

Les réseaux de repos sont-ils réellement activés ?

Soutenance de Mémoire - Master de Neurosciences Cognitives

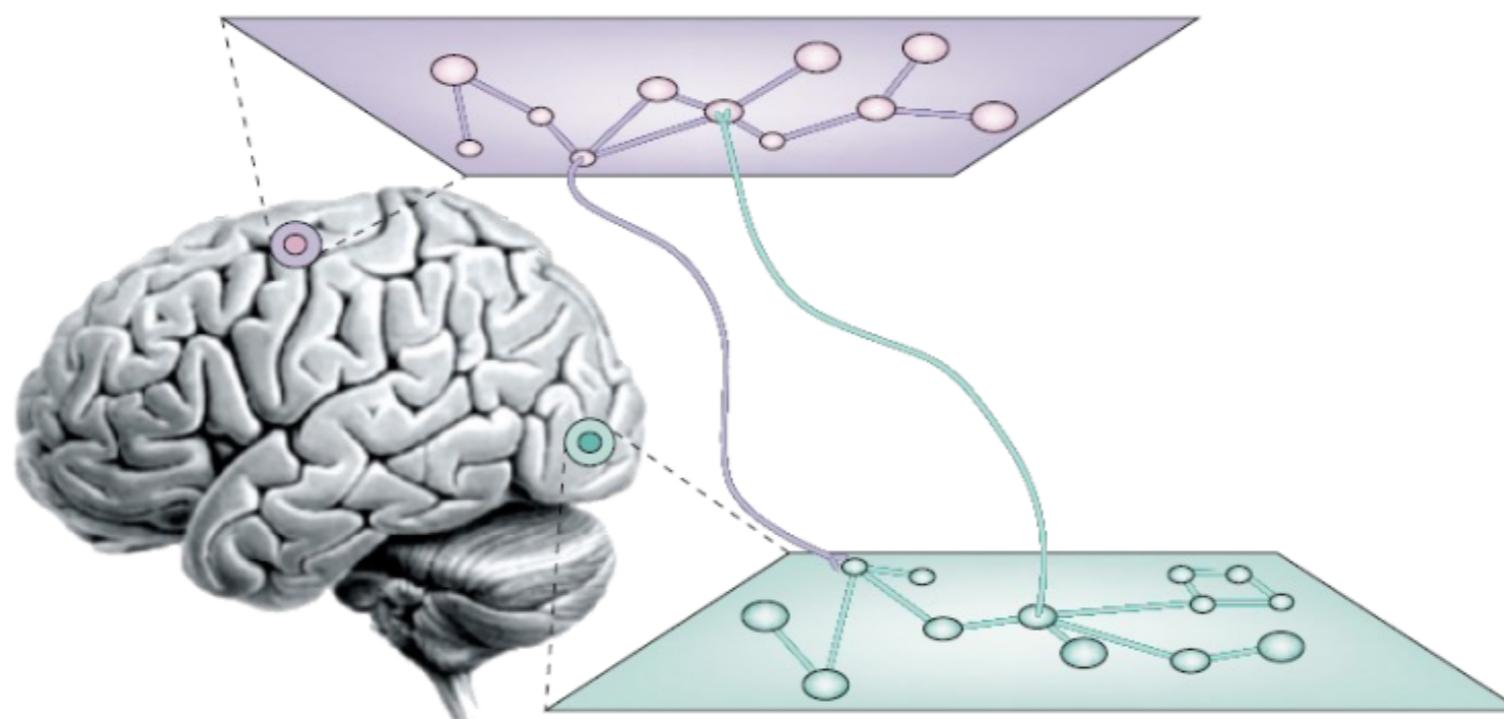
Présentée par Laure Bodet

Sous la direction du Docteur Jack Foucher

Laboratoire ICube - Équipe IMIS

Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

- But :
- Cartographier des aires corticales fonctionnellement homogènes
 - Mise en évidence de réseaux fonctionnels



→ **Connectivité fonctionnelle**

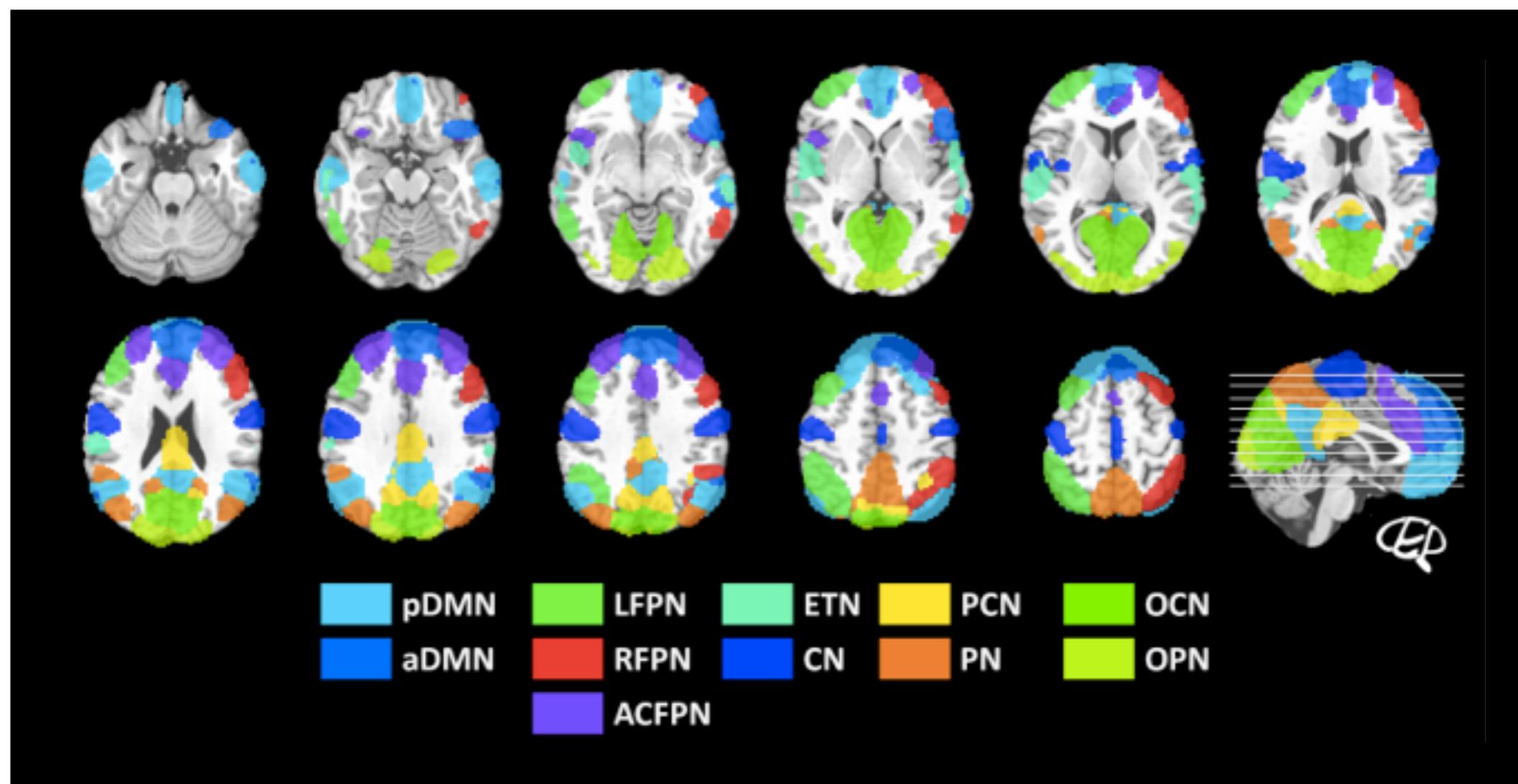
(Aertsen et al., 1989)

Surprise :

- Réseaux observés au repos
- Réseaux partagés entre individus : **Réseaux de repos (RSN)** (Greicius et al., 2004)

Surprise :

- Réseaux observés au repos
- Réseaux partagés entre individus : **Réseaux de repos (RSN)** (Greicius et al., 2004)

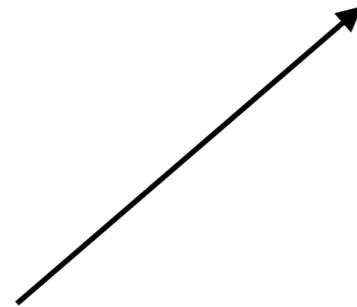


Interprétation de ces RSN : de véritables réseaux neuronaux ?

Débat

Interprétation de ces RSN : de véritables réseaux neuronaux ?

Débat



Hypothèse cognitive

- Réelle activité neuronale
- Corrélés à des tâches spécifiques

(Detour et al., 2011)

Interprétation de ces RSN : de véritables réseaux neuronaux ?

Débat

Hypothèse cognitive

- Réelle activité neuronale
- Corrélés à des tâches spécifiques

(Detour et al., 2011)

Hypothèse vasculaire

- Artefacts vasculaires
- Fluctuations basses fréquences : communes à l'ensemble du système vasculaire

(Tong et al., 2012)

Quelle hypothèse soutenir ?

- Contraste BOLD (Blood Oxygen Level Dependant), signal *multidéterminé* : (Roy et Sherrington, 1890)
 - débit sanguin cérébral régional (rCBF)
 - volume sanguin
 - oxygénation sanguine

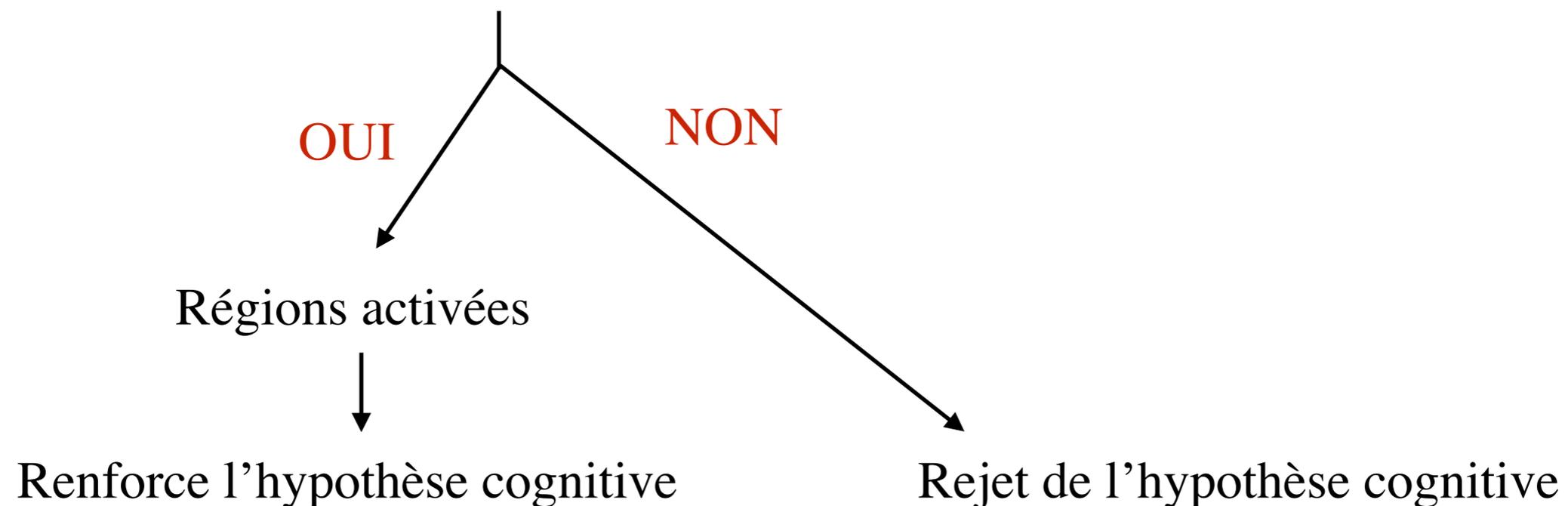
Quelle hypothèse soutenir ?

- Contraste BOLD (Blood Oxygen Level Dependant), signal *multidéterminé* : (Roy et Sherrington, 1890)
 - débit sanguin cérébral régional (rCBF)
 - volume sanguin
 - oxygénation sanguine
- Contraste ASL (Arterial Spin Labeling), signal dépendant d'un *unique paramètre* :
 - rCBF (Wong et al., 1998)

Quelle hypothèse soutenir ?

- Contraste BOLD (Blood Oxygen Level Dependant), signal *multidéterminé* : (Roy et Sherrington, 1890)
 - débit sanguin cérébral régional (rCBF)
 - volume sanguin
 - oxygénation sanguine
- Contraste ASL (Arterial Spin Labeling), signal dépendant d'un *unique paramètre* :
 - rCBF (Wong et al., 1998)

Augmentation du rCBF (signal ASL) dans les RSN connectés (signal BOLD) ?



- **12 volontaires sains**

Hommes - droitiers - âgés de 18 à 50 ans (38 ± 9)

Acceptation par le Comité de protection des personnes

Signature d'un consentement éclairé

- **Critères d'exclusion**

Pas de contre-indications à l'IRM

Pas d'antécédents de troubles neurobiologiques/psychiatriques

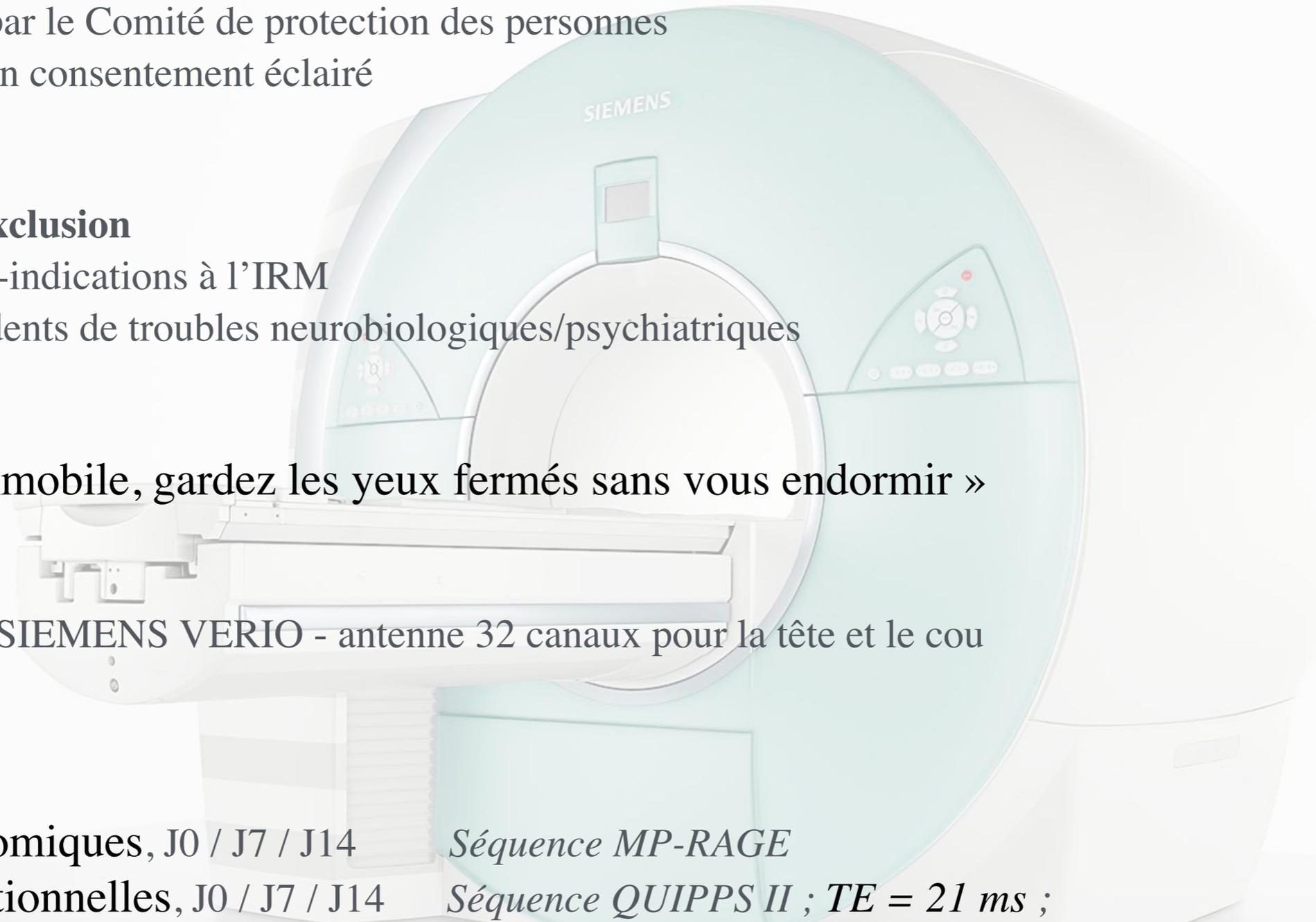
- « Restez immobile, gardez les yeux fermés sans vous endormir »

- IRM 3 Tesla SIEMENS VERIO - antenne 32 canaux pour la tête et le cou

- **3 sessions**

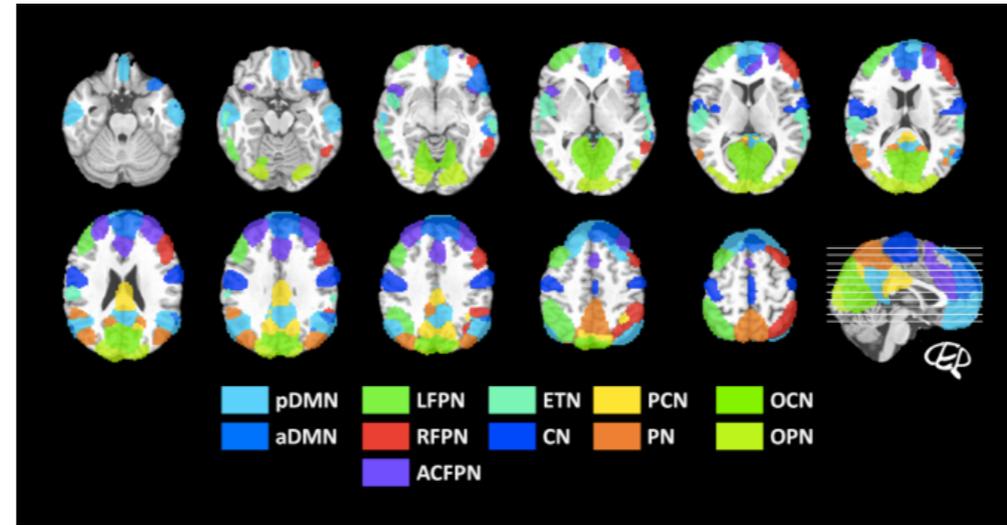
3 IRM anatomiques, J0 / J7 / J14 *Séquence MP-RAGE*

3 IRM fonctionnelles, J0 / J7 / J14 *Séquence QUIPPS II ; TE = 21 ms ;*
Nombre de volumes = 405 (durant 20 min)

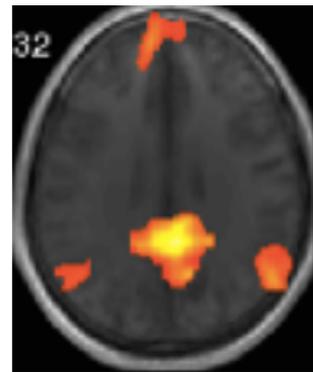


II / Matériels et méthodes - Traitement des données

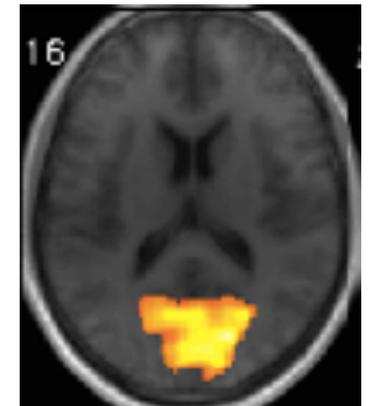
1. Recalage rigide
2. ICAs
3. Sélection manuelle des SAM
4. Normalisation spatiale
5. Classement automatique



*Réseau par défaut
postérieur*

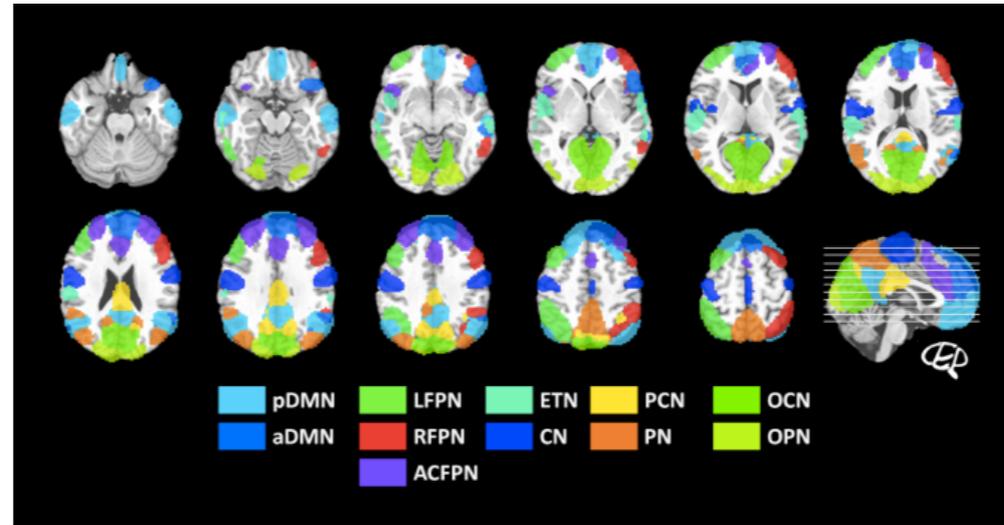


Réseau occipital central

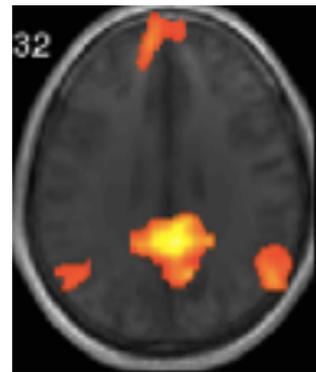


II / Matériels et méthodes - Traitement des données

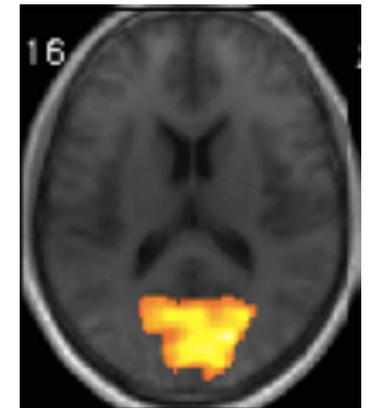
1. Recalage rigide
2. ICAs
3. Sélection manuelle des SAM
4. Normalisation spatiale
5. Classement automatique



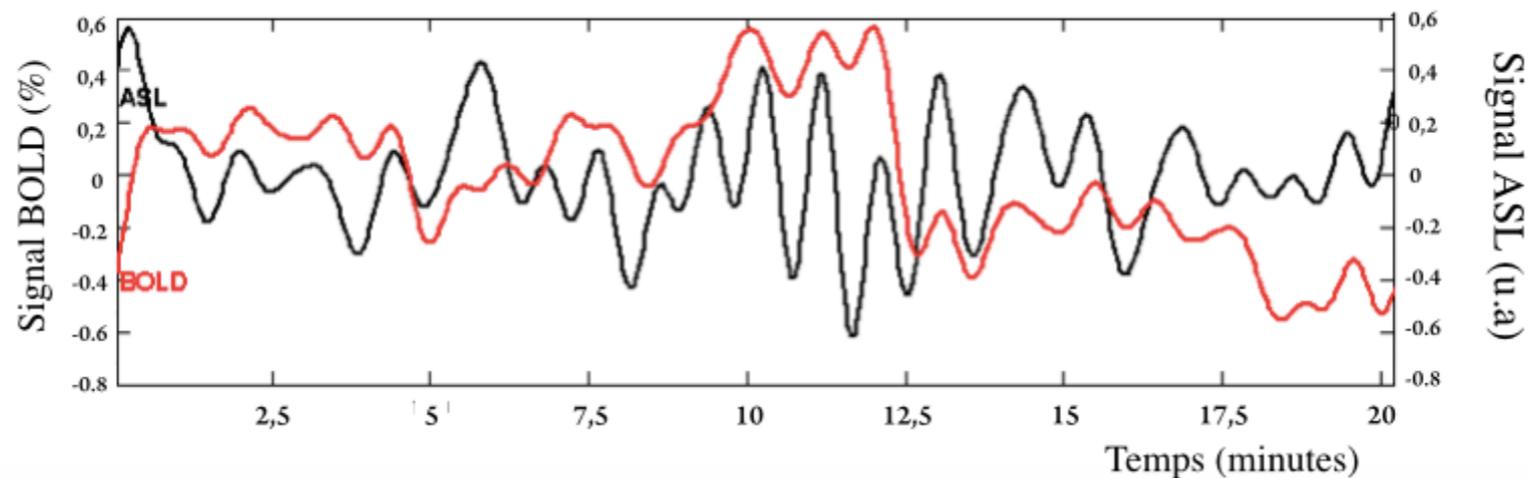
*Réseau par défaut
postérieur*



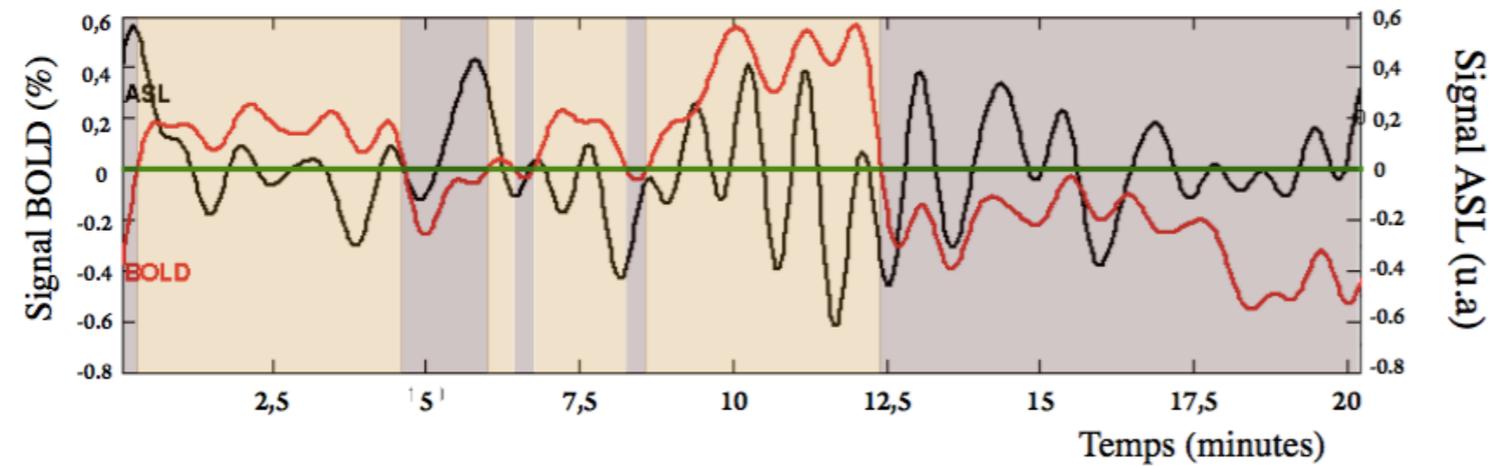
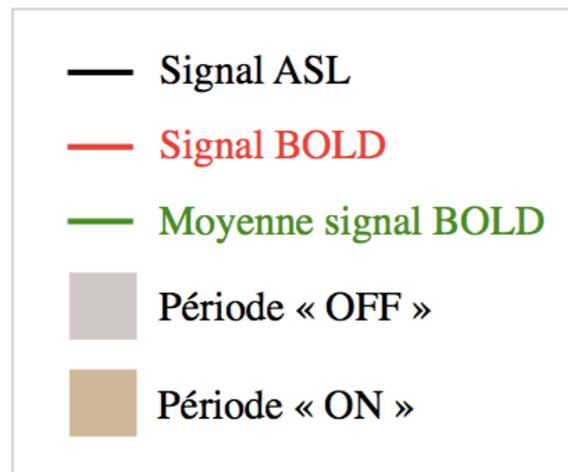
Réseau occipital central



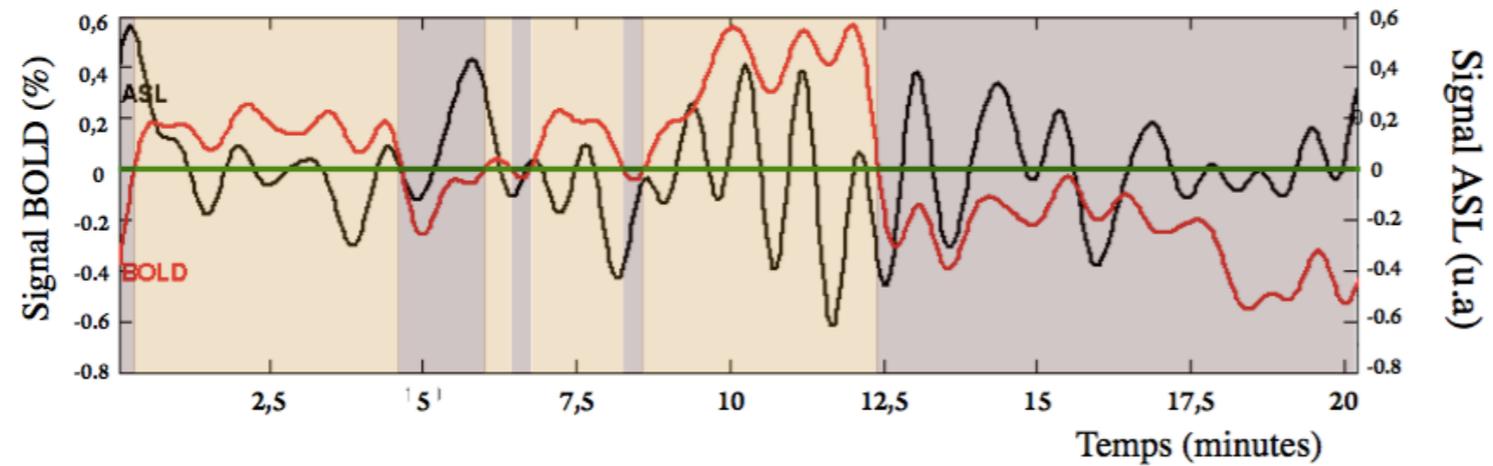
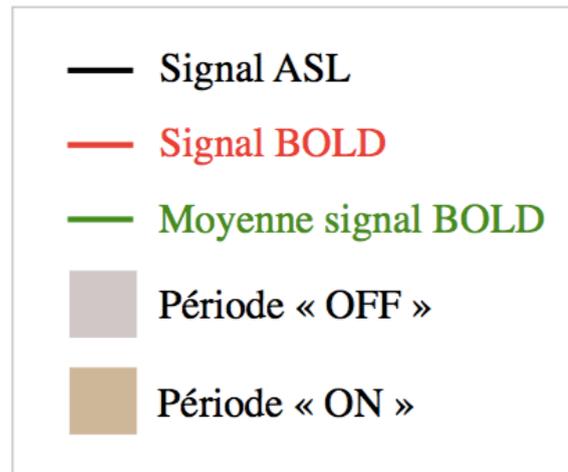
6. Application de filtres passe-bas (BOLD) et passe-haut (ASL) :



7. Périodes ON/OFF



7. Périodes ON/OFF

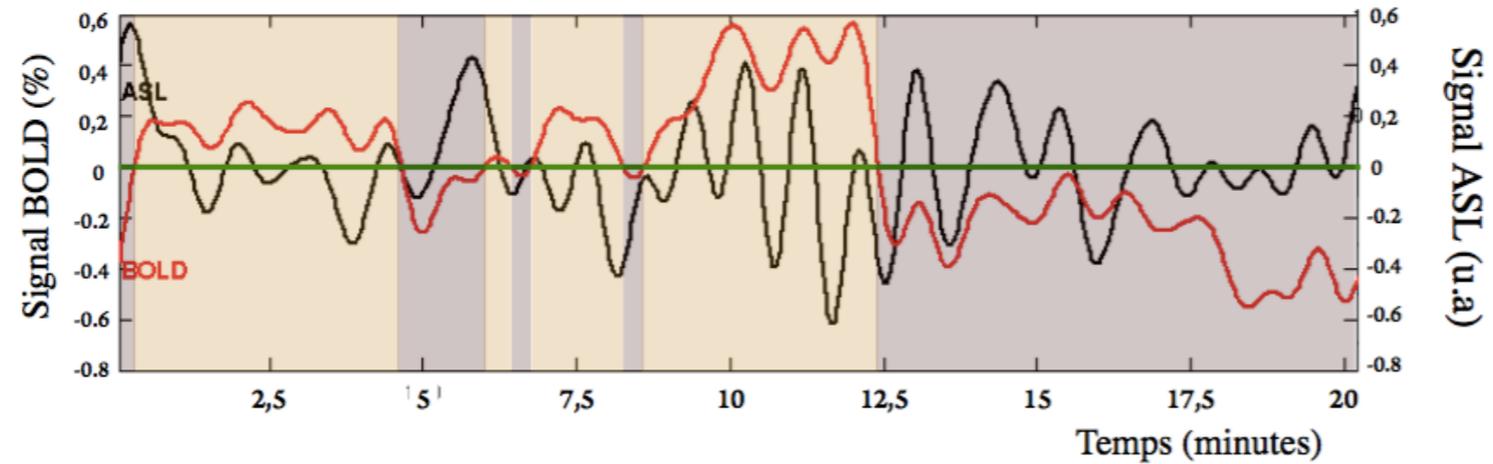
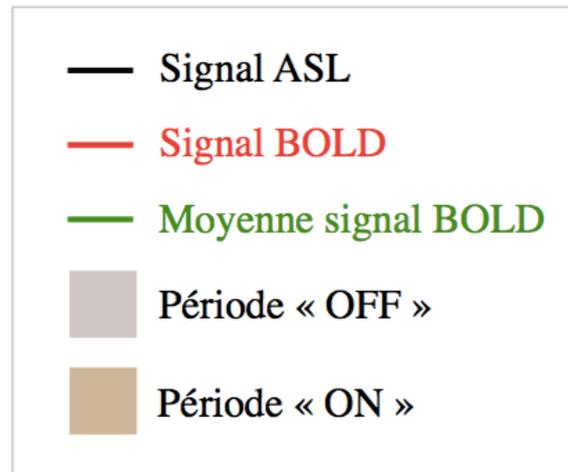


8. Signal ASL converti en rCBF :
(Foucher et al., 2011)

$$rCBF = \frac{\lambda \cdot \Delta M \cdot e^{(\delta R_2^* \cdot TE)}}{2\alpha \cdot M_0 \cdot T_{I1} \cdot e^{(-T_{I2}/T_{1a})}} \quad (\text{en mL/min/100g})$$

9. Filtrage spatial

7. Périodes ON/OFF

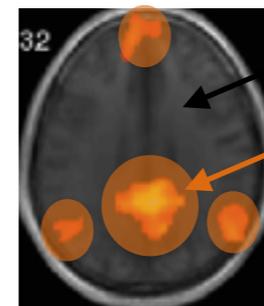


8. Signal ASL converti en rCBF :
(Foucher et al., 2011)

$$rCBF = \frac{\lambda \cdot \Delta M \cdot e^{(\delta R_2^* \cdot TE)}}{2\alpha \cdot M_0 \cdot T_{I1} \cdot e^{(-T_{I2}/T_{1a})}} \quad (\text{en mL/min/100g})$$

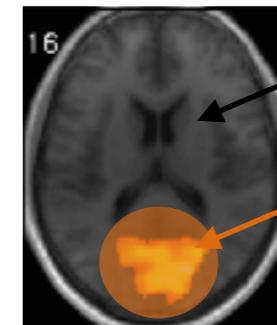
$$\Delta rCBF = rCBF \text{ ON} - rCBF \text{ OFF}$$

$$\Delta BOLD = BOLD \text{ ON} - BOLD \text{ OFF}$$



*Réseau par défaut
postérieur*

HORS
DANS



Réseau occipital central

HORS
DANS

9. Filtrage spatial

Étude de la congruence spatiale :

$\Delta rCBF$ / $\Delta BOLD$ - Effet aléatoire / Tests non paramétriques

- Augmentation de $\Delta rCBF$ DANS ?
- Augmentation de $\Delta rCBF$ HORS ?
- Augmentation spécifique ?

} Test des signes

Étude de la corrélation d'intensité :

- Augmentation de $\Delta rCBF$ corrélée à l'augmentation de signal $\Delta BOLD$?

→ Coefficient de corrélation de Pearson

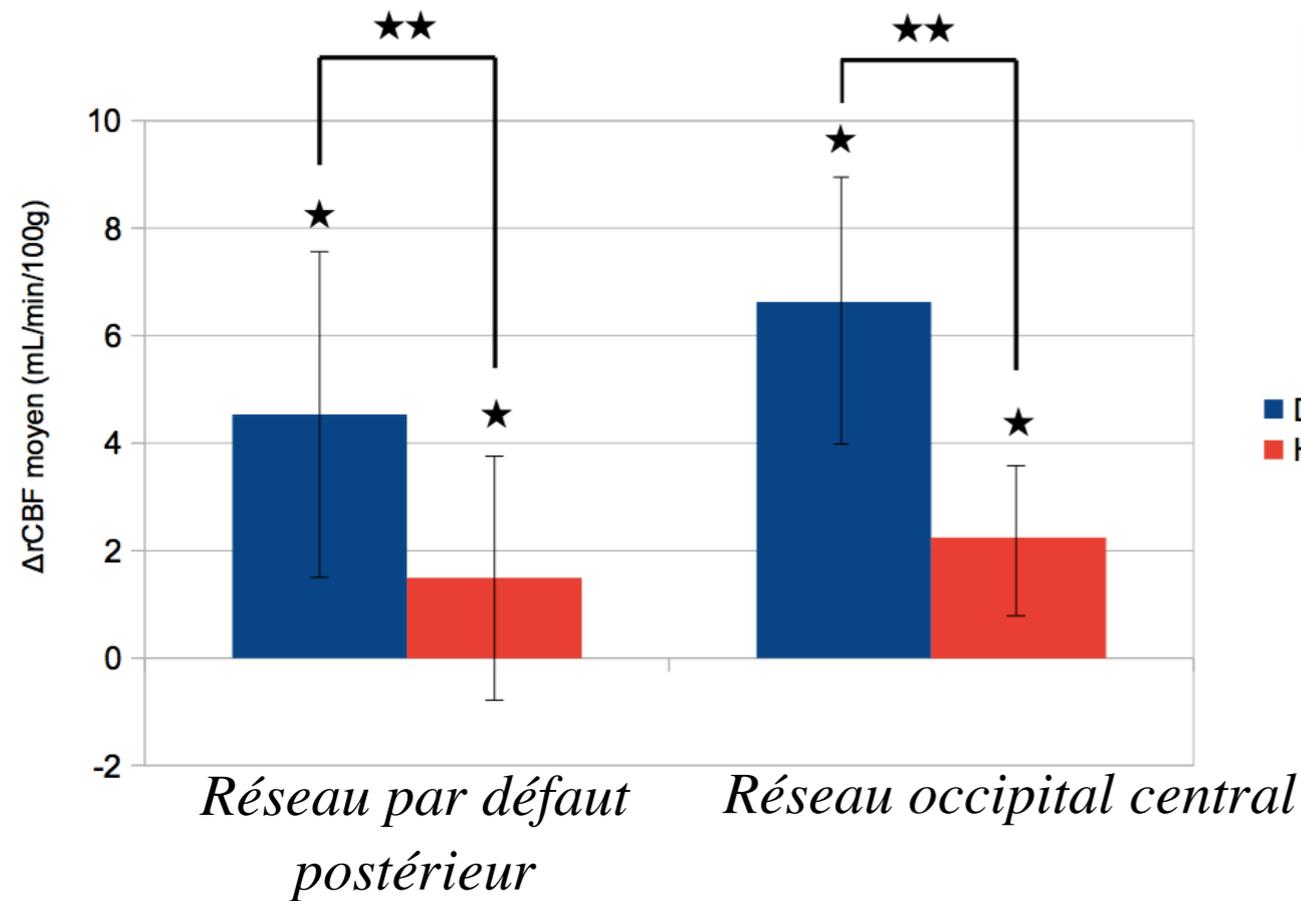
Distribution des activations :

- Analyse d'images SnPM : Bootstrapping
- Correction FWER

Seuil de significativité : $\alpha = 0,05$ 9

III / Résultats - Congruence spatiale

4 données exclues sur 72 (corrélation > 0,35)



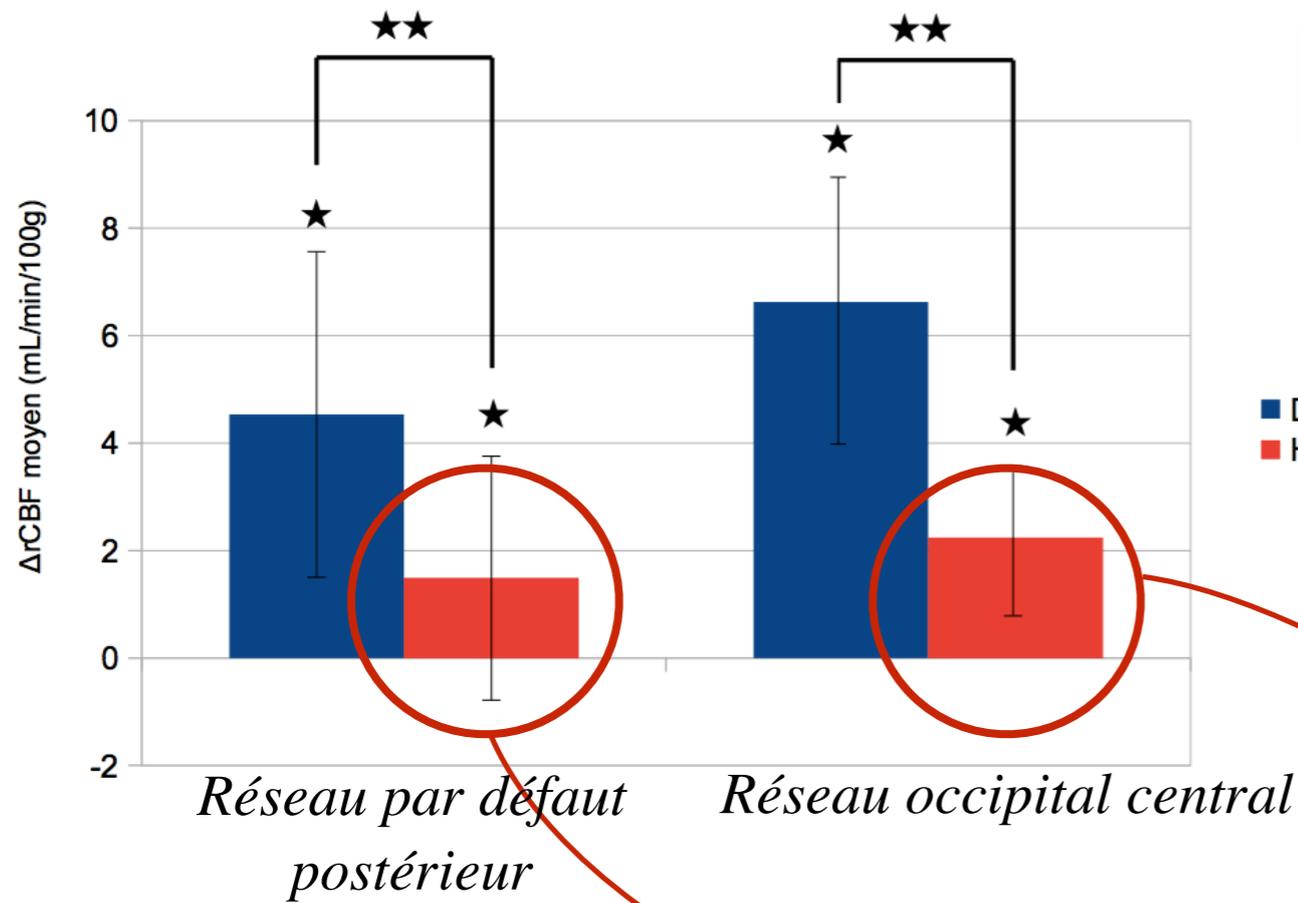
* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – test des signes

- \nearrow $\Delta rCBF$ DANS
- \nearrow $\Delta rCBF$ HORS
- $\Delta rCBF$ DANS > $\Delta rCBF$ HORS

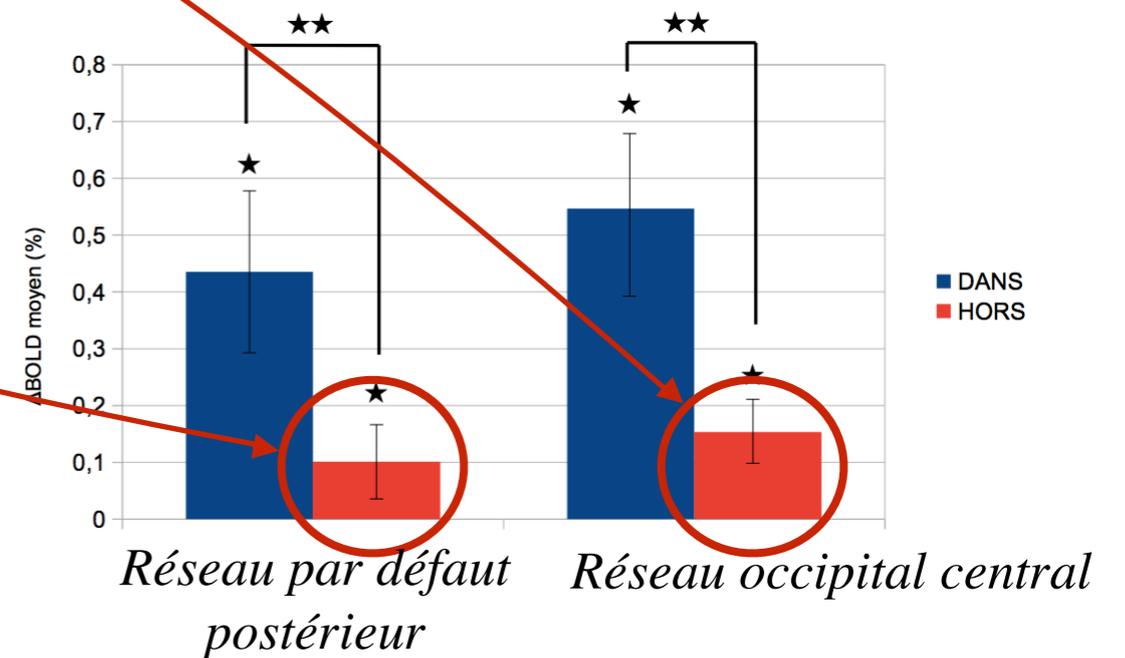
III / Résultats - Congruence spatiale

4 données exclues sur 72 (corrélation > 0,35)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – test des signes



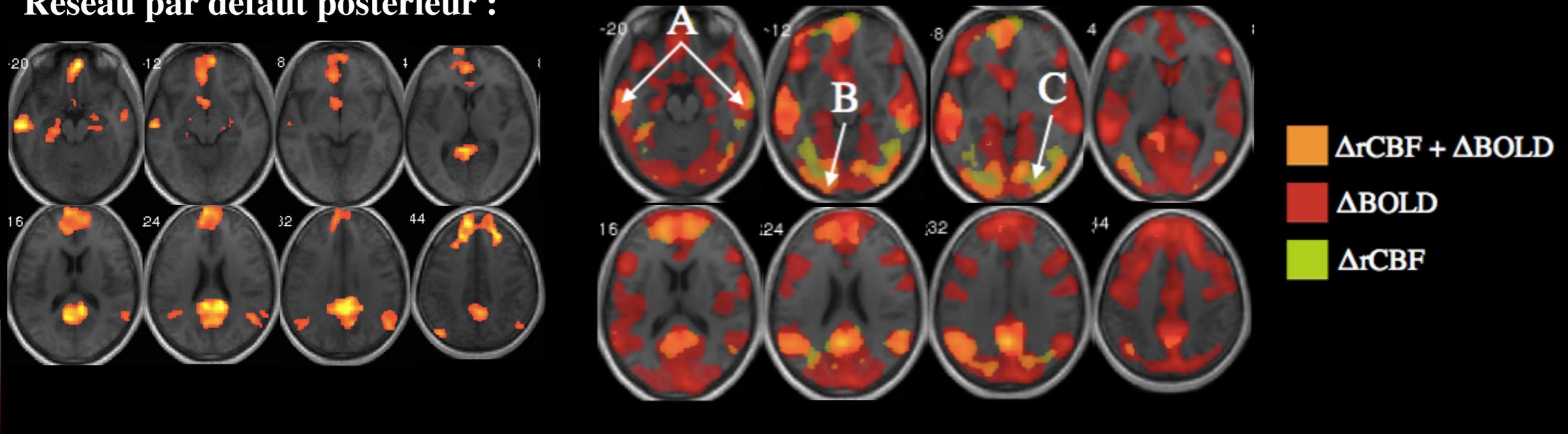
- ↗ $\Delta rCBF$ DANS
- ↗ $\Delta rCBF$ HORS
- $\Delta rCBF$ DANS > $\Delta rCBF$ HORS



Activité $\Delta rCBF$ HORS retrouvée aussi en $\Delta BOLD$ HORS

III / Résultats - Distribution des activations

Réseau par défaut postérieur :

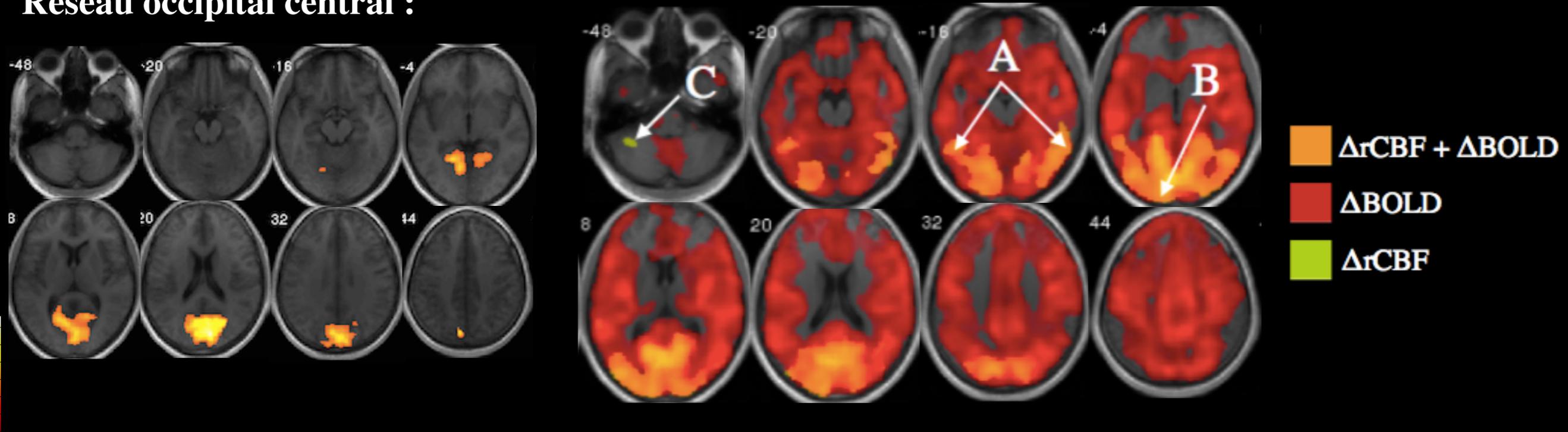


Région anatomique	BA	Hémisphère	Taille cluster (cm ³)	p _{corr}	Pseudo-t ΔrCBF	Pseudo-t ΔBOLD	x; y; z
Cortex cingulaire postérieur	29; 3	G	133	0,001	11,04	7,42	-4; -58; 28
Gyrus angulaire	39	D			7,82	8,27	4; -56; 28
		G			8,07	7,53	-48; -60; 28
Précunéus	7; 31	D			5,22	4,29	48; -60; 20
		G			7,41	7,96	0; -60; 36
Gyrus temporal moyen	21	D			6,33	6,95	6; -60; 36
		G			6,54	7,73	-60; -18; -14
Gyrus occipital moyen	18; 19	G			4,16	4,7	-46; -78; 0
Gyrus temporal inférieur	20; 21	D	22	0,0249	7,17	4,77	56; -10; -34
Gyrus occipital inférieur	17; 18	D			5,47	3,86	32; -88; -12
Gyrus occipital moyen	18; 19	D			4,78	4,41	48; -70; 0
Aire orbito frontale supérieure	10	D	23	0,0244	7,06	5,18	10; 56; 16
		G			6,46	3,51	-14; 54; 16
Gyrus frontal supérieur	9	D			4,22	5,13	14; 46; 36
		G			3,25	4,89	-10; 44; 36
Aire orbito frontal médian inférieure	10	D	14	0,0381	5,73	4,46	-10; 56; -10
		G			5,05	3,68	8; 58; -14
Gyrus frontal moyen	11	G			3,59	6,39	-43; 46; -12

- Superposition des signaux :
DANS + HORS
- Quasi totalité du cerveau en ΔBOLD
- Débordements de signal ΔrCBF

III / Résultats - Distribution des activations

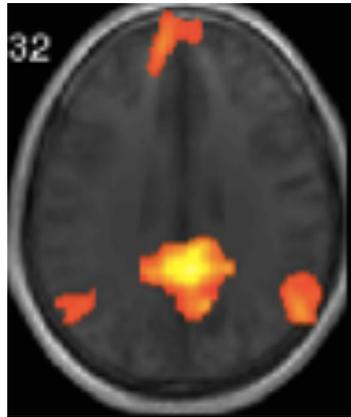
Réseau occipital central :



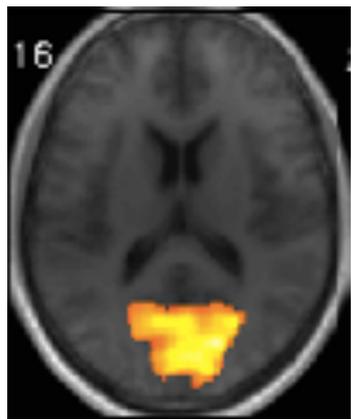
Région anatomique	BA	Hémisphère	Taille cluster (cm ³)	p _{corr}	Pseudo-t ΔrCBF	Pseudo-t ΔBOLD	x ; y ; z
Gyrus parahippocampique	19	G	191	0,0007	9,1	8,83	- 18; -54; -8
		D			4,25	7,16	22 ; -52 ; -8
Sillon calcarin	17	G			7,95	6,21	-4; -86; -6
		D			4,66	4,89	18 ; -88 ; -6
cunéus	19	G			6,6	8,47	-10; -68; 8
Gyrus occipital moyen	19	G			5,7	6,19	-44; -82; 2
		D			6,09	7,32	50 ; -72 ; 0
Gyrus temporal moyen	37	D			5,08	7,91	48 ; -66 ; 2
		G			3,2	5,41	-46; -66; 2
Gyrus fusiforme	37	G			4,91	6,74	-46; -56; -18
		D			3,74	3,9	52 ; -58 ; -18

- Superposition des signaux :
DANS + HORS
- Quasi totalité du cerveau en ΔBOLD
- Débordements de signal ΔrCBF

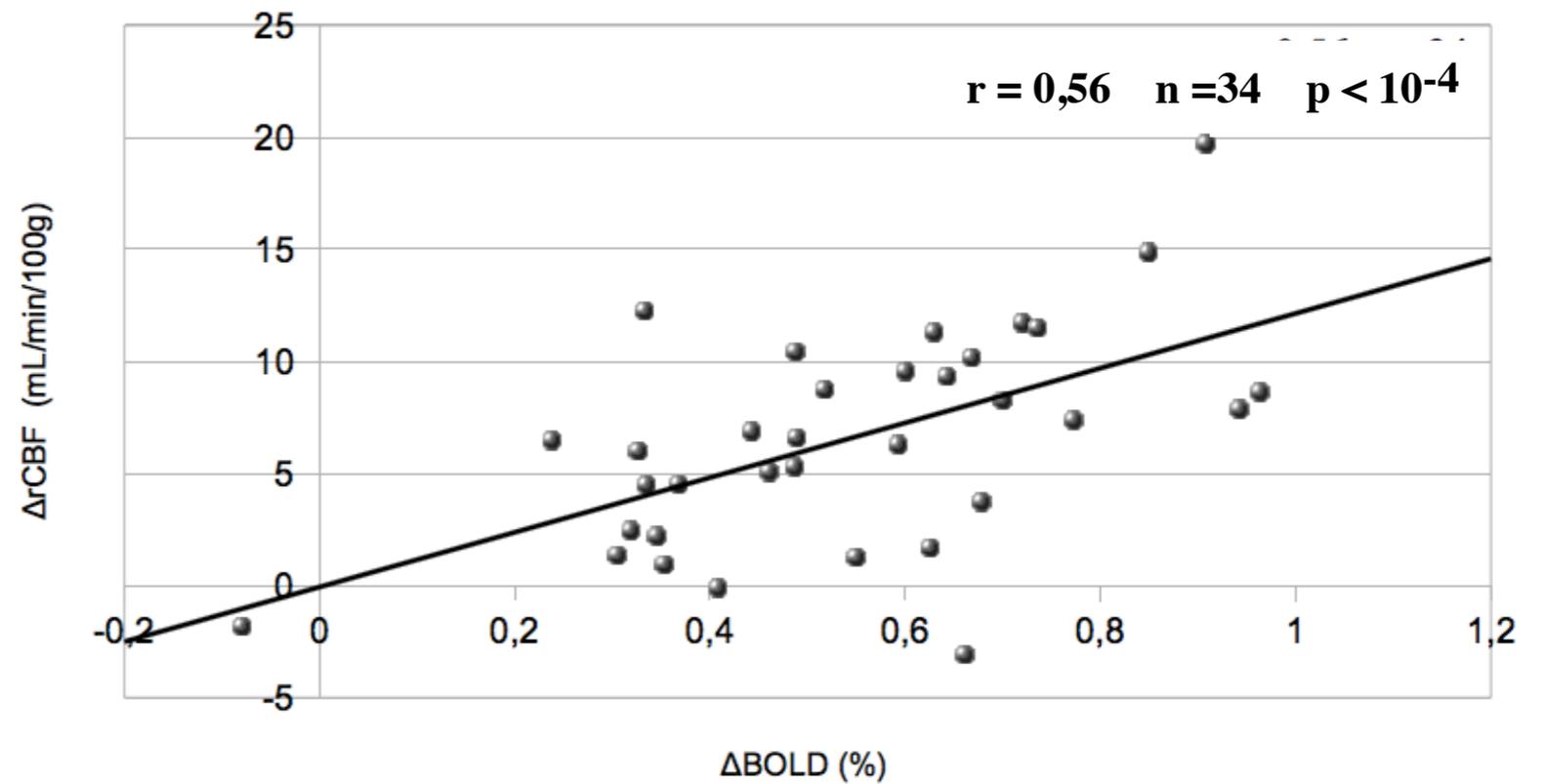
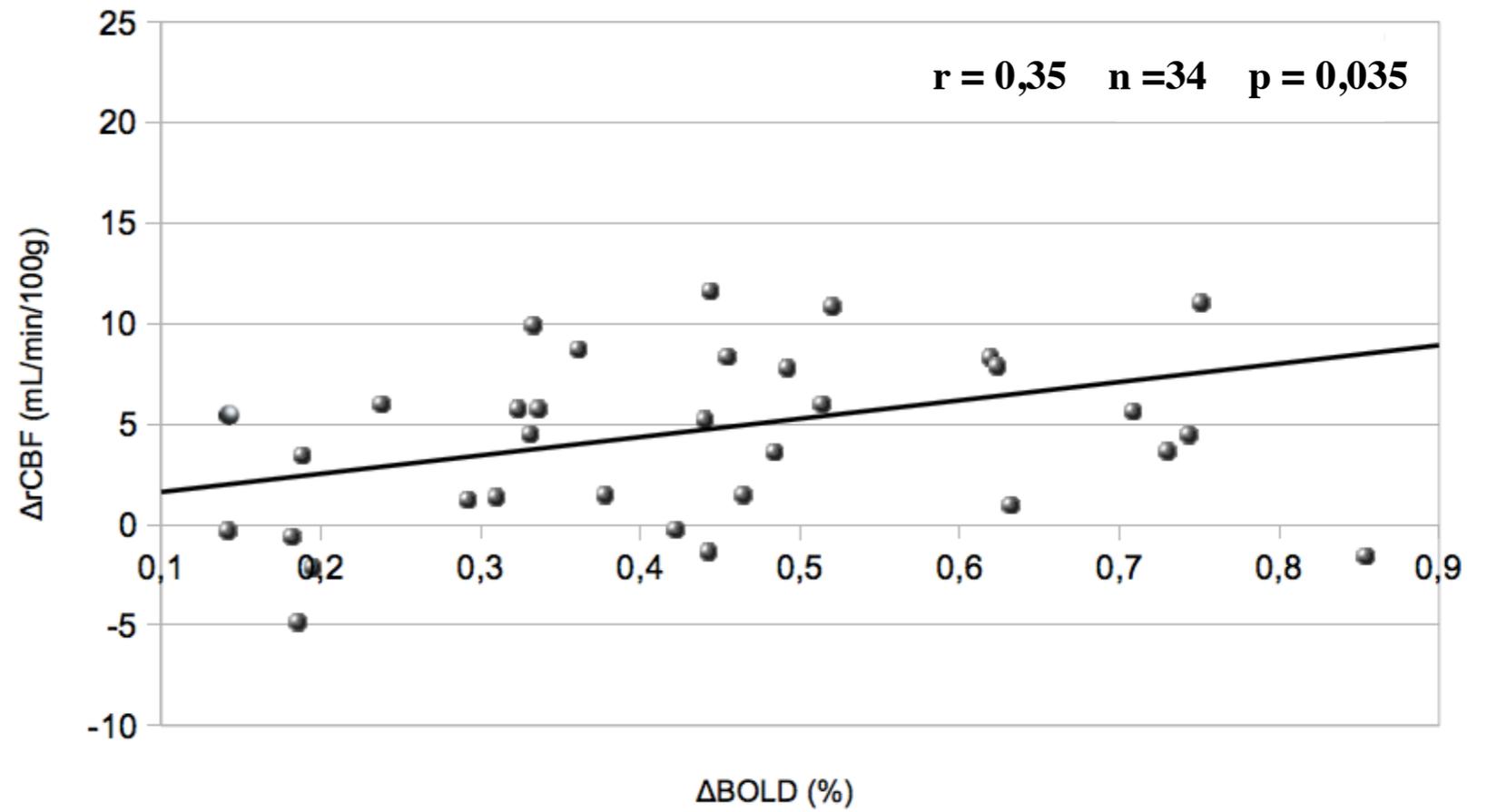
III / Résultats - Corrélation d'intensité



*Réseau par défaut
postérieur*



Réseau occipital central

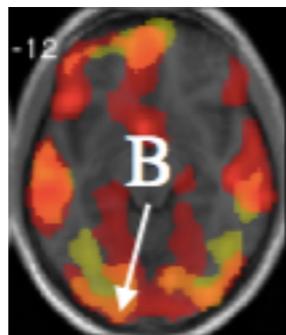


Congruence spatiale :

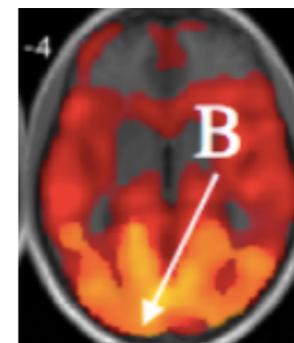
- le signal $\Delta rCBF$ DANS augmente dans les RSN
- signal $\Delta rCBF$ spécifique

Corrélation d'intensité : positive entre le signal $\Delta rCBF$ et le signal $\Delta BOLD$

Mais : débordements de $\Delta rCBF$ et de $\Delta BOLD$ à l'extérieur des RSN ...



Réseau par défaut postérieur



Réseau occipital central

Débordements de $\Delta rCBF$ et de $\Delta BOLD$ à l'extérieur des RSN :

- Signal ASL : niveau de bruit plus élevé que le signal BOLD

 Signaux $\Delta rCBF$ et $\Delta BOLD$ de même nature

Débordements de $\Delta rCBF$ et de $\Delta BOLD$ à l'extérieur des RSN :

- Signal ASL : niveau de bruit plus élevé que le signal BOLD

 Signaux $\Delta rCBF$ et $\Delta BOLD$ de même nature

- Co-activation de différents RSN par bouffées (Smith et al., 2012; Sourty et al., 2015)

 Corrélation positive significative réseau par défaut postérieur / réseau occipital central ($r = 0,40 \pm 0,16$; $n = 404$; $p < 10^{-19}$)

Débordements de $\Delta rCBF$ et de $\Delta BOLD$ à l'extérieur des RSN :

- Signal ASL : niveau de bruit plus élevé que le signal BOLD



Signaux $\Delta rCBF$ et $\Delta BOLD$ de même nature

- Co-activation de différents RSN par bouffées (Smith et al., 2012; Sourty et al., 2015)



Corrélation positive significative réseau par défaut postérieur / réseau occipital central ($r = 0,40 \pm 0,16$; $n = 404$; $p < 10^{-19}$)

- Interprétation possible : fluctuations du niveau de vigilance
(Christoff et al., 2009; Weissman et al., 2006)

Conclusion

- Augmentation de $\Delta rCBF$ dans les RSN activés
- Relativement spécifique
- Corrélée en intensité



Renforcement de l'hypothèse cognitive

- Augmentation de $\Delta rCBF$ dans les RSN activés
 - Relativement spécifique
 - Corrélée en intensité
- } Renforcement de l'hypothèse cognitive

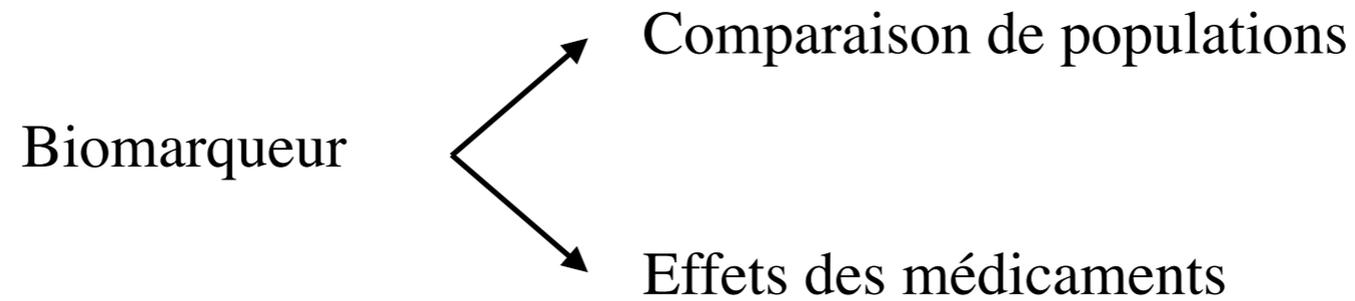
...Pour autant, l'hypothèse vasculaire ne peut pas être totalement éliminée :

- Modifications de diamètre vasculaire / oxygénation sanguine

→ Accompagnées de modifications de débit sanguin en périphérie ?

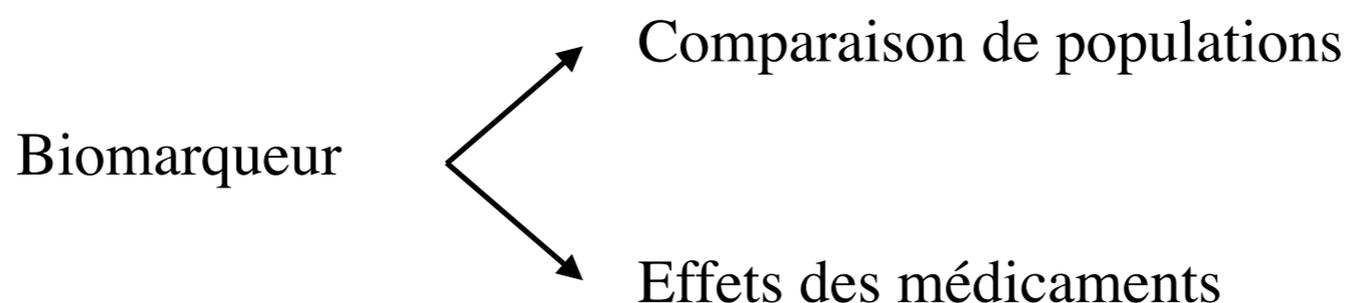
Nouvelles perspectives en terme d'application de l'IRMf de repos :

- Quantification absolue du degré d'activation d'un RSN :



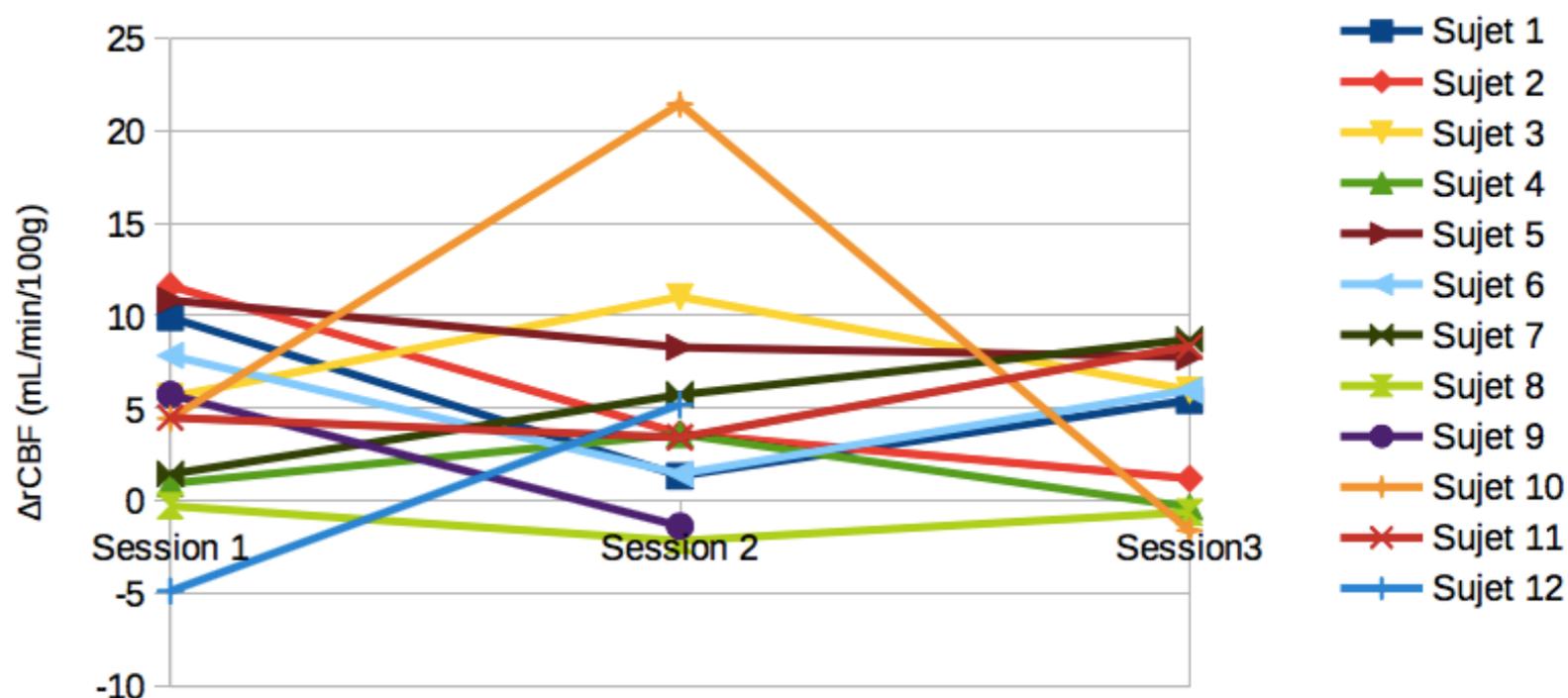
Nouvelles perspectives en terme d'application de l'IRMf de repos :

- Quantification absolue du degré d'activation d'un RSN :



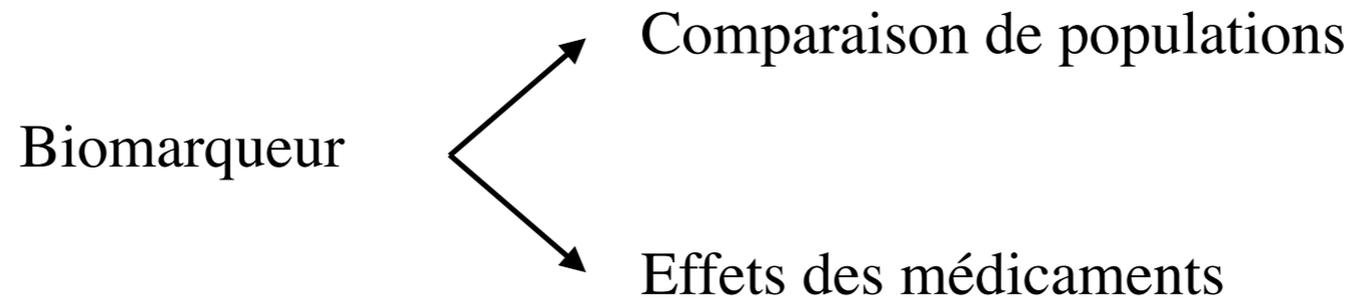
- Reproductibilité :

- Fiable à l'échelle du groupe
- Peu fiable sur sujet unique



Nouvelles perspectives en terme d'application de l'IRMf de repos :

- Quantification absolue du degré d'activation d'un RSN :



- Reproductibilité :

- Fiable à l'échelle du groupe
- Peu fiable sur sujet unique

- Juger des effets de certains médicaments comme le méthylphénidate : *étude en cours*

Merci pour votre attention !

Bibliographie

Aertsen AM, Gerstein GL, Habib MK, Palm G (1989) Dynamics of neuronal firing correlation : modulation of « effective connectivity ». *J Neurophysiol* 61:900-917.

Christoff K, Gordon AM, Smallwood J, Smith R, Schooler JW (2009) Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Natl Acad Sci USA* 106:8719-8724.

Detour J, Danion JM, Gounot D, Marrer, Foucher JR (2011) Prefrontal cortex recruitment during naturalistic remote memory : a factorial block-event fMRI study. *Brain Res* 1400:66-77.

Foucher JR, Roquet D, Marrer C, Pham BT, Gounot D (2011) Correcting for the echo-time effect after measuring the cerebral blood flow by arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging* 34:785-790.

Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V (2004) Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:4637-4642.

Roy CS, Sherrington CS (1890) On the regulation of the Blood-supply of the brain. *J Physiol* 11:85-158.

Smith SM, Miller KL, Moeller S, Xu J, Auerbach EJ, Woolrich MW, Beckmann CF, Jenkinson M, Andersson J, Glasser MF, van Essen DC, Feinberg DA, Yacoub ES, Ugurbil K (2012) Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:3131-3136.

Sourty M, Thoraval L, Armspach JP, Foucher J (2015) Des réseaux non-corrélés révélés par la connectivité fonctionnelle dynamique en IRM fonctionnelle de repos. Conférence SFRMBM.

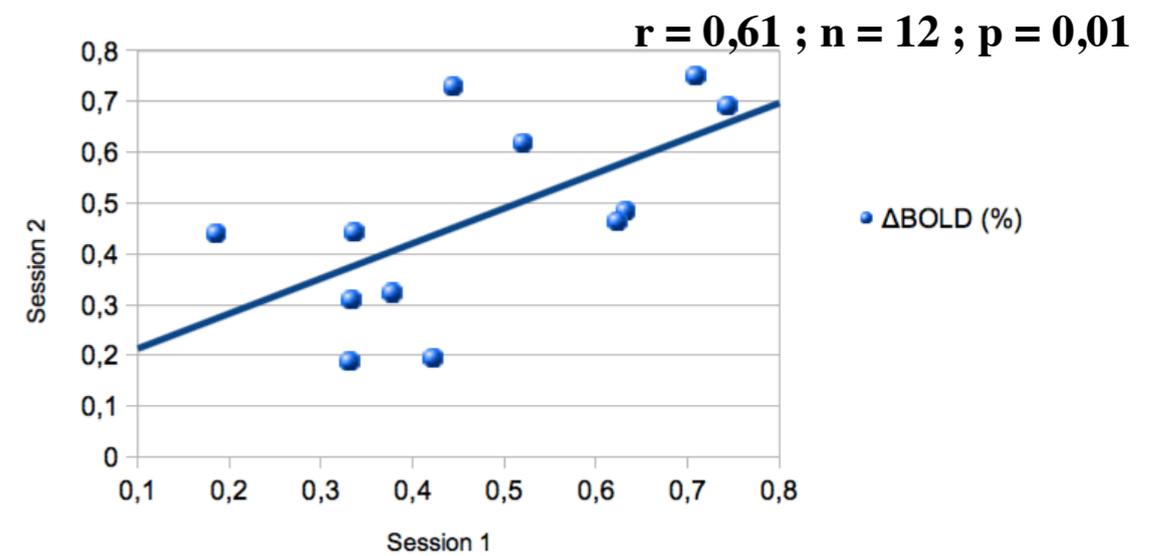
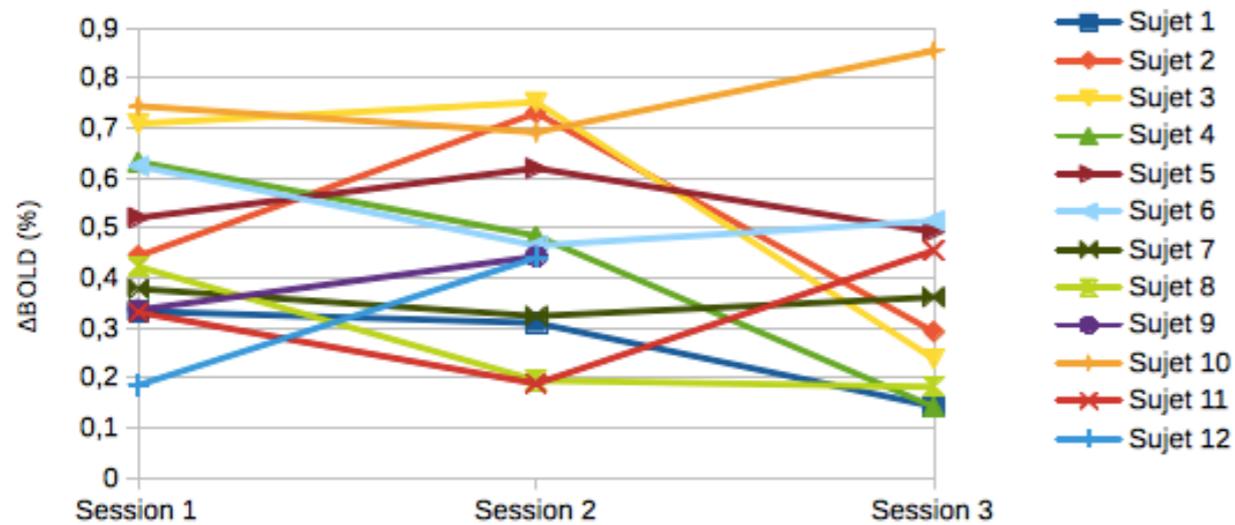
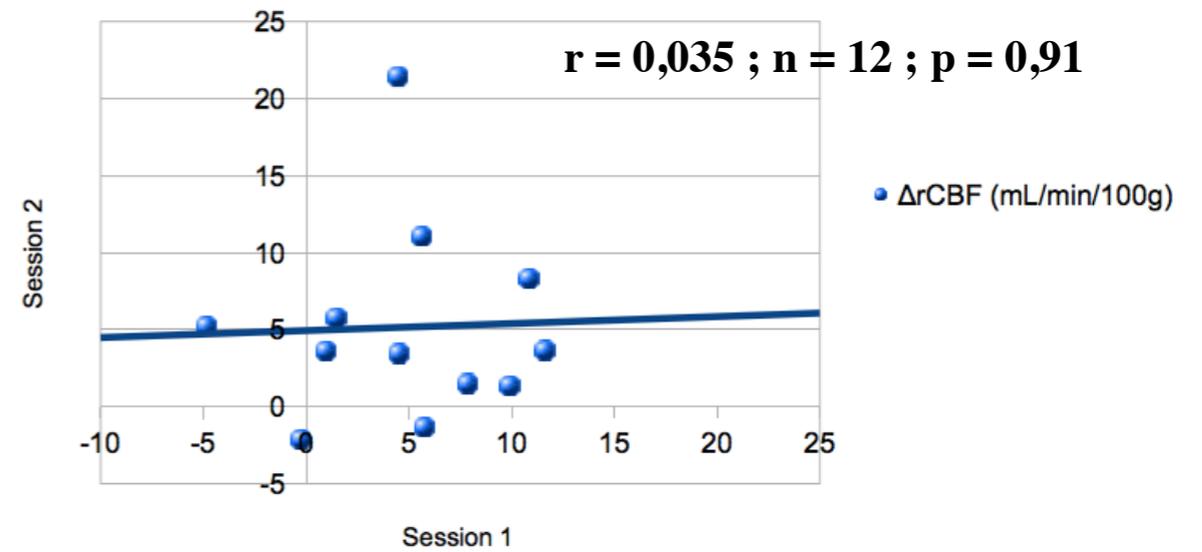
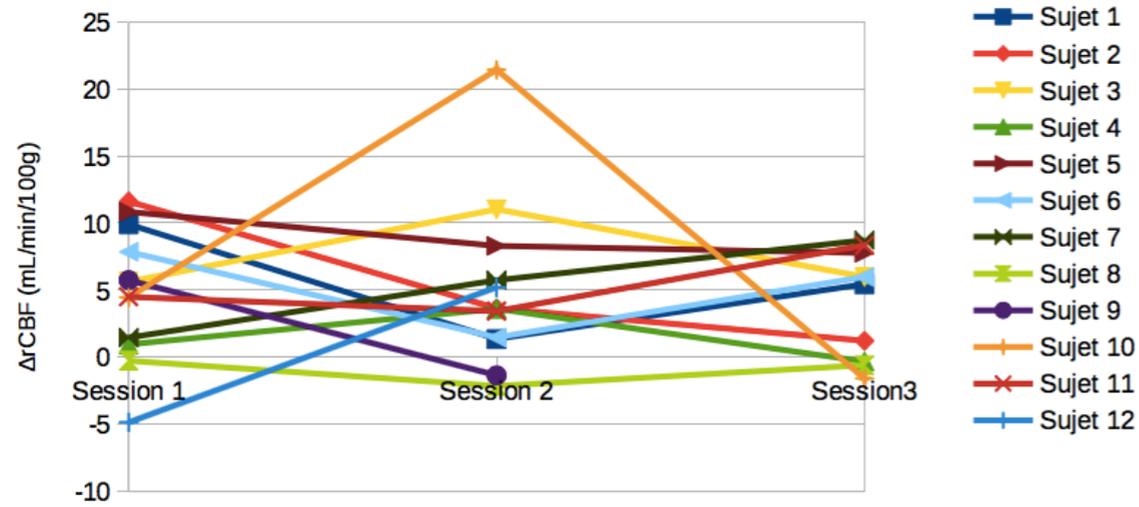
Tong Y, Hocke LM, Licata SC, Frederick B (2012) Low-frequency oscillations measured in the periphery with near-infrared spectroscopy are strongly correlated with blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging signals. *J Biomed Opt* 17:106004.

Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG (2006) The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci* 9:971-978.

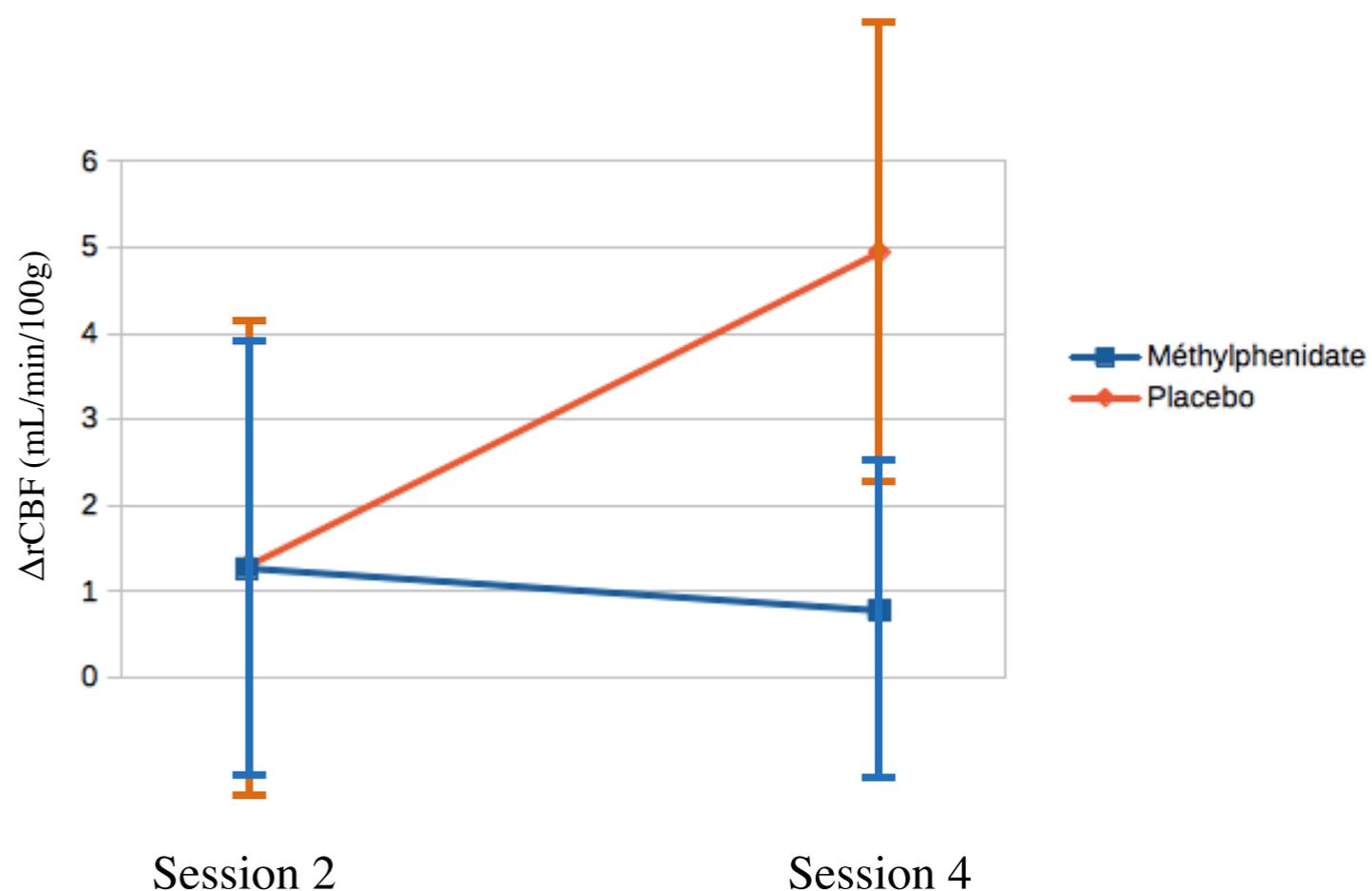
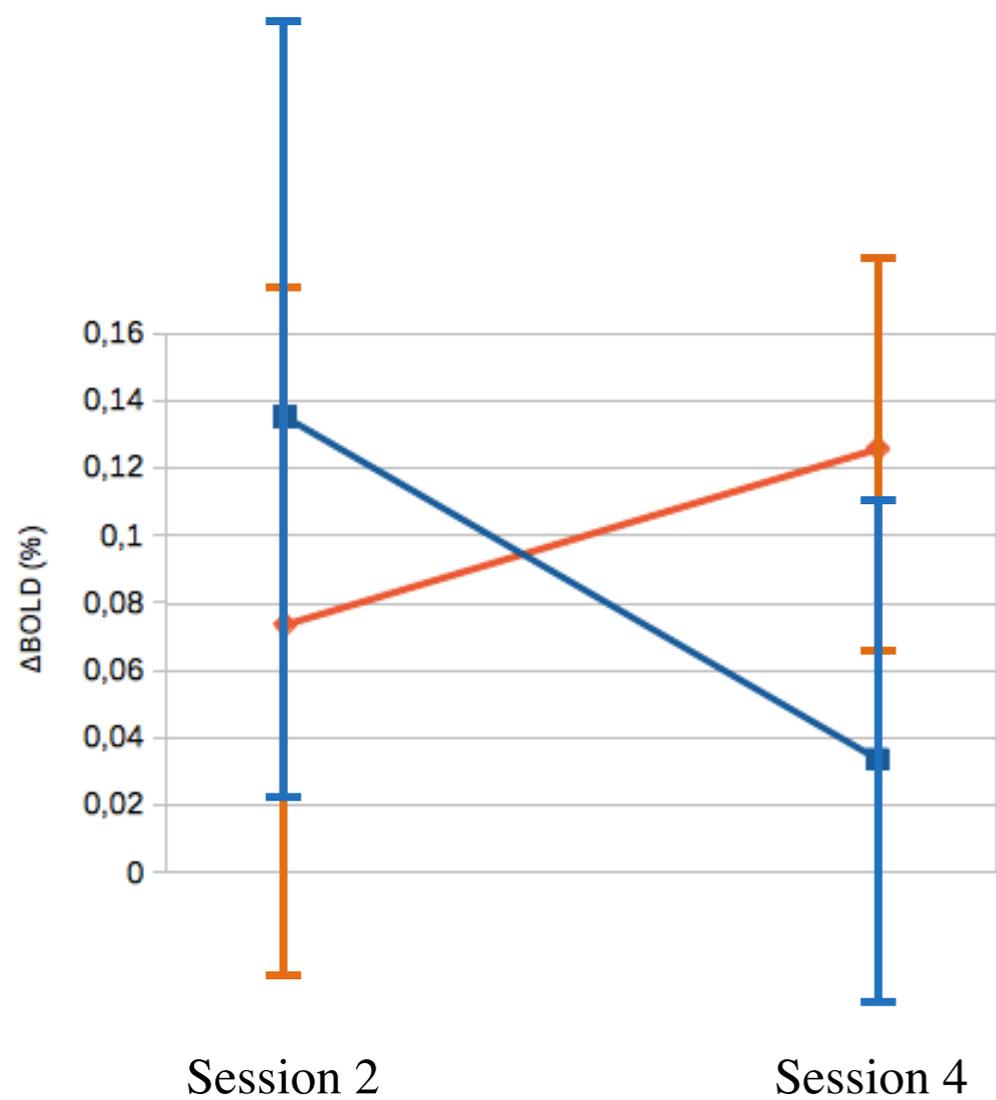
Wong EC, Buxton RB, Frank LR (1998) Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). *Magn Reson Med* 39:702-708.

Annexe 1 - Reproductibilité :

Réseau par défaut postérieur



Annexe 2 - Méthylphénidate :



Δ BOLD HORS Réseau par défaut postérieur :

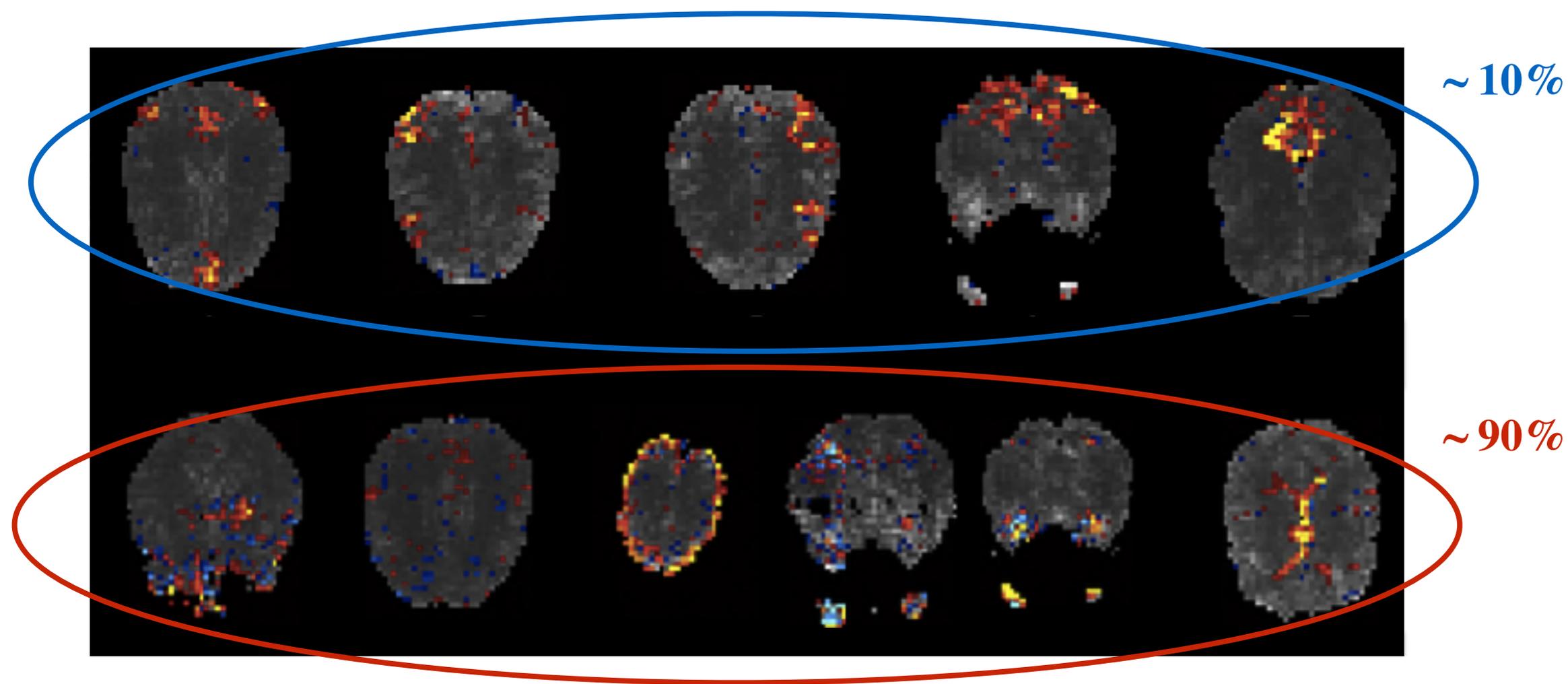
Δ rCBF HORS Réseau par défaut postérieur :

Annexe 3 - Analyse en composantes spatialement indépendantes :

Étude de la corrélation temporelle :

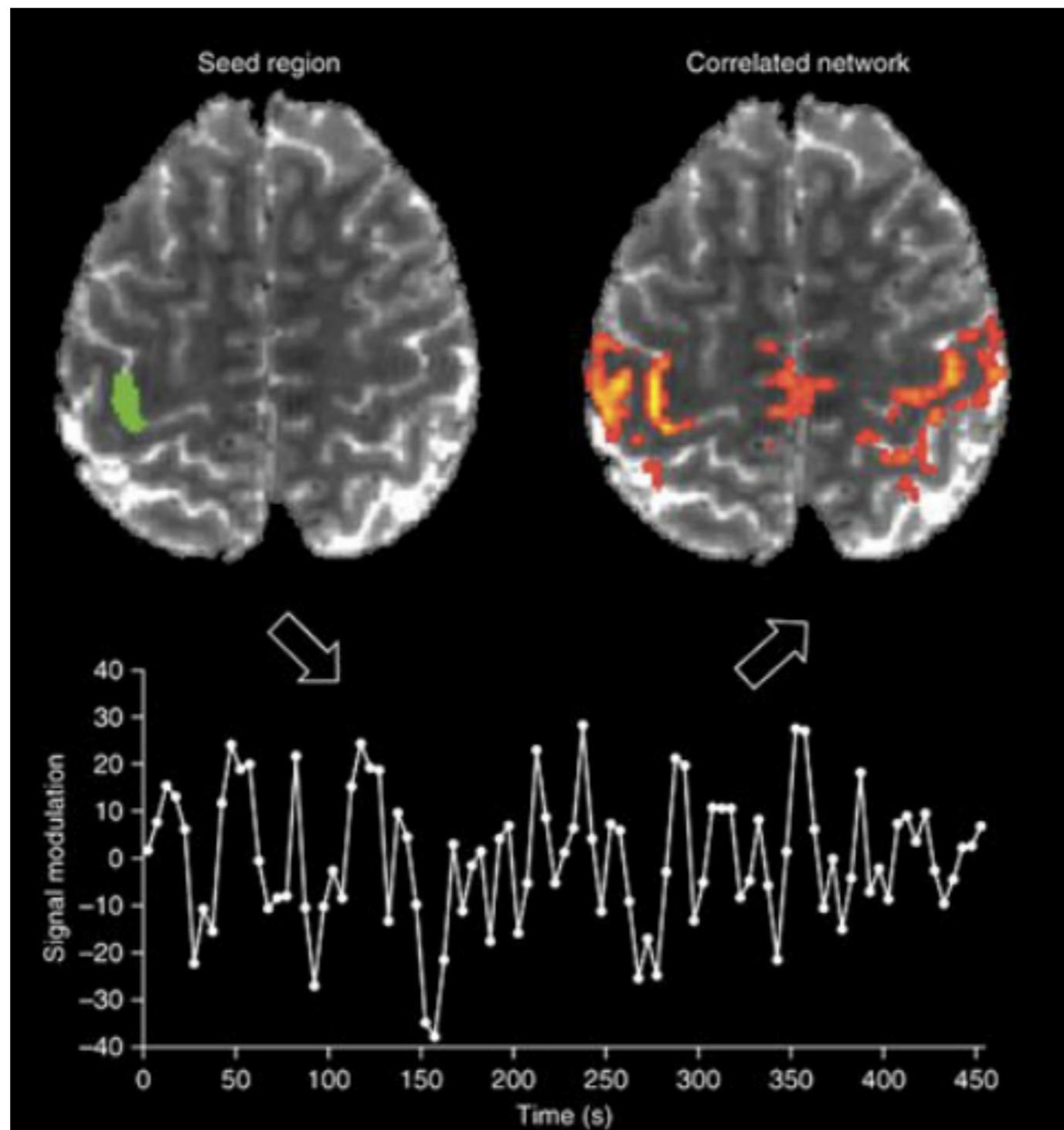
(McKeown et al., 1998)

Composantes biologiquement plausibles



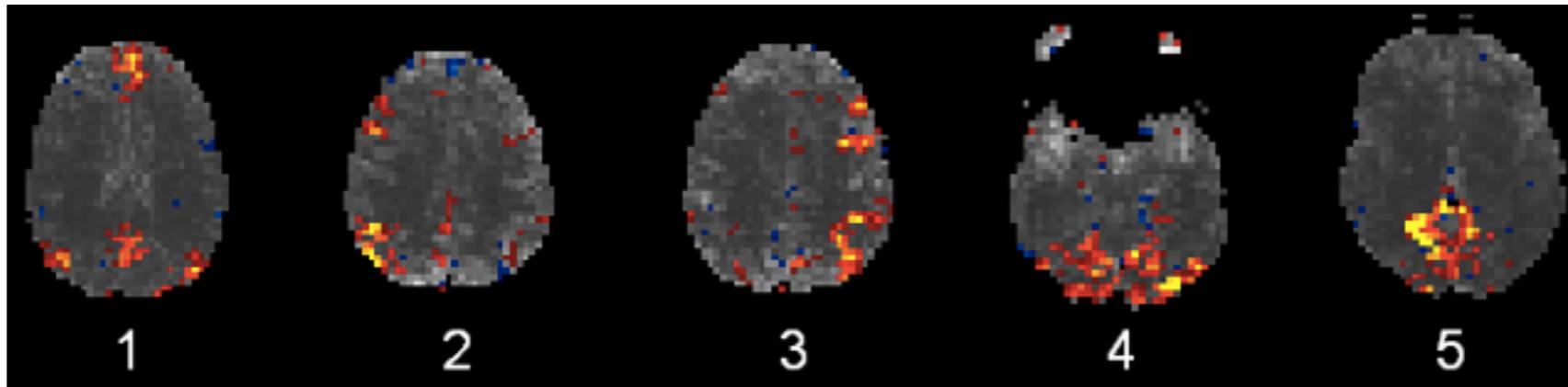
Artefacts + Bruits

Annexe 4 - Ensemencement :



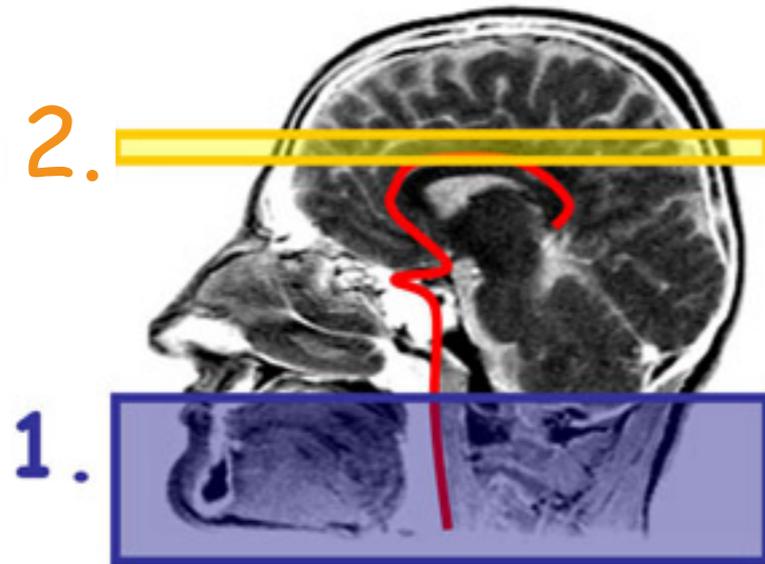
Annexe 5 - Critères opératoires :

- Critères de sélection



- Critères de rejet





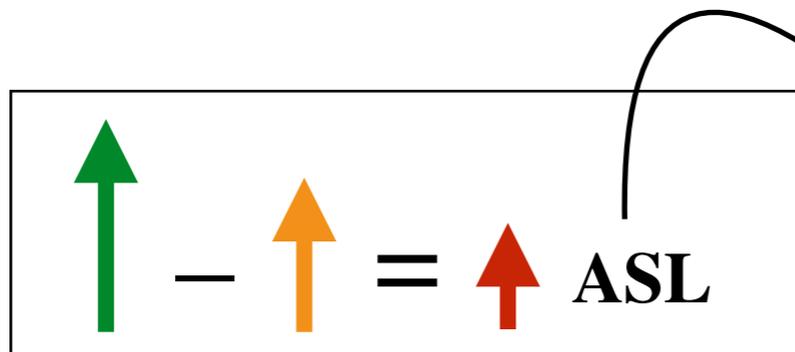
1. Marquer le sang artériel

2. Acquérir l'image marquée



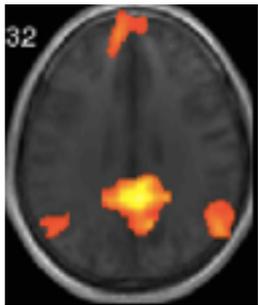
3. Répéter l'expérience sans marquage

4. Acquérir l'image contrôle



$$rCBF = \frac{\lambda \cdot \Delta M \cdot e^{(\delta R_2^* \cdot TE)}}{2\alpha \cdot M_0 \cdot T_{I1} \cdot e^{(-T_{I2}/T_{1a})}}$$

Annexe 7 - Classement automatique :



Template

Corrélation > 0,35

