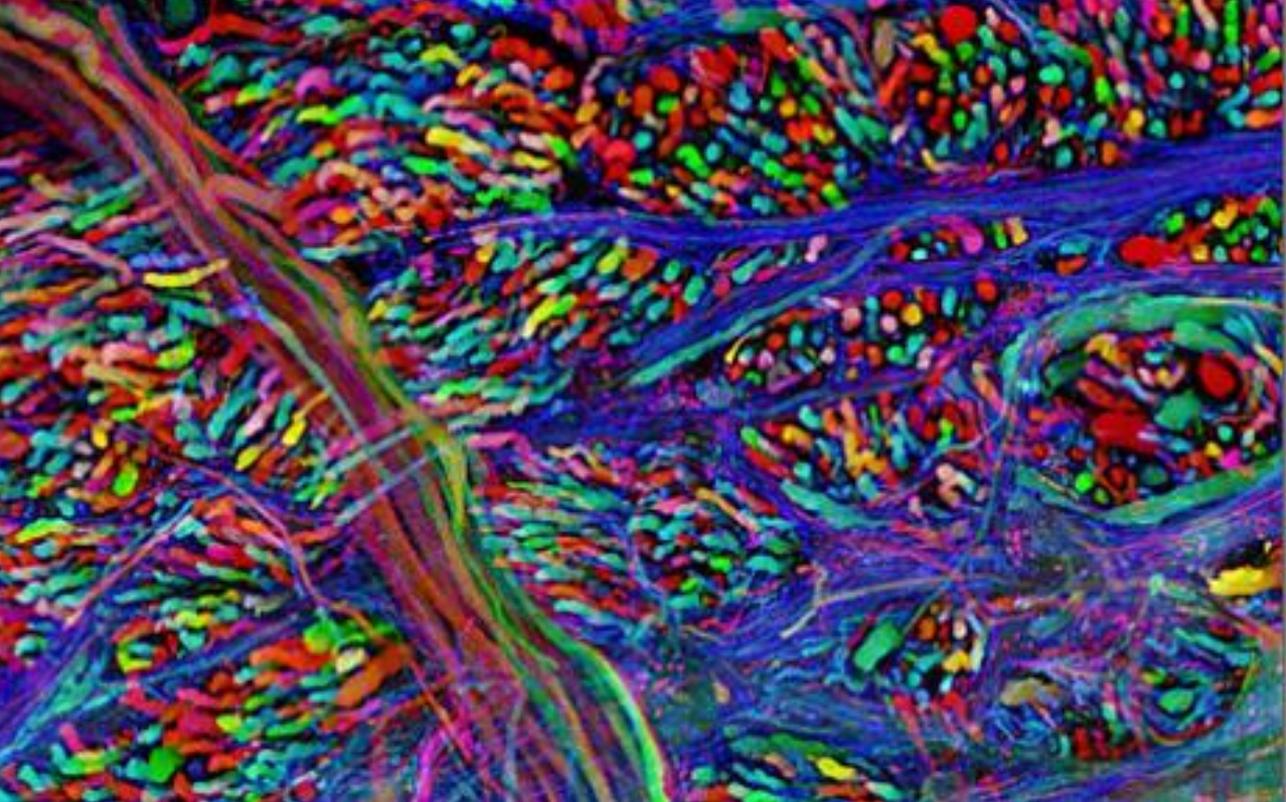
## *Quelques limitations*



- Difficultés au niveau des souches d'animaux transgéniques que la technique requiert
- À cause de la nature aléatoire de l'expression des protéines fluorescentes, impossibilité de contrôler précisément le marquage de circuits de neurones
- Identification des connexions synaptiques rendue difficile par les limites de la microscopie optique

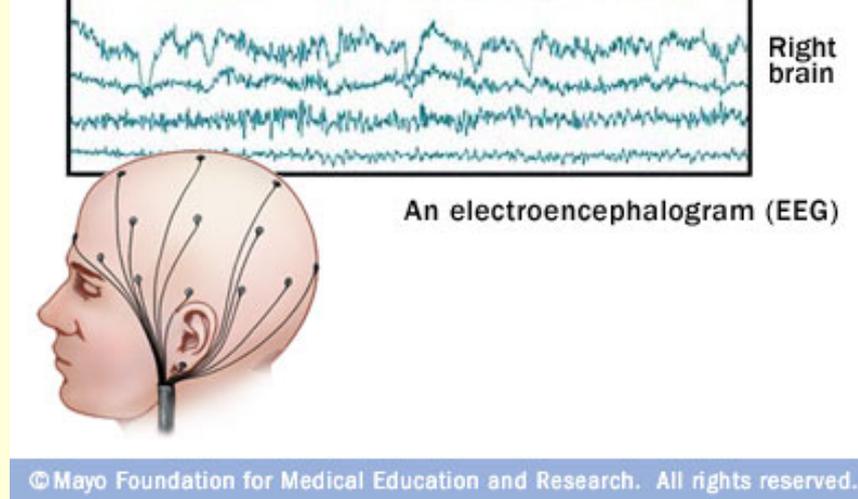






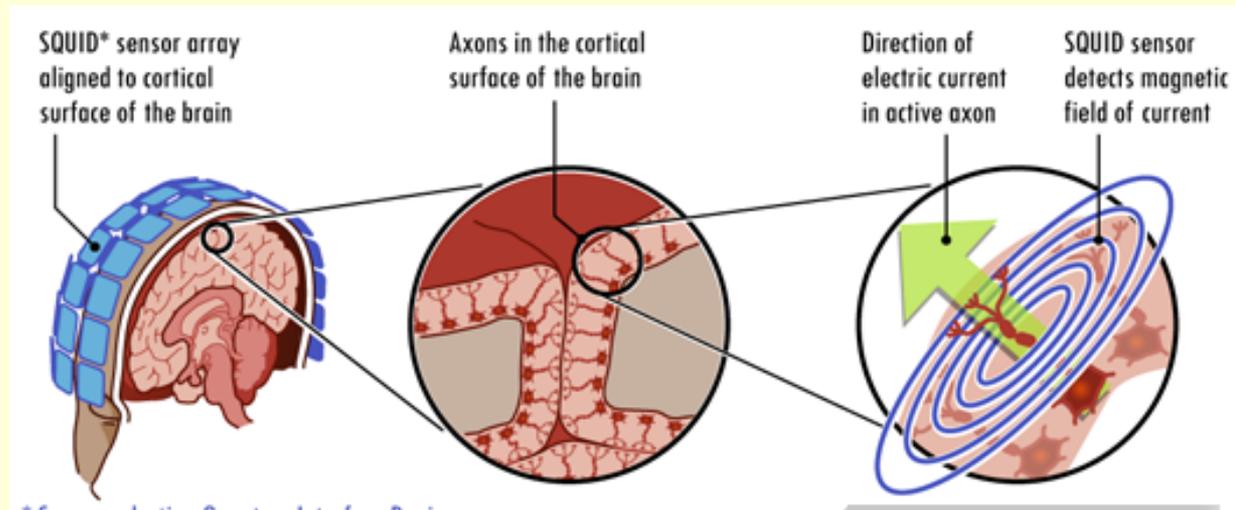
# Électroencéphalogramme (EEG)

L'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG) sont deux techniques **non invasive** pour enregistrer l'activité du cerveau.



Les oscillations recueillies, dont la fréquence va de  $< 1$  Hz à  $> 100$  Hz, correspondent à l'**activité globale** des neurones du cerveau **en temps réel**.

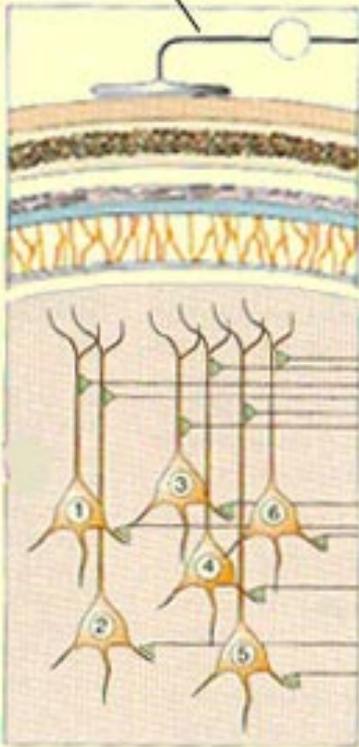
Alors que l'**EEG** enregistre l'activité électrique du cerveau à l'aide d'électrodes appliquées sur le scalp, la **MEG** mesure le champ magnétique associé à ce courant électrique grâce à des détecteurs sensibles aux champs magnétiques alignés sur le crâne.



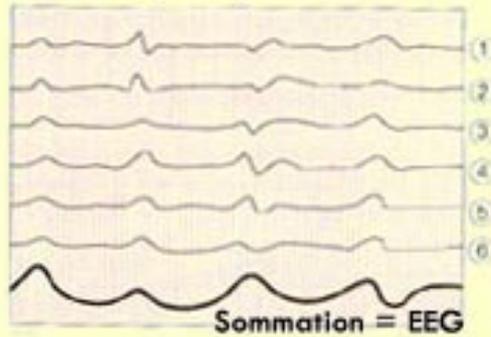


- Peu d'info sur la localisation de l'activité  
mais bonne résolution temporelle

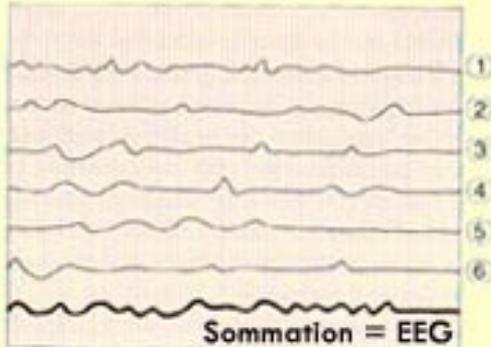
Électrode d'EEG



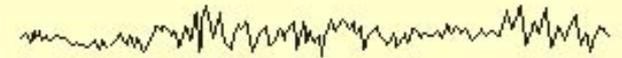
Décharges synchronisées



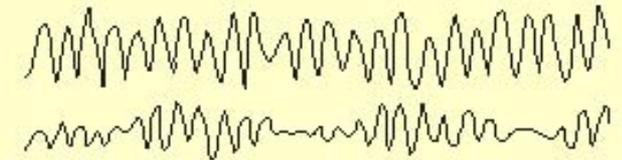
Décharges irrégulières



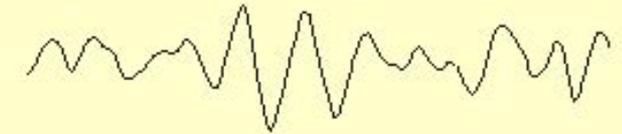
Beta ( $\beta$ )



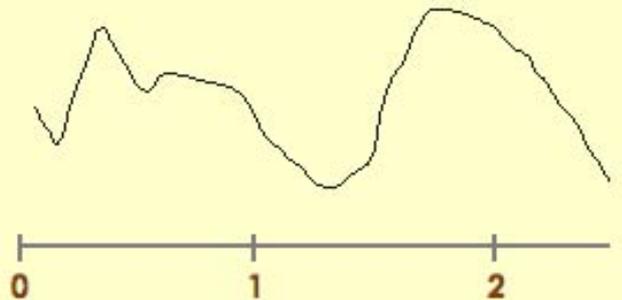
Alpha ( $\alpha$ )



Theta ( $\theta$ )



Delta ( $\delta$ )



Temps (secondes)

- **En clinique** : réfère à l'enregistrement de l'activité électrique spontanée du cerveau, d'habitude entre 20 et 40 minutes, grâce à des électrodes appliquées sur le scalp
- Utilisation fréquente en neurologie : détection de foyers **épileptiques**
- Aussi : diagnostic de coma, de mort cérébrale





ÉVEIL

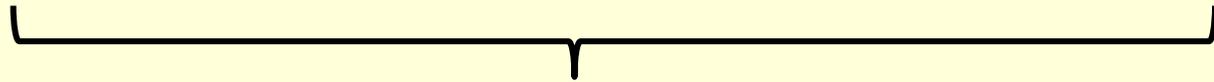
I

II

III

IV

REM



SOMMEIL PROFOND

RÊVE

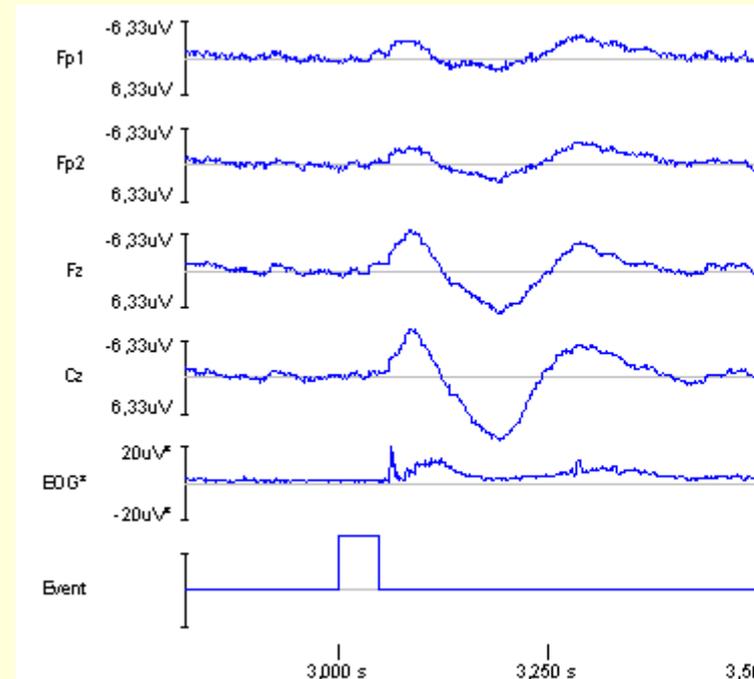


- Études sur le sommeil et ses désordres

- Premier enregistrement d'un EEG chez l'humain : Hans Berger, en **1924**



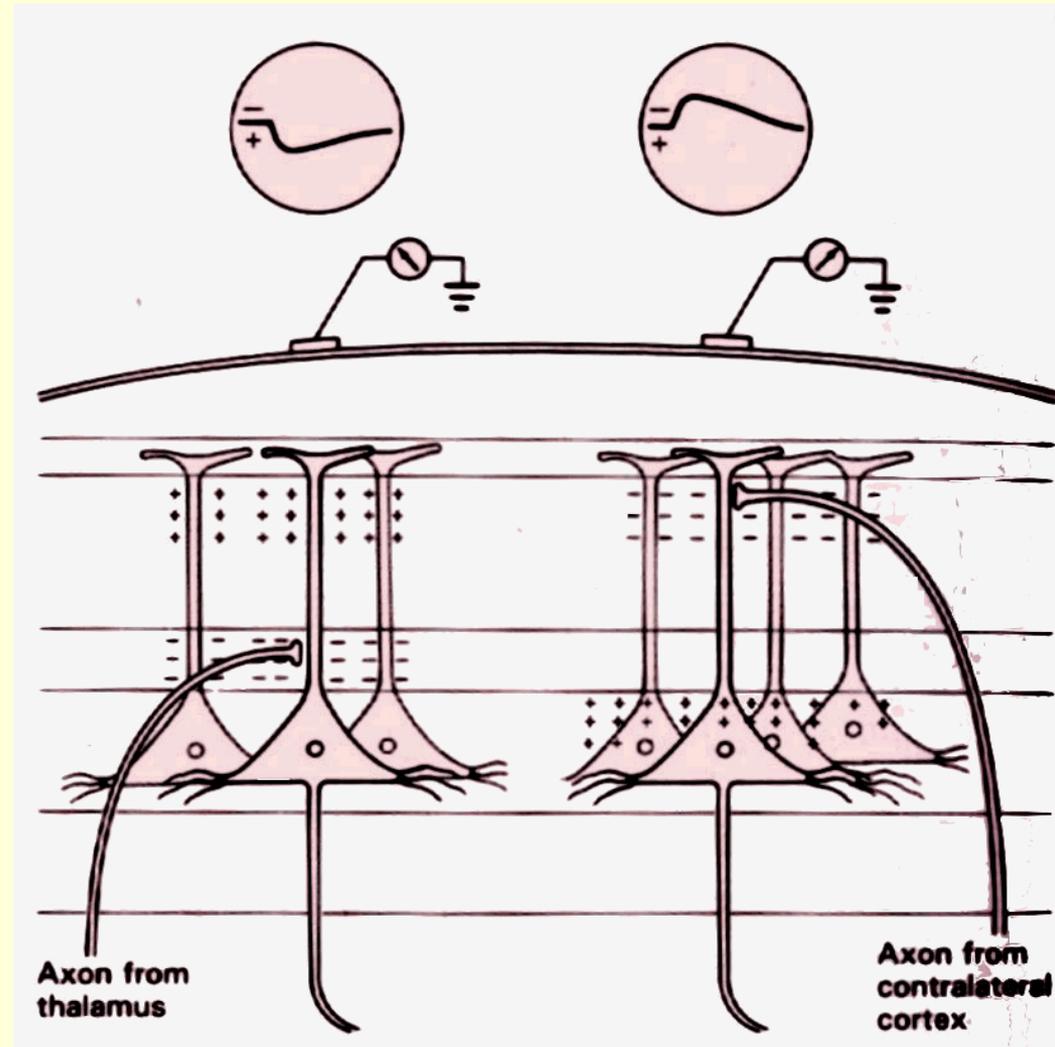
- Dans les années **1970** : développement permettant de relier l'activité corticale de l'EEG avec la présentation d'un stimulus (**potentiels évoqués**)
- **Exemple** : Kutas et Hillyard trouve en **1980** que lorsque le dernier mot d'une phrase est anormal, l'EEG montre une déflexion négative environ 400 millisecondes après.



## **Source de l'activité électrique détectée par l'EEG**

Quand de nombreux **ions** sont éjectés de plusieurs neurones en même temps, ils **repoussent littéralement leurs voisins**, qui poussent eux aussi leurs voisins, et ainsi de suite...

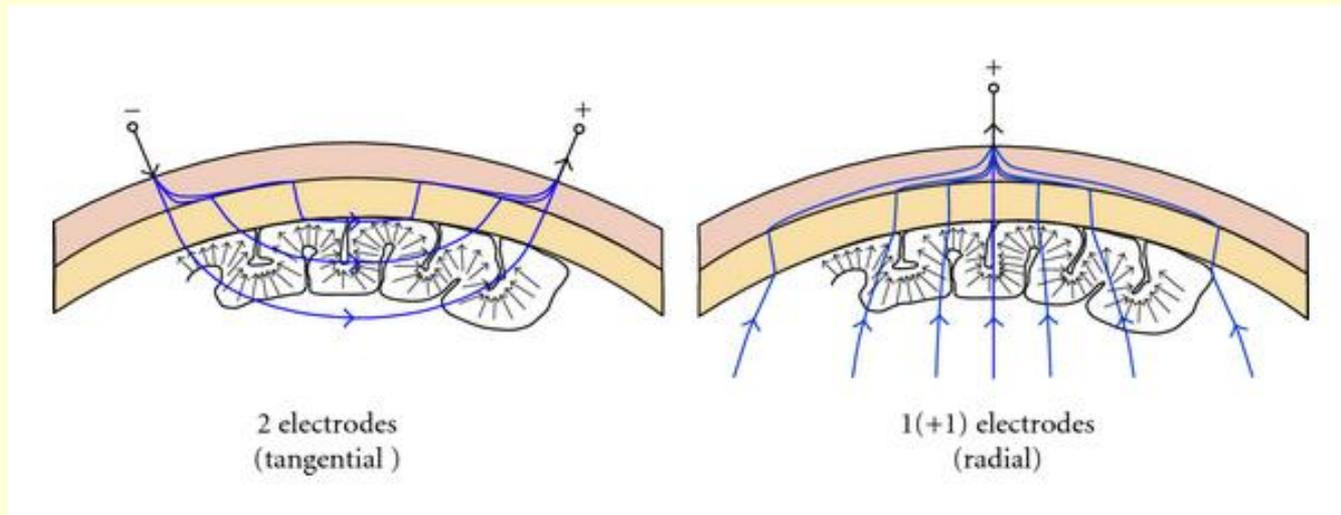
Et quand cette **vague d'ions** atteint les électrodes sur le scalp, ils peuvent repousser ou attirer les électrons dans le métal de l'électrode, et cette différence de voltage entre deux électrodes peut être enregistrée (et donne les fluctuations de l'EEG)



Le potentiel électrique d'un seul neurone est beaucoup trop faible pour être détecté par l'EEG ou la MEG. Donc toujours l'activité synchrone de populations entières de **milliers ou de millions de neurones** qui est détectée.

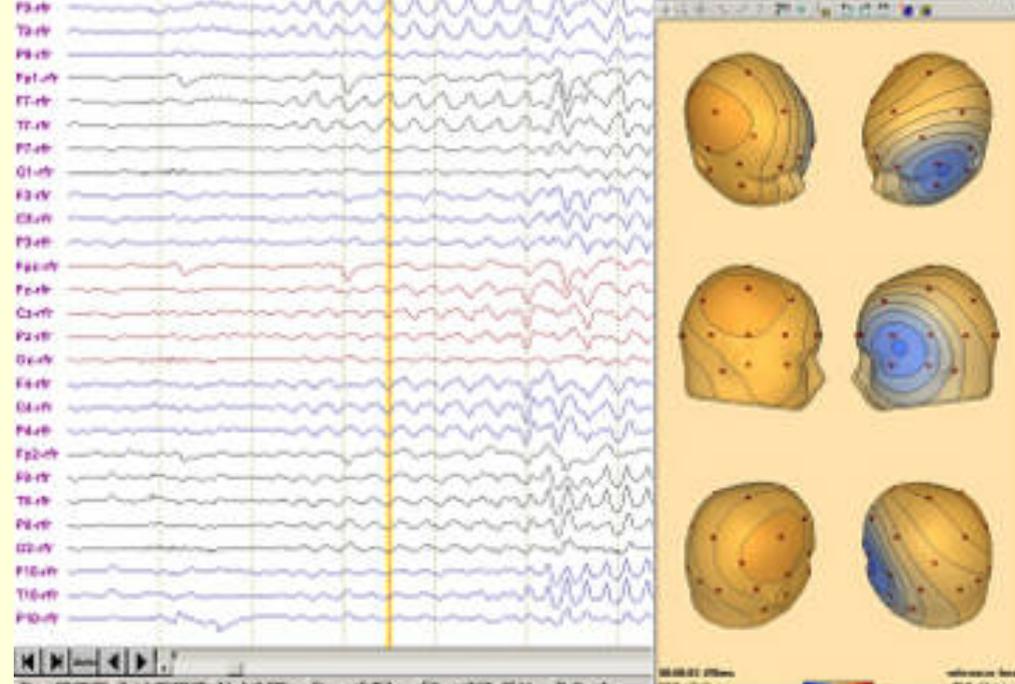
Ce sont les **neurones pyramidaux du cortex** qui produisent le plus de signal car il sont alignés et ont tendance à décharger de façon synchrone.

Comme le voltage diminue avec le carré de la distance, l'activité dans les **structures sous-corticales est plus difficile à détecter**.

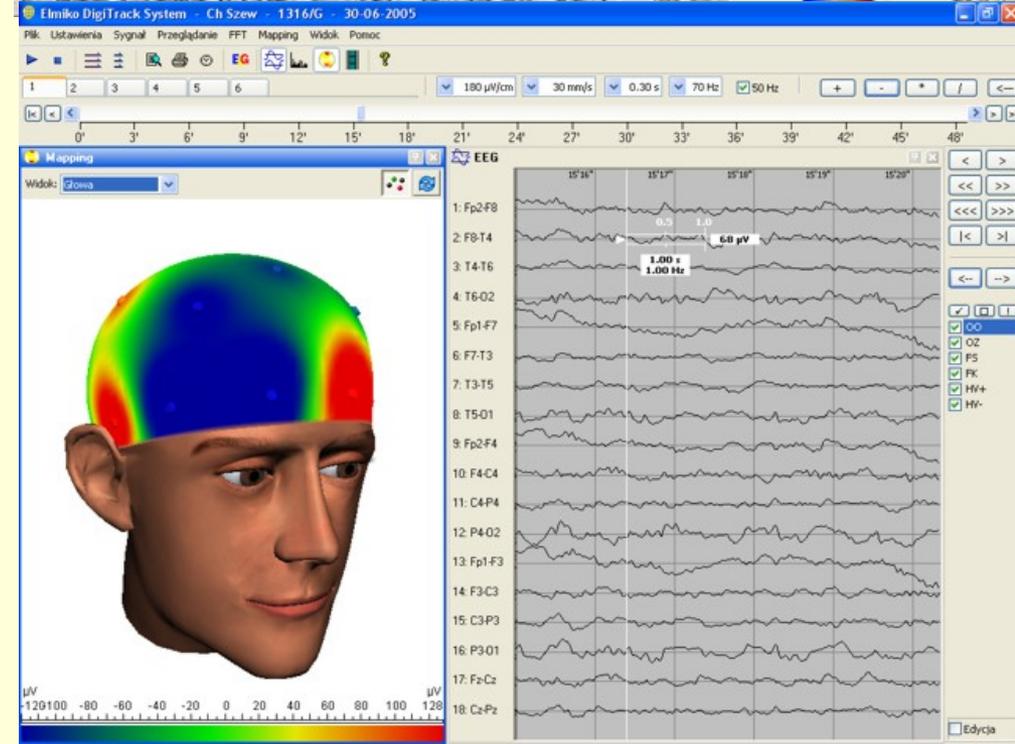


La relation entre les potentiels d'action et l'EEG est complexe (« combinaison de la puissance dans la bande gamma et de la phase dans la bande delta »)

- Ce signal oscillatoire peut être cartographié sur la surface cérébrale (avec de fausses couleurs semblables à l'IRMf) et animé en temps réel

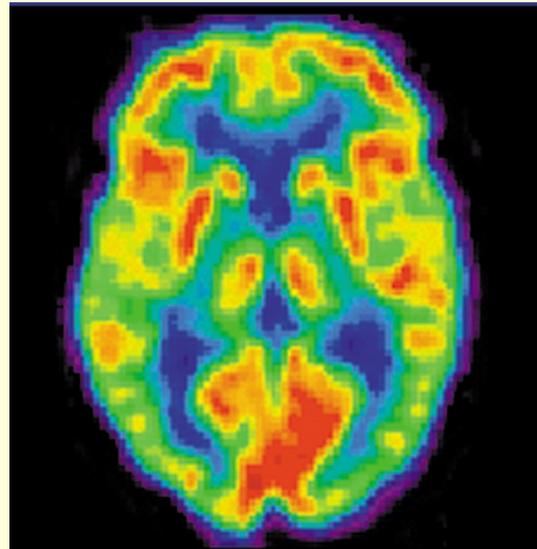


- Ces cartes cérébrales sont toutefois plus diffuses dans l'espace et donc moins précises anatomiquement que l'IRMf



# La tomographie par émission de positons (TEP, ou « PET scan », en anglais)

La tomographie par émission de positons (TEP) fut la première technique d'imagerie cérébrale fonctionnelle à voir le jour au milieu des années **1970** et à devenir accessible dans les années **1980**.

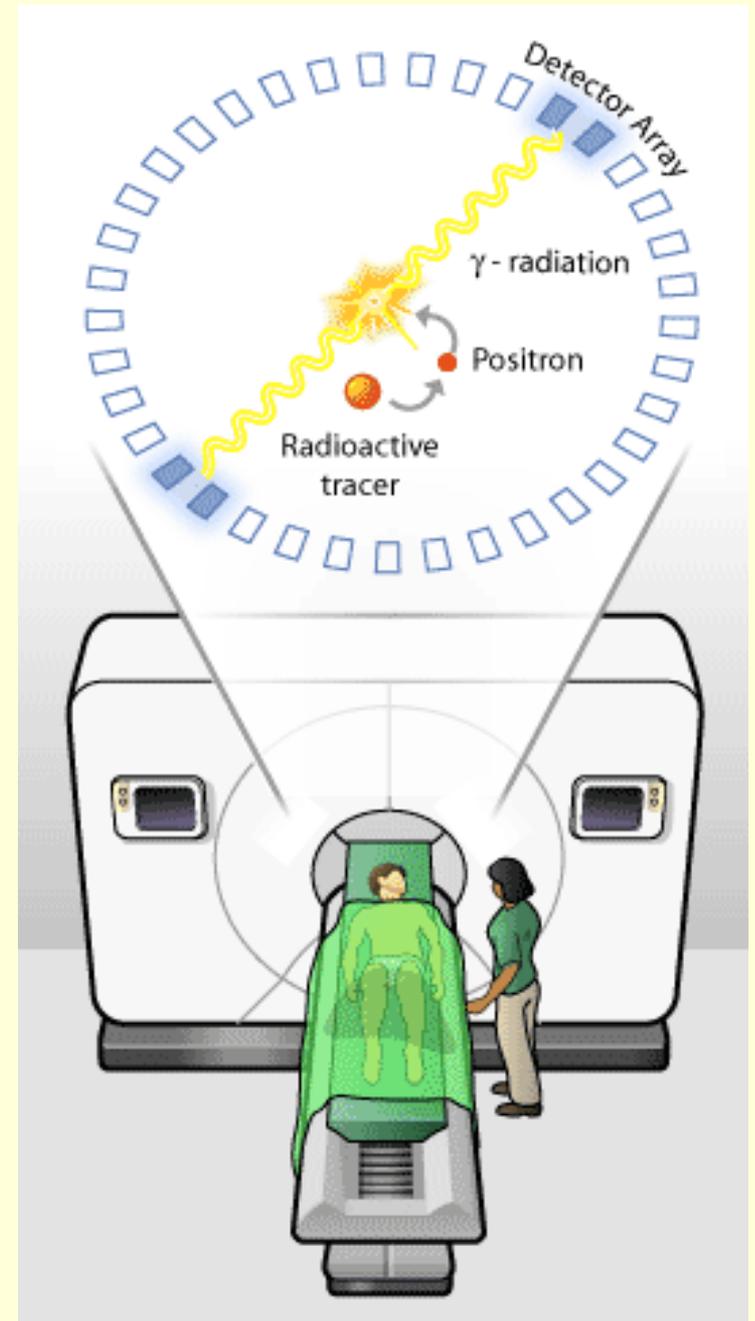


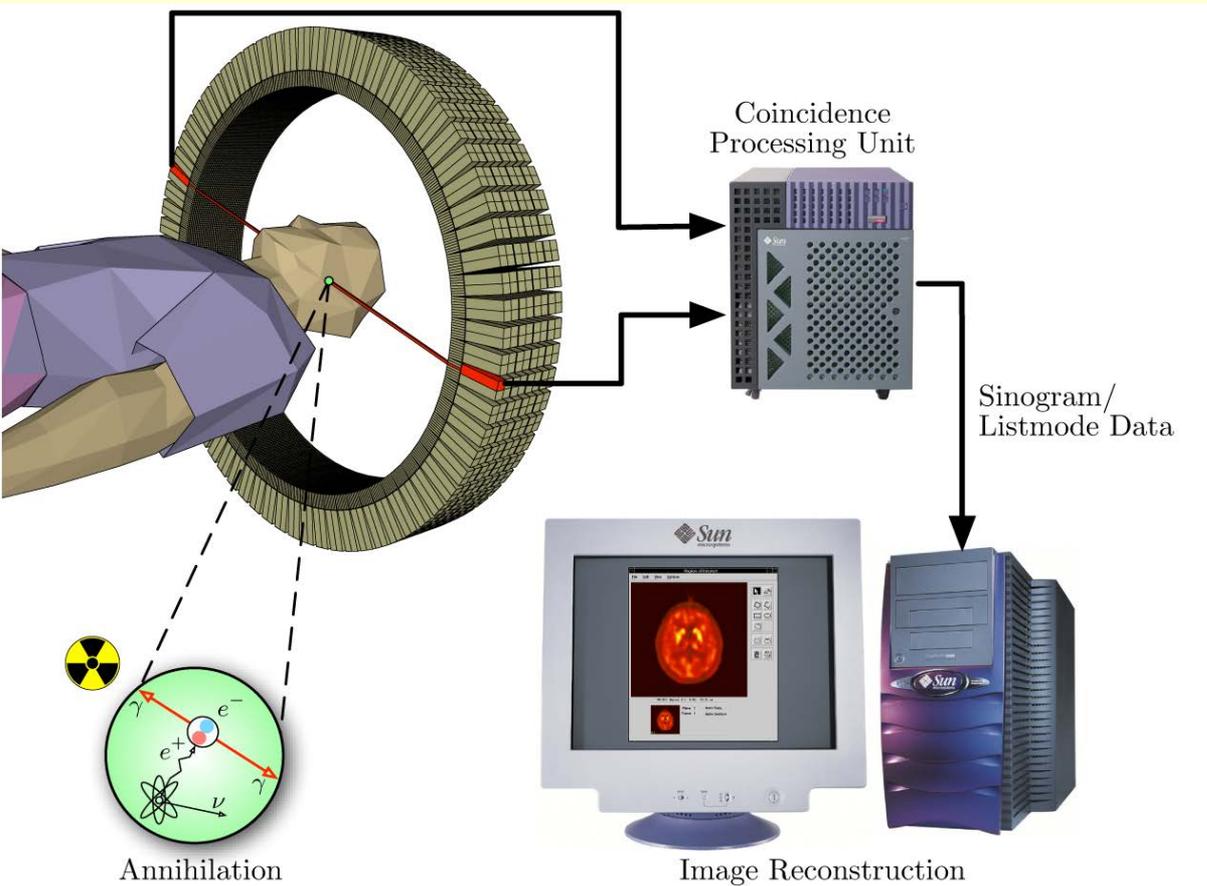
Les fameux **positons** de la TEP proviennent de la dégradation d'un **noyau radioactif** incorporé dans le système sanguin du sujet.

Un positon est une particule élémentaire ayant la même masse qu'un électron mais une charge de signe opposé.

Les positons émis par la dégradation radioactive vont donc immédiatement **s'annihiler** avec les électrons des atomes voisins.

Cette annihilation produit de l'énergie qui prend la forme de **deux rayons gamma** émis dans des directions diamétralement opposées.



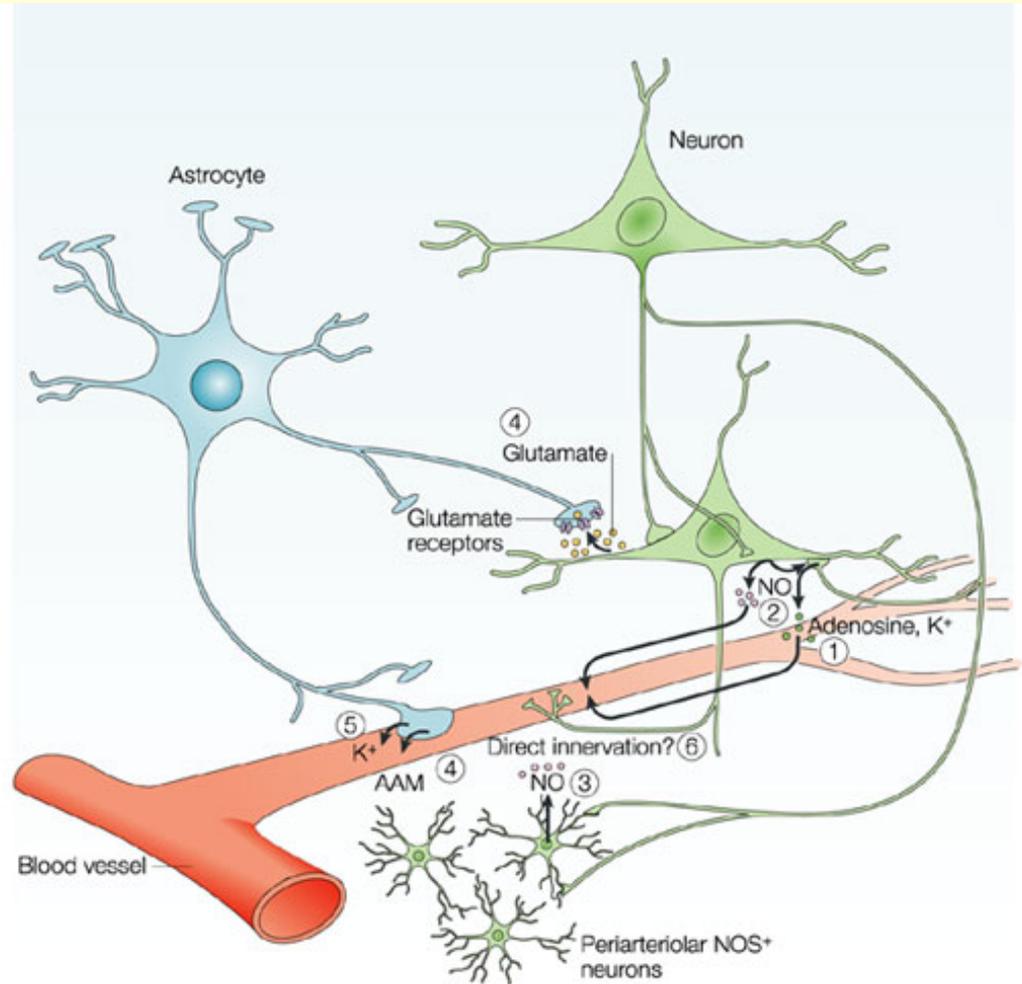


Une série de détecteurs placés autour de la tête du sujet va ensuite **enregistrer les couples de rayons gamma émis** et, grâce aux calculs faits par l'ordinateur, **identifier la position de leur lieu d'émission.**

L'ordinateur pourra ainsi, après de nombreux calculs, reconstituer une image du cerveau avec les zones où il y avait le plus de dégradation radioactive.

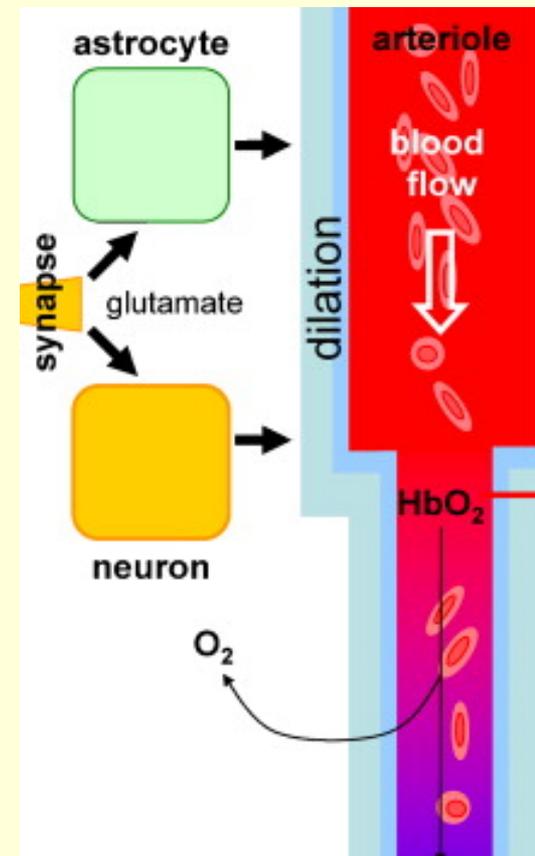
Comme pour comme  
**l'IRMf** [dont on va parler  
tantôt] le phénomène  
physiologique sur lequel  
s'appuie la TEP est le  
suivant :

lorsqu'un groupe de  
neurones devient **plus  
actif**, une vasodilatation  
locale des capillaires  
sanguins cérébraux se  
produit automatiquement  
pour amener davantage  
de sang, et donc  
d'oxygène, vers ces  
régions plus actives.



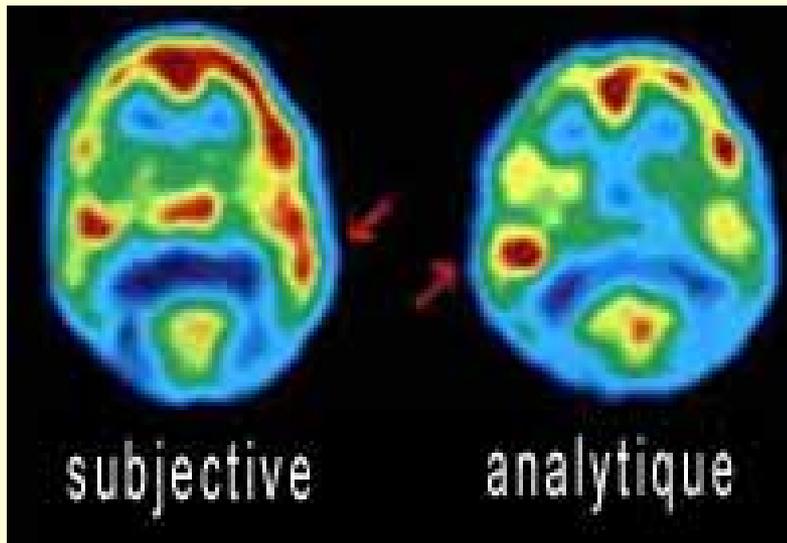
Lors d'une TEP, on doit injecter au sujet une solution contenant un **élément radioactif** qui peut être l'eau elle-même ou du glucose radioactif, par exemple.

Davantage de radioactivité sera donc émise des zones cérébrales les plus active à cause de cette **vasodilatation** qui amène plus de solution radioactive dans ces régions.

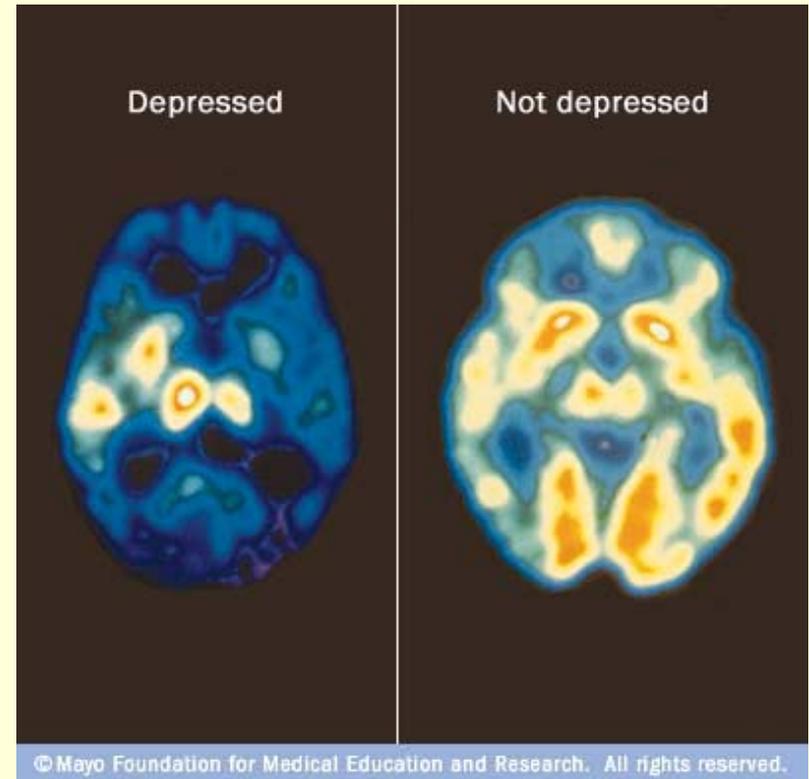


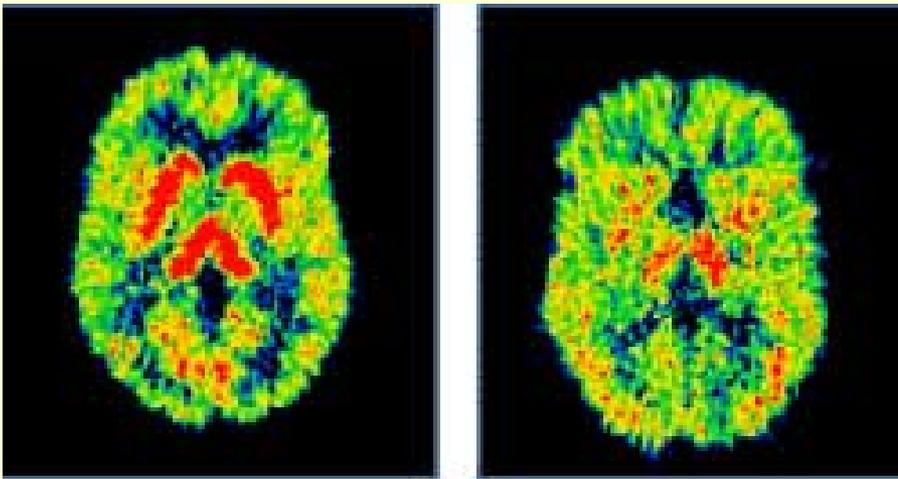
Les images produite par la TEP ne rivalisent pas avec celles de l'IRMf en terme de résolution, mais offrent souvent des contrastes de couleurs spectaculaire.

(les couleurs les plus chaudes correspondant aux zones les plus actives).



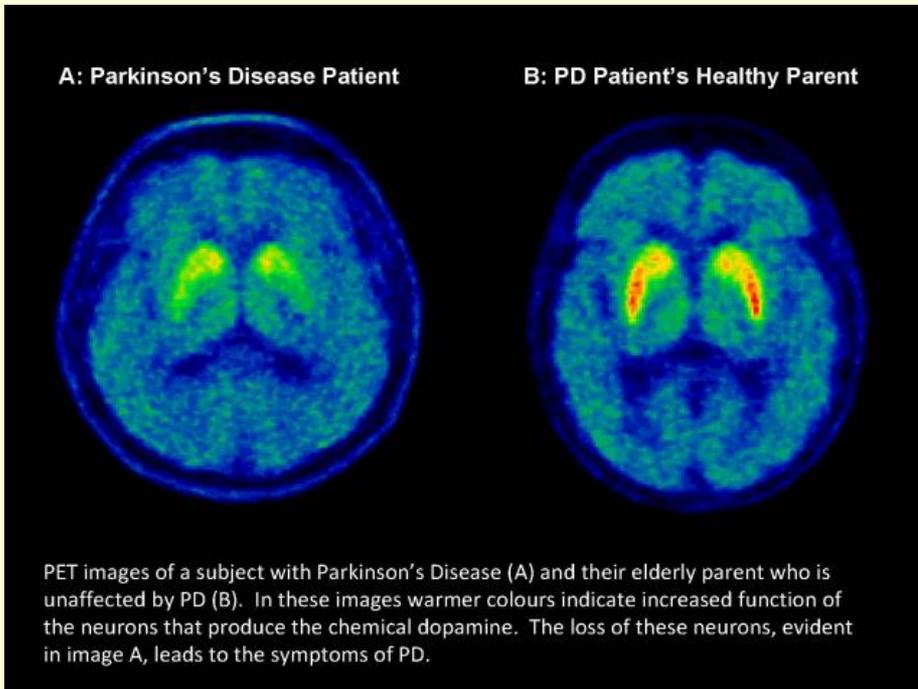
**Une écoute subjective ou analytique d'une même pièce de musique par le même sujet active préférentiellement l'hémisphère droit ou l'hémisphère gauche.**





L'image de gauche montre la TEP du cerveau d'un sujet normal. À droite, la TEP révèle un taux de sérotonine (un neurotransmetteur) plus faible chez un sujet atteint de dépression sévère.

En plus de montrer l'activation fonctionnelle du cerveau ou de détecter des tumeurs ou des caillots, la particularité de la TEP est de permettre d'inclure l'isotope radioactif dans certaines substances dont on veut connaître l'utilisation métabolique par certaines régions cérébrales.



PET images of a subject with Parkinson's Disease (A) and their elderly parent who is unaffected by PD (B). In these images warmer colours indicate increased function of the neurons that produce the chemical dopamine. The loss of these neurons, evident in image A, leads to the symptoms of PD.

L'étude des neurotransmetteurs a bénéficié d'une façon importante de cette approche qui a permis de préciser la distribution de plusieurs d'entre eux.

## ***Quelques limitations***



Comme la demie-vie des éléments radioactifs employés doit être courte (environ deux minutes), ceux-ci doivent être **produits sur place**, ce qui implique des coûts assez élevés et limite l'accessibilité des scans à TEP.

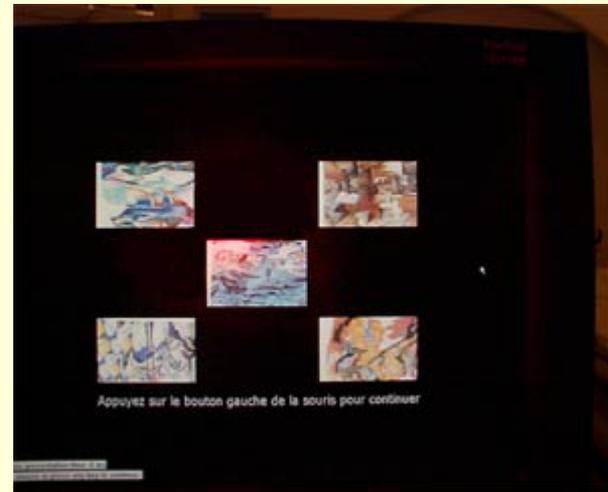
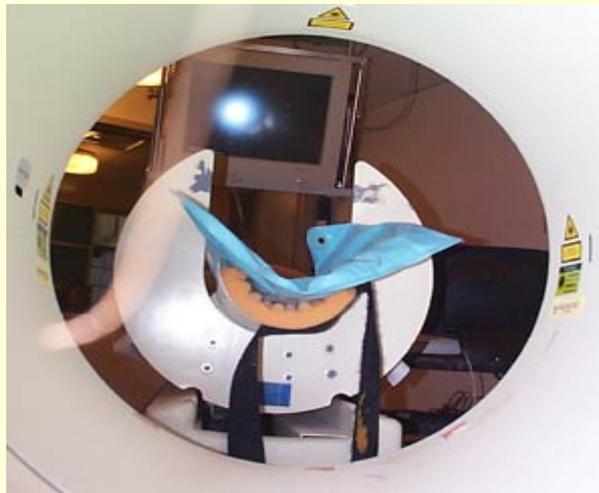
Le temps efficace pour tester une tâche est relativement court (moins d'une minute) à cause de la dégradation rapide de la source de radioactivité.

Après chaque tâche, le sujet doit attendre plusieurs minute pour que le niveau de radioactivité émis soit négligeable avant de recevoir une nouvelle dose pour la tâche suivante.

Les doses de radioactivité reçues par un sujet durant une session de TEP sont peu élevées, mais on ne permet tout de même qu'une seule session par année à un même sujet.



**On installe dans le bras du sujet un cathéter par où la solution d'eau radioactive sera injectée à intervalles réguliers.**



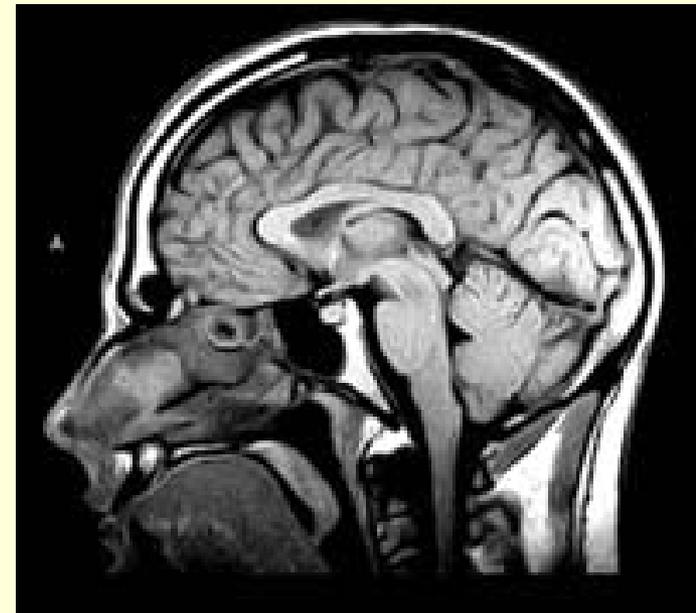
**Vue de derrière du scan qui permet de voir le moniteur où apparaissent les images associées à différentes tâches (ici, les tableaux abstraits associés à la tâche faisant intervenir la mémoire de travail).**

# L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'avènement de l'IRM à la fin des années **1970** a eu l'effet d'une bombe dans le milieu médical.

Cette nouvelle technique n'utilisait *ni les rayons X*, ni les ultrasons, mais faisait plutôt appel aux **champs magnétiques** en exploitant des propriétés physiques de la matière au niveau sub-atomique,

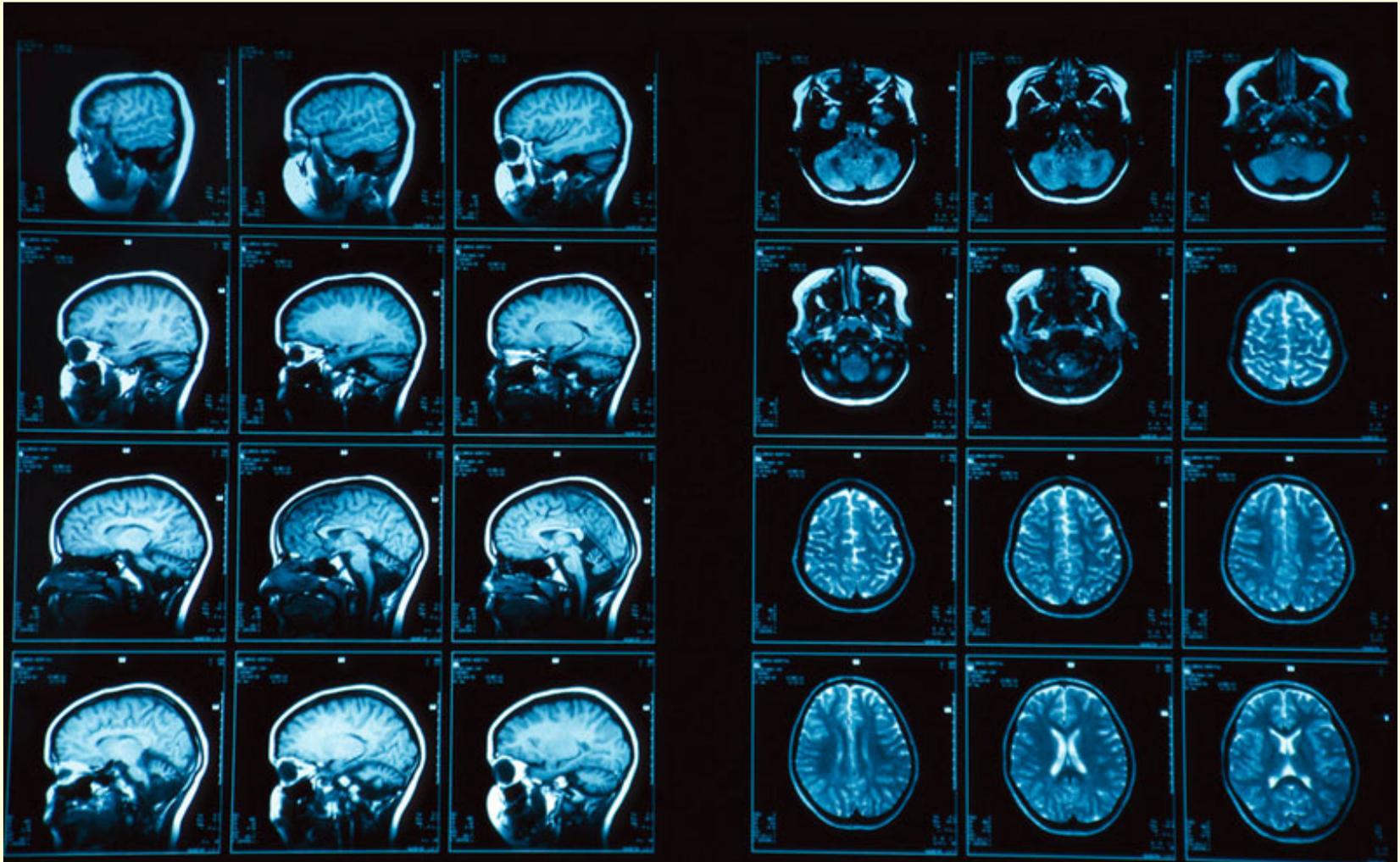
en particulier de l'eau qui constitue environ les trois quart de la masse du corps humain.



L'IRM, en plus d'une **définition supérieure au CT scan** (rayons X assistés par ordinateur),



permet aussi d'obtenir non seulement des coupes axiales du cerveau (comme avec le CT scan),  
mais aussi des coupes sagittales et coronales.

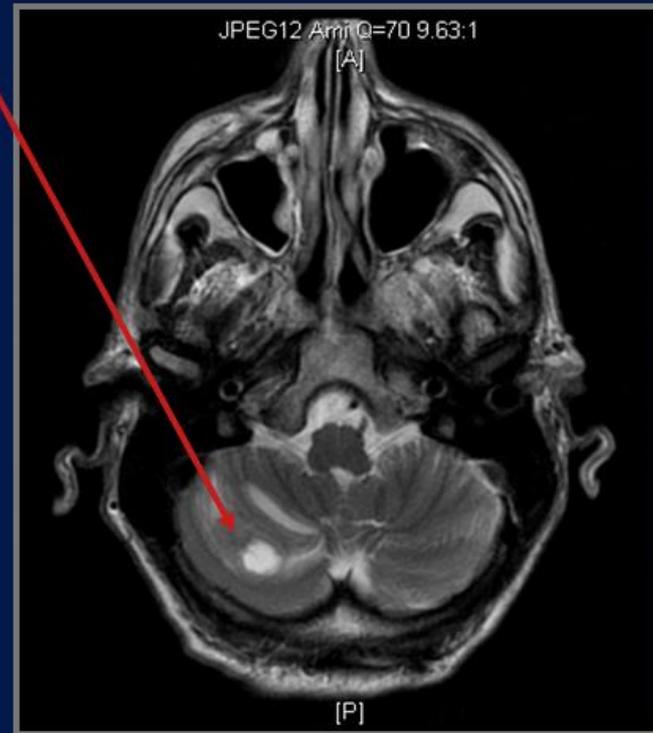
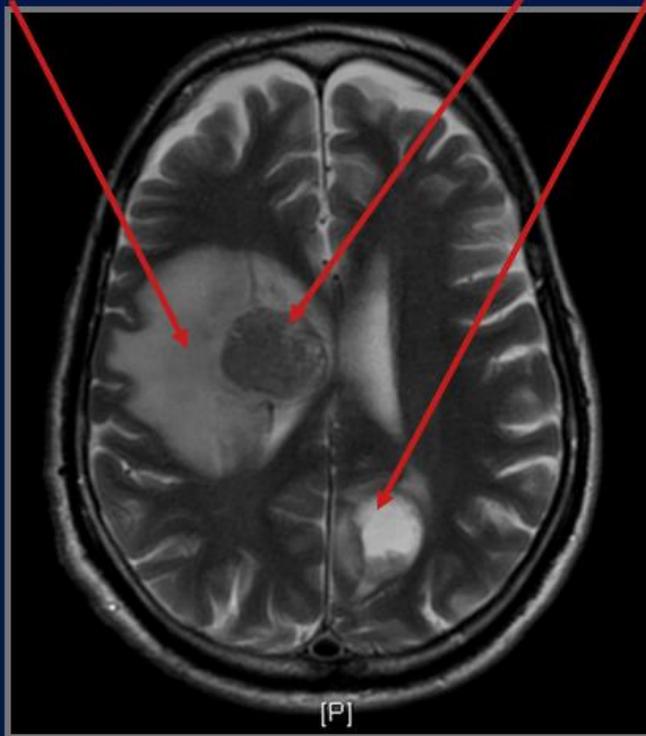


# Brain Metastases on MRI Images

---

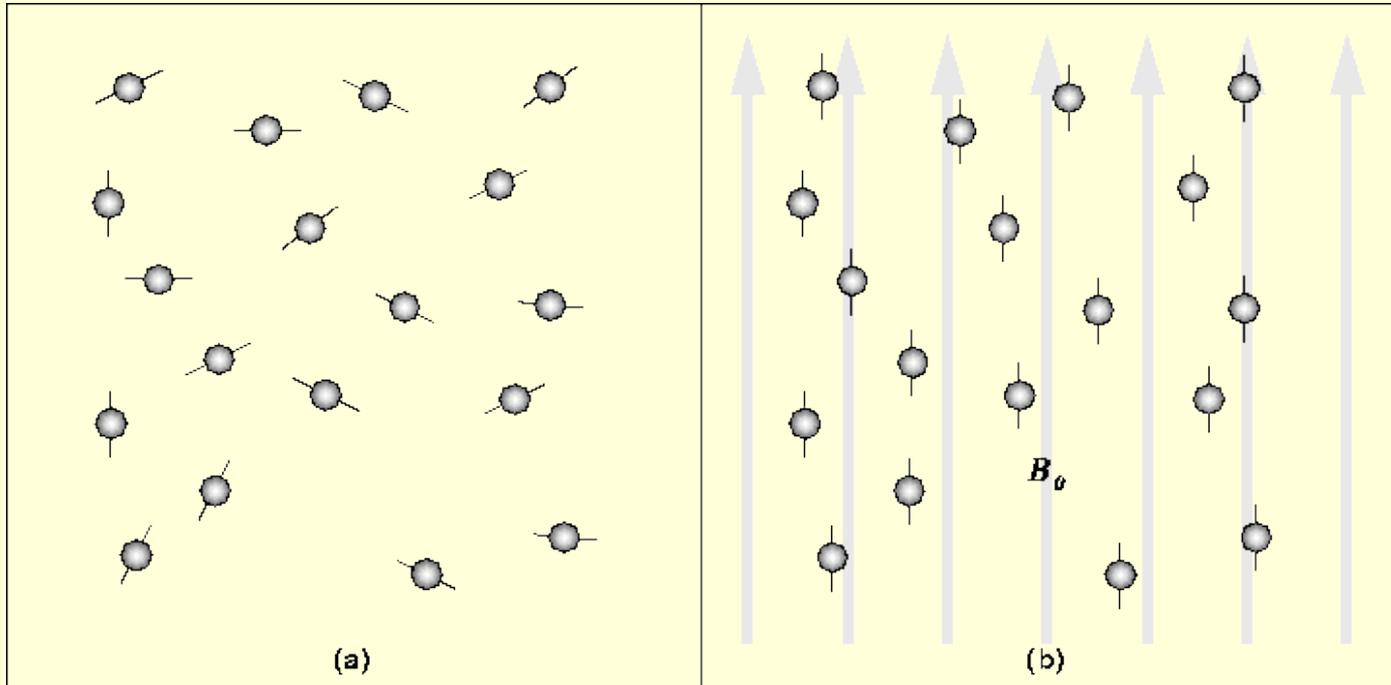
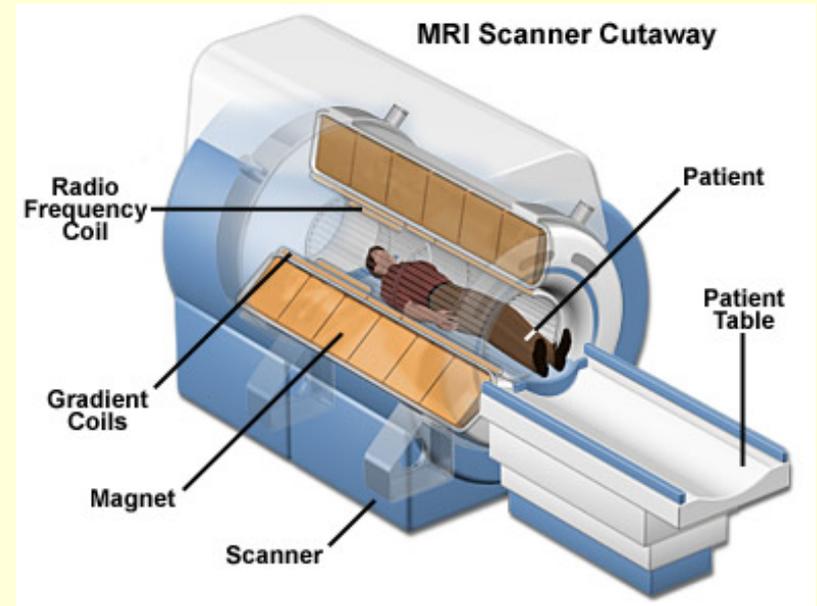
Edema (swelling)

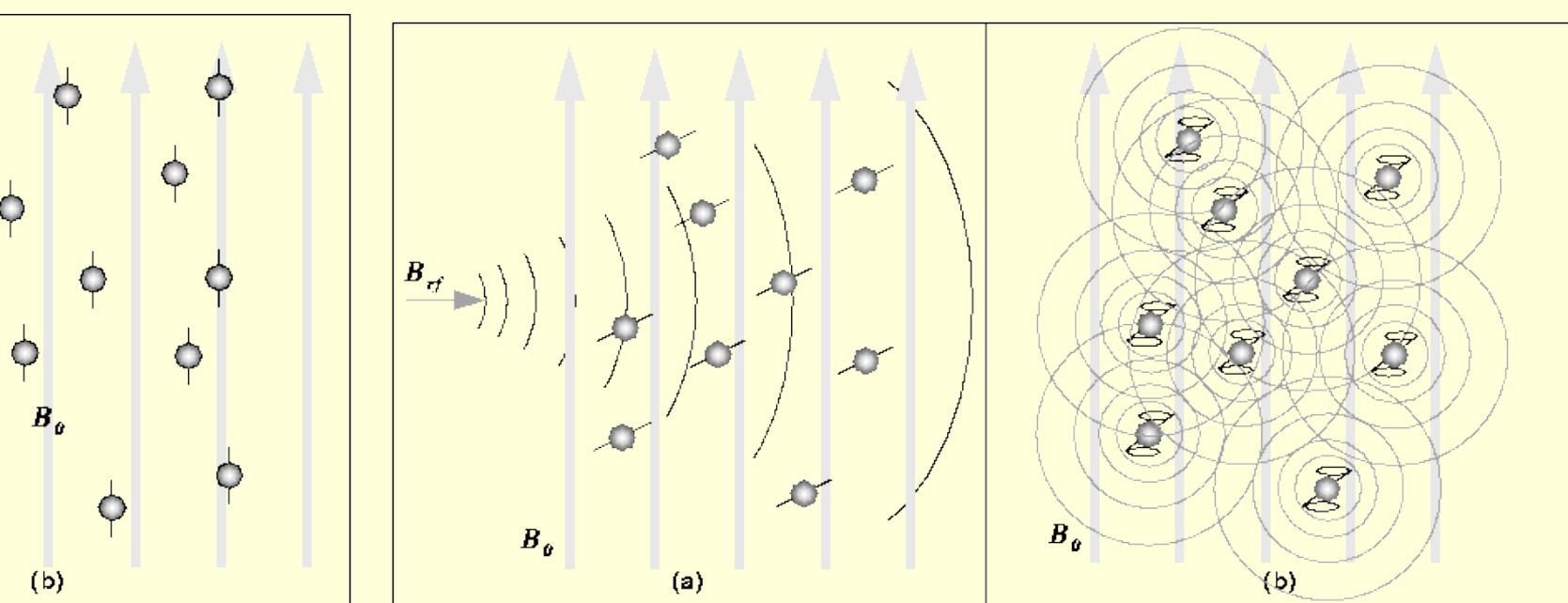
Brain metastases



## Principe de fonctionnement :

- le **champ magnétique** de l'appareil de résonance magnétique **va aligner** celui, beaucoup plus faible, de chaque proton des **atomes d'hydrogène** contenus dans l'eau des différents tissus de l'organisme;



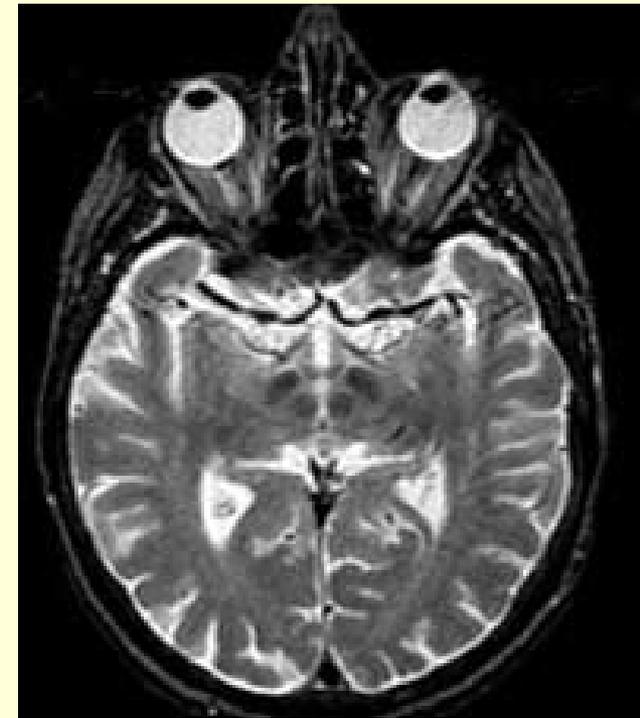


- la région dont on veut avoir une image est ensuite bombardée par des **ondes radios**;
- à l'arrêt des ondes radios, les protons retournent à leur alignement original en **émettant un faible signal radio** (la fameuse «résonance magnétique»);
- l'intensité de la résonance magnétique est **proportionnelle à la densité des protons dans le tissu**, et par conséquent à son taux d'hydratation;
- des capteurs spéciaux relaient cette information à un ordinateur qui combine ces données pour créer des images de coupe du tissu dans différentes orientations.



## Quelques contraintes :

Le sujet couché sur une table coulissante est introduit dans un tunnel à peine plus large que ses épaules.



Comme **l'immobilité** du sujet est très importante pour la clarté des images, la tête est attachée pour en limiter les mouvements. Le bruit assez fort provoqué par l'IMR est contré à l'aide de bouchons pour les oreilles.

Avant de pénétrer dans le scan (et même dans la pièce où est le scan), le sujet doit se départir de tout objet métallique puisque ceux-ci pourraient être attirés par le champ magnétique.

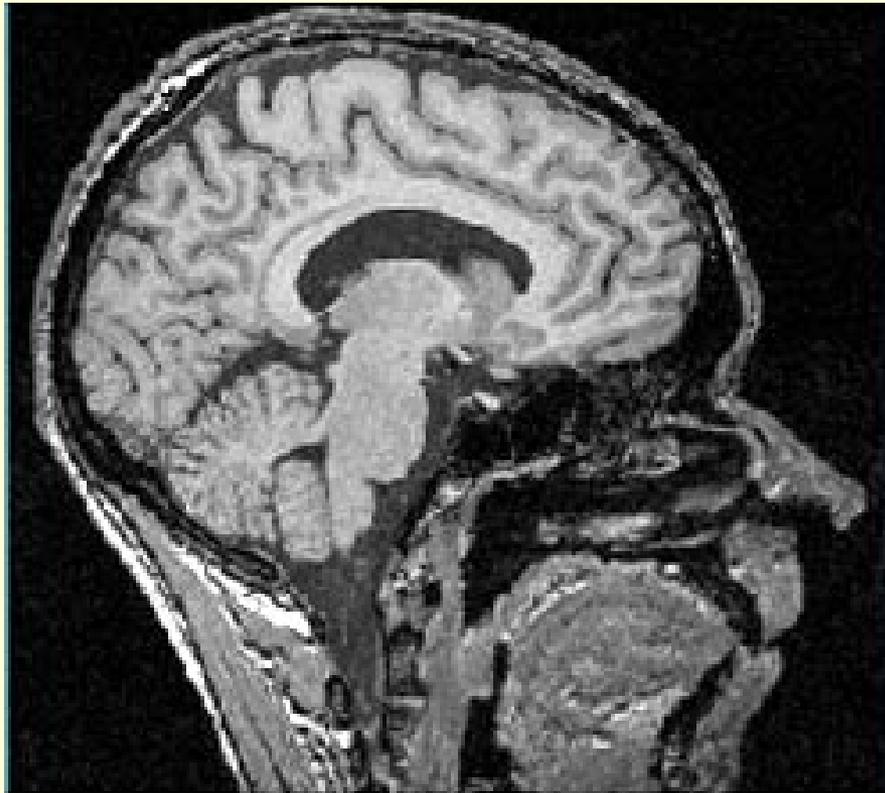
Les gens possédant des prothèses, des clips artérielles ou des « pacemaker » cardiaque doivent aussi éviter l'IMR pour des raisons évidentes.



Le sujet reçoit les consignes et est introduit dans le scan d'IRMf.



Au bout de quelques minutes, l'ordinateur est en mesure de produire des images structurales en [IRM](#) de coupes sagittales (à gauche) et axiale (à droite) du cerveau du sujet.

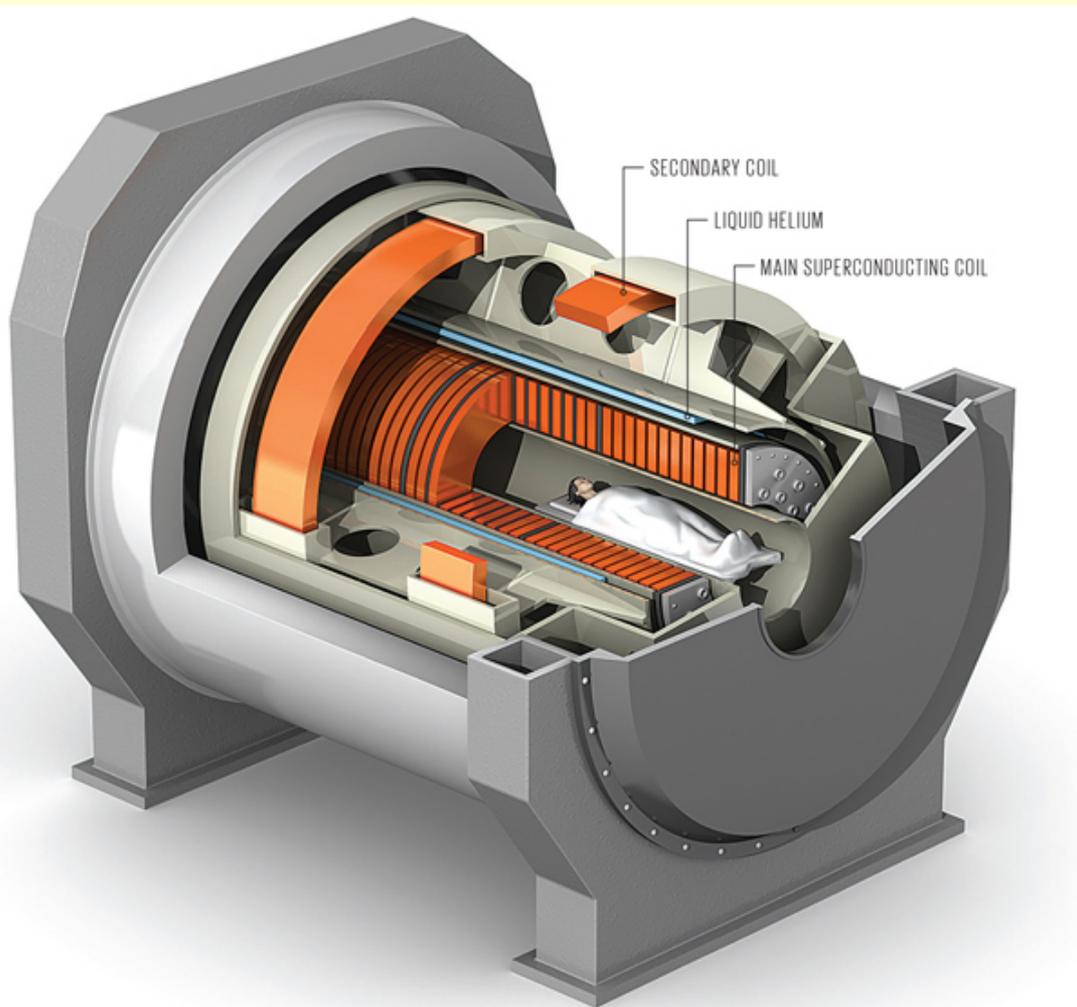


**Une coupe sagittale mettant en évidence l'intérieur de l'hémisphère cérébral gauche du sujet.**

# World's most powerful MRI gets set to come online

Oct 24, **2013** by John Hewitt

<http://phys.org/news/2013-10-world-powerful-mri-online.html>



- Capable de générer **11,75 Tesla** (le record précédent était de 9,4 Tesla)
- Champ magnétique assez fort pour soulever 60 tonnes métriques (plus fort que celui du Grand Collisionneur de Hadron)
- Fera passer la taille des voxels de 1 mm à **0.1 mm** (un volume pouvant encore contenir plus de 1000 neurones)
- Nécessitera des implants spéciaux pour les patients qui auront à l'utiliser

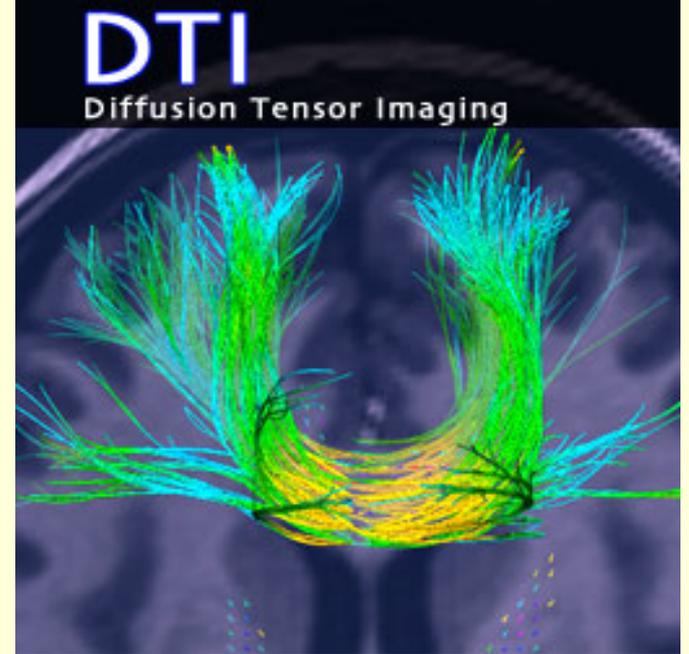
# L'IRM de diffusion

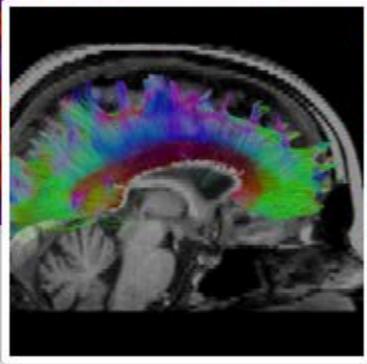
## Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Variantes :

**diffusion weighted imaging (DWI)**

**diffusion spectrum imaging (DSI)**



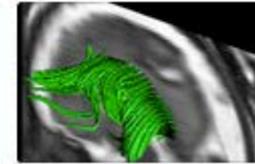


## Diffusion Imaging

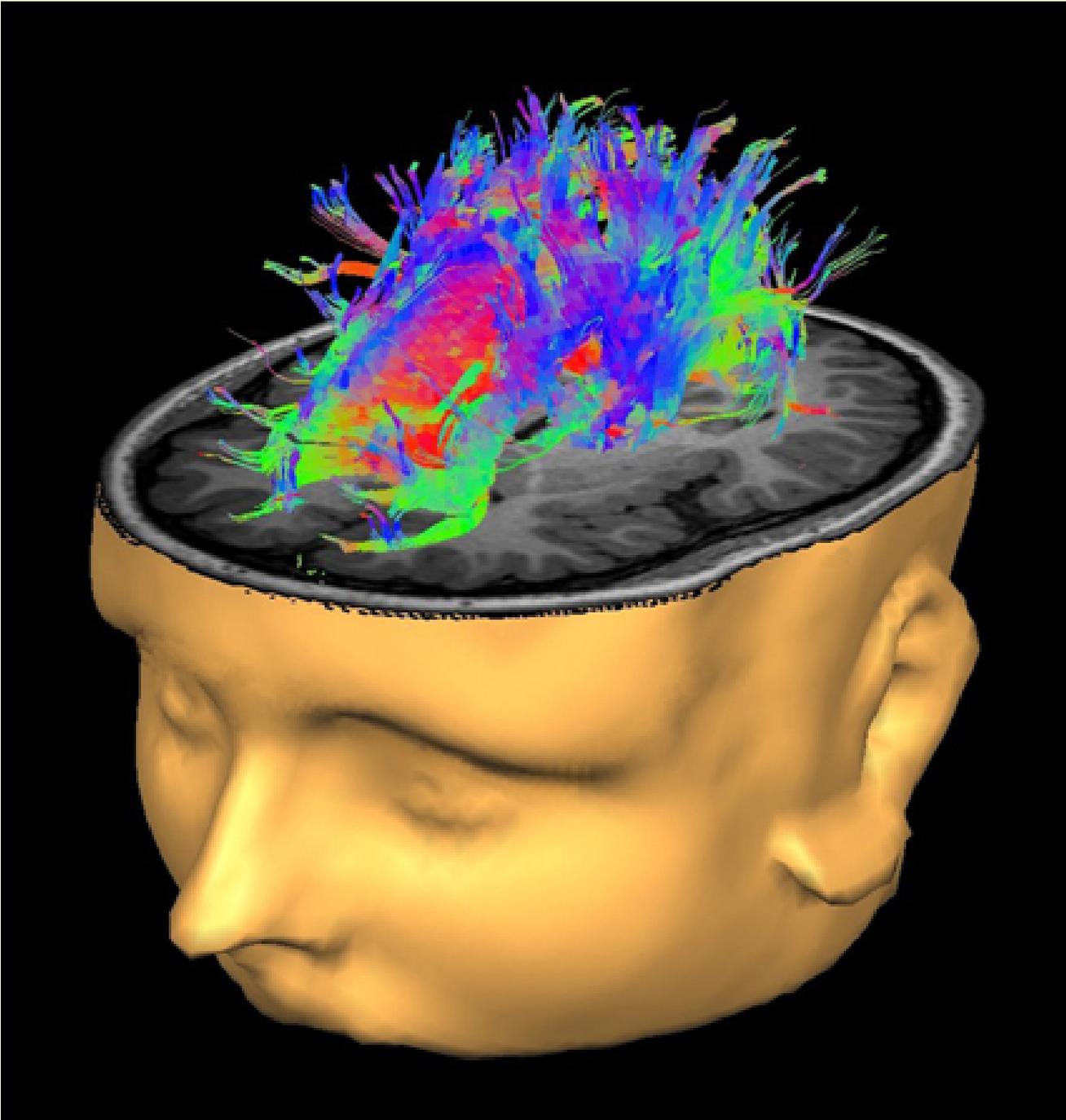
13 likes

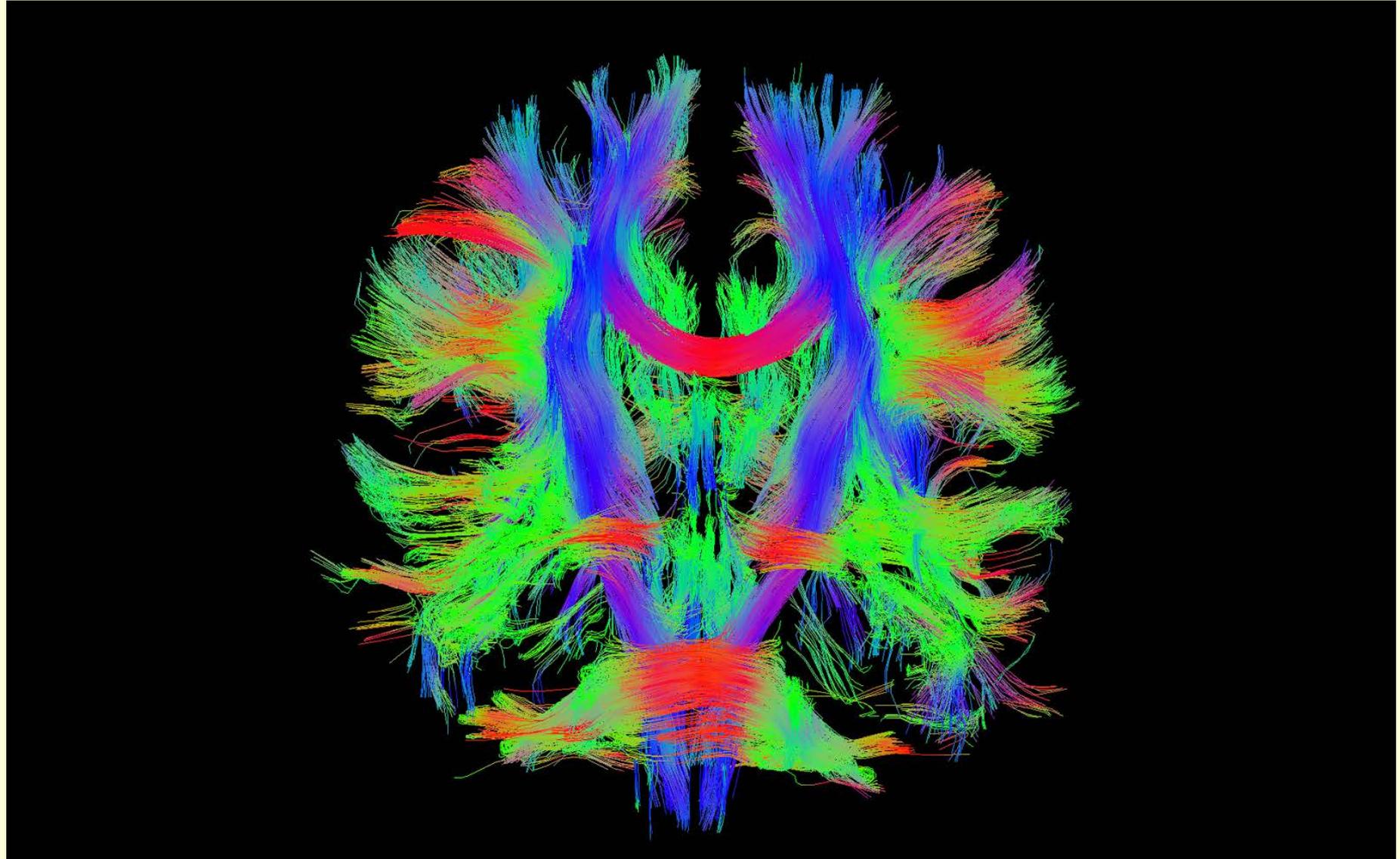
### Community [?]

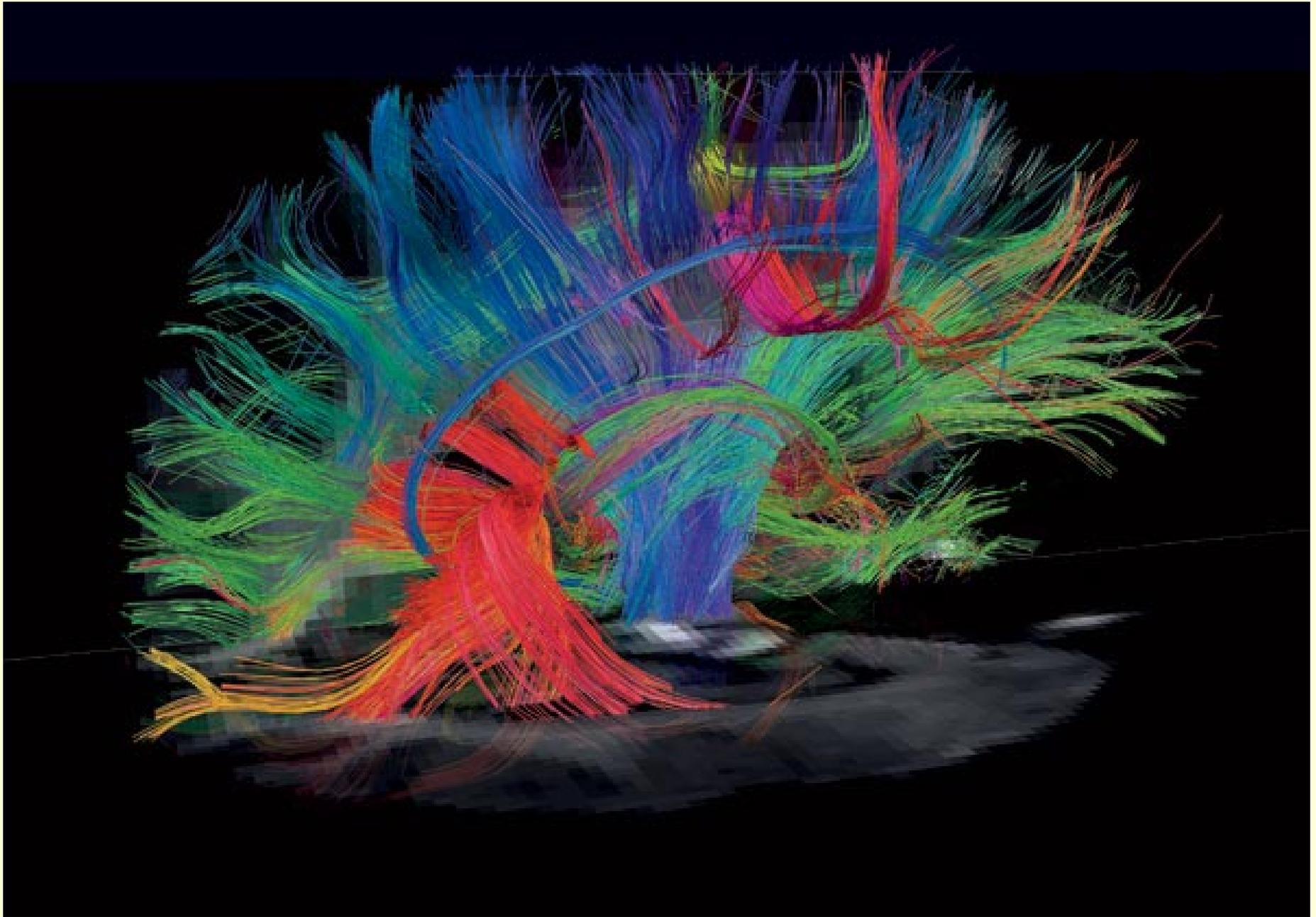
Diffusion Tensor Imaging is a cutting edge imaging technique that provides quantitative information with which to visualize and study connectivity and continuity of neural pathways in the central and peripheral nervous systems in vivo (Basser et al. 2000)



- Premières images : **1985**
- Applications cliniques, en particulier pour visualiser les voies nerveuses lésées par des ACVs ou des pathologies impliquant la matière blanche.
- Méthode **non invasive** qui permet de visualiser les grandes connections entre différentes parties du cerveau sur une base individuelle
- Outil majeur pour le projet du **Connectome Humain** (voir plus loin...)

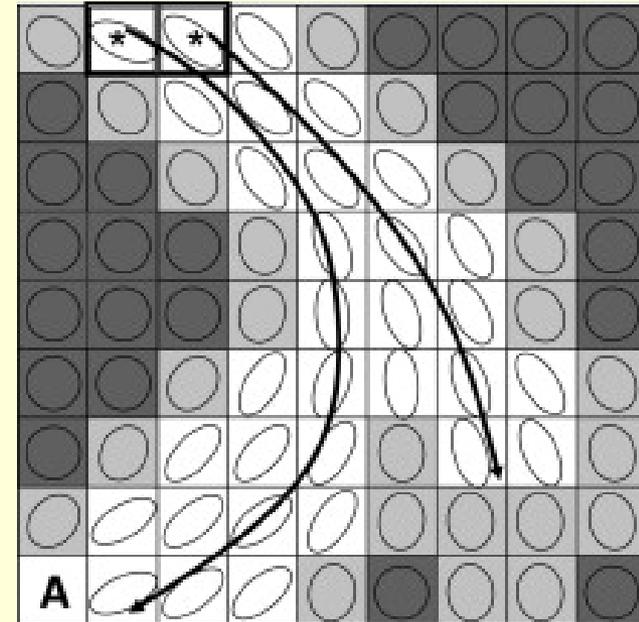
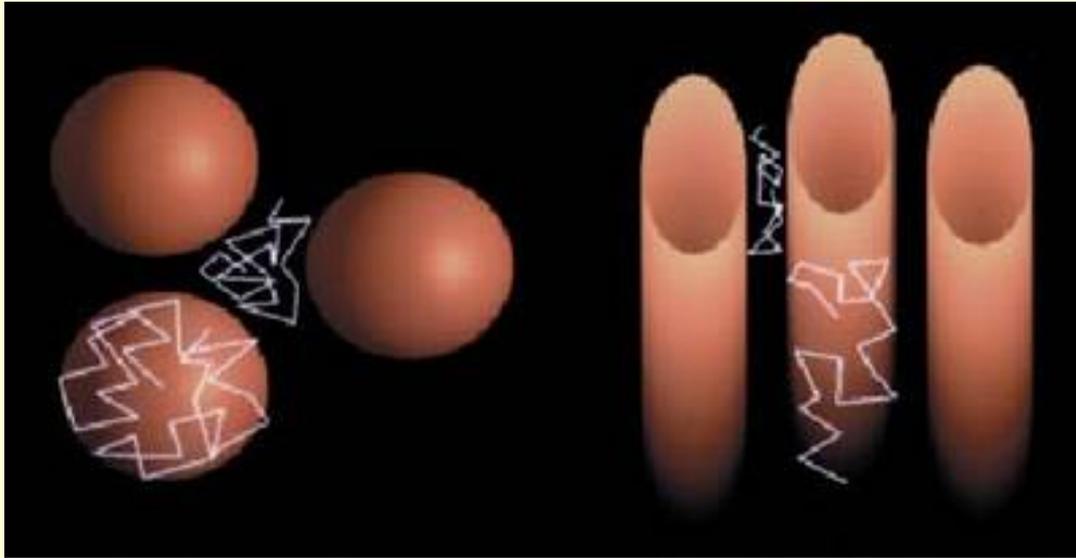




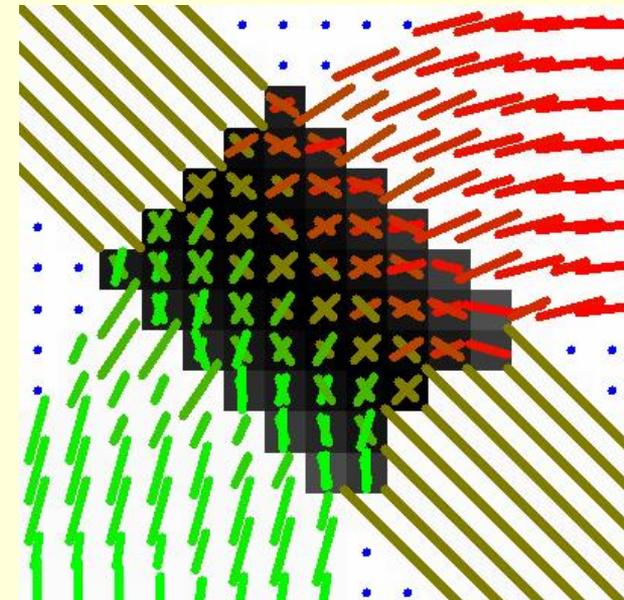


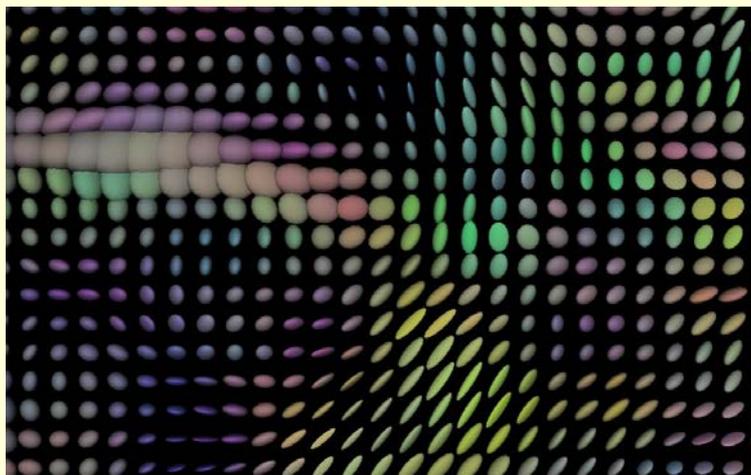
# Principe à la base de l'imagerie de diffusion

Diffusion Tensor Imaging (DTI)



diffusion spectrum imaging (DSI)





PD Orientation Viewer

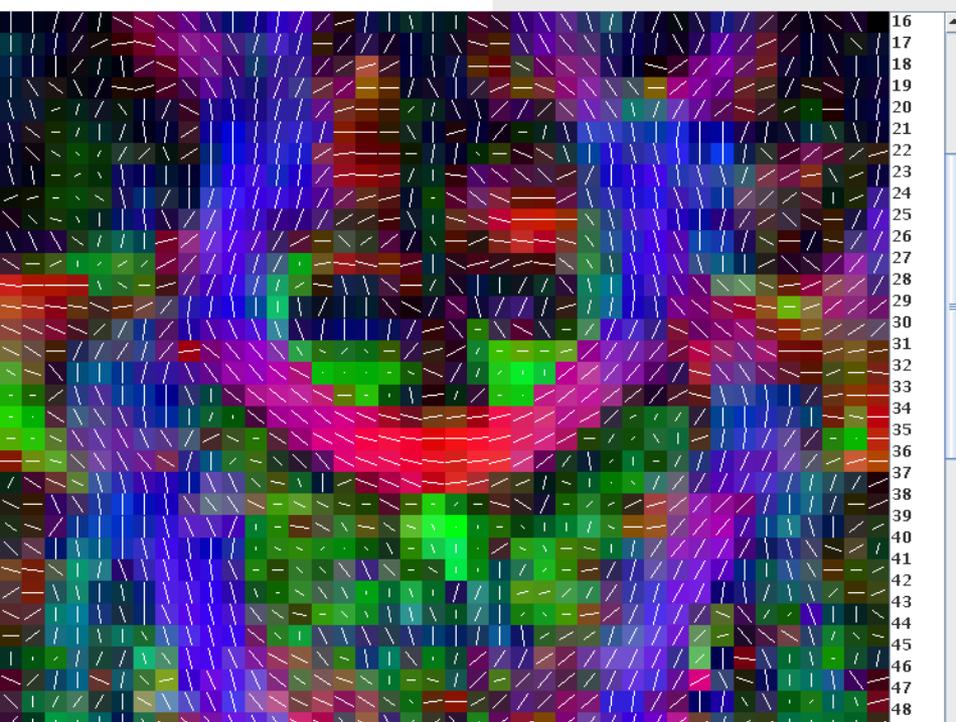
AXIAL CORONAL SAGITTAL SAVE RGB

Show vectors Zoom

Grey gamma 0.7

RGB gamma 1.0

74 56 37  
-0.293338 0.759015 0.581248 (0.135361)



PD Orientation Viewer

Scheme file options

no flip  flip x  flip y  flip z Y X Z

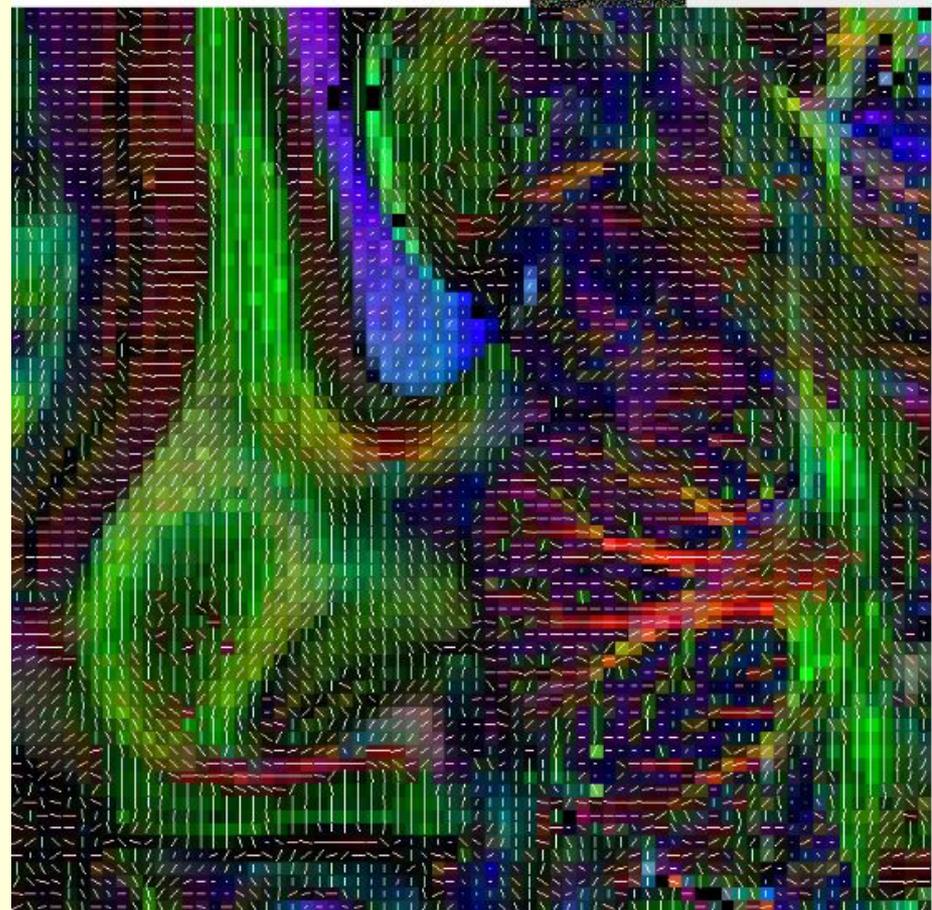
AXIAL CORONAL SAGITTAL SAVE RGB

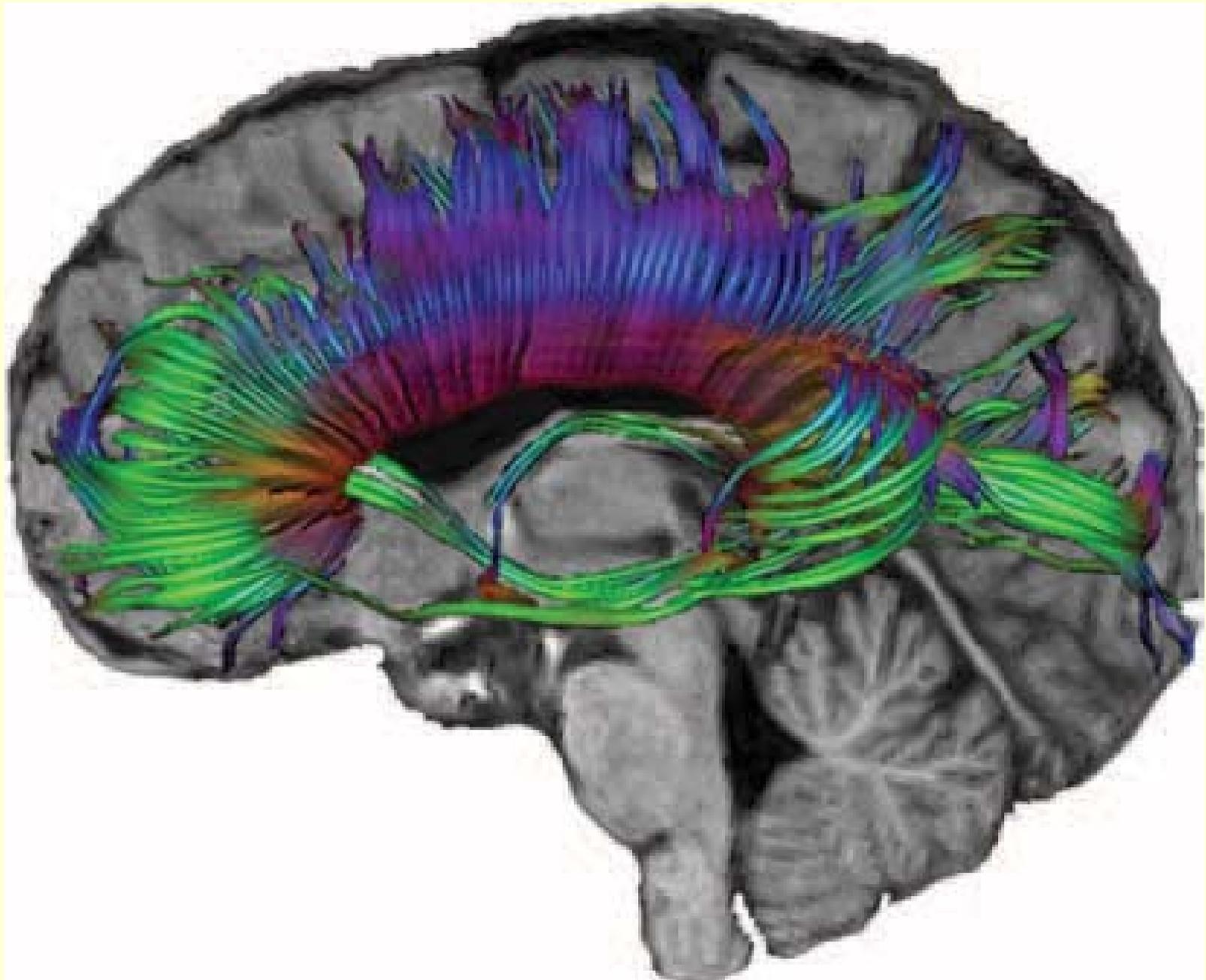
Show vectors Zoom

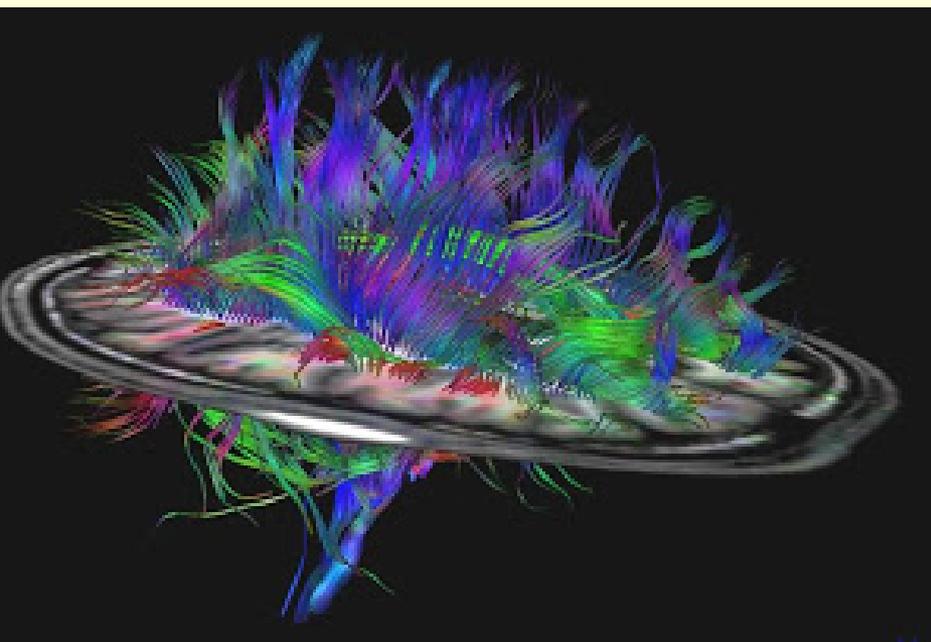
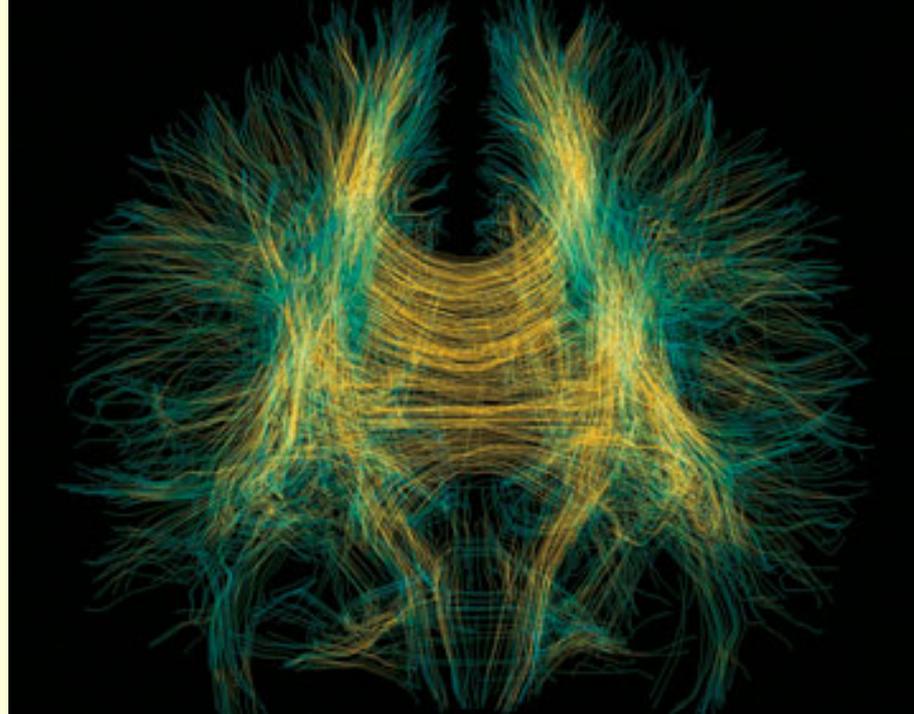
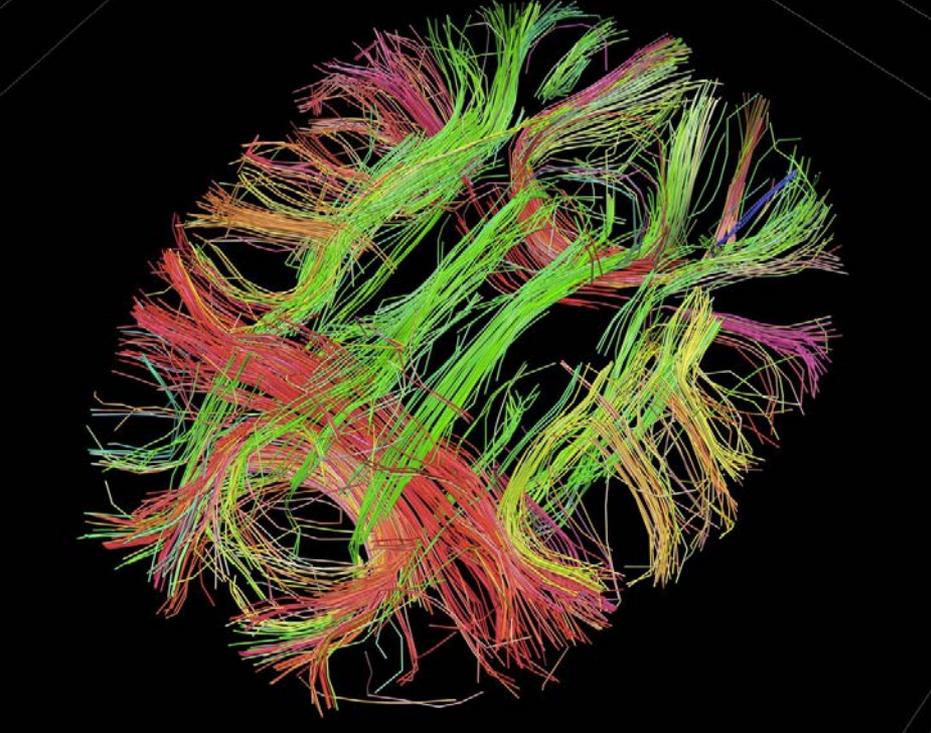
96 137 0  
0.704768 0.176565 -0.687114 (0.000000)

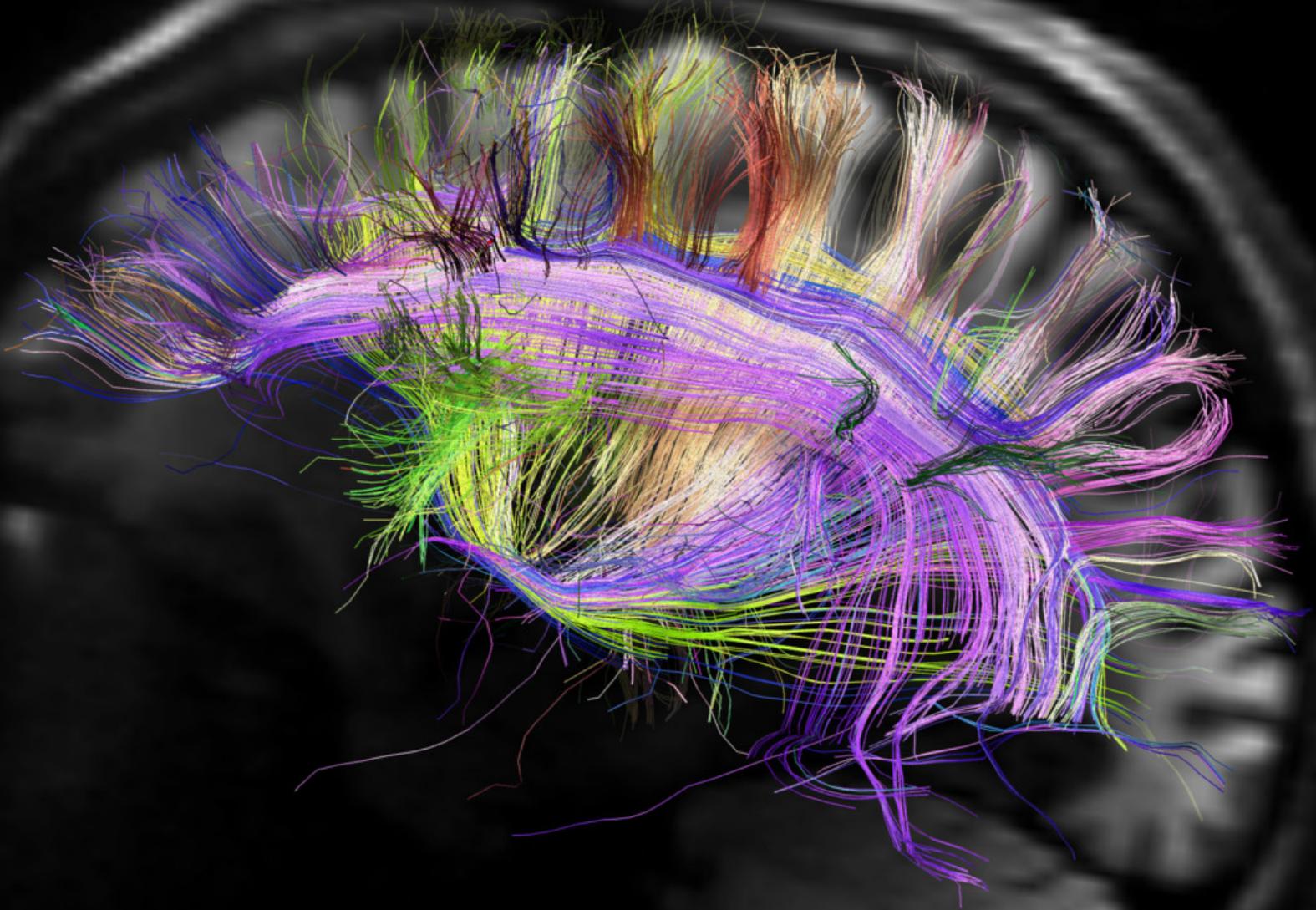
Grey gamma

RGB gamma











# New Discoveries in Brain Structure and Connectivity

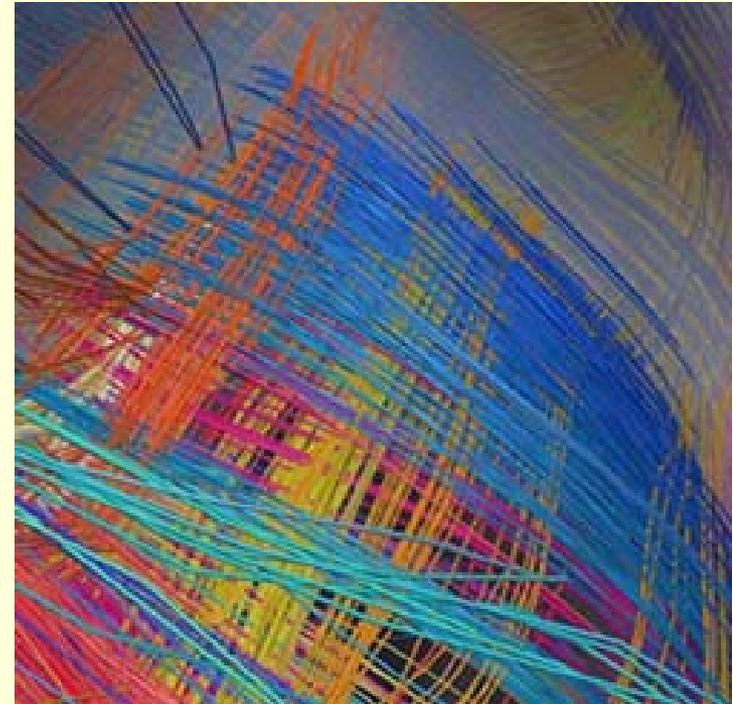
29 / Mar / **2012**

“Think your brain is wired randomly like a bowl of spaghetti? Think again. Dr. Van Wedeen of the Martinos Center for Biomedical Imaging at Massachusetts General Hospital has found that

**brain connections are organized in a 3D grid structure** and far simpler than previously thought.

[...] – an intricate, multi-layered grid of cross-hatched neural highways. What’s more, it looks like **our brains share this grid pattern with many other species.**”

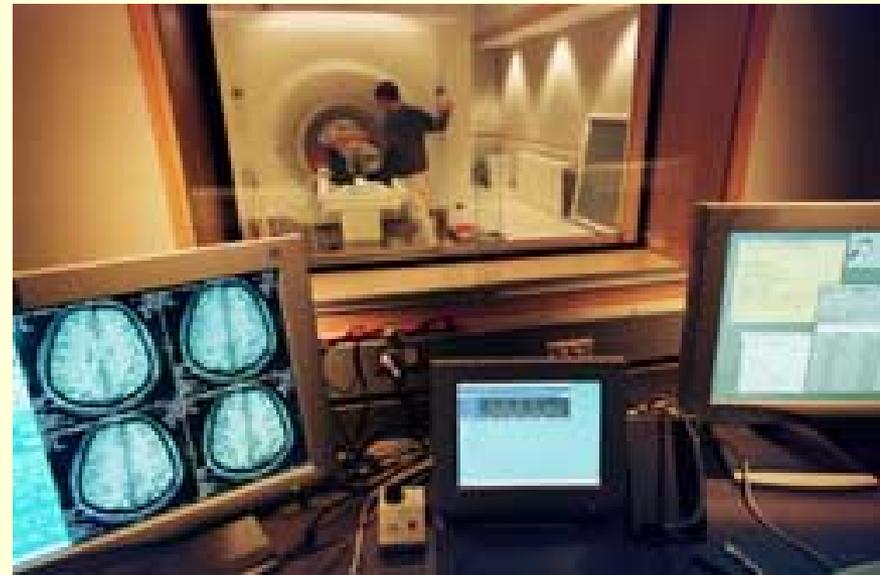
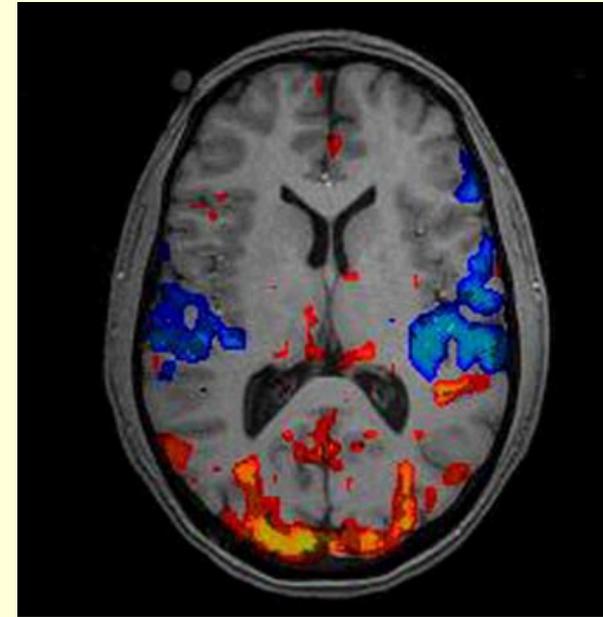
<http://www.massgeneral.org/about/pressrelease.aspx?id=1447>



Detail of diffusion spectrum MR image of **rhesus monkey** brain showing the fabric-like, three-dimensional structure of neural pathways.

# Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ( IRMf )

- À partir des années **1990**
- nous renseigne sur l'activité des différentes régions cérébrales (et pas seulement en surface comme l'EEG)
- L'appareillage qui entoure le sujet et le fonctionnement de base est sensiblement le même qu'avec l'IRM, mais les **ordinateurs** qui analysent le signal **diffèrent**.



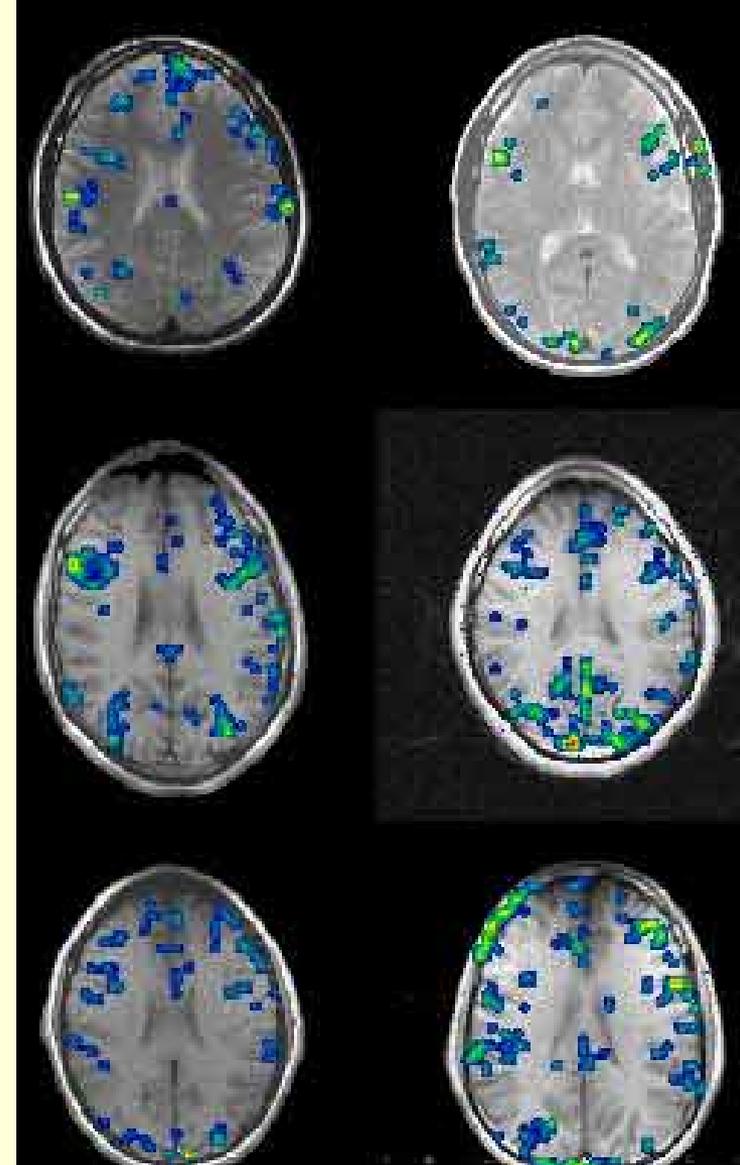
Peut être utilisée sans l'injection de substance dans l'organisme du sujet (contrairement au PET scan).

Peut fournir une image **structurelle** et **fonctionnelle** du même cerveau, facilitant ainsi les correspondances anatomo-fonctionnelles.

La **résolution spatiale** est de l'ordre du millimètre (de **3 mm** (pour les machine à 3 Tesla) à **1 mm** pour celles à 7 Tesla)

La **résolution temporelle** est limitée par la relative lenteur du flux sanguin dont l'IRMf dépend (donc pas à l'échelle des millisecondes comme l'activité neuronale)

Mais : « *An increasingly popular method is combined EEG-fMRI where the two measurements are made simultaneously.* »



**Résonance magnétique fonctionnelle** durant le test de Stroop pour six sujets différents démontrant la **grande variabilité** entre les participants.



# BOLD fMRI: Temporal Dynamics of Picture Naming



Areas Active During Visual Object Processing, Early Lexical Access



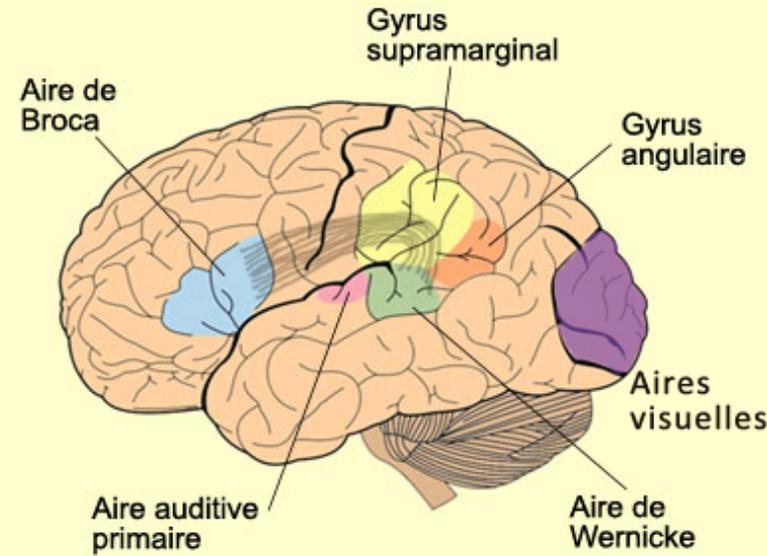
Core Language Areas - Active Throughout

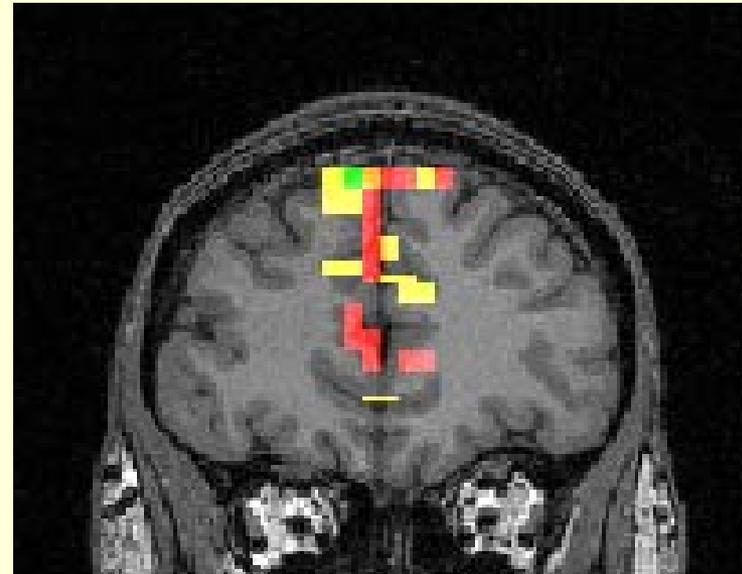
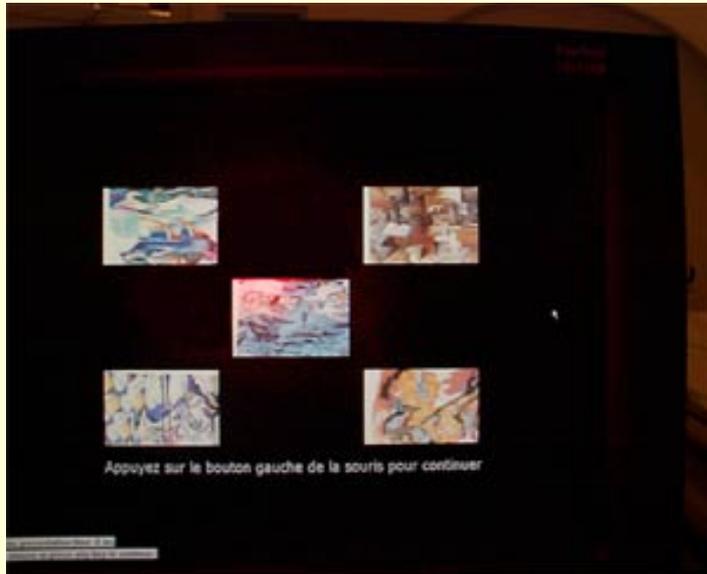


Areas Active During Articulation, Self-Monitoring

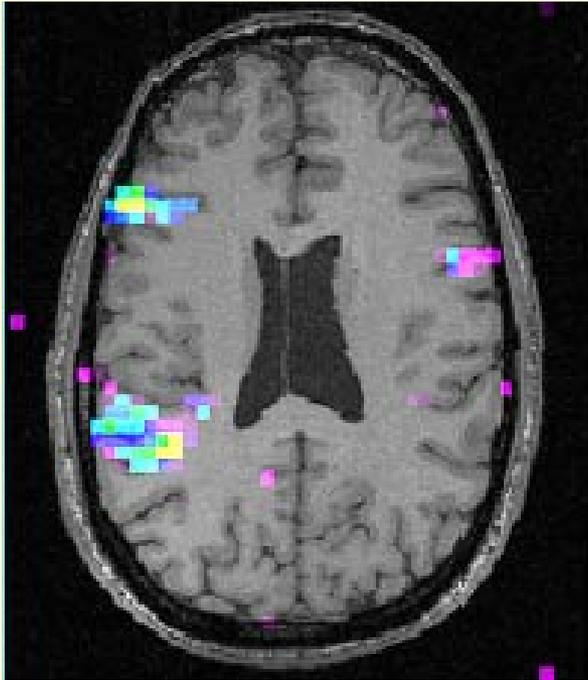
Right

Left

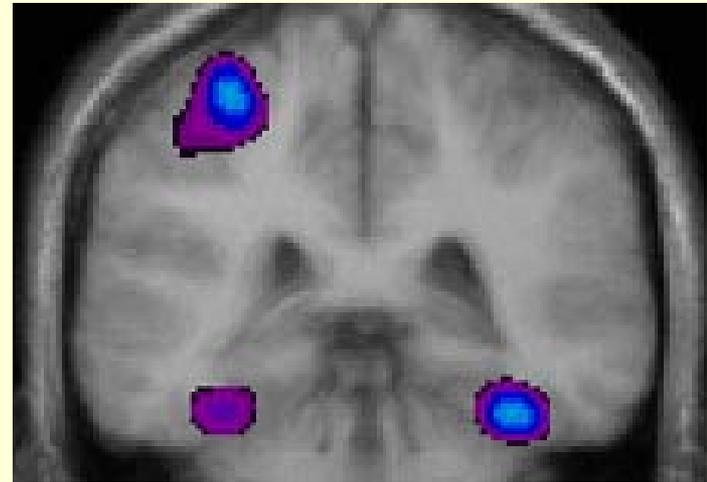




**Tâche avec des tableaux abstraits faisant intervenir la mémoire de travail; l'activité principale a lieu dans le cortex préfrontal).**



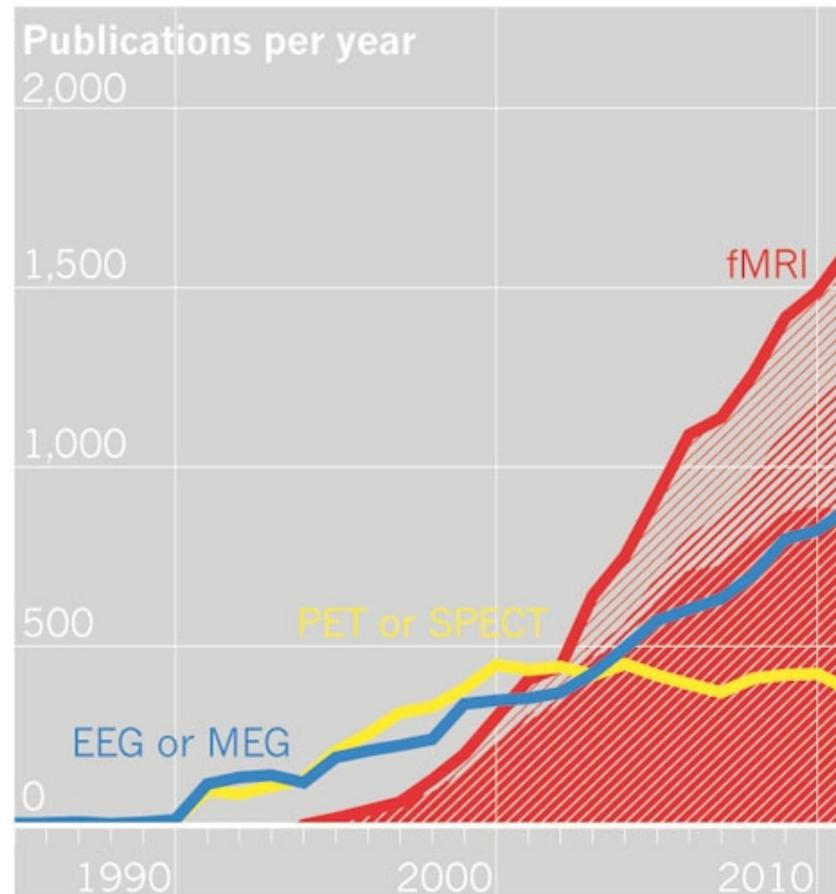
Coupe axiale en IRMf durant la tâche de génération de noms suite à une description auditive de celui-ci : l'activité principale a lieu dans l'hémisphère gauche, dans les aires associées à la compréhension et à la génération du langage.



Coupe coronale en TEP durant la tâche d'imitation avec la main droite : l'activité principale a lieu dans le cortex moteur de l'hémisphère gauche et l'activité secondaire dans les deux cortex visuels ventraux.

# THE RISE OF fMRI

Use of fMRI has rocketed, and now more studies are looking at connectivity between regions.



## fMRI publications by subject:

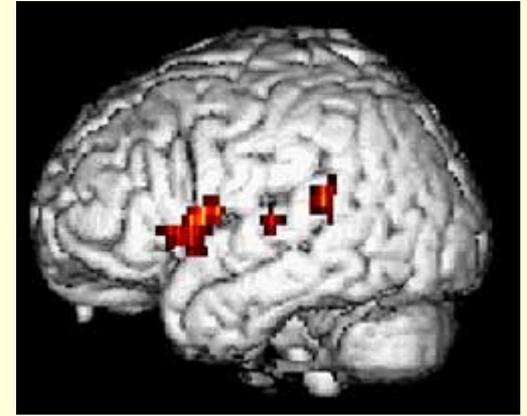
Activation  Connectivity  Other 

fMRI, functional magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; SPECT, single-photon emission computed tomography; EEG, electroencephalography; MEG; magnetoencephalography  
Data from ISI Web of Knowledge.

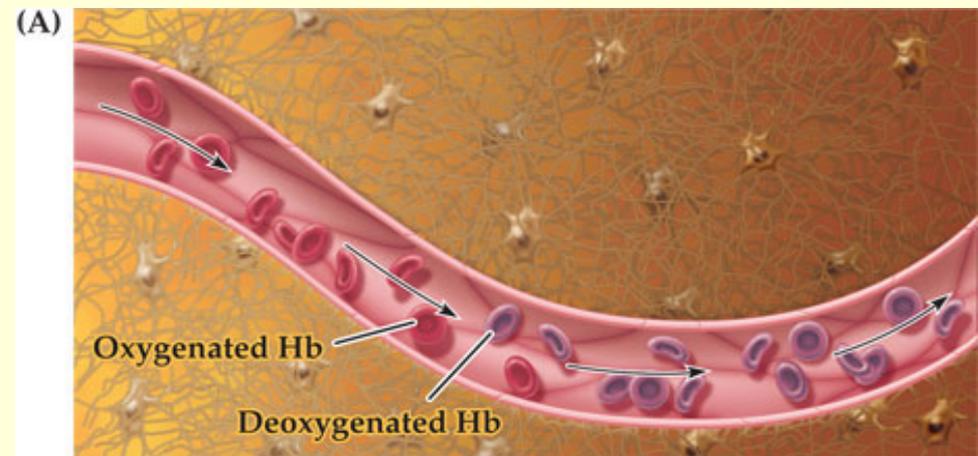
## Principe :

Le principe sur lequel s'appuie l'IRMf (tout comme la TEP d'ailleurs) part de l'observation que lorsqu'un groupe de neurones devient plus actif, une **vasodilatation locale** des capillaires sanguins cérébraux se produit automatiquement pour amener davantage de sang, et donc d'oxygène, vers ces régions plus actives.

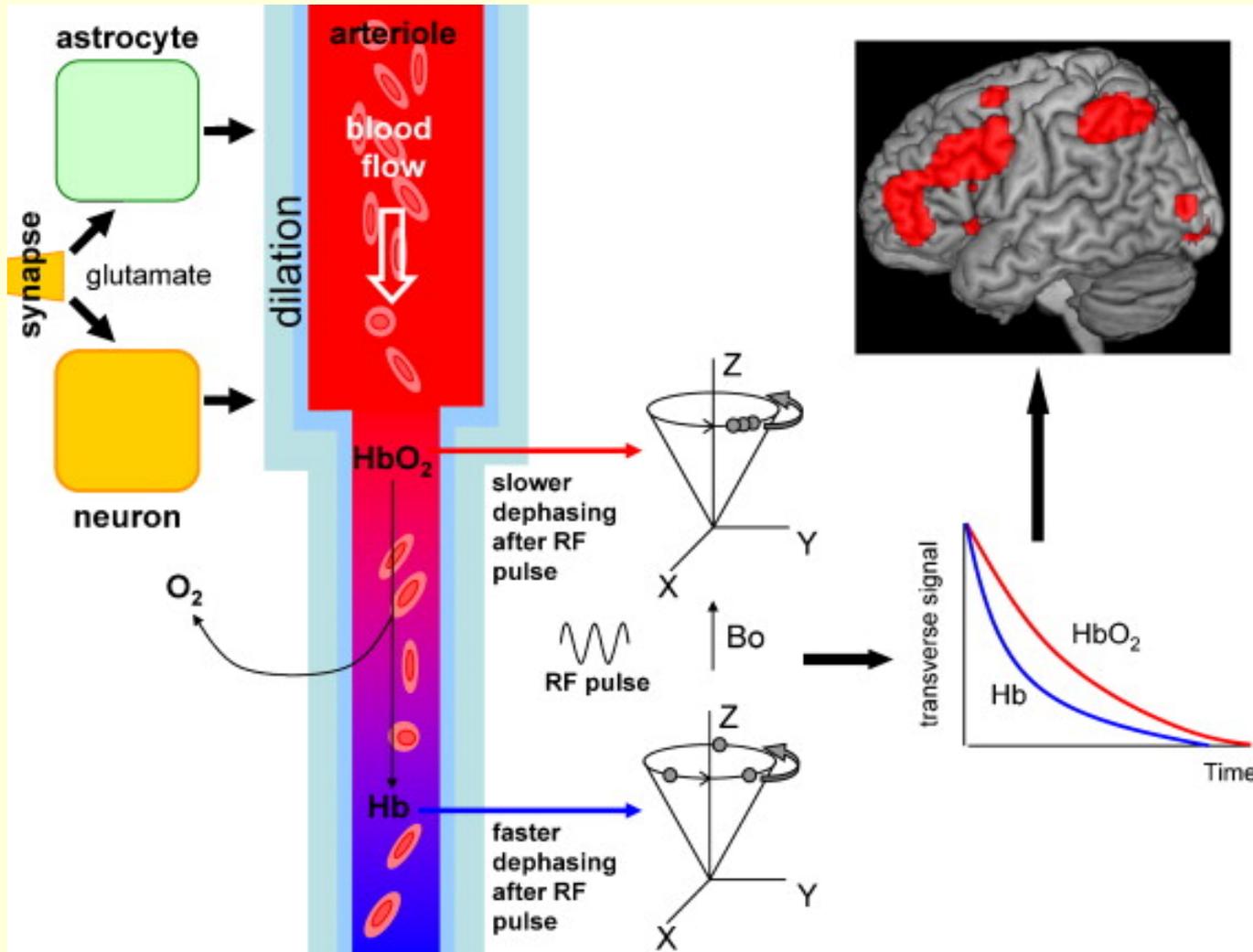
Or l'**hémoglobine**, cette protéine possédant un atome de fer qui transporte l'oxygène, a des **propriétés magnétiques différentes** selon qu'elle transporte de l'oxygène ou qu'elle en a été débarassée par la consommation des neurones les plus actifs.



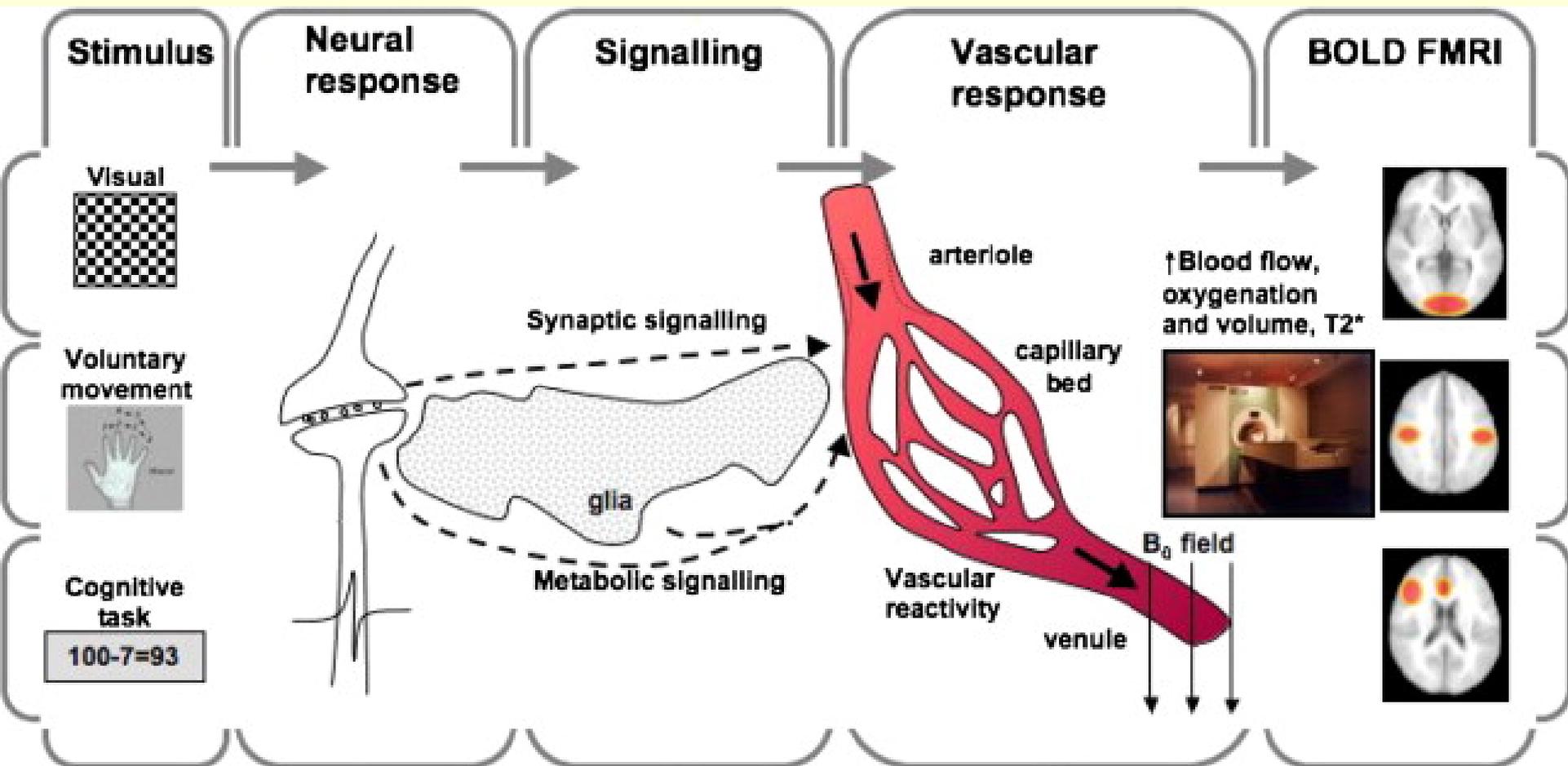
**Résonance magnétique fonctionnelle durant une tâche de génération de mots.**



Cette **désoxy-hémoglobine** (l'hémoglobine débarrassée de son oxygène) a la propriété d'être paramagnétique : sa présence engendre dans son voisinage une faible perturbation du champ magnétique.



Ce signal a reçu le nom de **BOLD**  
(de l'anglais *blood-oxygen-level dependent*,  
« dépendant du niveau d'oxygène sanguin »)

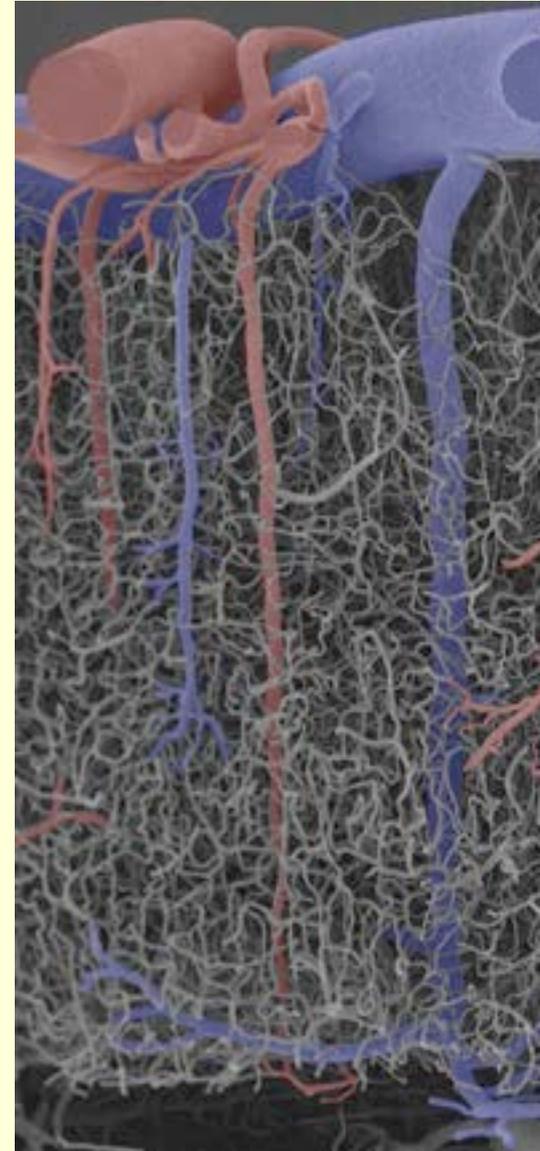


## Quelques infos sur le **sigal BOLD** :

Il est sensible non seulement au niveau d'oxygénation, mais aussi au flux et au volume sanguin qui lui est étroitement relié.

La réponse BOLD reflète principalement les inputs et le traitement local dans une région cérébrale donnée, et moins ses outputs.

Autrement dit, elle reflète plus l'activité présynaptique que celle des potentiels d'action (Logothetis et al, 2001).

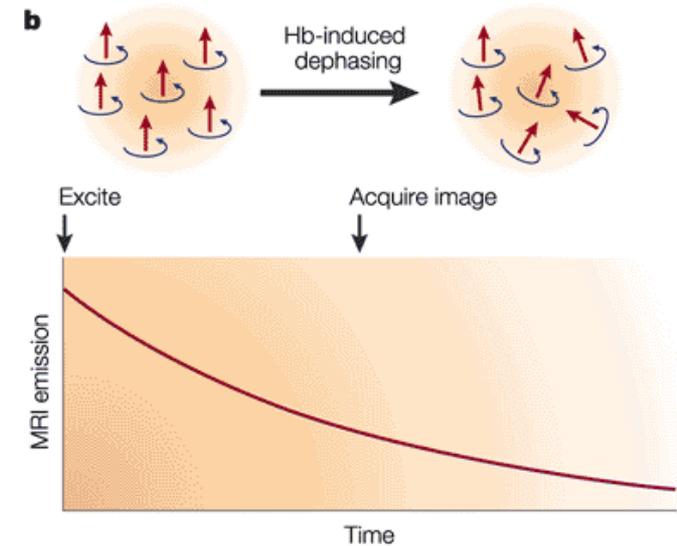
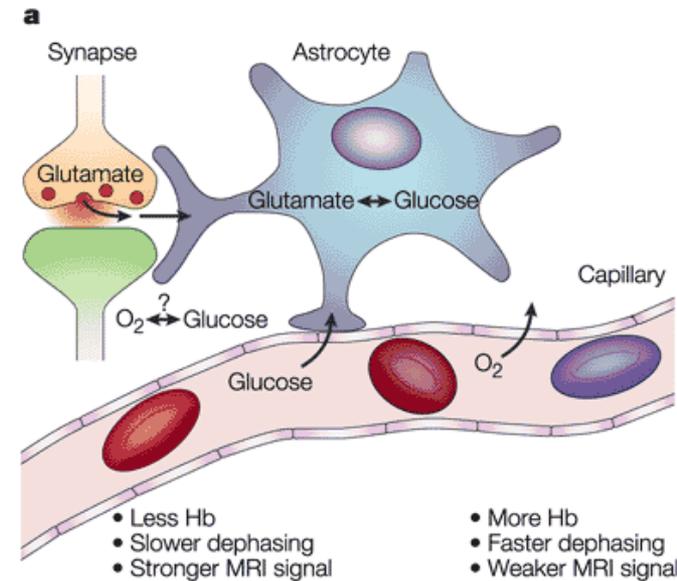


Sans entrer dans les détails, mentionnons aussi que :

l'augmentation du débit sanguin cérébral dans une région plus active du cerveau est toujours supérieure à la demande d'oxygène accrue de cette région.

Par conséquent, c'est la **baisse** du taux de désoxy-hémoglobine (diluée dans un plus grand volume de sang oxygéné) que l'IRMf va faire correspondre à une **augmentation** de l'activité de cette région.

En **soustrayant** par la suite l'intensité des différentes régions de cette image d'une autre qui a été préalablement enregistrée avant la tâche à accomplir, on observe une différence dans certaines zones qui « **s'allument** » de manière différentielle par rapport à l'enregistrement « contrôle ».



## Limites et critiques

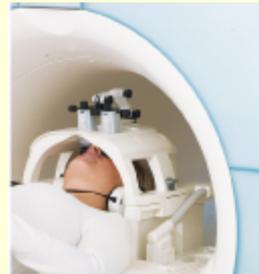
(un peu par ordre de sévérité) :

Si l'IRMf est souvent considéré comme la technique d'imagerie **produisant les résultats les plus impressionnants**,

les coûts de ces appareils et leur entretien **sont aussi impressionnants**, de sorte que leur utilisation doit souvent être partagée et il y a souvent des listes d'attentes.

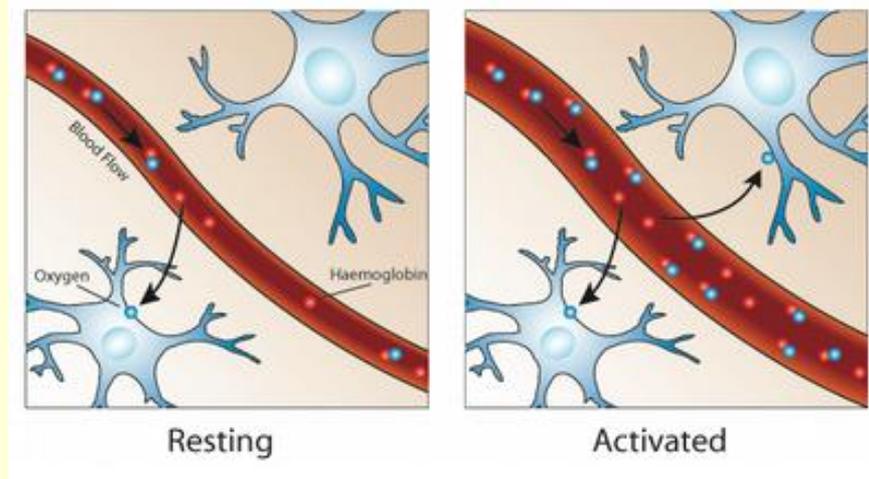


La tête peut bouger durant les quelques dizaines de minutes que dure en moyenne une expérience, d'où de l'interférence qui doit être corrigée.



Le signal de base (contrôle) peut aussi subir une "dérive" durant l'expérience, due au caractère ennuyeux de la situation du sujet, ou simplement parce qu'il effectue un apprentissage.

L'IRMf n'est qu'une mesure **indirecte** des processus physiologique dont les rapports avec l'activité neuronale sont complexes.



Et comparant les réponses de l'IRMf de différents sujets, difficile de dire si les différences observées ont une origine neuronale ou simplement physiologique.

Donc pas une véritable mesure quantitative de l'activité cérébrale

(mais des méthodes se développent en ce sens pour les mesures chez un même individu).

## Neurophysiological and metabolic basis of the BOLD signal



*How to interpret fMRI and compare it to other methods*

S.F.W. Neggers

*Rudolf Magnus Institute for Neuroscience, Division of Brain Research  
University Medical Center Utrecht*

*(b. neggers@umcutrecht.nl)*

Cet article de **2009** suggère que le niveau d'oxygène sanguin pourrait s'élever en préparation d'une activité neurale **anticipé** (et ensuite durant l'activité).

Full text access provided to

# nature

International weekly journal of science

Search

Journal home > Archive > Letter > Full Text

Journal home  
Advance online publication  
Current issue  
Nature News  
**Archive**

Supplements  
Web focuses  
Multimedia  
About the journal  
For authors and referees  
Online submission  
Advertising  
Reprints and permissions  
Nature Awards  
Nature Conferences  
Help

## Letter

*Nature* **457**, 475-479 (22 January 2009) | doi:10.1038/nature07664; Received 29 May 2008; Accepted 24 November 2008; **Corrected** 5 February 2009

### Anticipatory haemodynamic signals in sensory cortex not predicted by local neuronal activity

Yevgeniy B. Sirotnin<sup>1</sup> & Aniruddha Das<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

1. Department of Neuroscience,
2. Department of Psychiatry,
3. W. M. Keck Center on Brain Plasticity and Cognition,
4. Mahoney Center for Brain and Behavior,
5. Department of Biomedical Engineering, Columbia University, New York, New York 10027, USA
6. New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, Unit 87, New York, New York 10032, USA

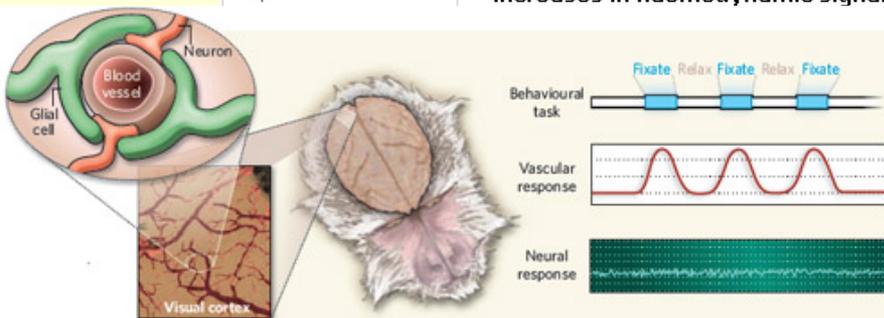
Correspondence to: Aniruddha Das<sup>1,2,3,4,5,6</sup> Correspondence and requests for materials should be addressed to A.D. (Email: [ad2069@columbia.edu](mailto:ad2069@columbia.edu)).

Haemodynamic signals underlying functional brain imaging (for example, functional magnetic resonance imaging (fMRI)) are assumed to reflect metabolic demand generated by local neuronal activity, with equal increases in haemodynamic signal implying equal increases in the <sup>1, 5, 6</sup>. Few studies have compared

↑ Top

“These findings (tested in two animals) challenge the current understanding of the link between brain haemodynamics and local neuronal activity.

They also suggest the existence of a novel preparatory mechanism in the brain that brings additional arterial blood to cortex in anticipation of expected tasks.”



Parce que **le ratio signal / bruit est plutôt bas** avec l'IRMf :

- on peut manquer des choses, par exemple un petit groupe de neurones étant actifs dans une zone plus large qui ne l'est pas; ou l'inverse, un petit groupe de neurones moins actifs dans une zone très activée.
- on doit faire les expériences sur plusieurs sujets et utiliser des **méthodes statistiques** pour identifier ce qui est significatif dans les fluctuations observées. Cela veut donc dire qu'il y aura plusieurs façons d'analyser les données et de les interpréter. Ce qui fait dire à certains que : "If you try them all, you're going to find something"...
- ces méthodes statistiques peuvent être mal comprises ou mal utilisées; **deux exemples :**

## Exemple 1 :

### Images Are Not the Evidence in Neuroimaging

Colin Klein

*Br J Philos Sci*, August 7, **2009**

Klein affirme que la très grande majorité des études en imagerie cérébrale **ne veulent absolument rien dire !**

Base son argumentaire sur le fait que le cerveau serait un système à la **connectivité très dense**, et que dans un tel système tout changement à un endroit dans le réseau amène inévitablement des changements dans toutes les autres régions du réseau.

Et comme l'IRMf ou le PET scan n'ont pas une bonne résolution temporelle, on ne pourrait pas distinguer les régions initiatrices de cet embrasement général des autres activées par la suite.

D'où, pour lui, l'impossibilité d'appliquer convenablement les tests statistiques de signification dont on se sert généralement pour dire si la fluctuation d'activité neuronale dans une région du cerveau durant une tâche donnée est bien le fait de l'exécution de cette tâche.

# Significance Testing in Neuroimager

Machery (Edouard)

New Waves in Philosophy of Mind, Online Conference, 3rd-17th December **2012**

Des philosophes des sciences comme Edouard Machery ont cependant relativisé cette critique de Klein, **questionnant la pertinence de traiter le cerveau comme causalement dense**, une affirmation qui fait fi d'une certaine indépendance modulaire de plusieurs circuits cérébraux.

Machery réhabilite aussi **les tests de signifiante** que Klein considérait en terme absolu mais qu'il faut considérer, selon lui, en termes de différence d'activité relative entre les structures cérébrales.

On voit comment les débats autour de l'imagerie peuvent devenir assez rapidement très techniques...

## Exemple 2 :

### POWER FAILURE: WHY SMALL SAMPLE SIZE UNDERMINES THE RELIABILITY OF NEUROSCIENCE

Katherine Button et al.

*Nature Reviews Neuroscience*, avril **2013**

Le nombre de sujets participant aux études d'imagerie cérébrale serait en général **trop petit** pour assurer la fiabilité du phénomène décrit.

Car quand ces tests sont faits sur un petit échantillon, leur « puissance statistique » s'en trouve d'autant plus réduite.

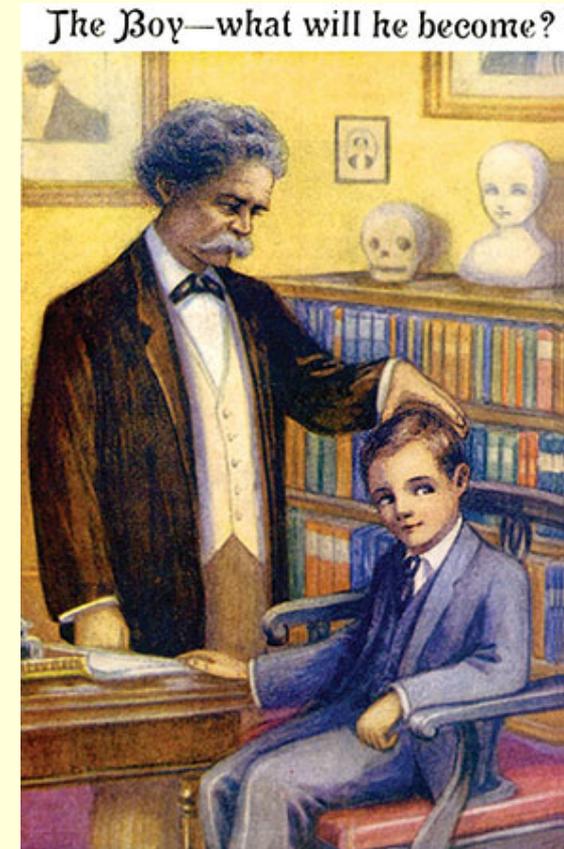
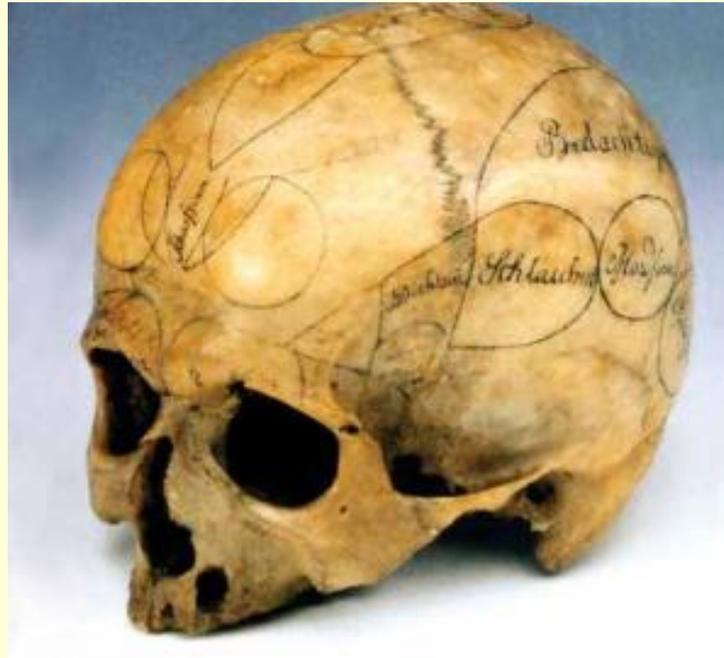
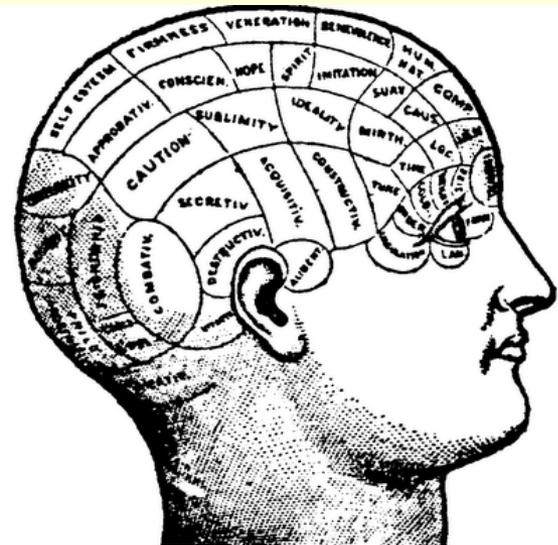
Tellement que, selon l'analyse de Button, sur 48 expériences d'imagerie publiées durant l'année 2011, la plupart n'aurait une puissance statistique qu'avoisinant les **20 %**.

Autrement dit, il n'y aurait **qu'une chance sur cinq** que l'activation cérébrale suspectée soit mise en évidence de manière fiable.

Bref, si les premières études d'imagerie ont pu identifier les circuits cérébraux de comportements simples avec de petits échantillons de sujets seulement, les effets recherchés aujourd'hui sont beaucoup plus subtils et nécessiteraient des échantillons autrement plus grands.

## Limites et critiques (suite) :

L'IRMf ne serait qu'une **forme moderne de la phrénologie !**



« Not this ridiculous fMRI phrenology shit again ! »

Ou encore : la « **Blobology** », la « science des tâches de couleur » !

« La question du « **où dans le cerveau** » n'est sans doute pas la bonne question, car presque tout le cerveau est impliqué dans presque tous les comportements. »

- William Uttal

(auteur de *The New Phrenology: The Limits of Localizing Cognitive Processes in the Brain* (2001))



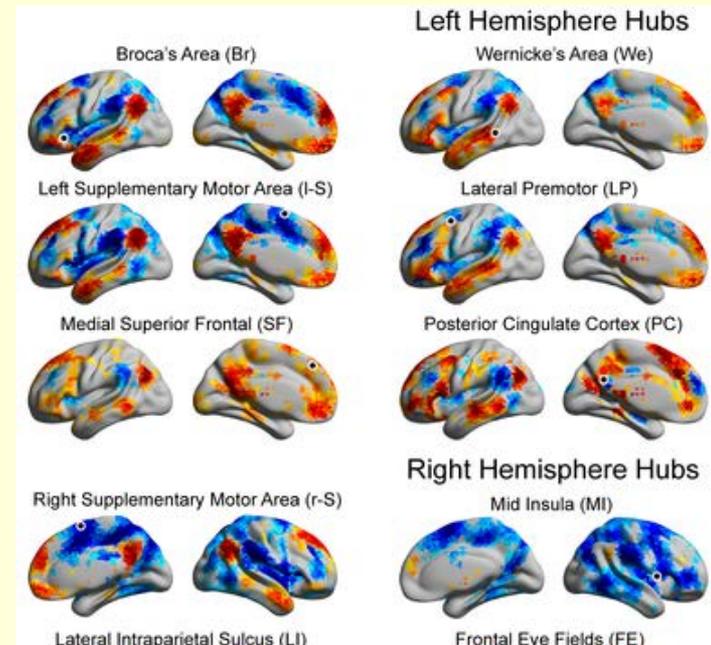
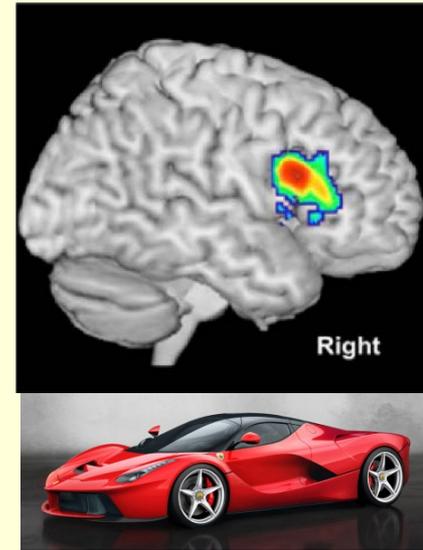
La pertinence d'une étude d'IRMf dépend de la pertinence de ses **hypothèses**, son **protocole expérimental** et son **interprétation**.

Plusieurs sont mauvaises simplement parce qu'un ou plusieurs de ces éléments le sont (ex.: l'amygdale des hommes s'activent à la vue d'une Ferrari...)

Certain.e.s se portent donc à la défense de l'IRMf en disant qu'il s'agit là d'un mauvais usage d'un bon outil.

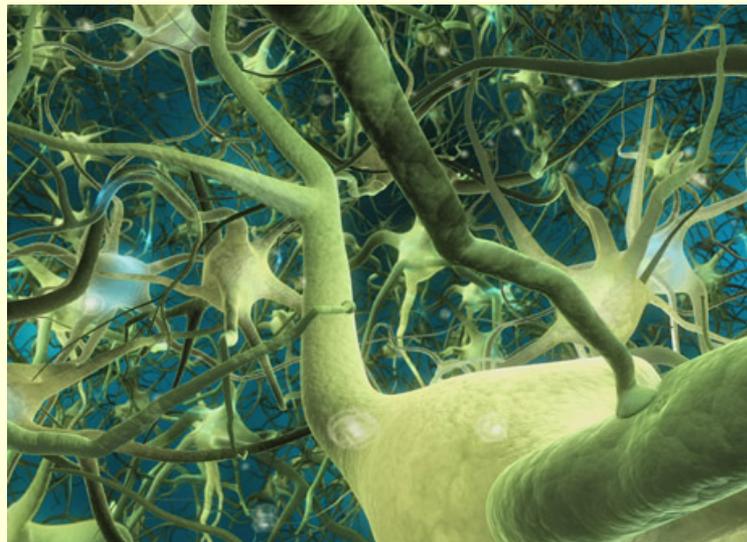
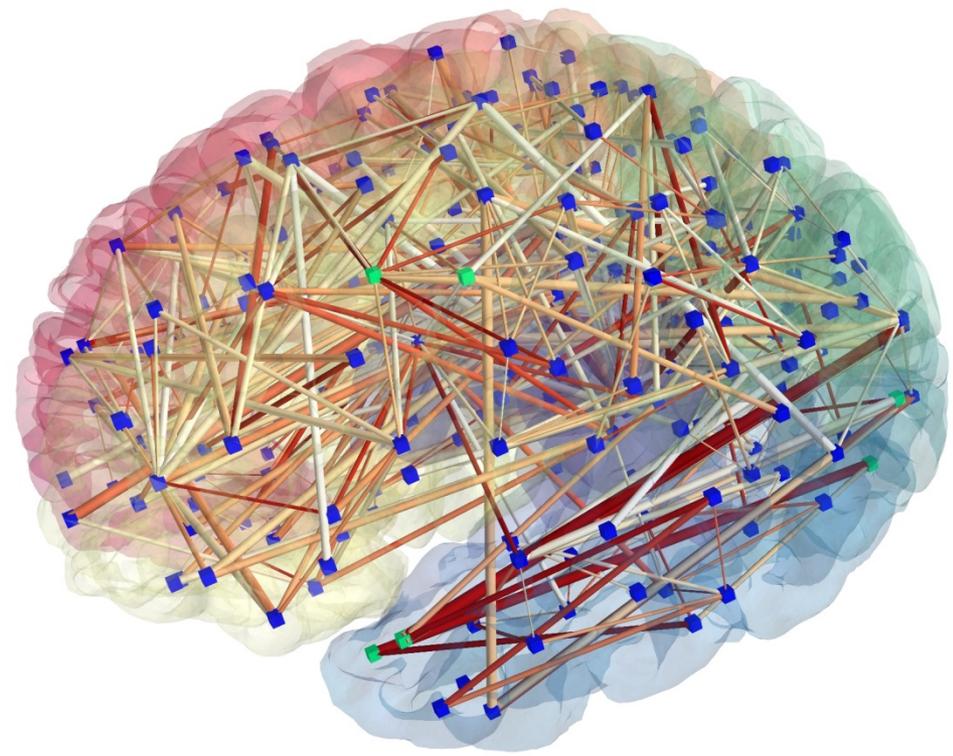
Et soulignent que beaucoup d'expériences en IRMf ne cherchent pas à localiser des fonctions cérébrales

mais à **cartographier les régions d'un système qui s'activent en différentes combinaisons pour différentes tâches**.



Cela rejoint les (répond aux ?) critiques affirmant que l'IRMf ne prend pas en considération la **nature fondamentalement distribuée et réseauté** du cerveau humain,

mettant l'emphase sur la localisation de l'activité neuronale alors que c'est la **communication entre les régions** qui est fondamentale pour nos fonctions cognitives.



« Pour comprendre comment la cognition fonctionne, le pari actuellement est que le bon niveau d'analyse est celui de **l'interaction dynamique dans le réseau neuronal** à l'échelle microscopique. »

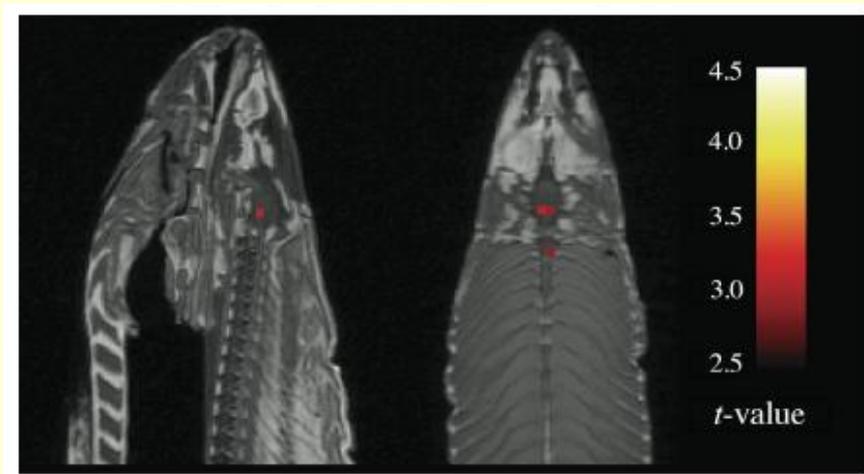
- William Uttal, *Mind and Brain: A Critical Appraisal of Cognitive Neuroscience.*

Et finalement :

L'une des critiques les plus médiatisées, de par son caractère impertinent et provocateur : l'histoire du saumon mort dont certaines régions du cerveau et de la moelle épinière **s'activaient en réponse à des stimuli sociaux conçus pour des humains !**

En réalité, il n'y avait évidemment pas d'activation cérébrale, mais la méthodologie et les calculs faits par l'appareil de résonance magnétique fonctionnel (IRMf) faisaient apparaître des taches de couleur au niveau du cerveau.

Alors qu'il devait servir de simple test pour **calibrer les contrastes de l'appareil**, le célèbre saumon mort allait devenir le caillou dans le soulier que l'IRMf traîne encore aujourd'hui...

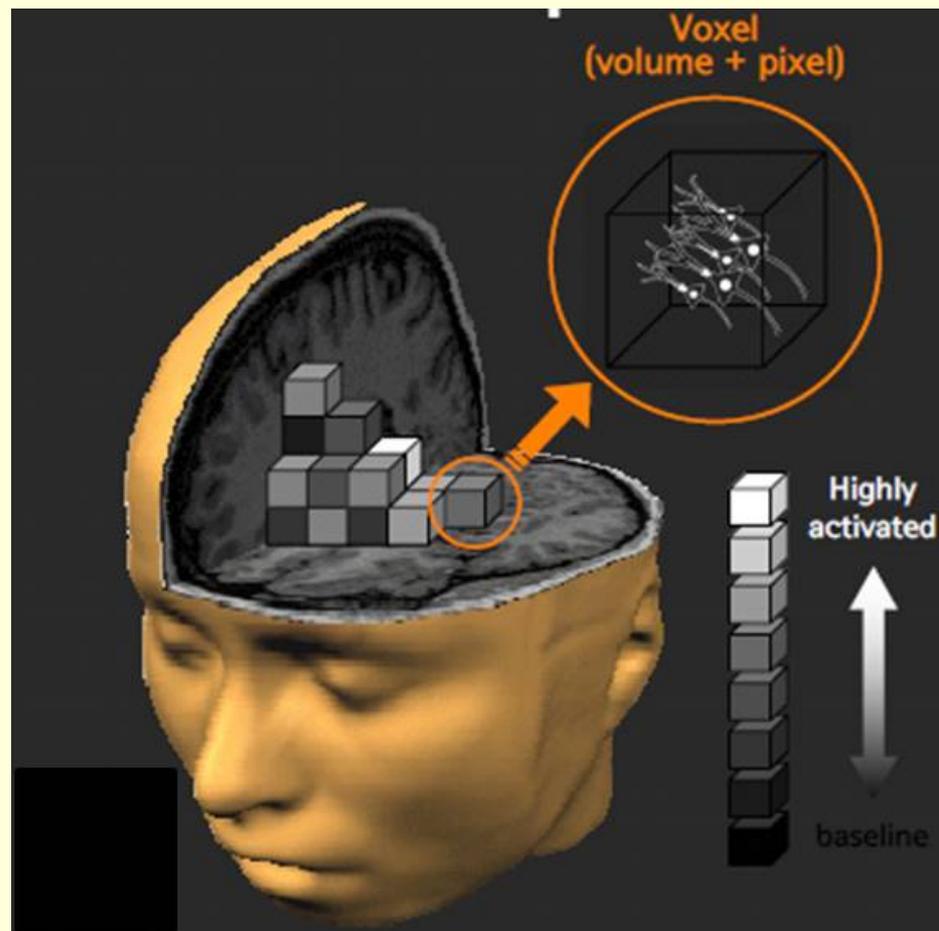


# Le « décodage cérébral »

Est né il y environ 10 ans du constat que les données de l'IRMf contiennent peut-être beaucoup plus d'information que celle qu'on va y chercher souvent en terme de zones plus activées, etc.

Les techniques de décodage vont interroger tous les voxels, même ceux qui répondent très faiblement, dans le but d'identifier des patterns d'activités plus généraux.

Les premières études de décodage (2001) ont ainsi démontré que le souvenir des objets est encodé de manière très distribuée dans le cerveau.



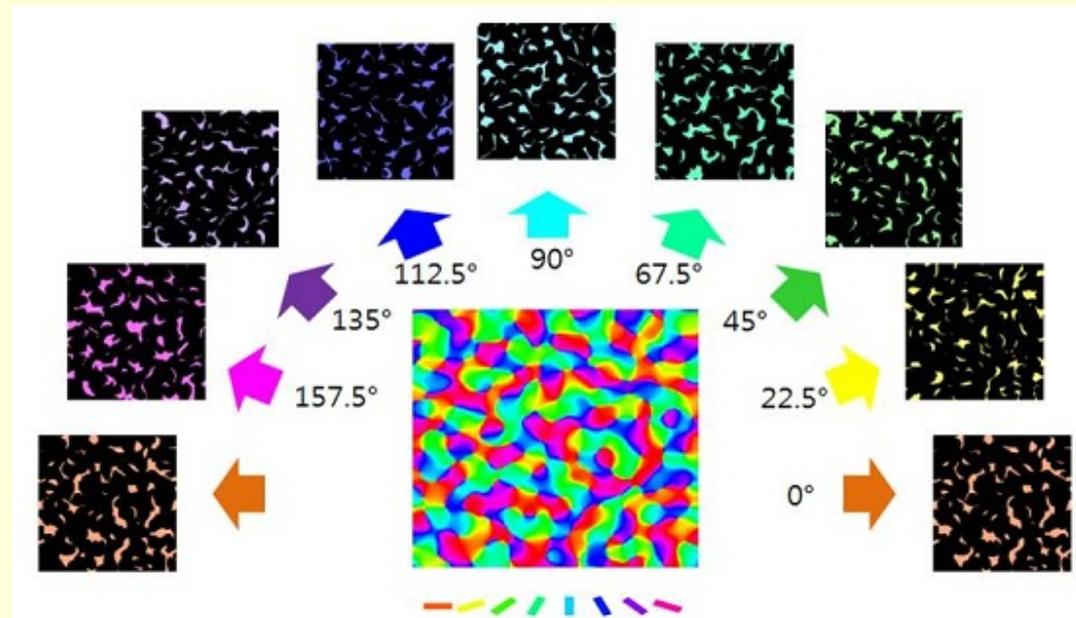
## Fonctionnement.

Les enregistrements globaux sont fournis à un algorithme informatique qui va **classifier** les patterns associés à des objets ou à des concepts. Par la suite, il pourra essayer de déduire à quoi pense un individu en **comparant le pattern proposé aux patterns appris**.

Donc beaucoup moins la question du « où » dans le cerveau que la question de la force et de la distribution d'un **pattern général**.

En **2005** : étude de Haynes et Rees montrant que des images de contours et de lignes orientées évoquent des patterns d'activité spécifiques dans le cerveau humain.

**La mosaïque d'activité** permettait éventuellement de déterminer quelle ligne le sujet regardait (sans le lui demander).

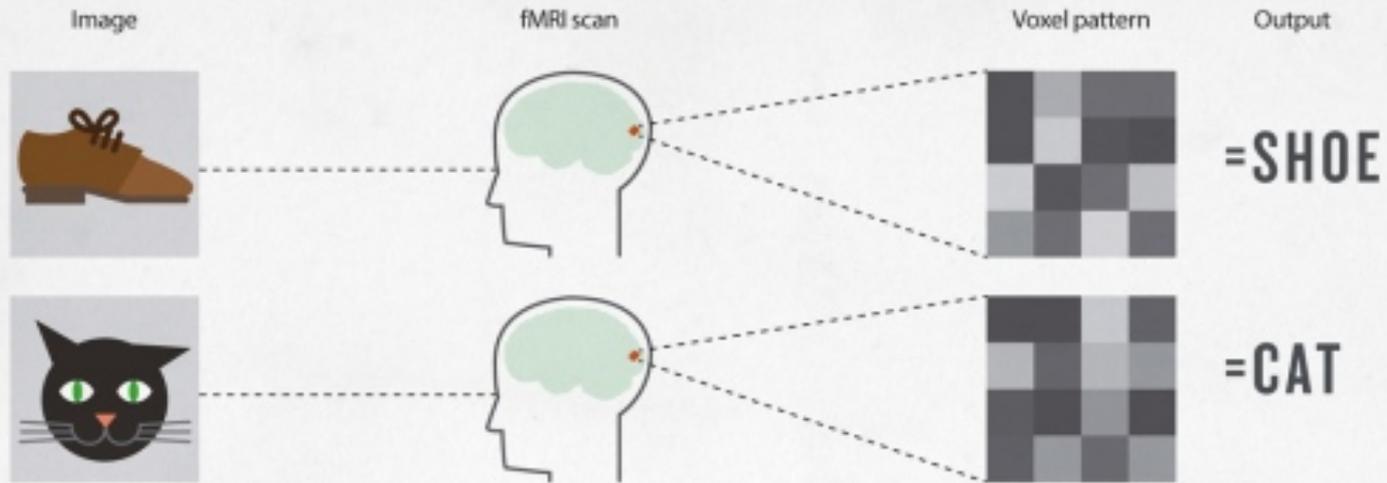


En **2008** : Gallant et al. développent un décodeur capable d'identifier laquelle de 120 images un sujet était en train de regarder.

## DECODING FOR DUMMIES

Scientists train a computer program by showing it brain-scan data associated with seeing certain images. Once it has built a database of activity patterns, it can be tested with images the participant hasn't necessarily seen before.

TRAINING



TESTING



# Human Connectome Project

a 5-year, US\$40-million effort funded by the US National Institutes of Health (NIH) in Bethesda, Maryland, that got under way in **2010**.

The project aims to map the human brain's wiring using a variety of techniques.

## Diffusion-spectrum imaging (DSI)

### Resting-state functional MRI (rs-fMRI),

in which people think about nothing in particular while their brain activity is measured with fMRI.

In rs-fMRI, there is no task, and we look for correlations among the activity levels in different areas.

The presumption is that any two regions with a consistently high correlation are linked — perhaps by an actual bundle of nerve fibres, but certainly by working together in some way.

## SCANNING THE CONNECTOME

The Human Connectome Project aims to trace the brain's neural network using advanced magnetic resonance imaging techniques, both of which rely on magnetic resonance imaging.

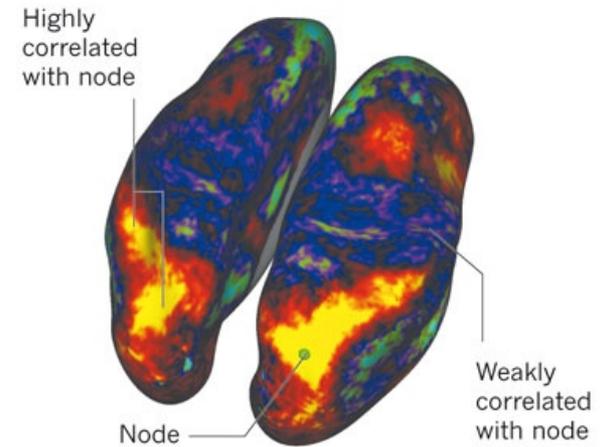
### Mapping structure

Diffusion spectrum imaging detects the movement of water molecules that flow along nerve fibres in the brain. The result is a map of the brain's neuronal network.



### Mapping function

Resting-state functional MRI maps resting brain activity, then looks for correlations between one area and another. Highly correlated areas are thought to have some kind of functional link.

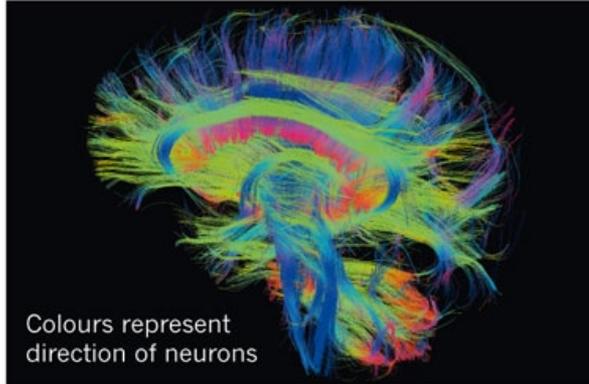


# SCANNING THE CONNECTOME

The Human Connectome Project aims to trace the brain's long-range communication network using two main techniques, both of which rely on magnetic resonance imaging (MRI) to obtain data from living people.

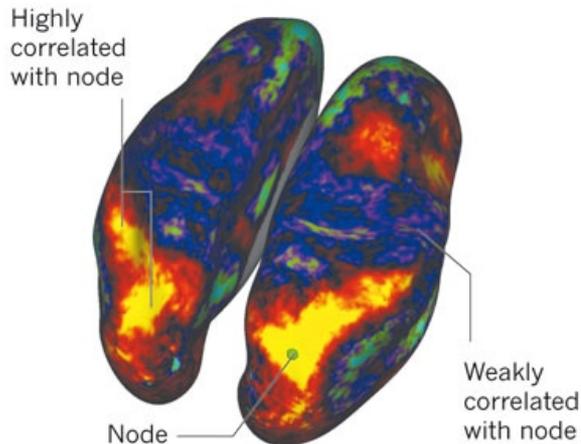
## Mapping structure

Diffusion spectrum imaging detects the movement of water molecules that flow along nerve fibres in the brain. The result is a map of the brain's neuronal network.

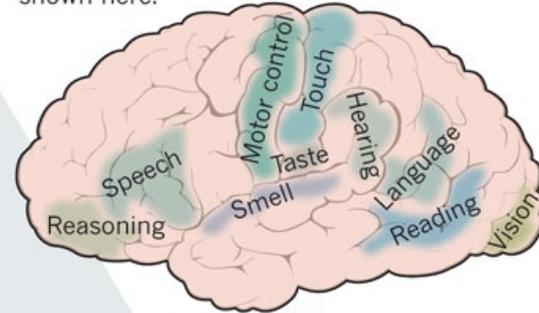


## Mapping function

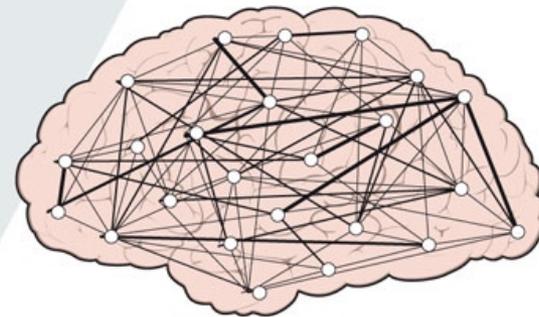
Resting-state functional MRI maps resting brain activity, then looks for correlations between one area and another. Highly correlated areas are thought to have some kind of functional link.



The brain has many areas specialized for specific functions, some of which are shown here.



Data on structure and function can be combined and analysed using tools such as network theory.



The connectome ties these areas together, allowing the brain to function as a coherent whole. The project's goal is to understand how the connectome works.

Limite / critique :

**DSI's spatial resolution:** each fibre bundle in the image contains thousands of neurons, meaning that it would miss a great deal of structure on smaller scales.

If you look at a series of **high-resolution digital pictures of mouse brain slices**, each of which had some of its neurons coloured with a dark brown dye, you can see neurons that originated in the left cortex, **then branched out** and sent fibres to areas on both the left and the right side of the brain.

**“The brain is not made up of point-to-point connections, it's made up of trees.”**

“And we increasingly believe that brain disorders are disorders of connectivity.”

**This level of connectome structure is invisible to even the most advanced diffusion-imaging methods.**

An alternative : the **Mouse Brain Architecture Project** that seeks to generate a **whole-brain wiring diagram** for the mouse using **staining techniques**.



L'échelle à laquelle cette cartographie est appliquée, l'échelle « **mésoscopique** », une échelle plus fine que celle que l'on peut obtenir avec **l'imagerie cérébrale**, mais allant moins dans le détail que la microscopie électronique, capable de montrer le détail des synapses, mais applicable sur des cerveaux entiers que pour de très petits cerveaux, comme celui de la mouche à fruits.

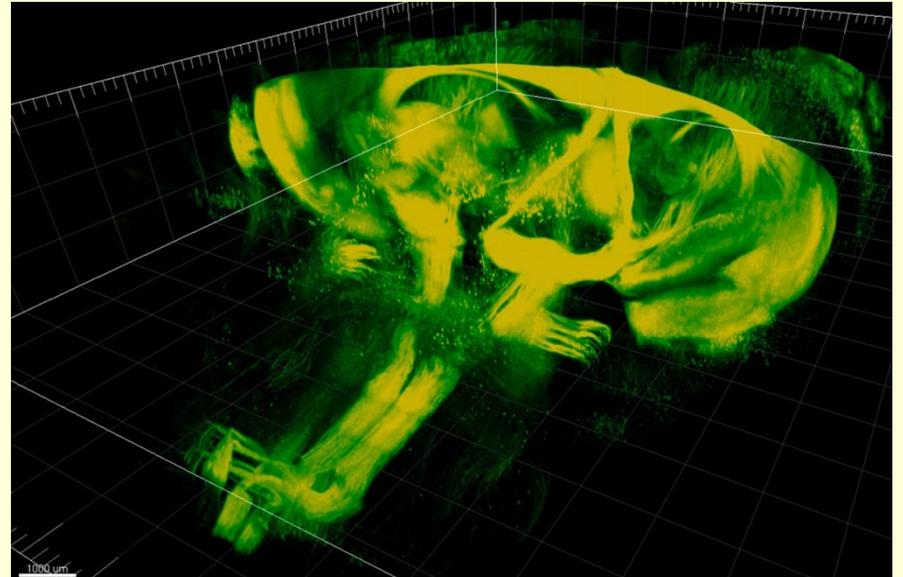
# Clarity

## *Rendre le cerveau transparent pour mieux l'explorer*

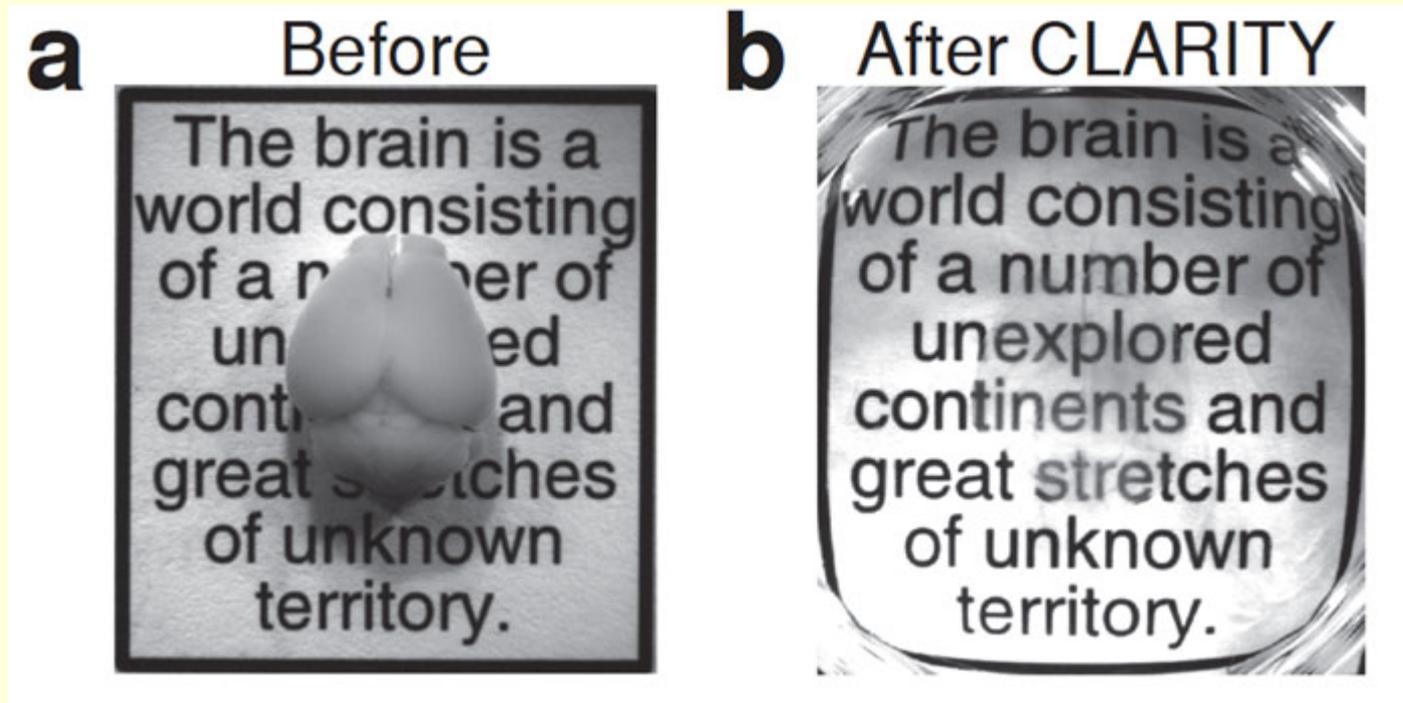
Technique permettant ni plus ni moins de rendre un cerveau de souris (et pour l'instant certaines parties du cerveau humain) complètement **transparent**.

**ET** de préserver toute la structure cellulaire et moléculaire sous-jacente du cerveau.

De sorte que l'on peut appliquer sur ces cerveaux devenus transparents les techniques de coloration et de traçage des faisceaux nerveux que l'on connaît déjà. Les voies nerveuses du cerveau de souris deviennent alors visibles dans leurs plus fins détails **dans l'ensemble du cerveau** !



La technique Clarity, publiée en avril **2003** dans la revue Nature, a été mise au point par une équipe multidisciplinaire dirigée par le Dr. Karl Deisseroth, le même qui avait développé avec ses collègues de l'université Stanford une autre technique fort remarquée il y a quelques années : [l'optogénétique](#).



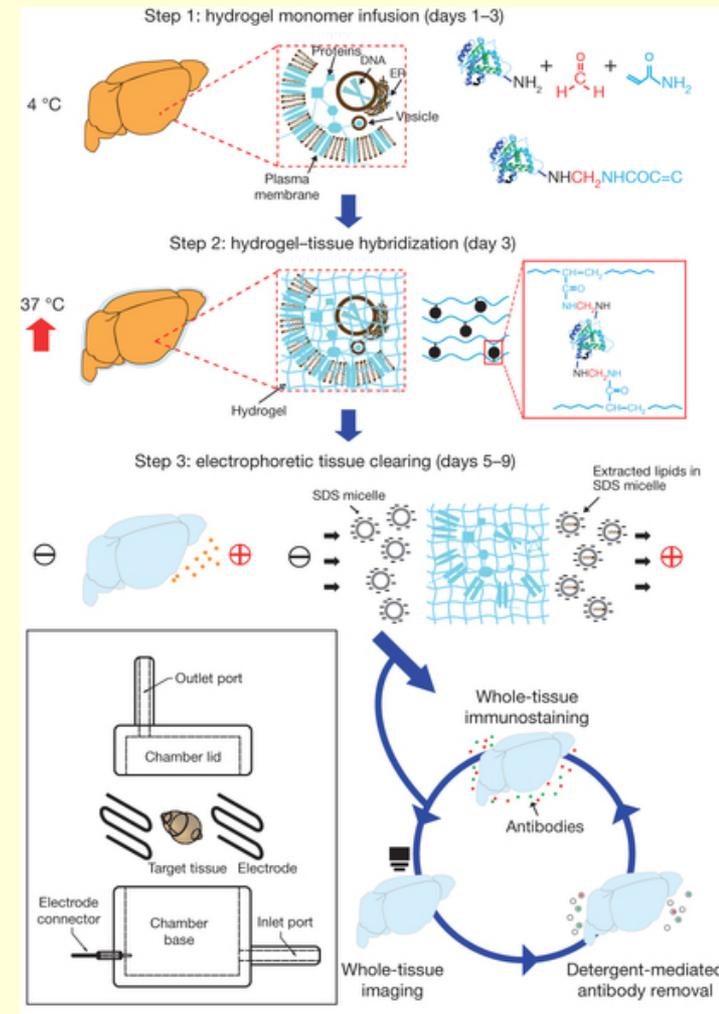
## Principe.

Une substance chimique appelée **hydrogel**, formée principalement de molécules d'eau tenues ensemble par de plus grosses molécules, pénètre le tissu cérébral et forme une sorte de **maillage** qui relie la plupart des molécules sauf **les lipides**.

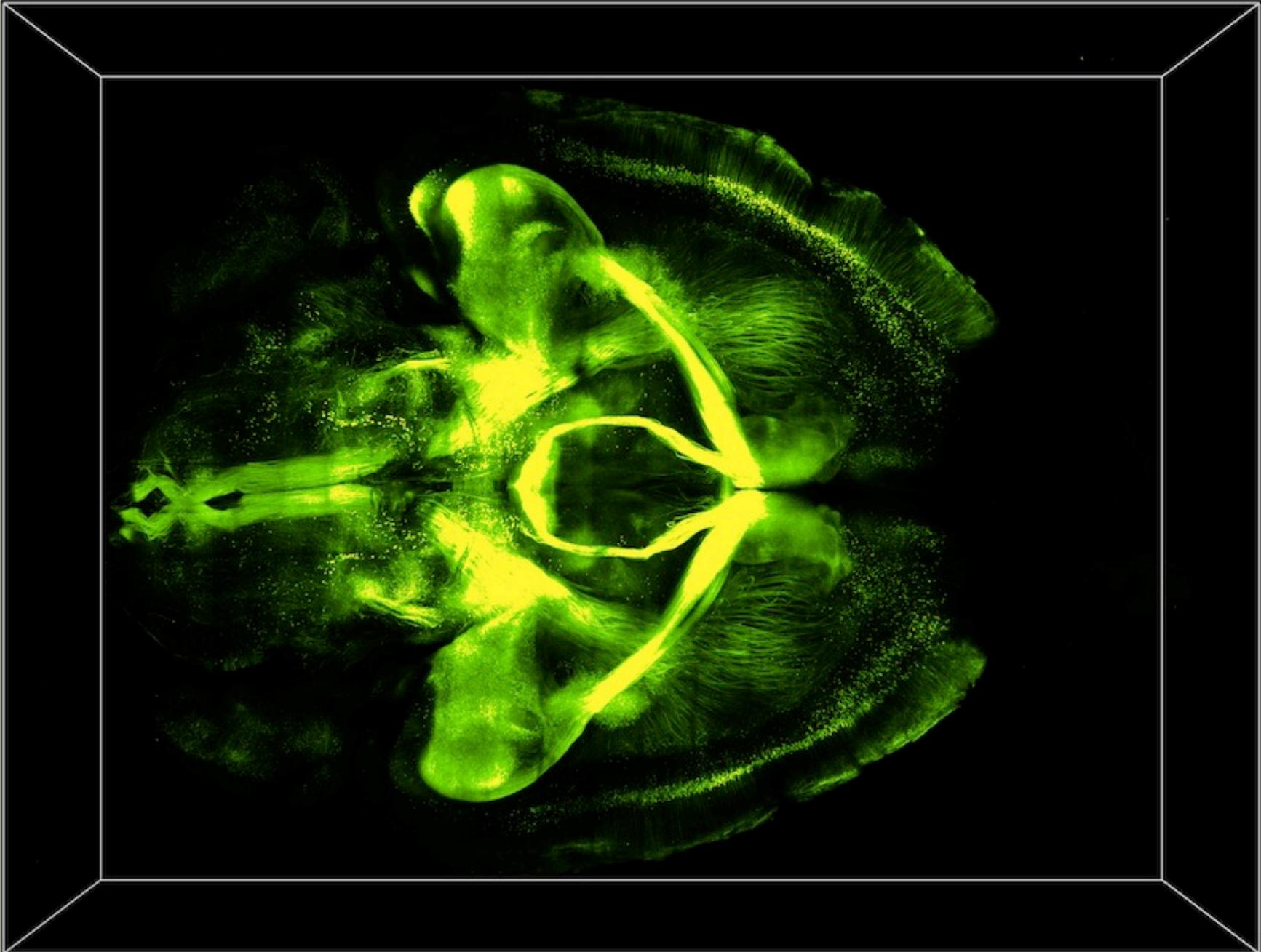
Le cerveau est ensuite mis dans une solution savonneuse et un courant électrique permet alors de faire migrer les lipides hors du cerveau parce qu'ils ne sont justement pas attachés à l'hydrogel.

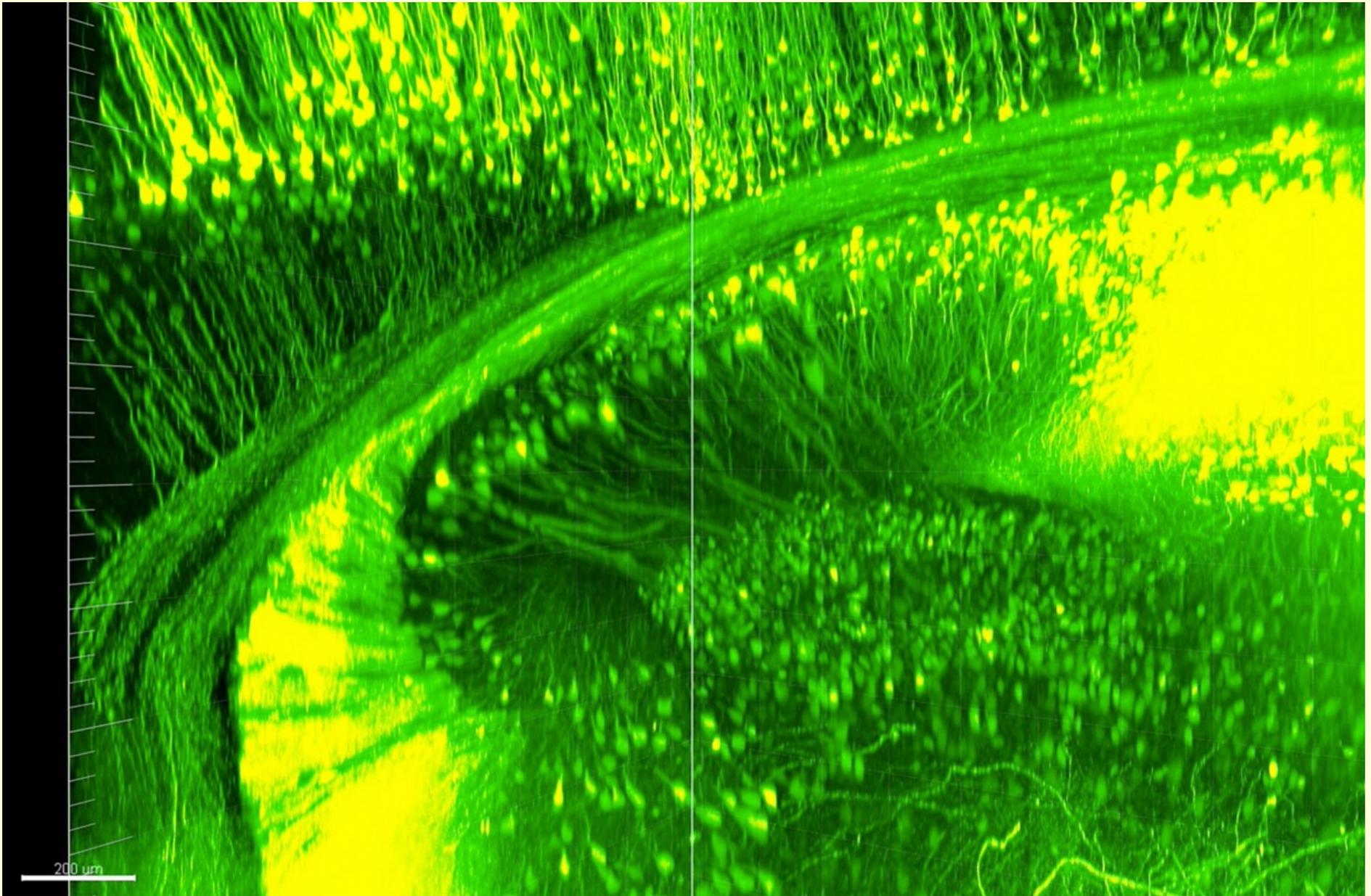
C'est alors que le cerveau devient transparent et prêt à être traité avec des colorants spécifiques à certaines molécules, puisque l'intégrité et l'emplacement de celles-ci est préservé.

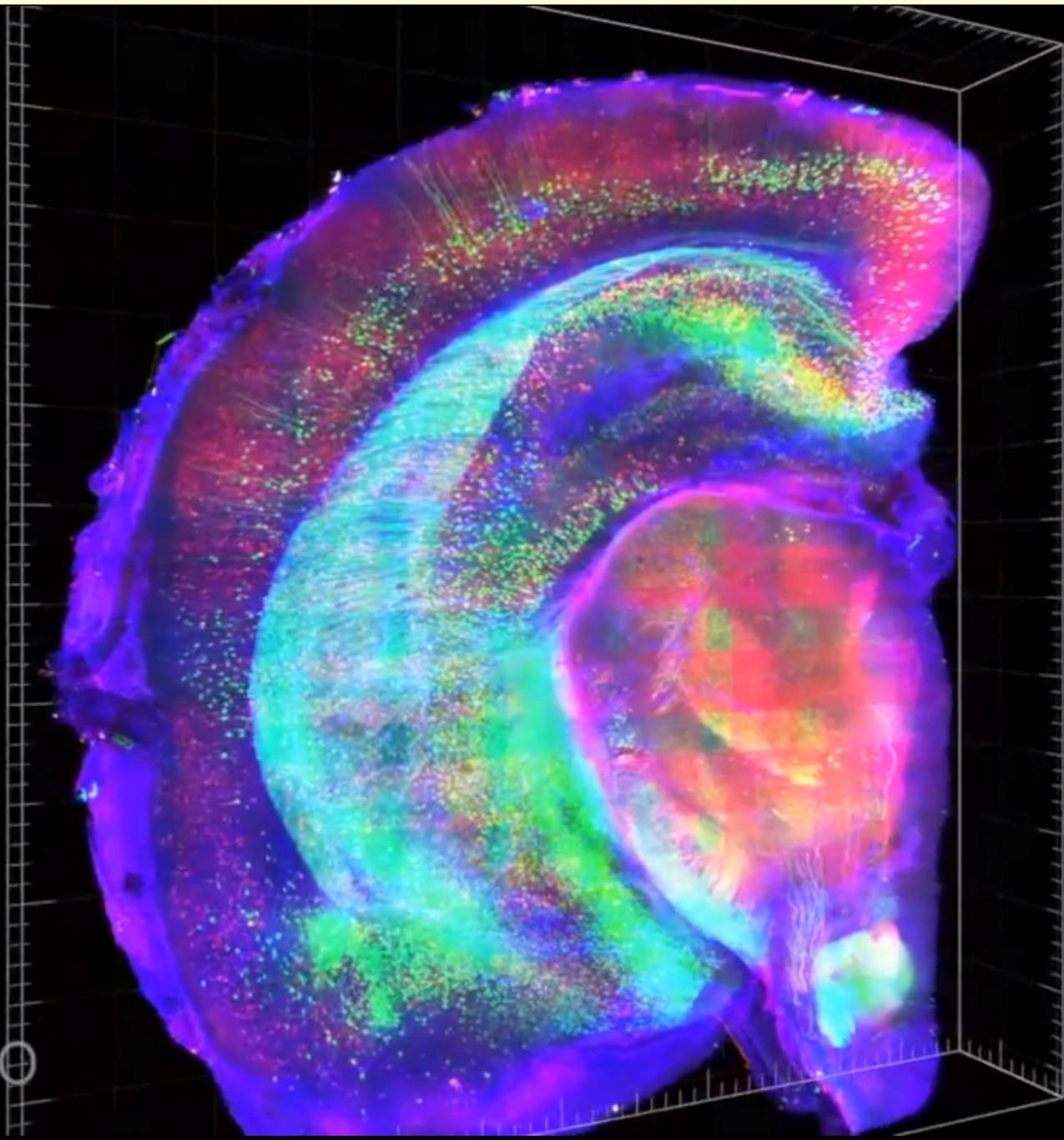
Les efforts se poursuivent pour raffiner la technique, en particulier pour réussir à éliminer tous les lipides d'un **cerveau humain qui est autrement plus volumineux** qu'un cerveau de souris.

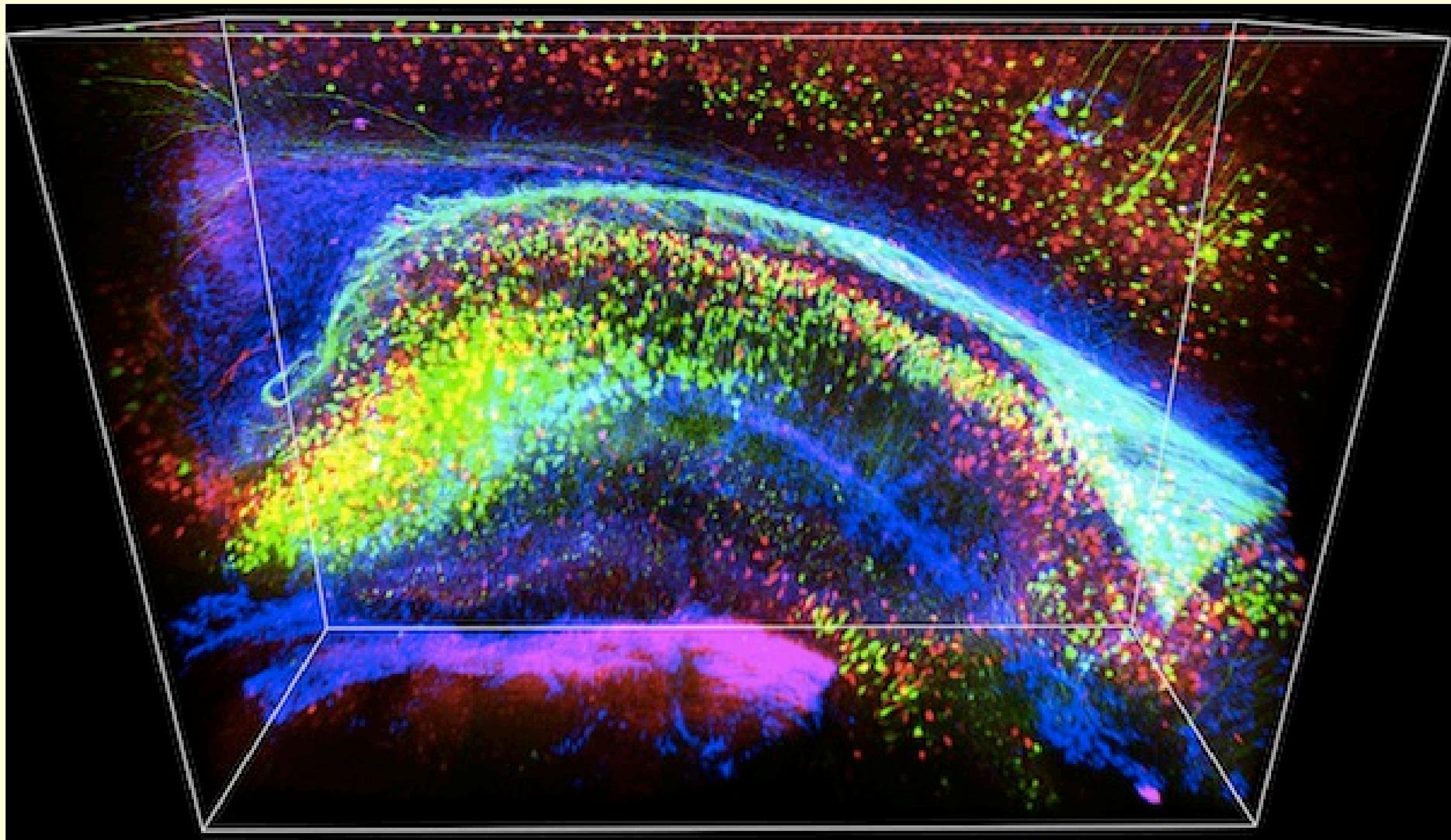


Cerveau entier de souris :









**Merci de votre attention !**