

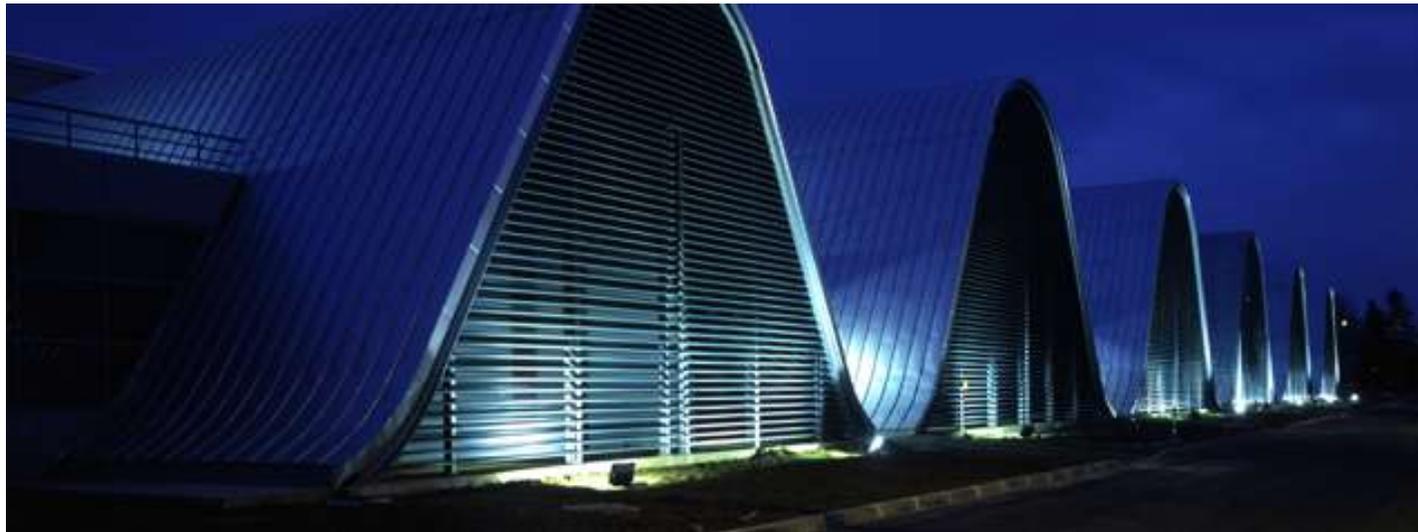
Cours 2018-2019:

**Progrès récents en imagerie cérébrale
et décodage des représentations mentales**

Stanislas Dehaene
Chaire de Psychologie Cognitive Expérimentale

Cours n°1

Méthodes d'imagerie cérébrale: l'état de l'art



L'imagerie cérébrale: un ingrédient essentiel de la psychologie expérimentale contemporaine

Thèse fonctionnaliste: indépendance totale de la psychologie

« La nature physique [du cerveau] n'impose aucune contrainte aux formes de la pensée »

Philip Johnson-Laird (*Mental models*, 1983)

Culture et
éducation

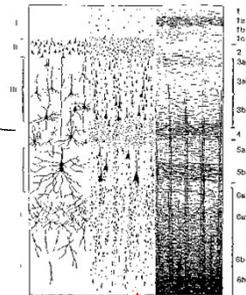
Représentations et
Comportements



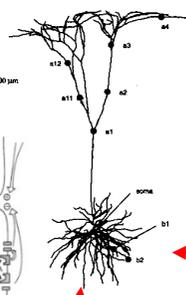
Régions et circuits



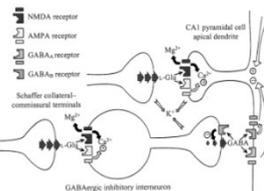
Colonnes corticales



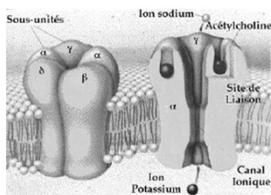
Neurones



Synapses



Récepteurs



Recherche de
lois de transition
entre niveaux enchâssés

NeuroSpin

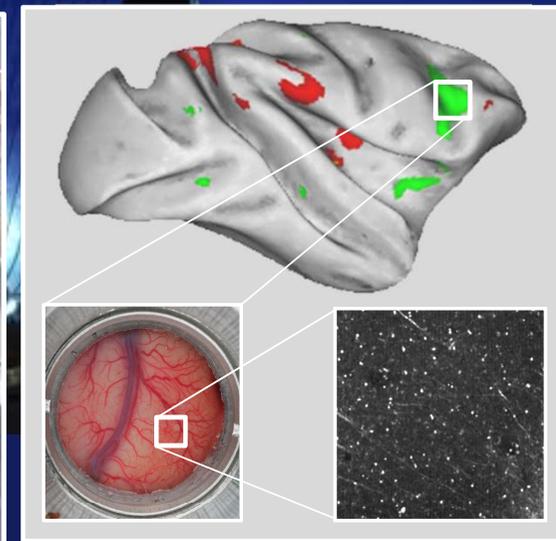
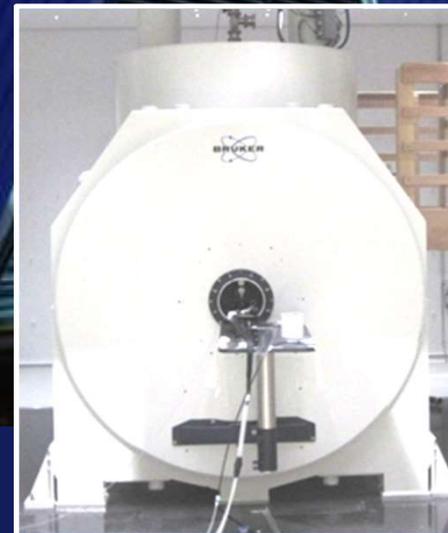
France

3 IRM pour le cerveau humain:
3T, 7T, et bientôt 11.7 T

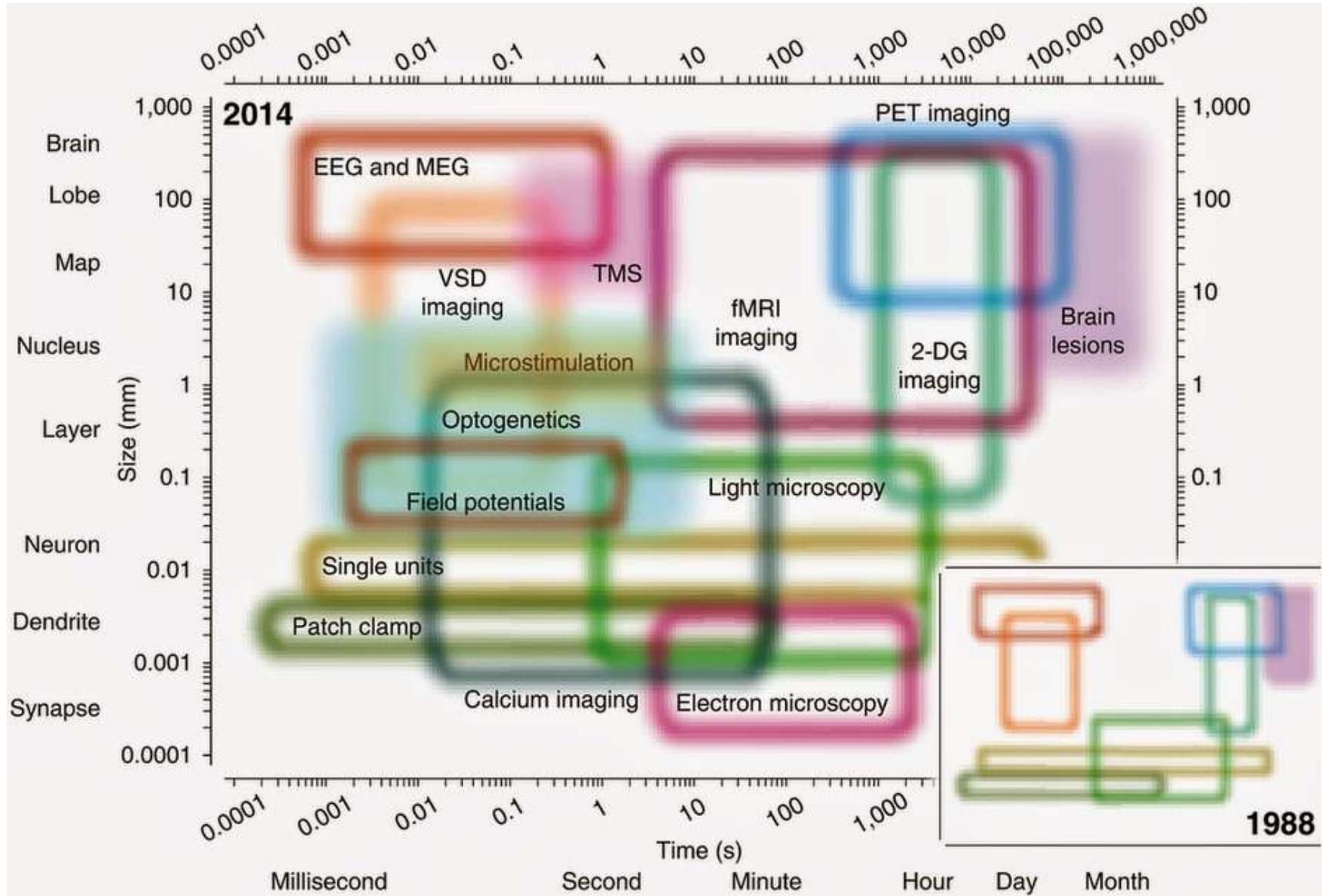
Electro- et
magnéto-encéphalographie

3 IRM pour le petit animal:
7T, 11.7T et 17T

Electrophysiologie et imagerie
3 photons de l'animal éveillé



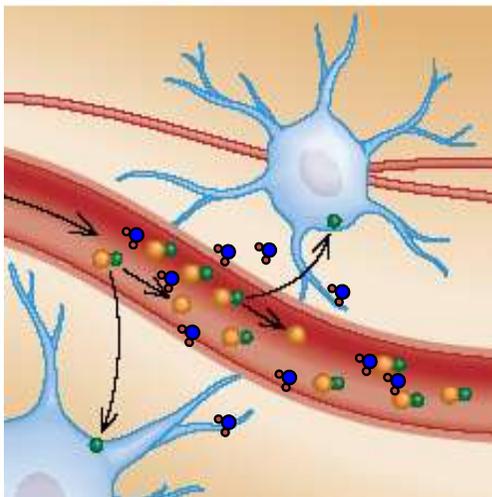
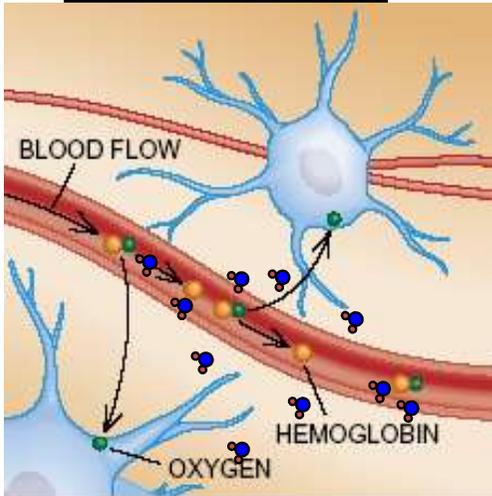
Pourquoi combiner différentes méthodes?
 Parce qu'elles n'ont
 - ni la même résolution spatiale
 - ni la même résolution temporelle
 - ni le même caractère invasif



Sejnowski, T. J., Churchland, P. S., & Movshon, J. A. (2014). Putting big data to good use in neuroscience. *Nature Neuroscience*, 17(11), 1440–1441.

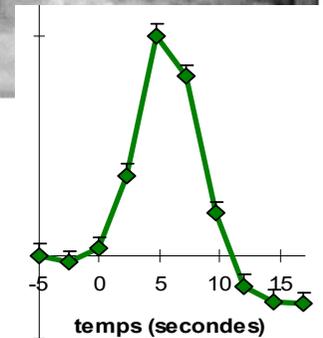
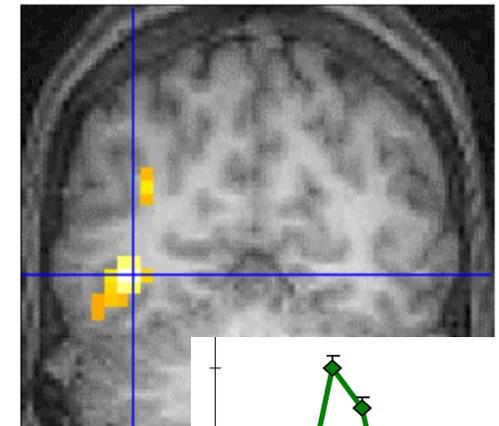
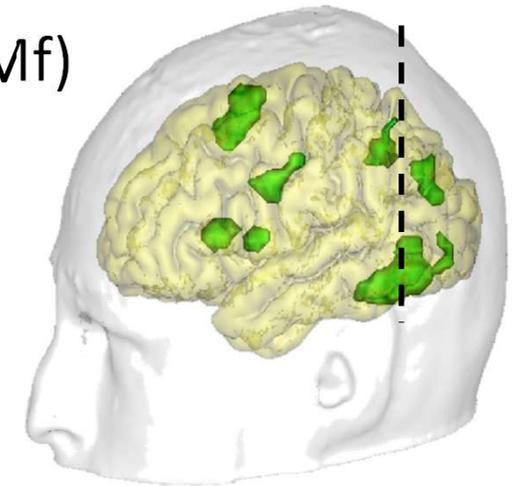
Imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf)

Etat de contrôle



Etat activé

Effet BOLD (« Blood Oxygenation Level Dependent ») :
En mesurant le signal IRM T2*, on détecte un signal BOLD qui reflète l'afflux de sang oxygéné dans les régions « activées », avec un retard de quelques secondes sur l'activité neuronale.

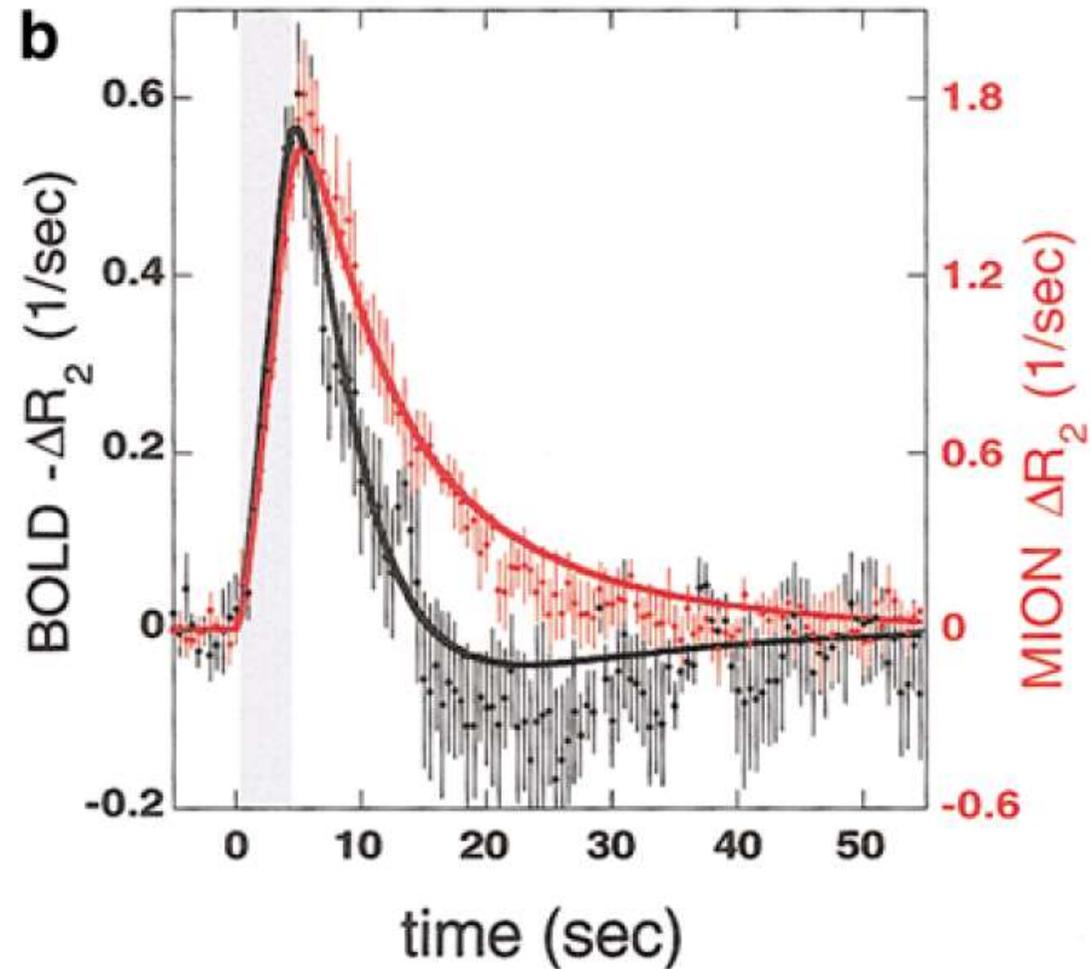
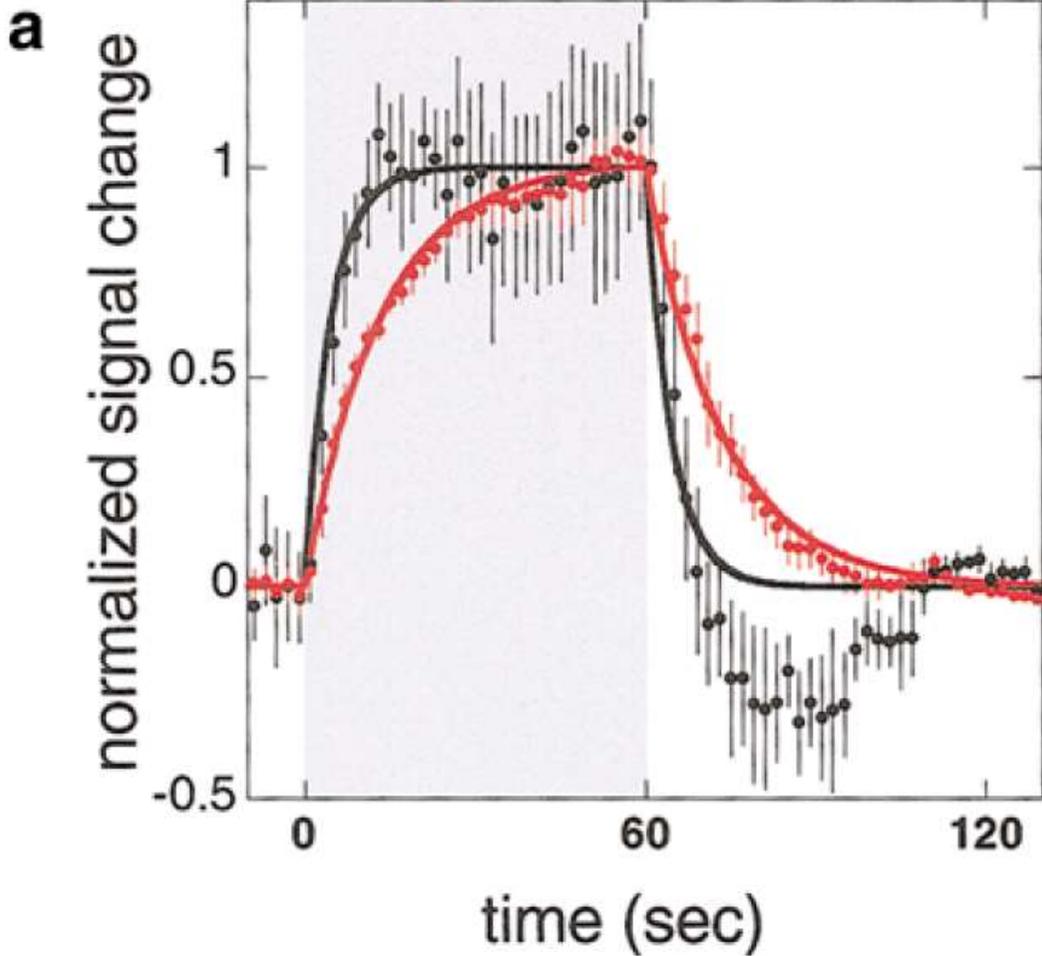


Pour une mise à jour récente, voir le blog de Peter Bandettini:
<http://www.thebrainblog.org/2018/12/23/twenty-six-controversies-and-challenges-in-fmri/>

Mesures en bloc ou liées à un événement unique

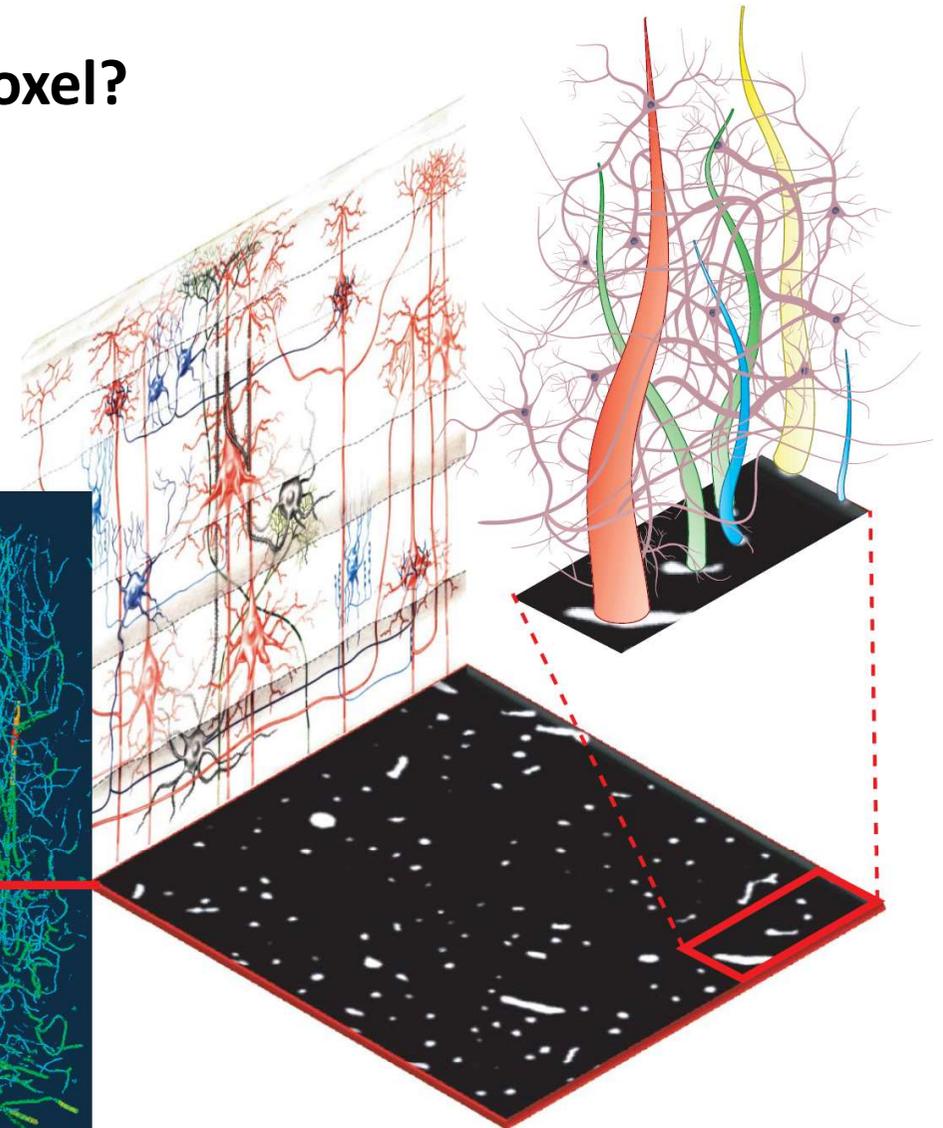
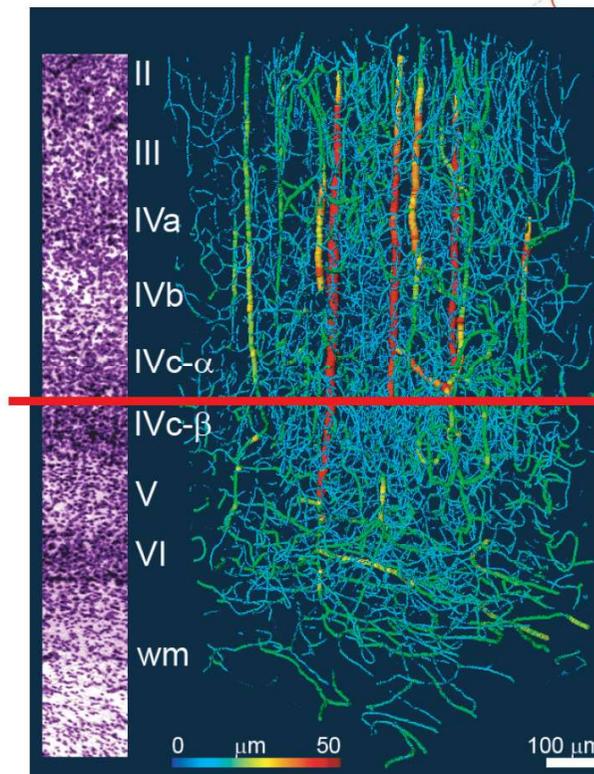
L'injection d'un produit de contraste peut améliorer le rapport signal à bruit, notamment chez l'animal.

Leite, F. P., Tsao, D., Vanduffel, W., Fize, D., Sasaki, Y., Wald, L. L., ... Mandeville, J. B. (2002). Repeated fMRI using iron oxide contrast agent in awake, behaving macaques at 3 Tesla. *Neuroimage*, 16(2), 283–294.



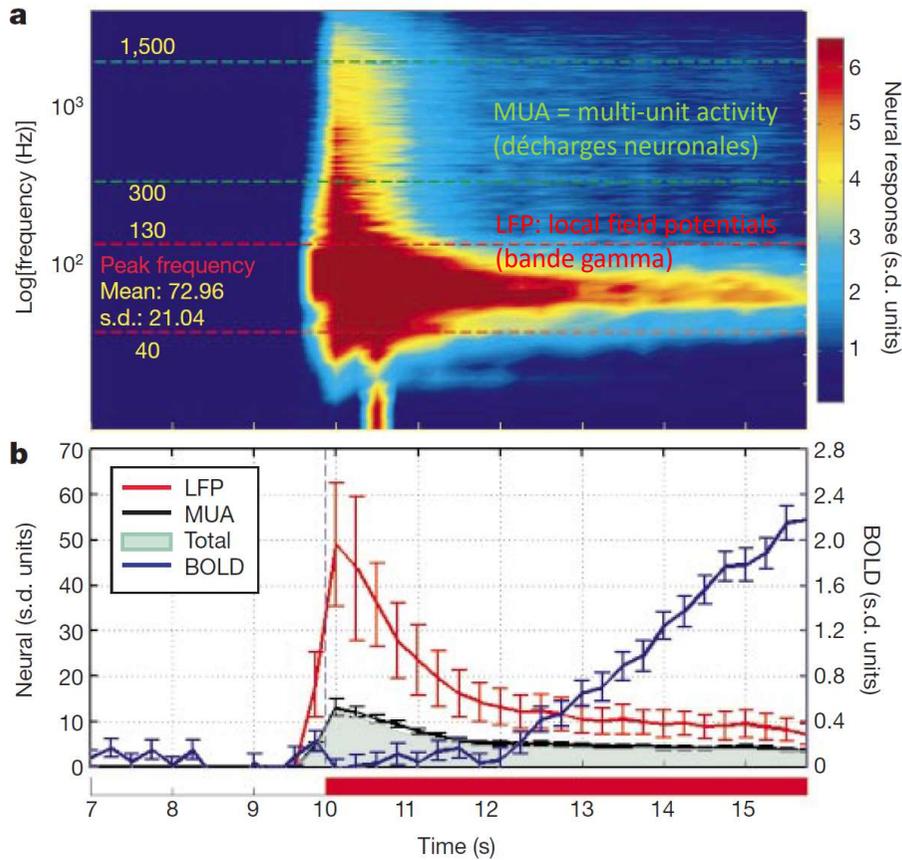
Que contient un voxel?

- Un dense réseau de vaisseaux sanguins irrigue le cortex
- Occupant seulement 3% du volume d'un voxel
 - Les vaisseaux les plus petits (capillaires) sont distants d'environ 50 microns, ce qui permet la diffusion rapide de l'oxygène



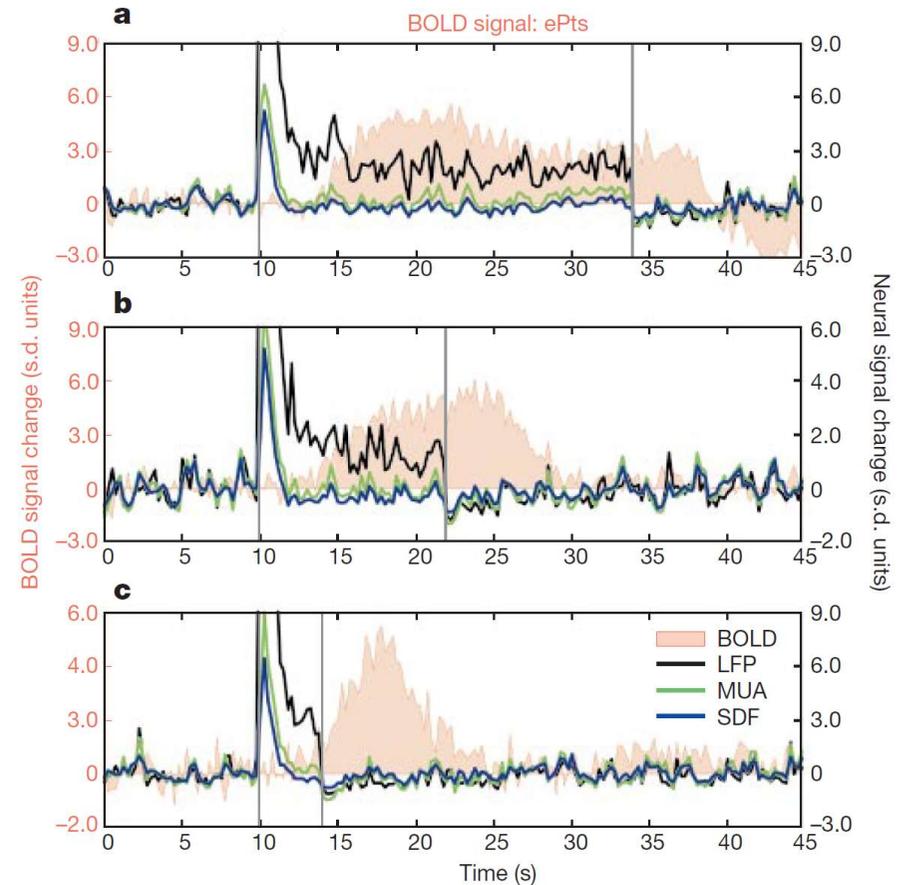
Quel type d'activité neurale mesure l'IRM fonctionnelle?

Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150-7



Le signal BOLD est nettement décalé d'environ 2 secondes par rapport aux décharges neuronales.

→ Pas toujours de chute initiale du signal (« early dip »)

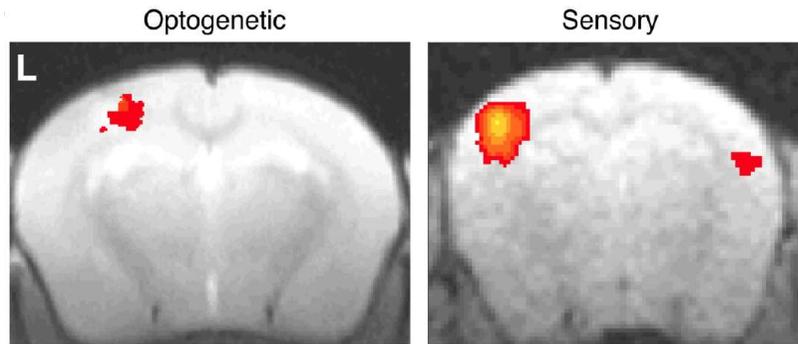


Dans certains sites, les décharges neuronales multi-unitaires sont temporaires, alors que le champ de potentiel local reste soutenu. Dans ce cas, le signal BOLD reflète plutôt le potentiel local que les décharges elles-mêmes

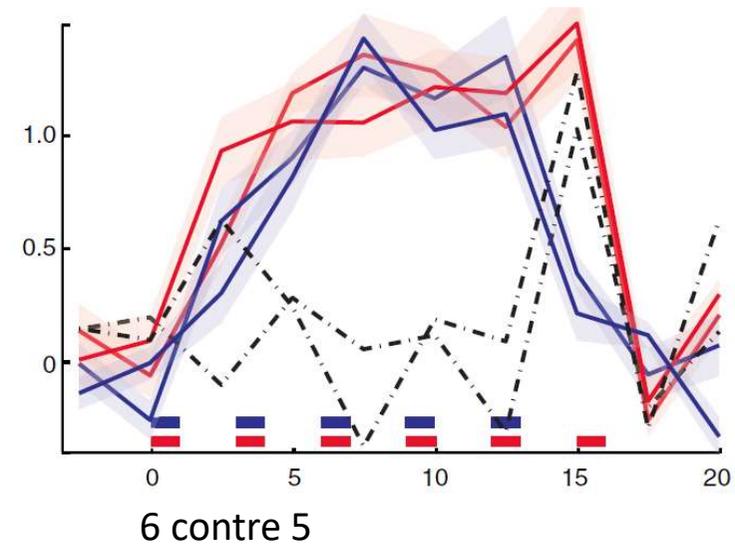
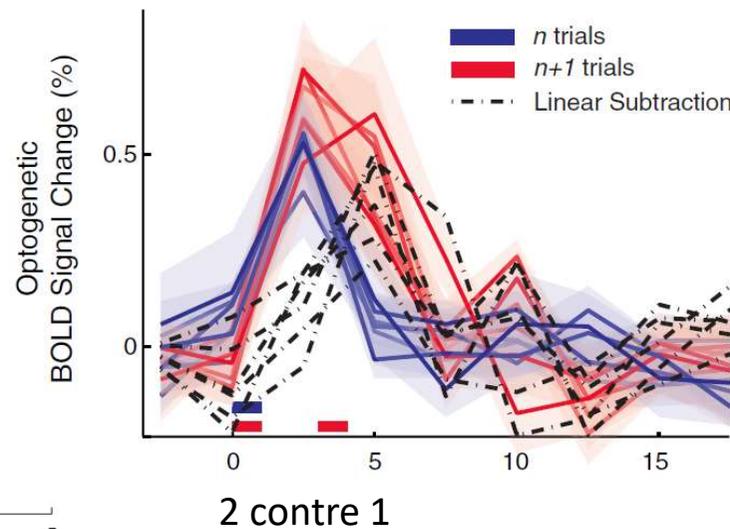
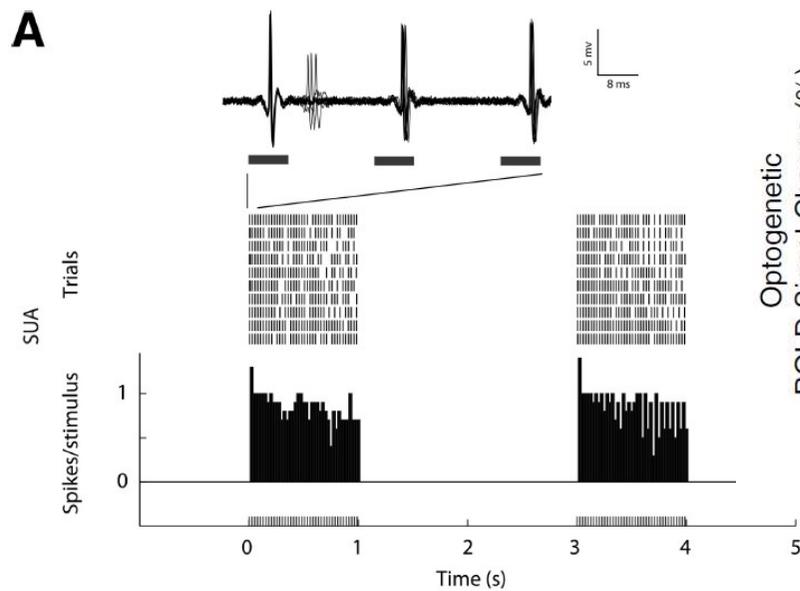
Quel type d'activité neurale mesure l'IRM fonctionnelle?

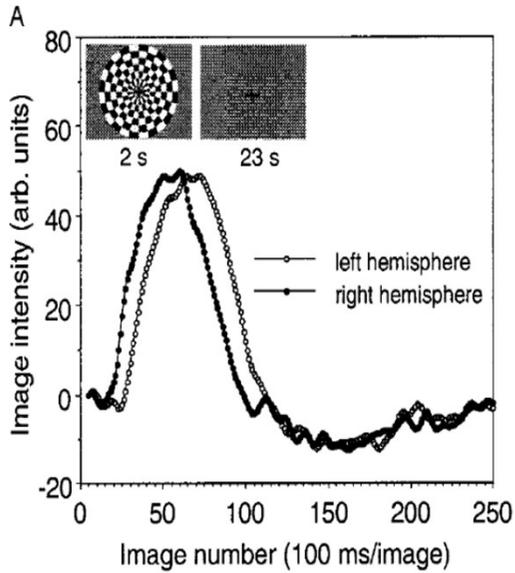
Kahn, I., Desai, M., Knoblich, U., Bernstein, J., Henninger, M., Graybiel, A. M., ... Moore, C. I. (2011). Characterization of the Functional MRI Response Temporal Linearity via Optical Control of Neocortical Pyramidal Neurons. *Journal of Neuroscience*, 31(42), 15086–15091. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0007-11.2011>

Lee, J. H., Durand, R., Gradinaru, V., Zhang, F., Goshen, I., Kim, D.-S., ... Deisseroth, K. (2010). Global and local fMRI signals driven by neurons defined optogenetically by type and wiring. *Nature*, 465(7299), 788–792. <https://doi.org/10.1038/nature09108>



Chez la souris, il est devenu possible de contrôler l'activité neuronale par optogénétique, tout en enregistrant le signal BOLD en IRM (ici à 9.4 T). On envoie alors des décharges neuronales à 40 Hz pendant 1 seconde, en les répétant éventuellement toutes les trois secondes. Le signal IRM, chez chacun des animaux, reflète fidèlement les décharges neuronales imposées, avec une excellente **linéarité**.





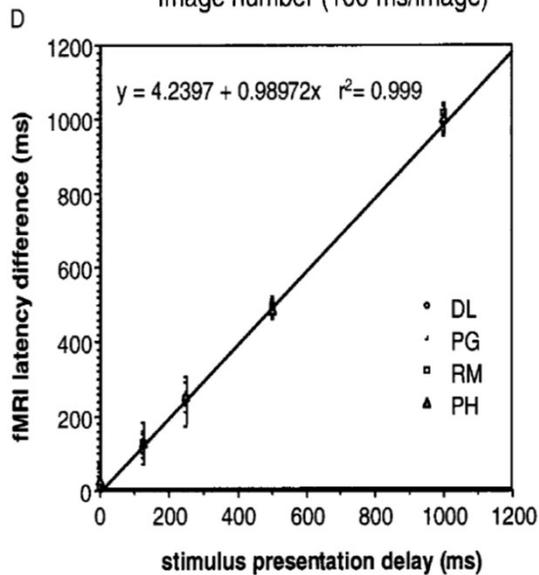
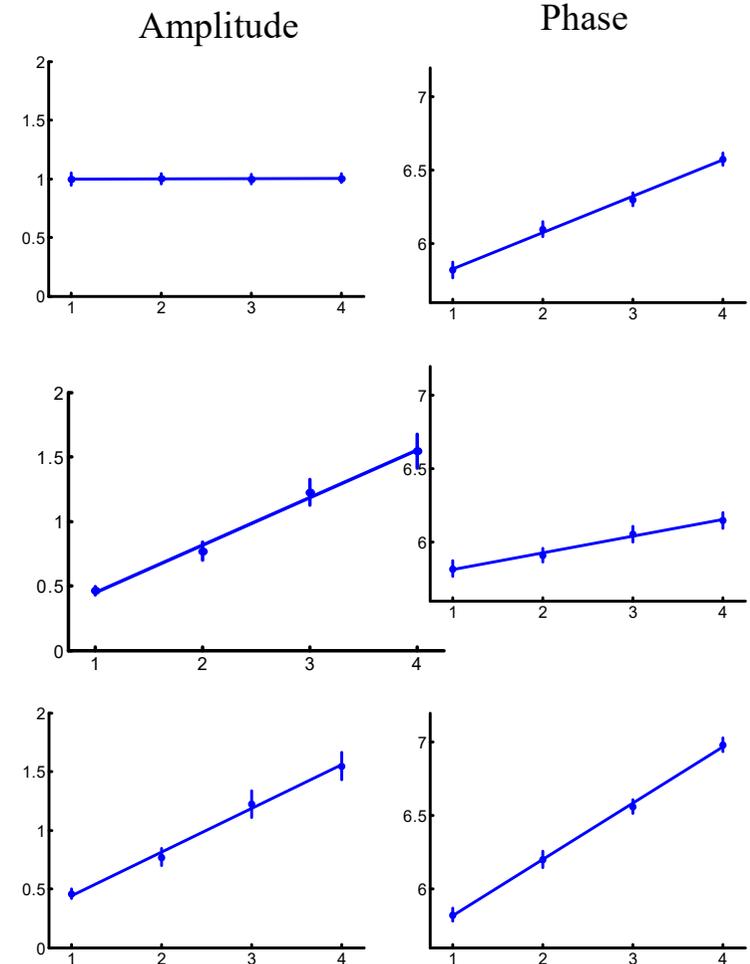
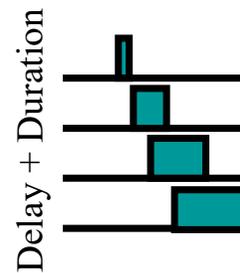
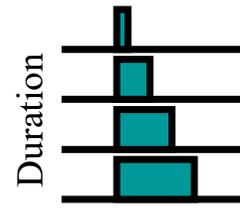
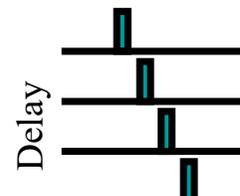
Résolution temporelle: détection de changements de délai et de durée de 100 à 200 ms

Supposons que la stimulation soit répétée périodiquement, par exemple toutes les 14 secondes (paradigme « événementiel lent »).

Une transformée de Fourier du signal d'IRMf permet d'extraire l'amplitude et la phase à la fréquence de stimulation.

On doit pouvoir distinguer:

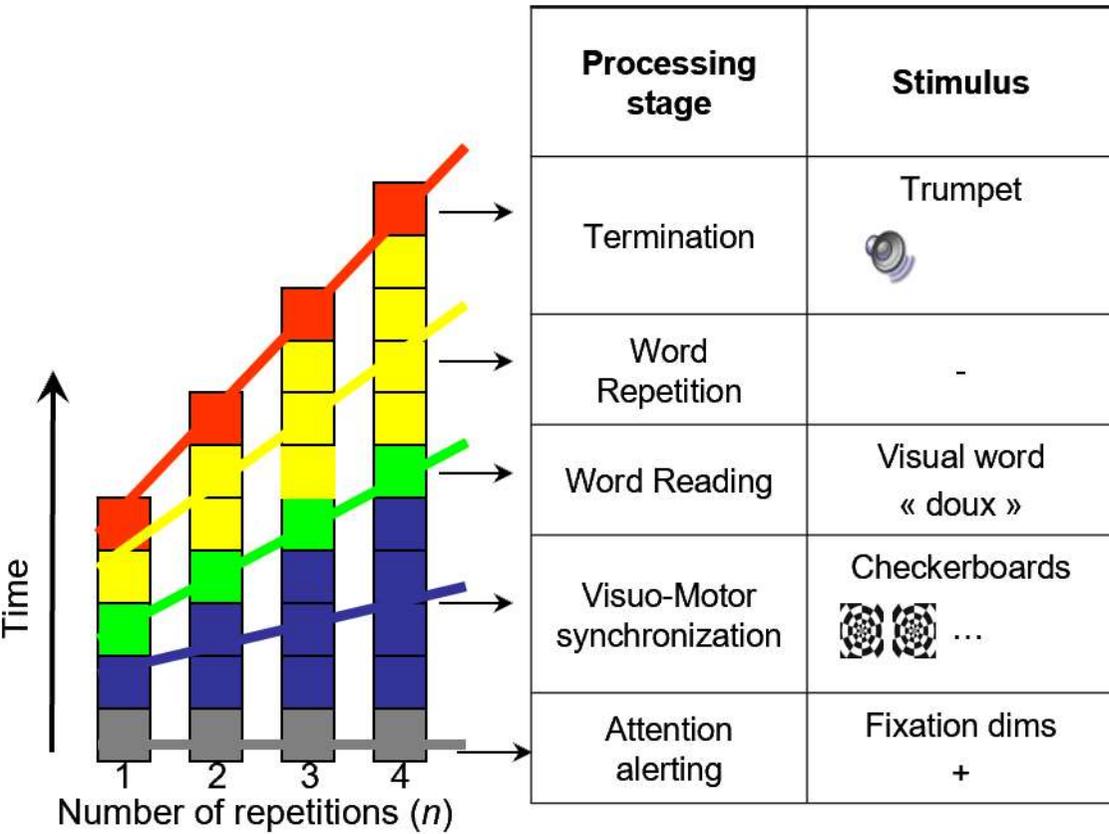
- Des régions dont ni l'entrée en activité, ni la durée ne varient
- Des régions dont le délai d'entrée en activité varie
- Des régions dont la durée d'activité varie
- Des régions mixtes



Menon, R. S., Luknowsky, D. C., & Gati, J. S. (1998). Mental chronometry using latency-resolved functional MRI. *PNAS*, 95(18), 10902-10907.

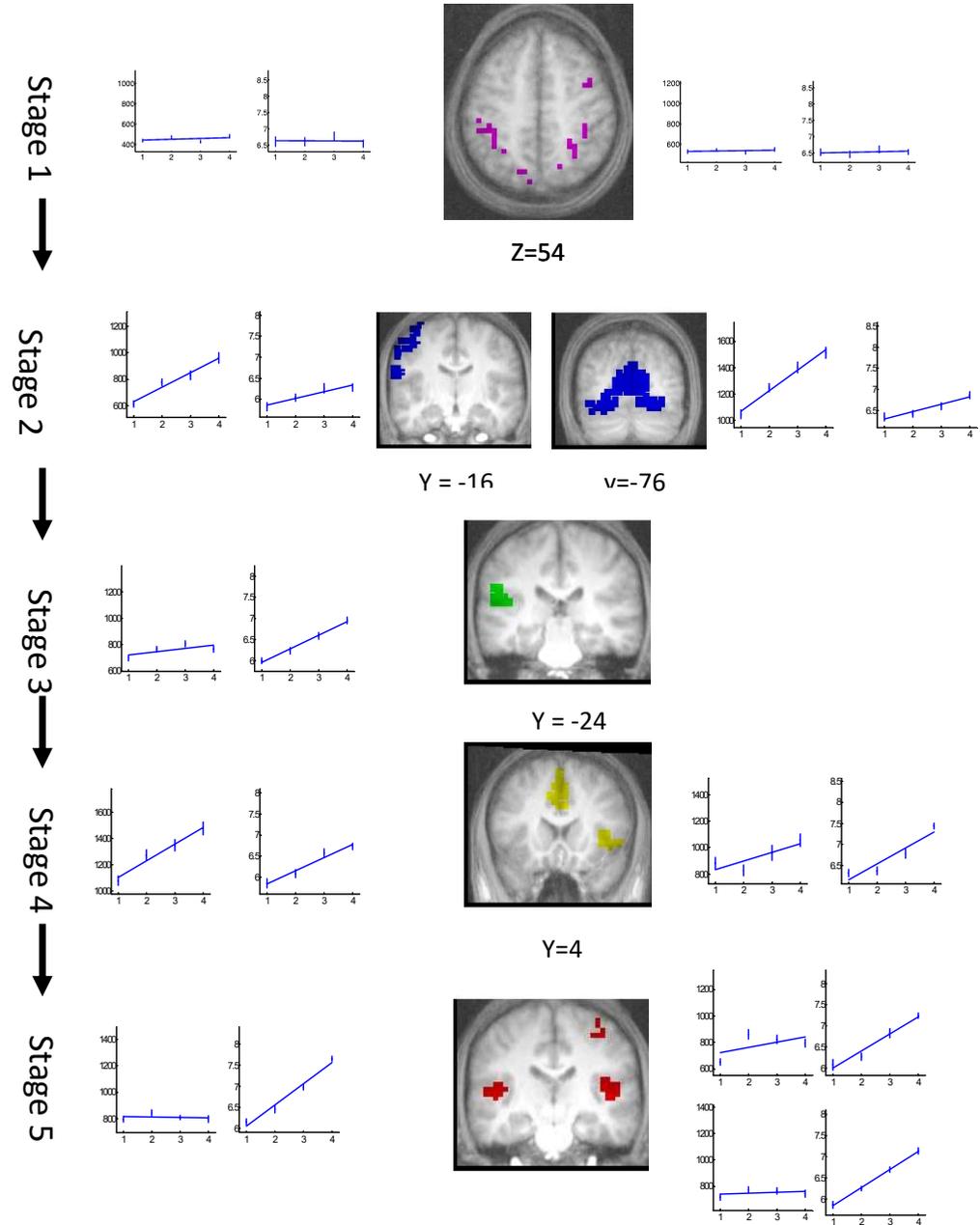
Sigman, M., Jobert, A., LeBihan, D., & Dehaene, S. (2007). Parsing a sequence of brain activations at psychological times using fMRI. *NeuroImage*.

Validation de la méthode:
injection de délais et de durées spécifiques à chaque étape

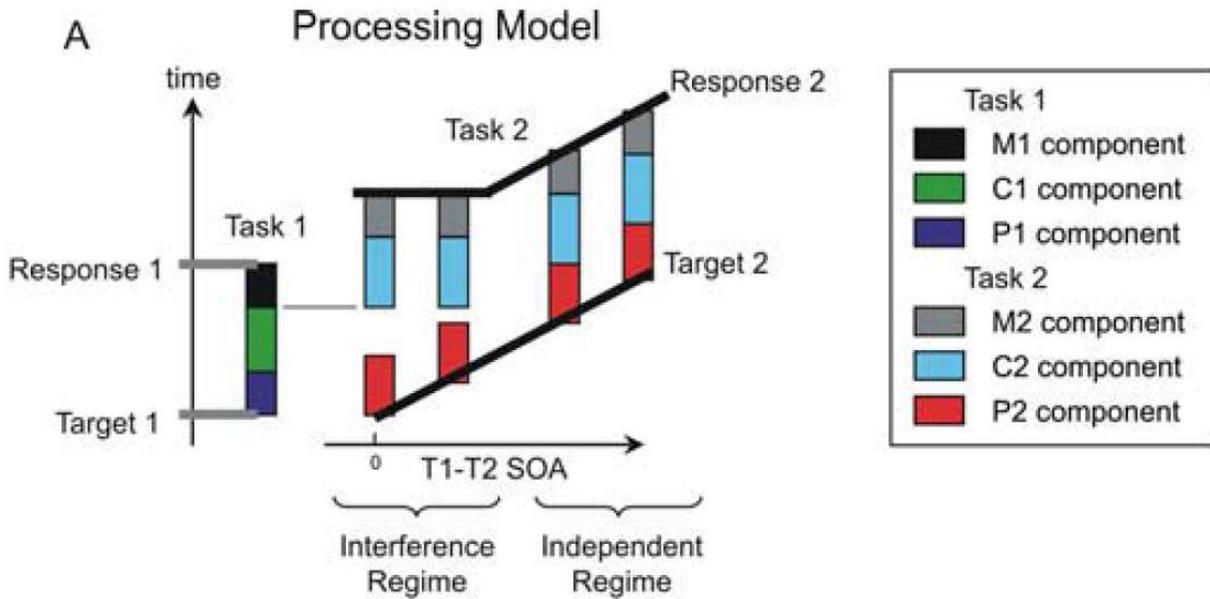


= ralentissement de $n \times 250$ millisecondes

Sigman, M., Jobert, A., LeBihan, D., & Dehaene, S. (2007). Parsing a sequence of brain activations at psychological times using fMRI. *NeuroImage*.



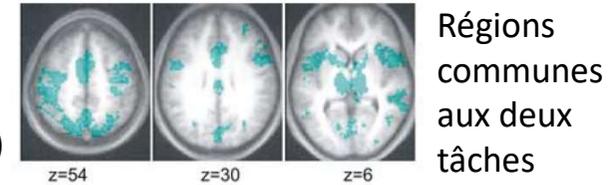
Exemple d'application cognitive: Utilisation de la latence de l'IRM fonctionnelle pour détecter un goulot d'étranglement central



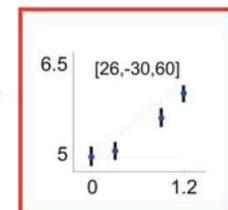
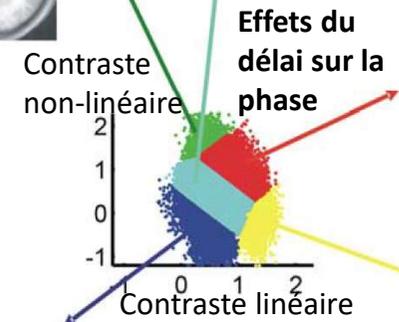
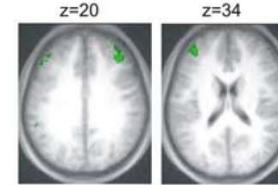
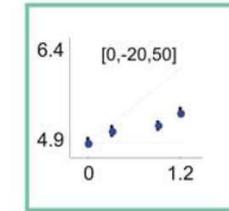
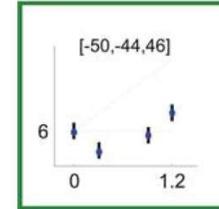
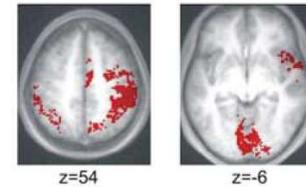
Au cours de la performance d'une double tâche, la seconde tâche est ralentie, spécifiquement au niveau de la décision centrale.

Sigman, M., & Dehaene, S. (2008). Brain mechanisms of serial and parallel processing during dual-task performance. *J Neurosci*, 28(30), 7585–7598.

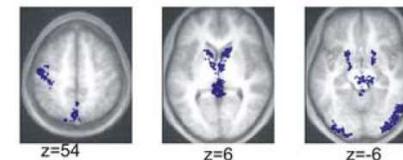
Régions du goulot d'étranglement (délai dû à la présentation simultanée)



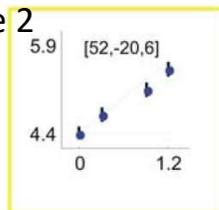
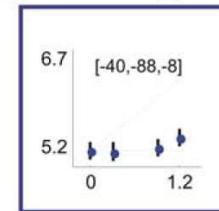
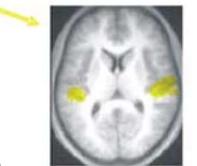
Régions différées de la tâche 2



Tâche 1



Etape perceptive de la tâche 2

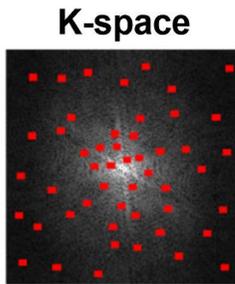


Avancées importantes en IRM fonctionnelle dans les 10 dernières années

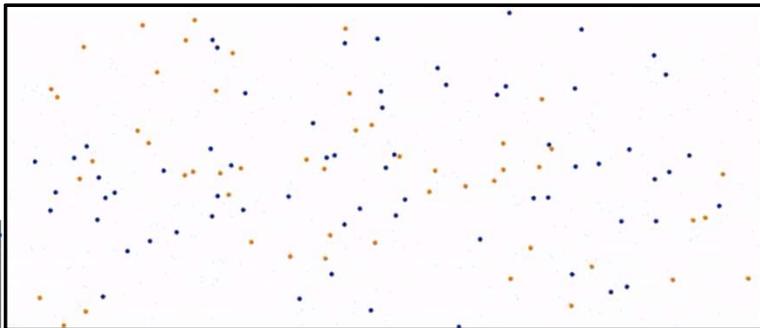
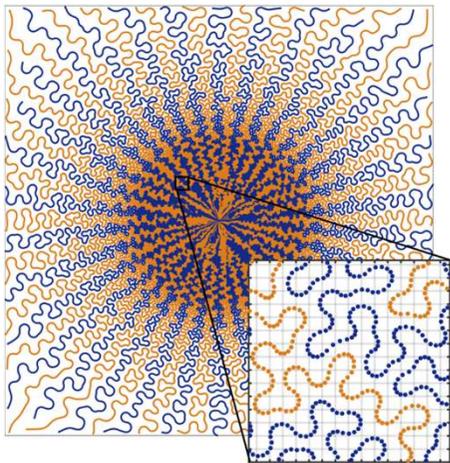
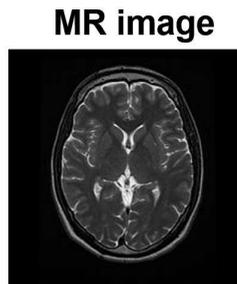
- Utilisation d' « antennes » (bobines de réception) parallèles
 - Aujourd'hui: 32 ou 64 canaux, tout autour de la tête
- Séquences multi-bandes
 - Tirant parti du profil spatial des antennes
- Transmission également parallèle
 - Améliore l'homogénéité des images à très haut champ
- Nouvelles techniques d'accélération par *sparse sampling*
 - Notamment le Sparkling développé par Philippe Ciuciu



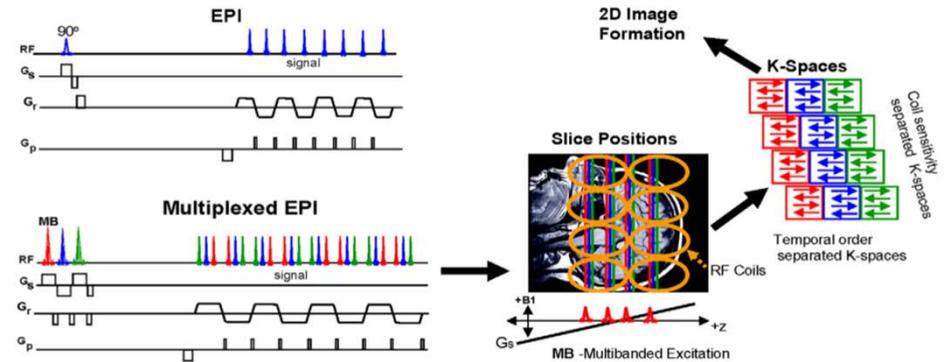
Acquisition



Nonlinear reconstruction



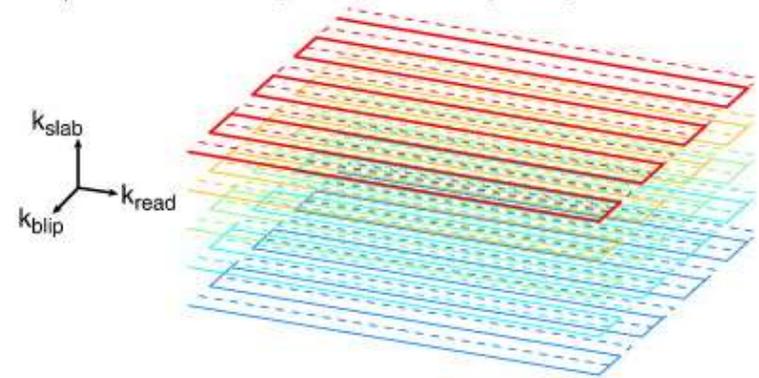
Séquence multi-bandes: acquisition simultanée de plusieurs coupes



[Moeller et al, MRM 2010; Feinberg et al, Plos One 2010]

Séquence EPI 3D: meilleure rapport signal à bruit

b) 3D stack-of-segmented EPI trajectory

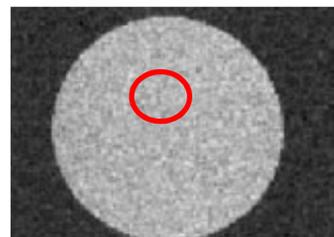
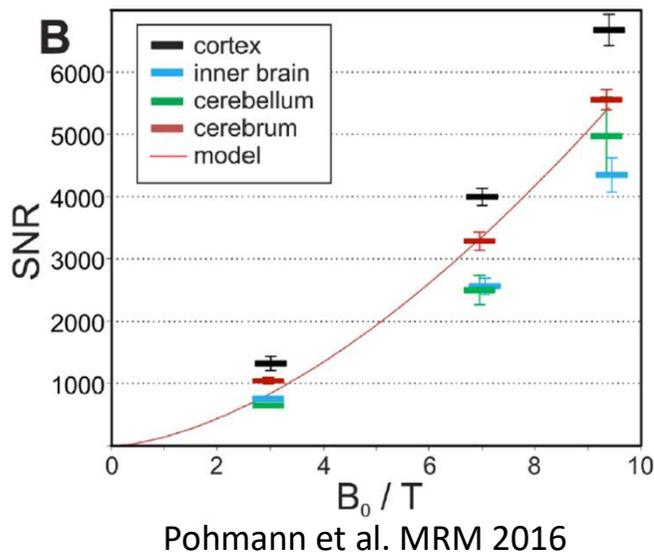


[Poser et al, Neuroimage 2010]

Pourquoi monter en champ magnétique?

Le rapport signal/bruit augmente de façon non-linéaire avec le champ magnétique

$$\text{SNR} \propto B_0^{1.65}$$



SNR =
Moyenne /
Ecart type

Le rapport contraste/bruit du signal BOLD augmente encore plus vite:

$$\text{CNR}_{\text{BOLD}} = \frac{\Delta S}{\sigma} = \frac{S}{\sigma} \frac{\Delta S}{S} = \text{tSNR} \frac{\Delta R_2^*}{R_2^*} \quad \frac{\Delta R_2^*}{R_2^*} \sim B_0$$

si tSNR=SNR (ce qui n'est hélas pas nécessairement vrai: bruit physiologique, mouvement, etc)

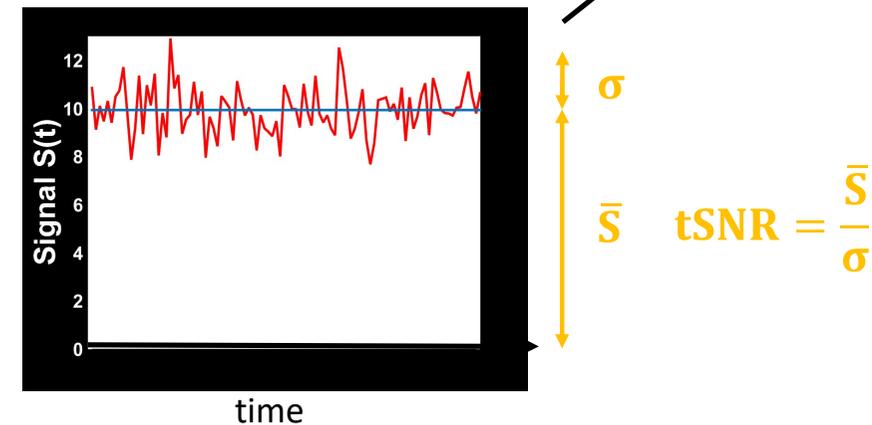
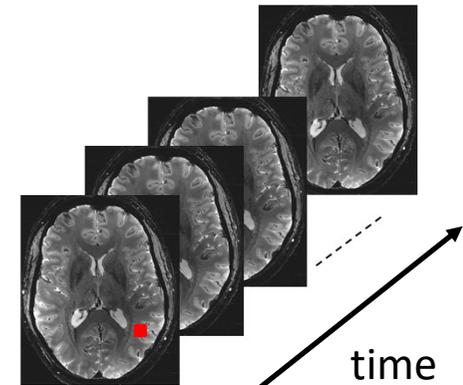
$$\text{tSNR} \propto B_0^{1.65}$$

$$\Rightarrow \text{CNR}_{\text{BOLD}} \propto B_0^{2.65}$$

Exemples:

- Entre 1.5 et 3 T: facteur x 6
- Entre 3T et 7T : facteur x 9
- Entre 7T et 11,7T: facteur x 4

Wald et al. NeuroImage 2017.
Uludag et al. NeuroImage 2009.

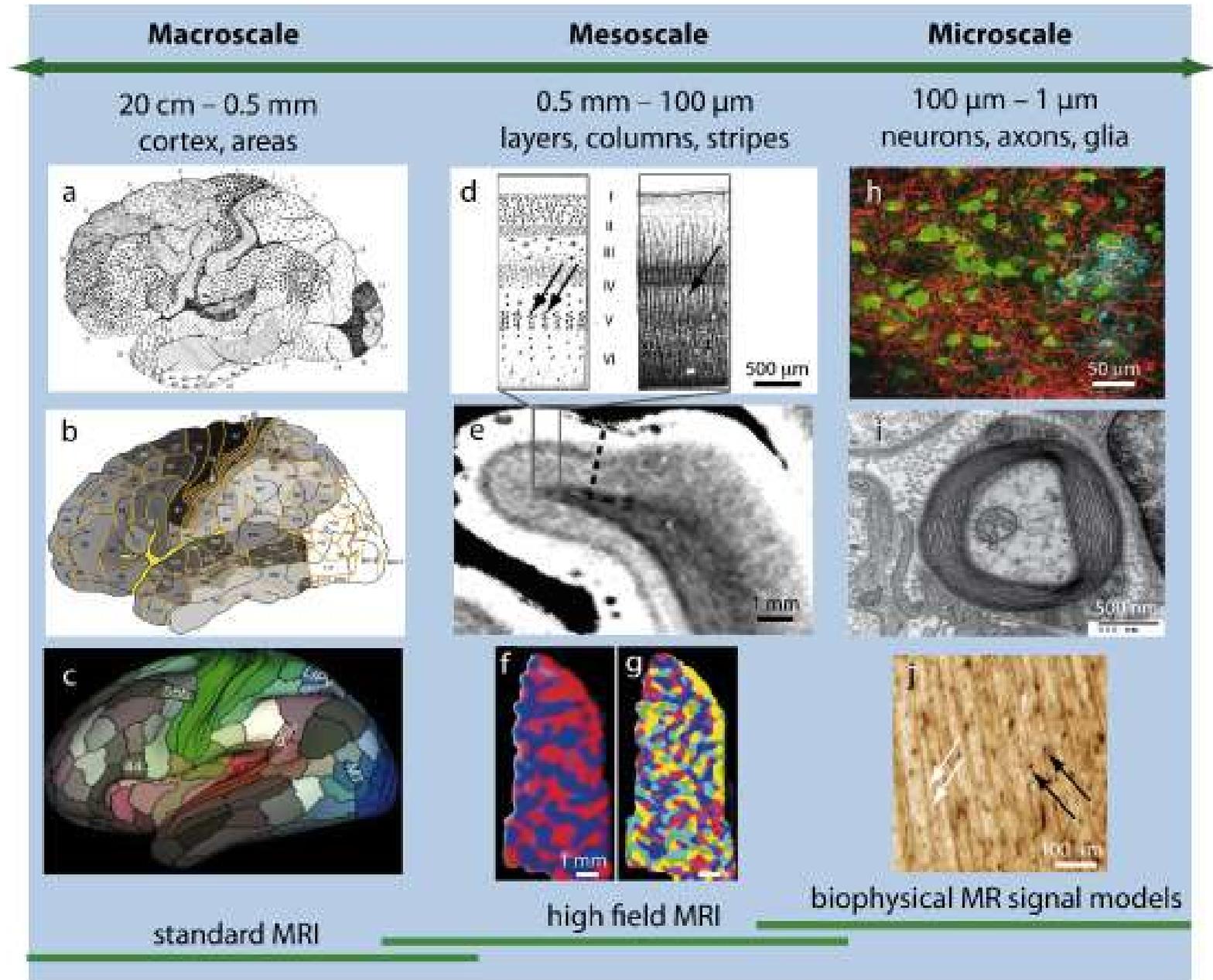


Remerciements à Nicolas Boulant (CEA NeuroSpin)

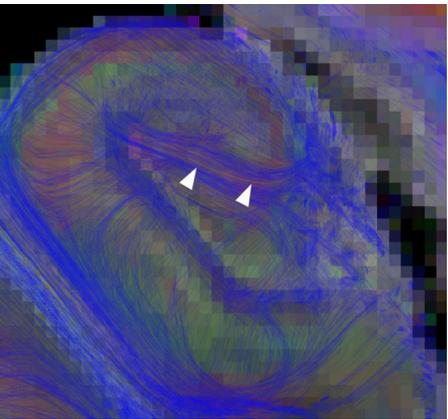
**Pourquoi monter
en champ
magnétique?**

**Pour sonder les
échelles spatiales
mésoscopiques et
microscopiques**

Edwards, L. J., Kirilina, E.,
Mohammadi, S., & Weiskopf,
N. (2018). Microstructural
imaging of human neocortex in
vivo. *NeuroImage*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.02.055>

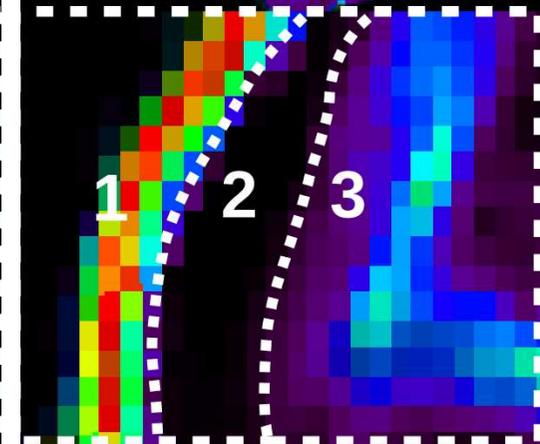
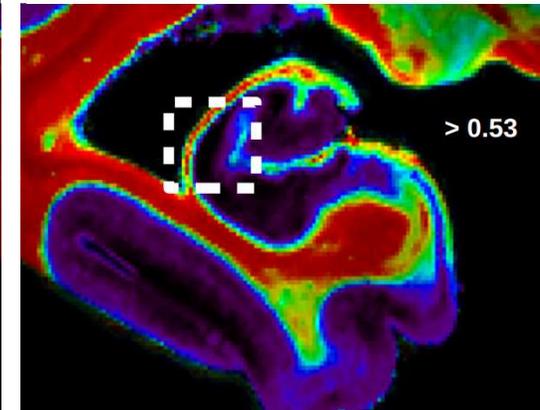
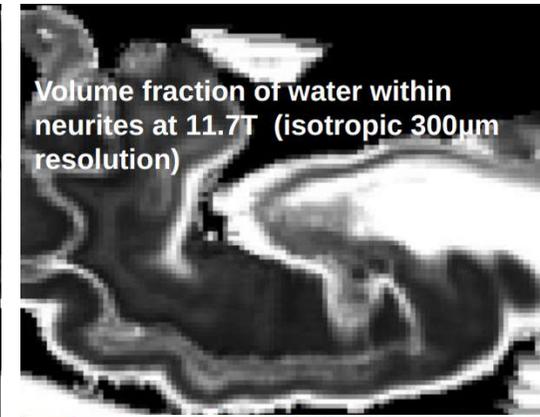
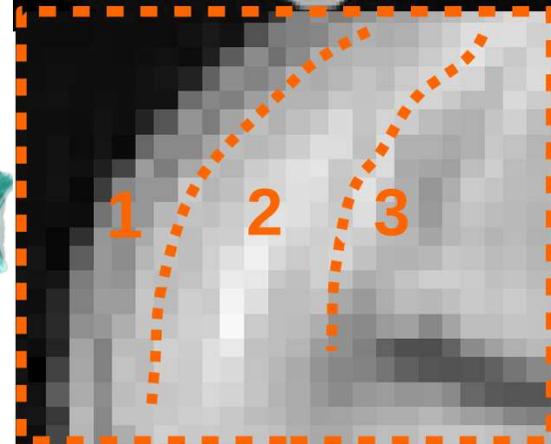
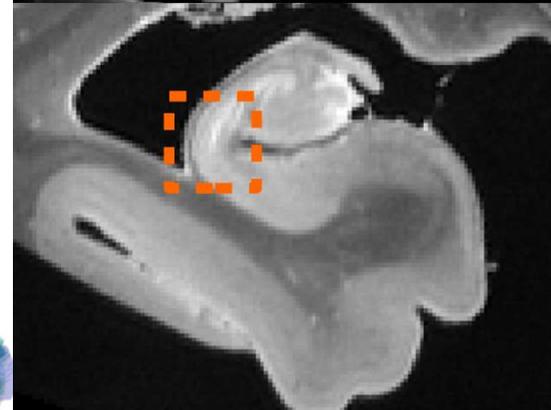
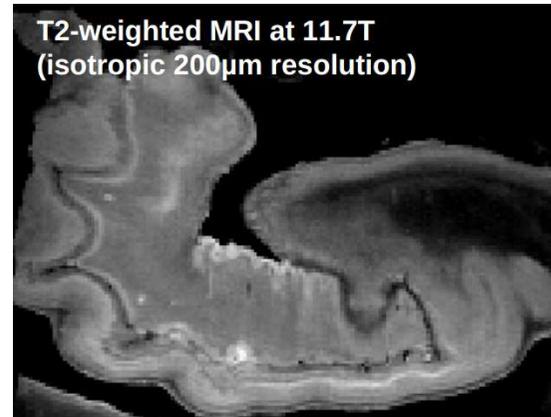
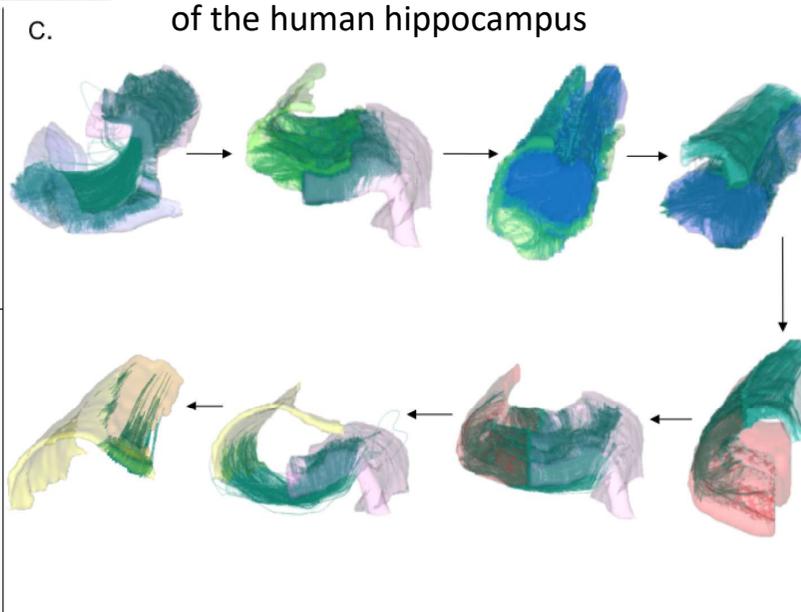
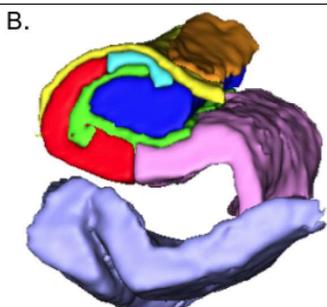
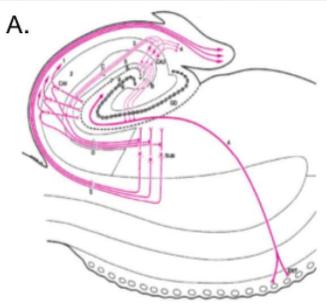


Pourquoi monter en champ magnétique? Pour sonder les échelles spatiales mésoscopiques et microscopiques



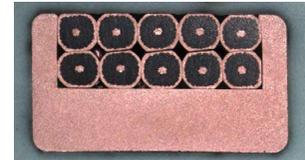
Exemple de projet à NeuroSpin:
**Cyto-architecture Post-mortem
et In Vivo:**
Cyril Poupon and Jean-François
Mangin

Diffusion tensor imaging and fiber
tracking of the *internal* connectivity
of the human hippocampus



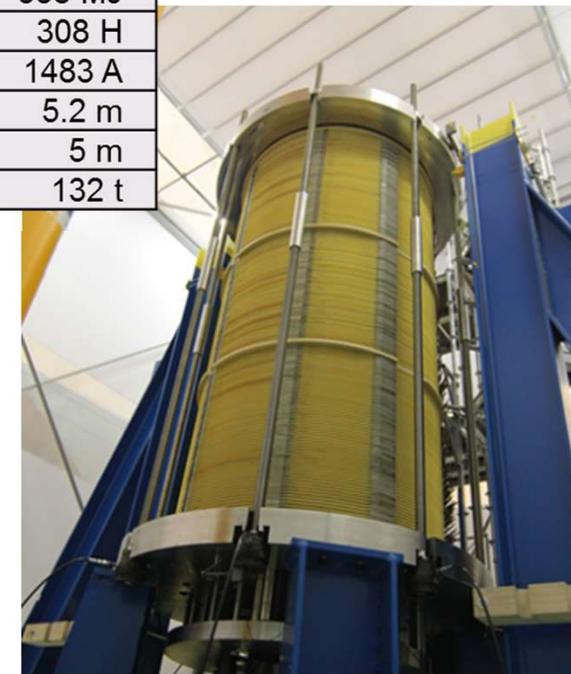


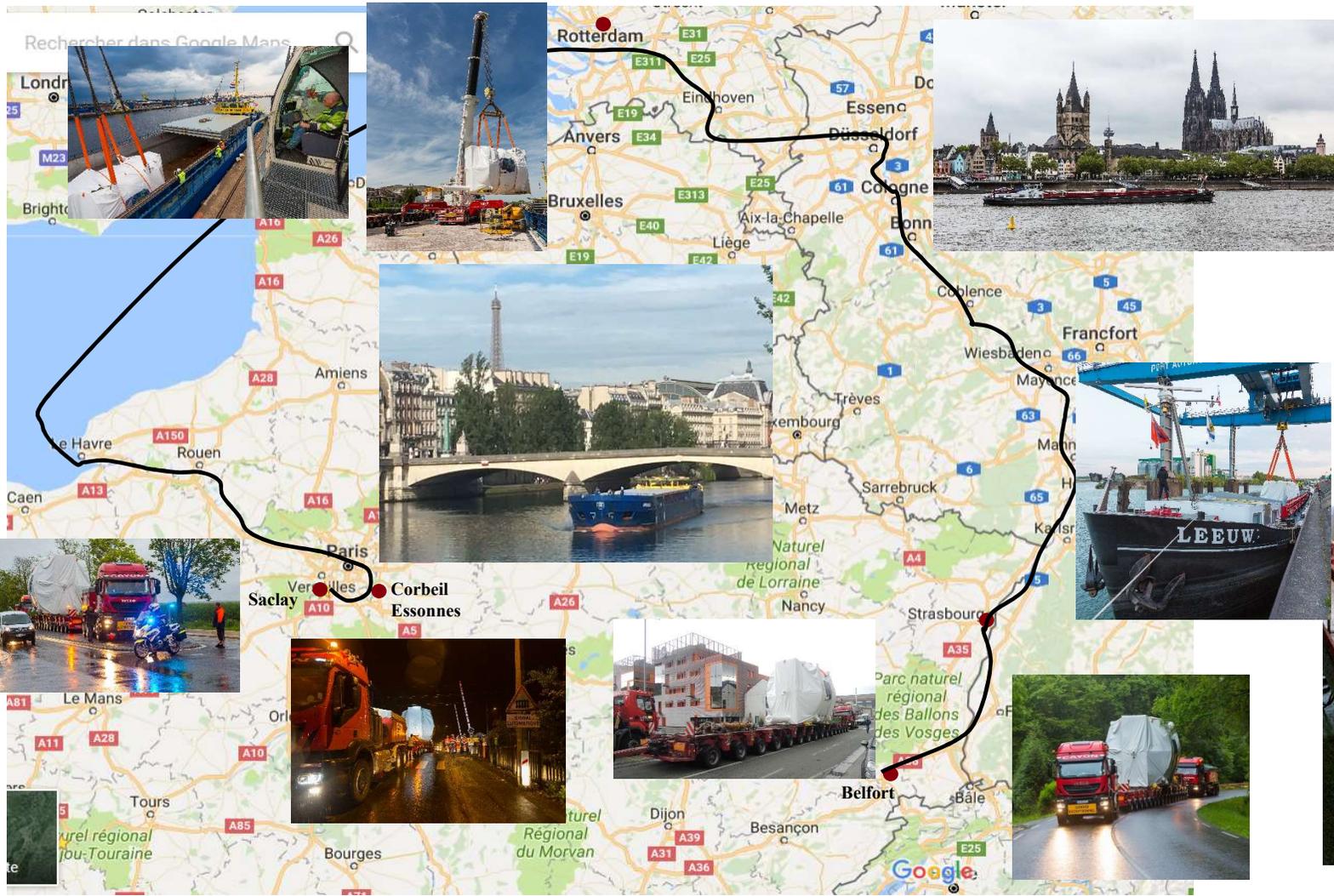
NeuroSpin: Denis Le Bihan, Cécile Lerman, Nicolas Boulant
 IRFU: Anne-Isabelle Etievre, Lionel Quettier



- Champ principal / Ouverture **11.75 T / 900 mm**
- Homogénéité < 0.5 parties par million sur un champ de vue de 22 cm
- Stabilité temporelle 0.05 ppm/h - **fonctionnement en mode semi-persistant**
- **Technique de bobinage innovante en doubles galettes** pour la bobine principale (170)
- **2 bobines de blindage** pour réduire le champ de fuite
- Conducteur NbTi @ **1.8 K**

Energie stockée	338 MJ
Inductance	308 H
Courant	1483 A
Longueur	5.2 m
Diamètre	5 m
Poids	132 t



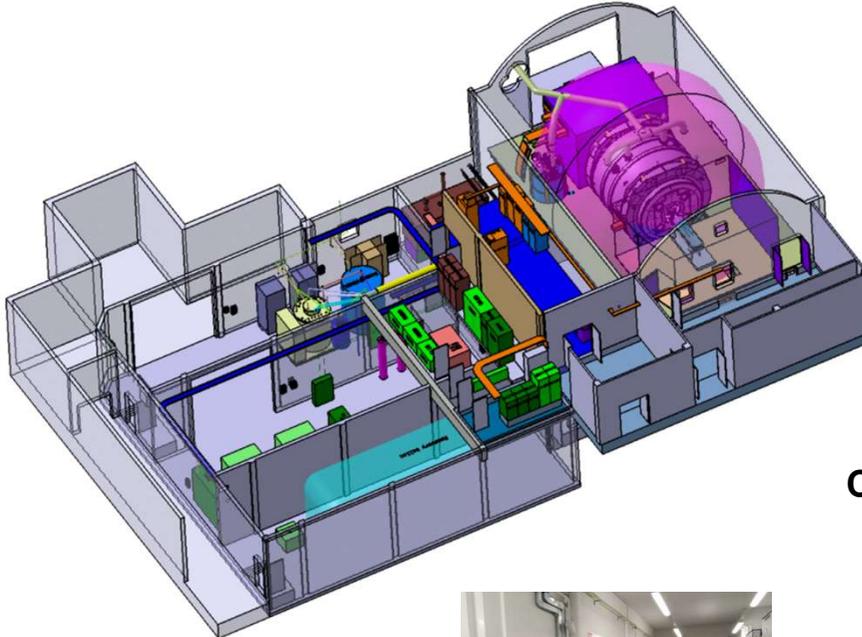




**Alimentations
électriques**



**Système
cryogénique**



**Circuit
de vide**



Contrôle-commande



Batteries 48 V



Salle de contrôle



**Résistance
de
décharge**

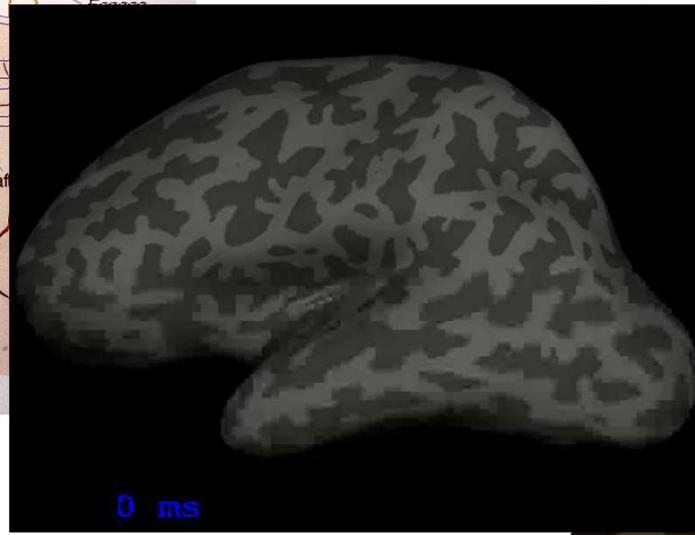
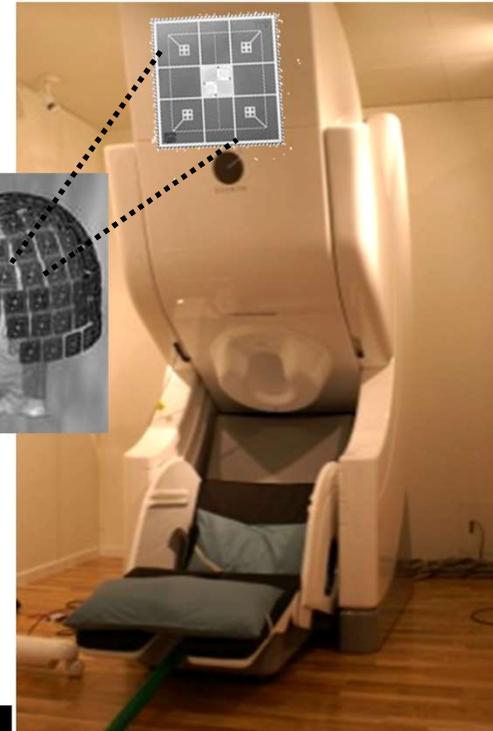
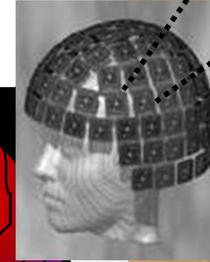
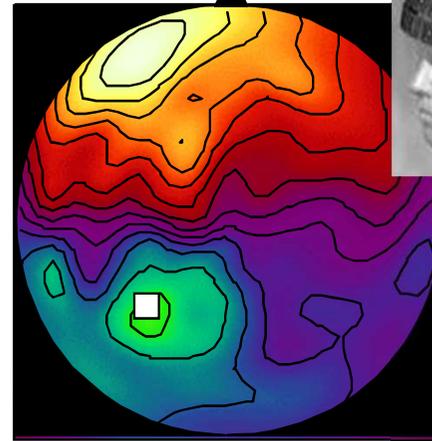
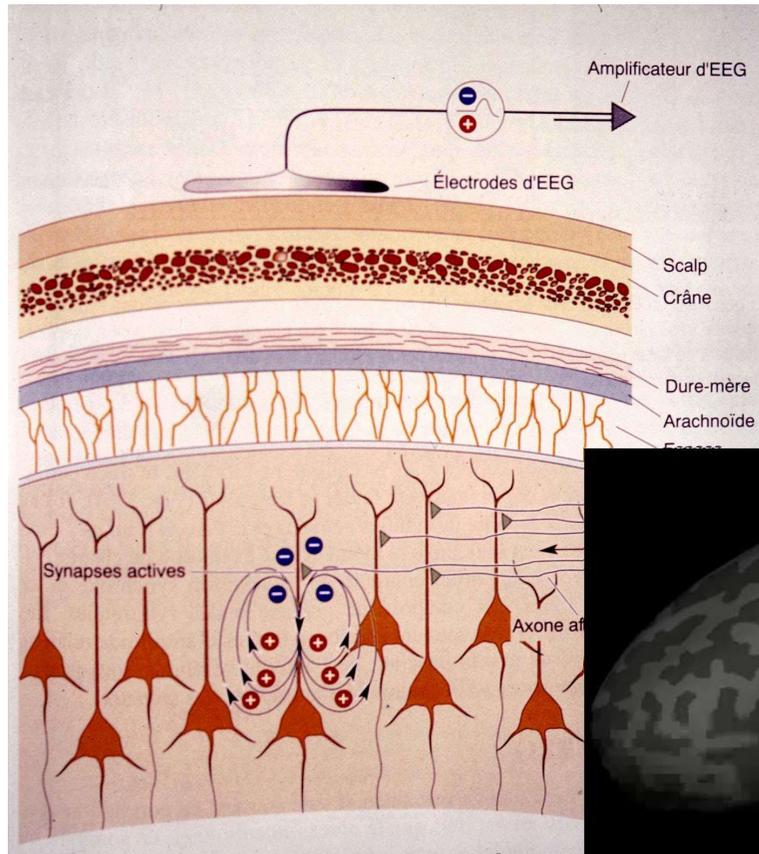
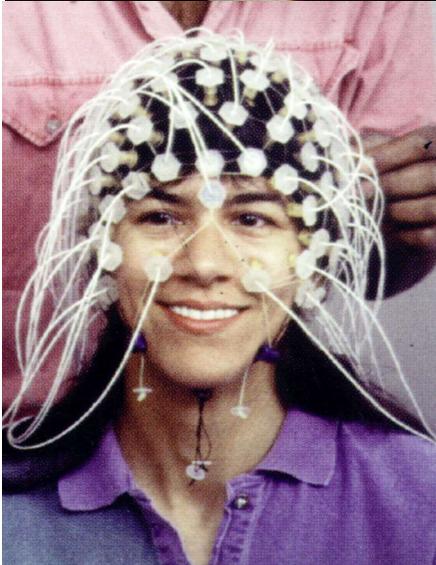
- Prochaines étapes
- Refroidissement en cours
 - 11.7 Teslas en 2019
 - Premières images en 2020

Fonctionnement en continu pendant 10 ans – 7/7 - 24/24
Automate haute fiabilité, doublement de tous les organes critiques

Electro- et magnéto-encéphalographie

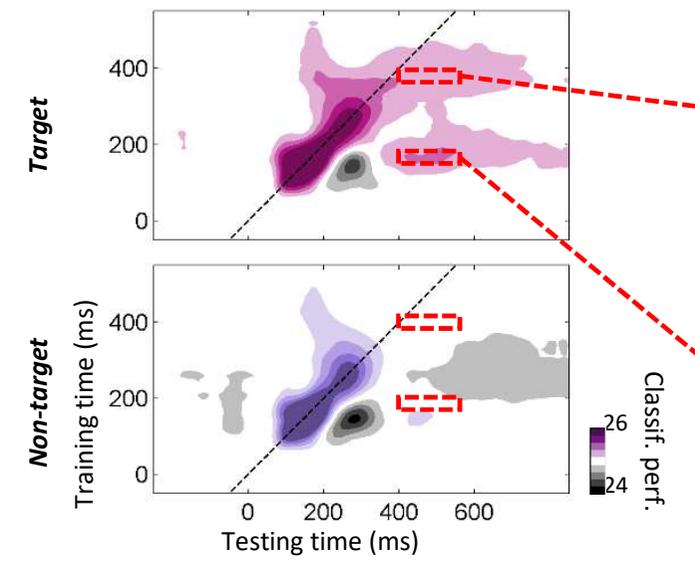
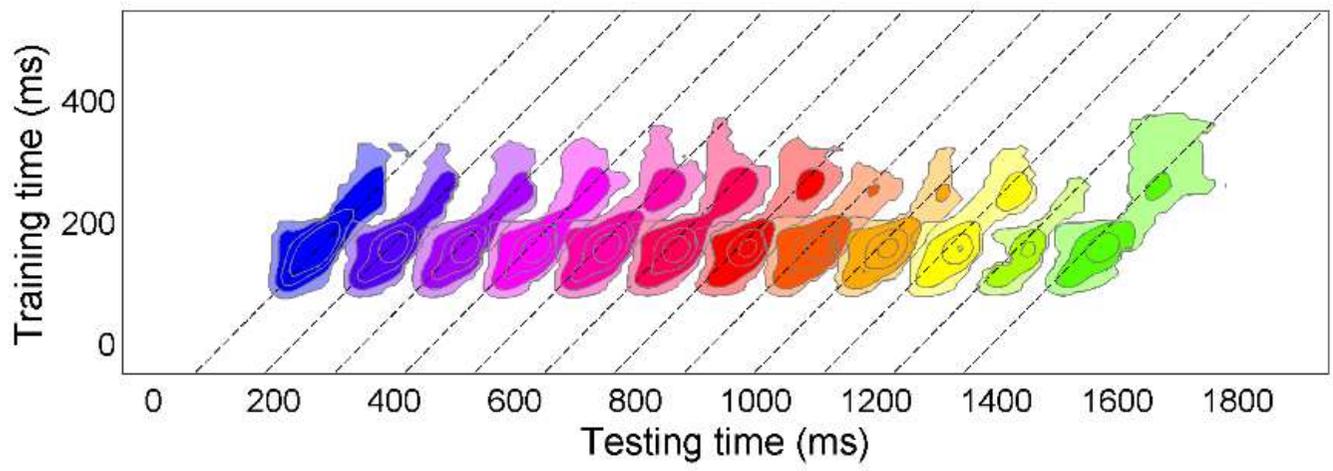
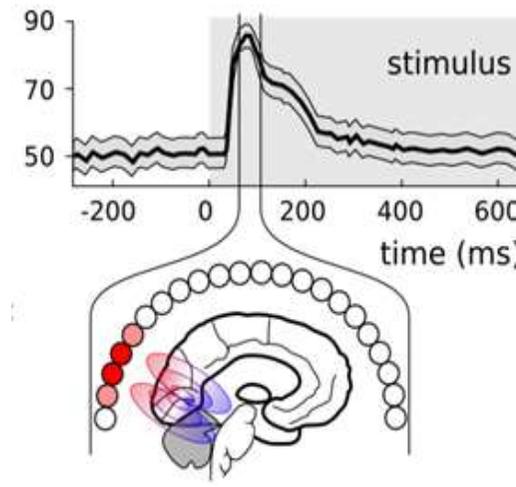
EEG: Détection des petits potentiels électriques (microVolts) engendrés par les courants électriques entre les dendrites et le corps cellulaire.

MEG: Détection des champs magnétiques induits par ces mêmes courants



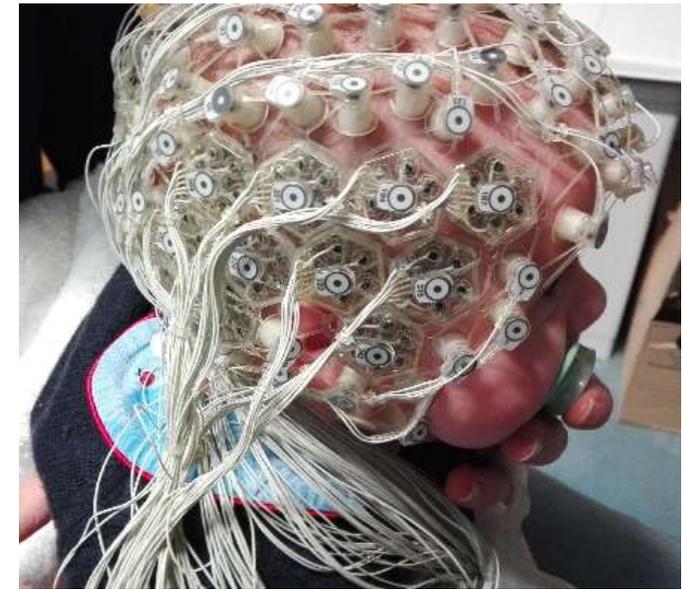
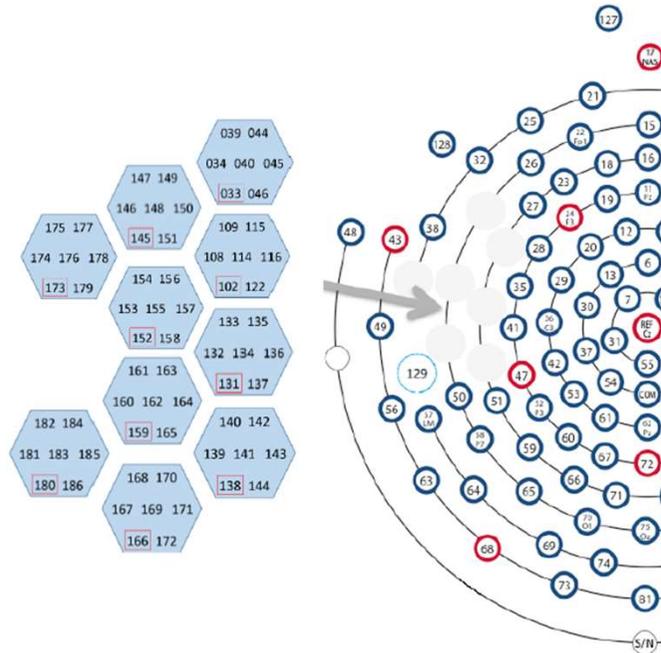
Le décodage en fonction du temps

Il est possible d'entraîner un décodeur à *chaque point de temps* – et donc de décoder toute une séquence d'étapes et leur recouvrement.
 King et al, TICS 2014
 Marti et al., Nature Communications 2017



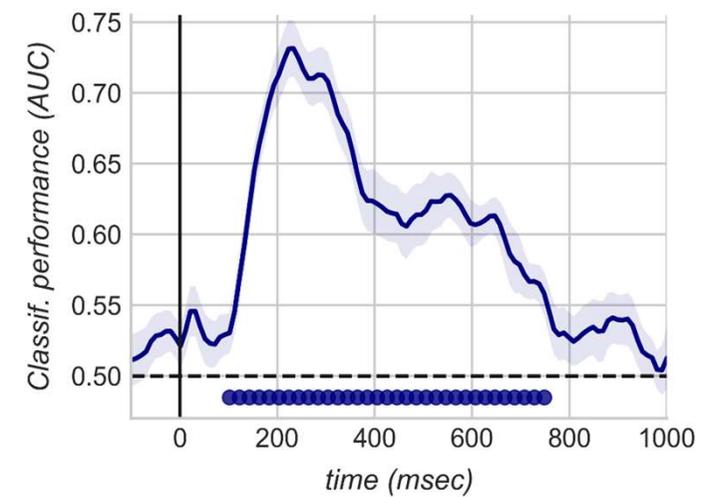


Un EEG de très haute résolution spatiale



La résolution spatiale est importante si l'on souhaite décoder la topographie des signaux.

Ici, décodage de la manière d'articulation (b-d-g) vs (m-n-ŋ) [travaux de Giulia Gennari et Ghislaine Dehaene-Lambertz]

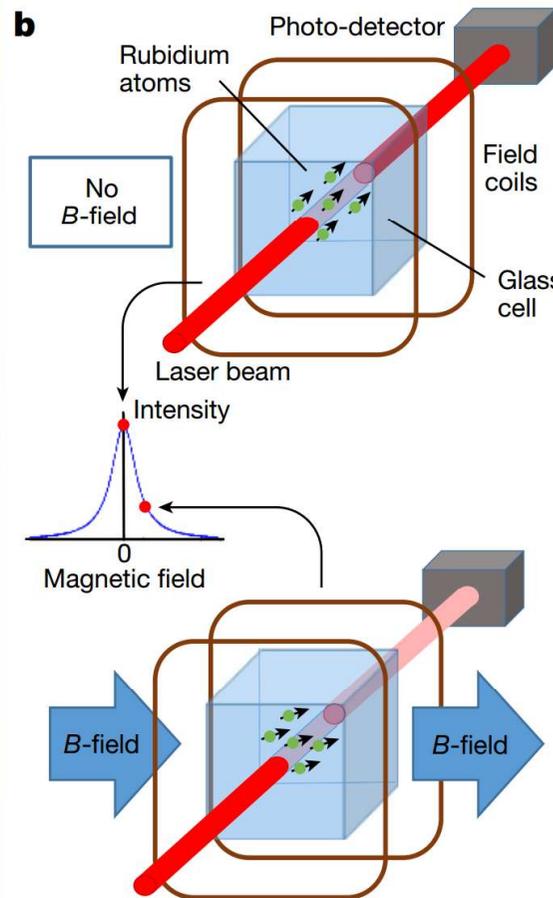


Une nouvelle génération de machines de magnéto-encéphalographie fondées sur les magnétomètres à pompage optique (OPMs)

Boto, E., Holmes, N., Leggett, J., Roberts, G., Shah, V., Meyer, S. S., ... Brookes, M. J. (2018). Moving magnetoencephalography towards real-world applications with a wearable system. *Nature*, 555(7698), 657–661. <https://doi.org/10.1038/nature26147>

450 Kg, refroidi à l'Hélium liquide

905 g, portable



Une nouvelle génération de machines de magnéto-encéphalographie

Boto, E., Holmes, N., Leggett, J., Roberts, G., Shah, V., Meyer, S. S., ... Brookes, M. J. (2018). Moving magnetoencephalography towards real-world applications with a wearable system. *Nature*, 555(7698), 657–661. <https://doi.org/10.1038/nature26147>

La machine, beaucoup plus légère, permet de bouger, et même de jouer au ping-pong !

Elle nécessite tout de même (1) une cage de Faraday blindée au mu-métal (2) un dispositif d'annulation des champs magnétiques externes

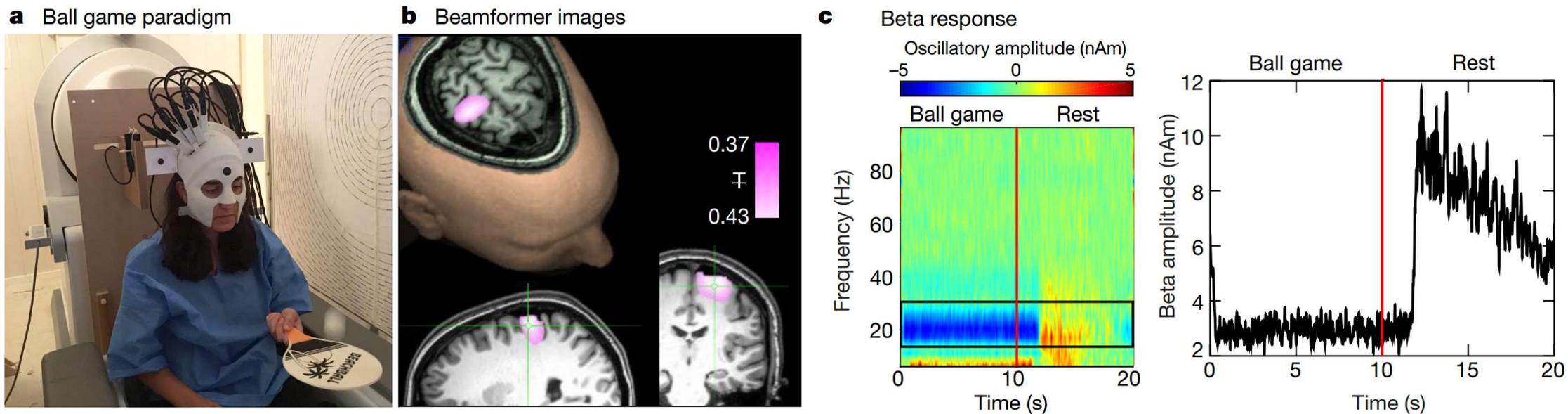
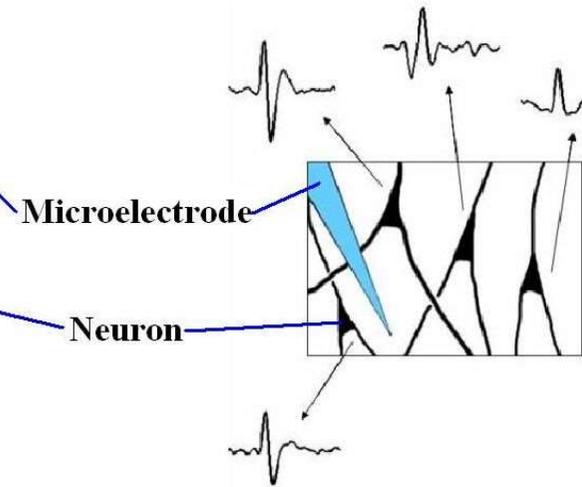
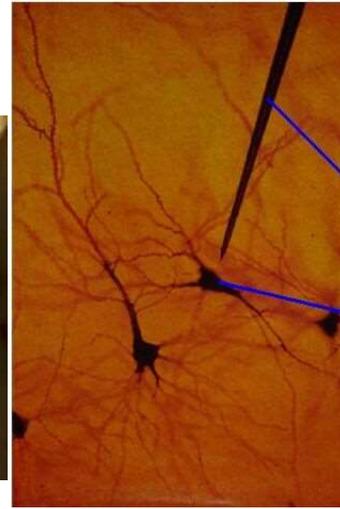
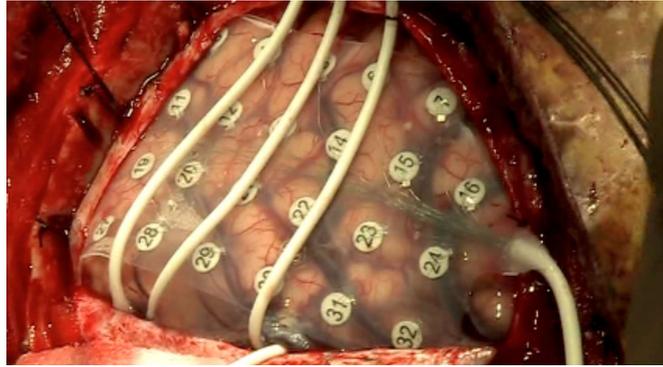
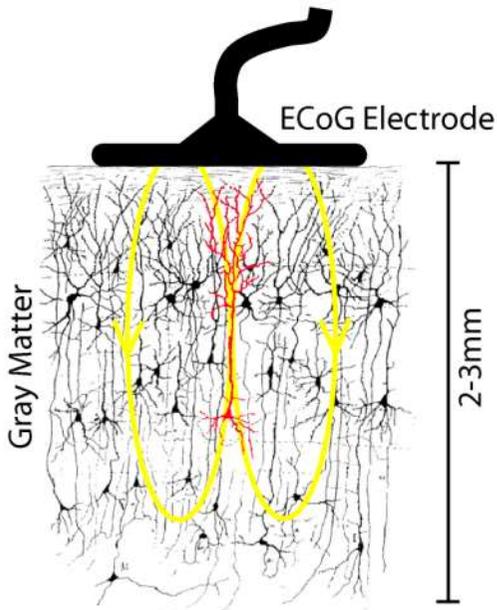


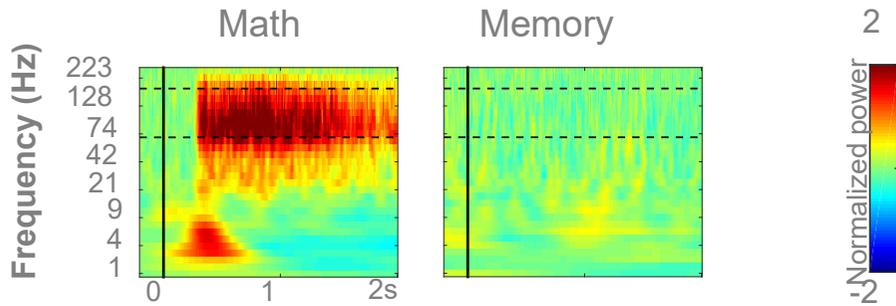
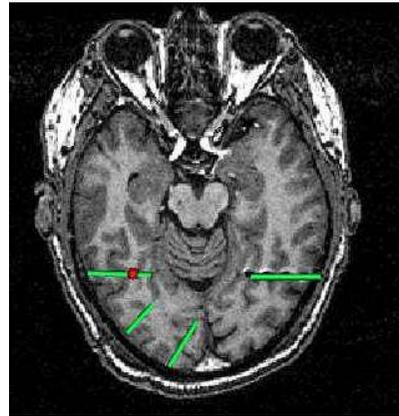
Figure 4 | An example ‘real world’ imaging paradigm. **a**, Experimental set-up: the seated subject continually bounced a table tennis ball off a bat for 10 s. This was followed by a 10-s baseline period, during which they did nothing. This was repeated 29 times. **b**, Spatial signature of beta band oscillatory change during periods of playing the ball game compared to rest. Note the difference in localization compared to Fig. 2, with the beta

modulation localized to the arm and wrist area of sensorimotor cortex (distinct from the hand area in Fig. 2). **c**, Trial averaged time-frequency spectrogram (left) and amplitude of beta oscillations averaged over trials (right). The maximum head movement during this paradigm, assessed by the Kinect camera, was 6 cm.

Méthodes invasives



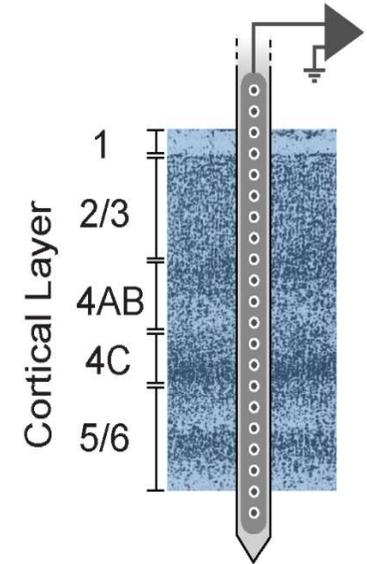
Réponses dans la bande de fréquence "haut-gamma" (~70-180 Hz): reflet de l'activité neuronale sous-jacente



Utah arrays

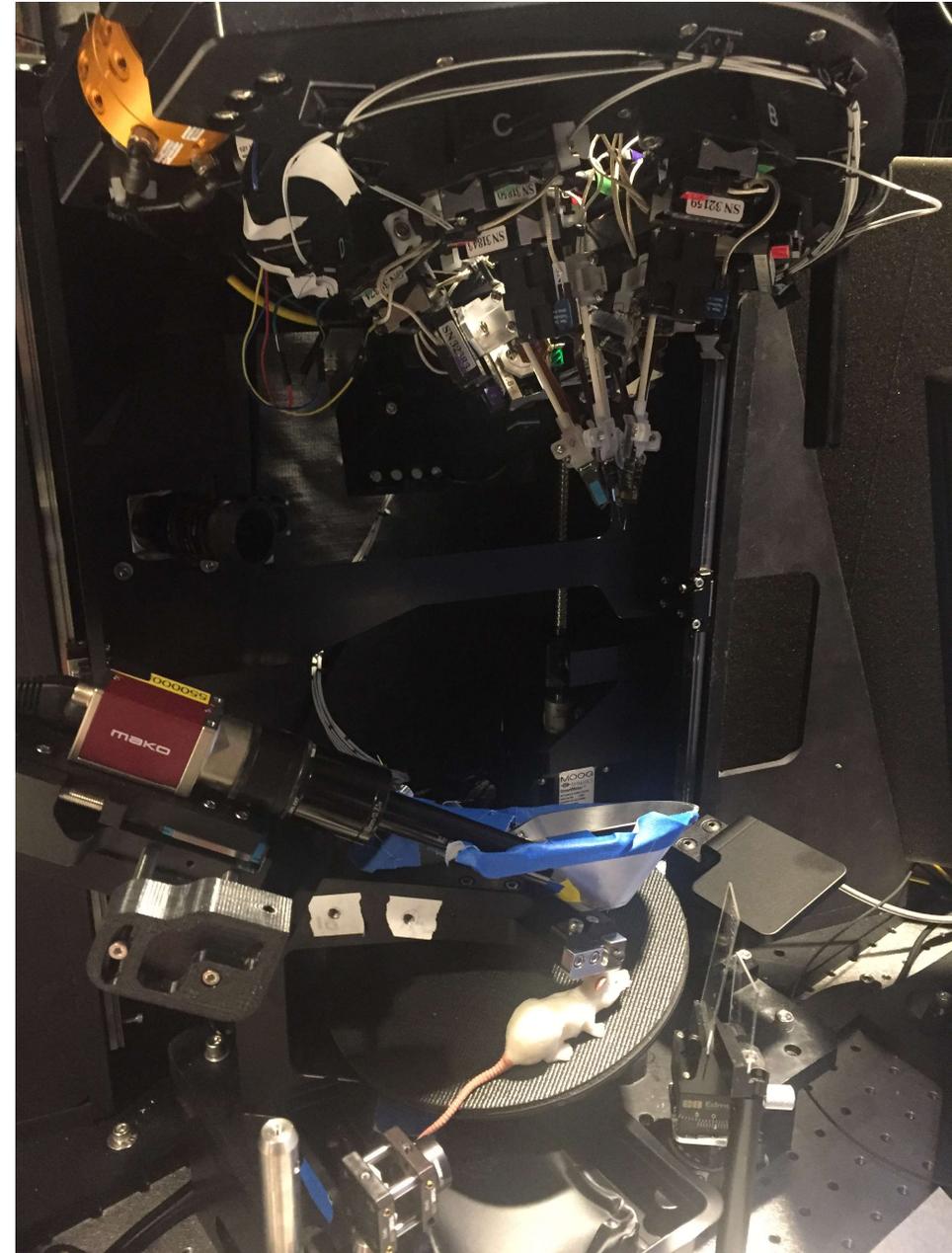
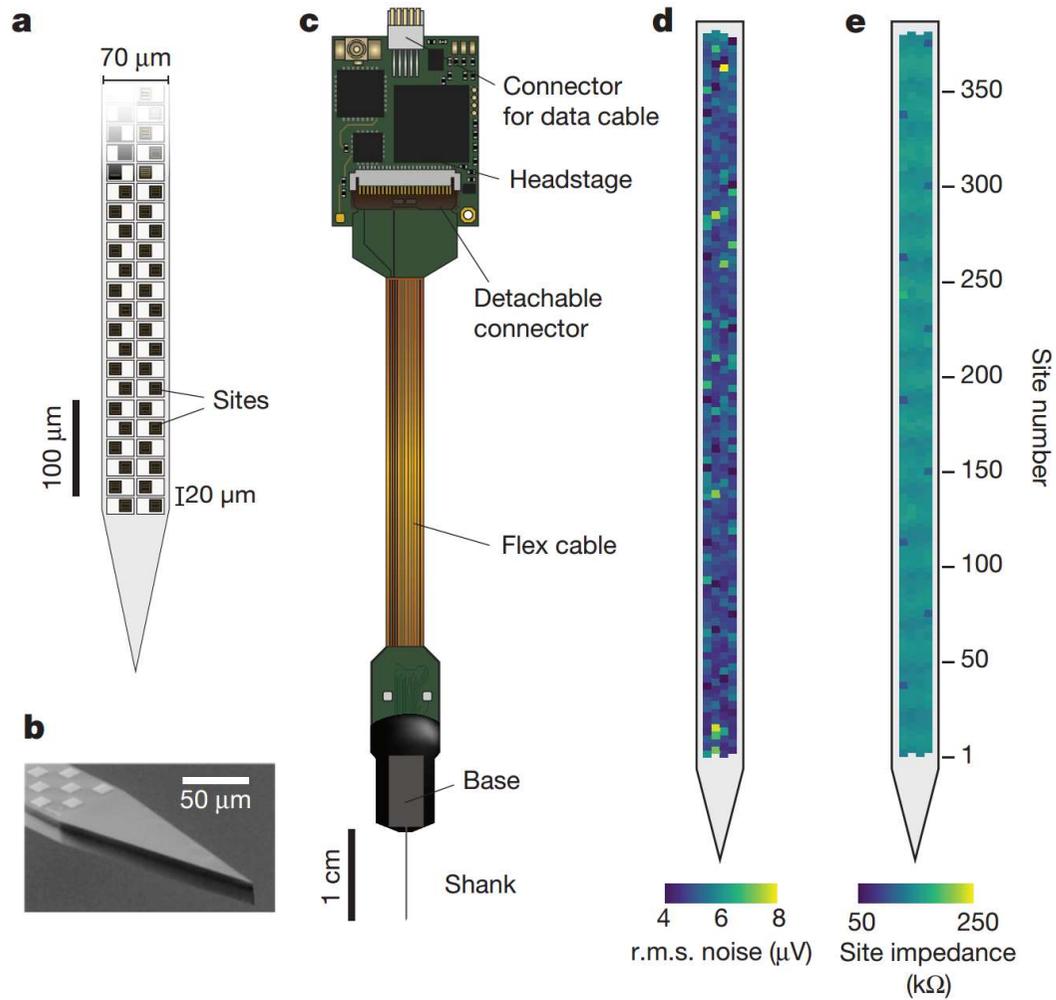


Laminar electrodes



NeuroPixels

Jun, J. J., Steinmetz, N. A., Siegle, J. H., Denman, D. J., Bauza, M., Barbarits, B., ... Harris, T. D. (2017). Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity. *Nature*, 551(7679), 232–236.



NANOELECTRONICS

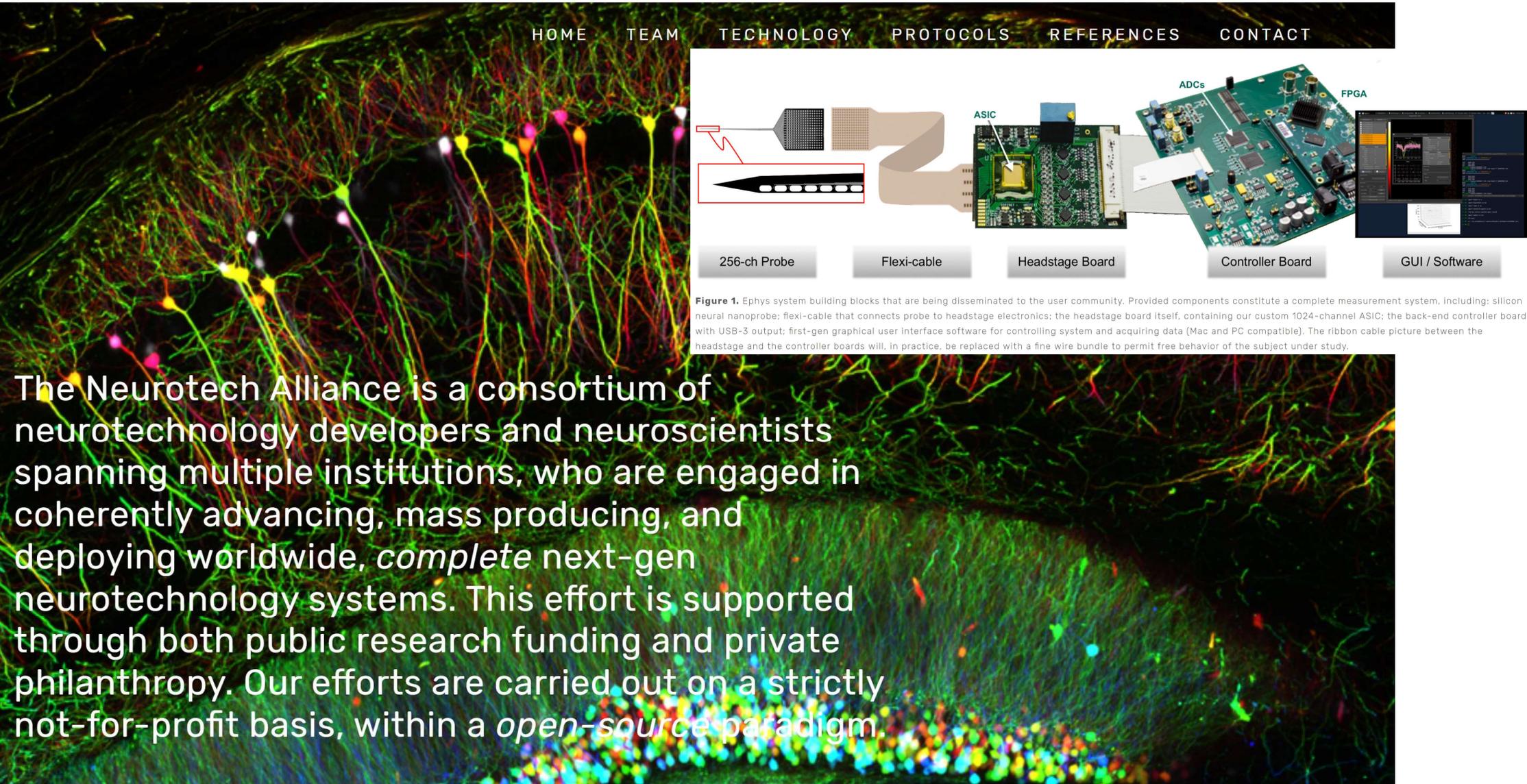
Ultraflexible nanoelectronic probes form reliable, glial scar-free neural integration

Lan Luan,^{1*} Xiaoling Wei,^{2*} Zhengtuo Zhao,^{2*} Jennifer J. Siegel,³ Ojas Potnis,²
Catherine A Tuppen,² Shengqing Lin,² Shams Kazmi,² Robert A. Fowler,² Stewart Holloway,²
Andrew K. Dunn,² Raymond A. Chitwood,³ Chong Xie^{2†}

Implanted brain electrodes construct the only means to electrically interface with individual neurons in vivo, but their recording efficacy and biocompatibility pose limitations on scientific and clinical applications. We showed that nanoelectronic thread (NET) electrodes with subcellular dimensions, ultraflexibility, and cellular surgical footprints form reliable, glial scar-free neural integration. We demonstrated that NET electrodes reliably detected and tracked individual units for months; their impedance, noise level, single-unit recording yield, and the signal amplitude remained stable during long-term implantation. In vivo two-photon imaging and postmortem histological analysis revealed seamless, subcellular integration of NET probes with the local cellular and vasculature networks, featuring fully recovered capillaries with an intact blood-brain barrier and complete absence of chronic neuronal degradation and glial scar.

NEUROTECH ALLIANCE

Une initiative open source (www.openneurotech.org)
Impliquant notamment Catltech et le CEA/LETI de Grenoble



HOME TEAM TECHNOLOGY PROTOCOLS REFERENCES CONTACT

256-ch Probe Flexi-cable Headstage Board Controller Board GUI / Software

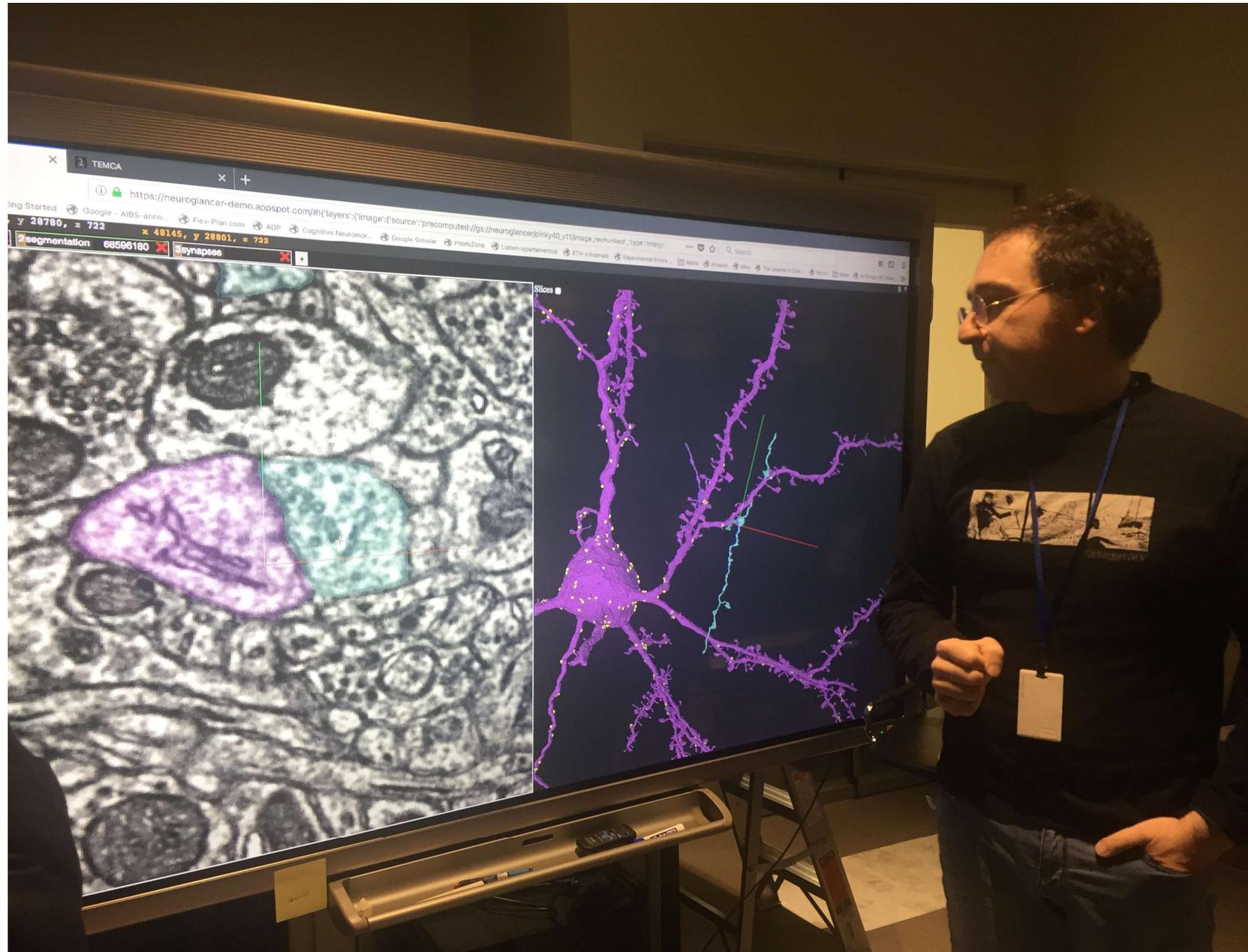
Figure 1. Ephys system building blocks that are being disseminated to the user community. Provided components constitute a complete measurement system, including: silicon neural nanoprobe; flexi-cable that connects probe to headstage electronics; the headstage board itself, containing our custom 1024-channel ASIC; the back-end controller board with USB-3 output; first-gen graphical user interface software for controlling system and acquiring data (Mac and PC compatible). The ribbon cable picture between the headstage and the controller boards will, in practice, be replaced with a fine wire bundle to permit free behavior of the subject under study.

The Neurotech Alliance is a consortium of neurotechnology developers and neuroscientists spanning multiple institutions, who are engaged in coherently advancing, mass producing, and deploying worldwide, *complete* next-gen neurotechnology systems. This effort is supported through both public research funding and private philanthropy. Our efforts are carried out on a strictly not-for-profit basis, within a *open-source* paradigm.

Allen Institute: un observatoire du cerveau

Microscopie 3-photon
(activité)

Plus microscopie électronique
(anatomie)



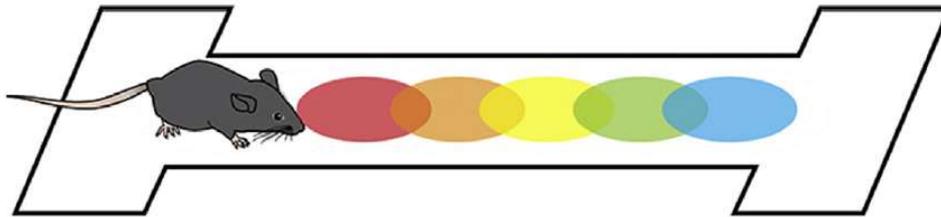
Visualiser des populations de neurones pour mieux les décoder

Wallis, J. D. (2018). Decoding Cognitive Processes from Neural Ensembles. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(12), 1091–1102.

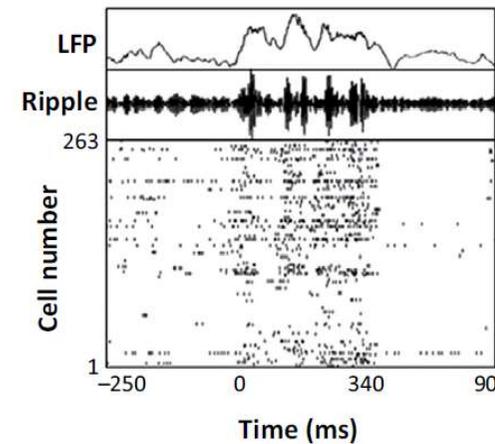
(A)

<https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.09.002>

Cellules de lieu dans l'hippocampe du rat

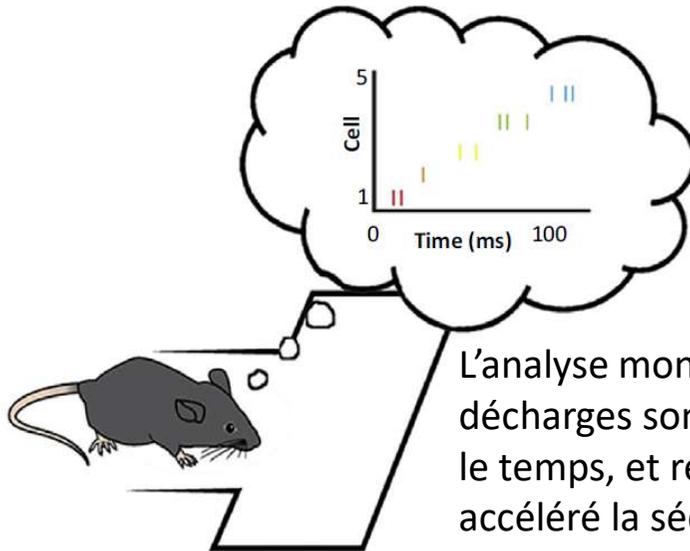


(B)



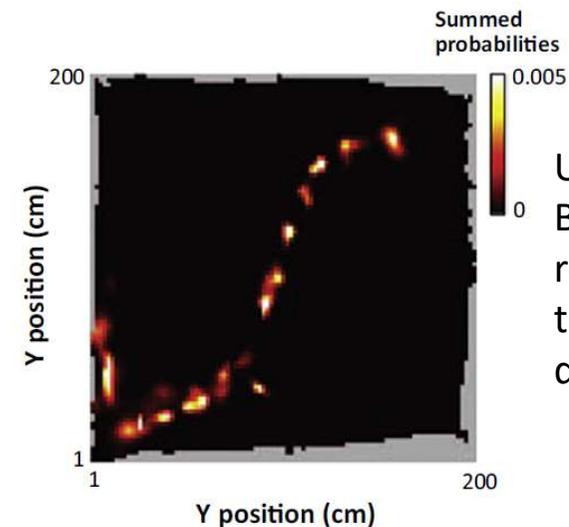
Lorsque l'animal fait une pause au bout du corridor, on voit un « ripple » accompagné de forte décharges (ici, 263 neurones enregistrés simultanément)

(C)



L'analyse montre que ces décharges sont organisées dans le temps, et reproduisent en accéléré la séquence précédente.

(D)

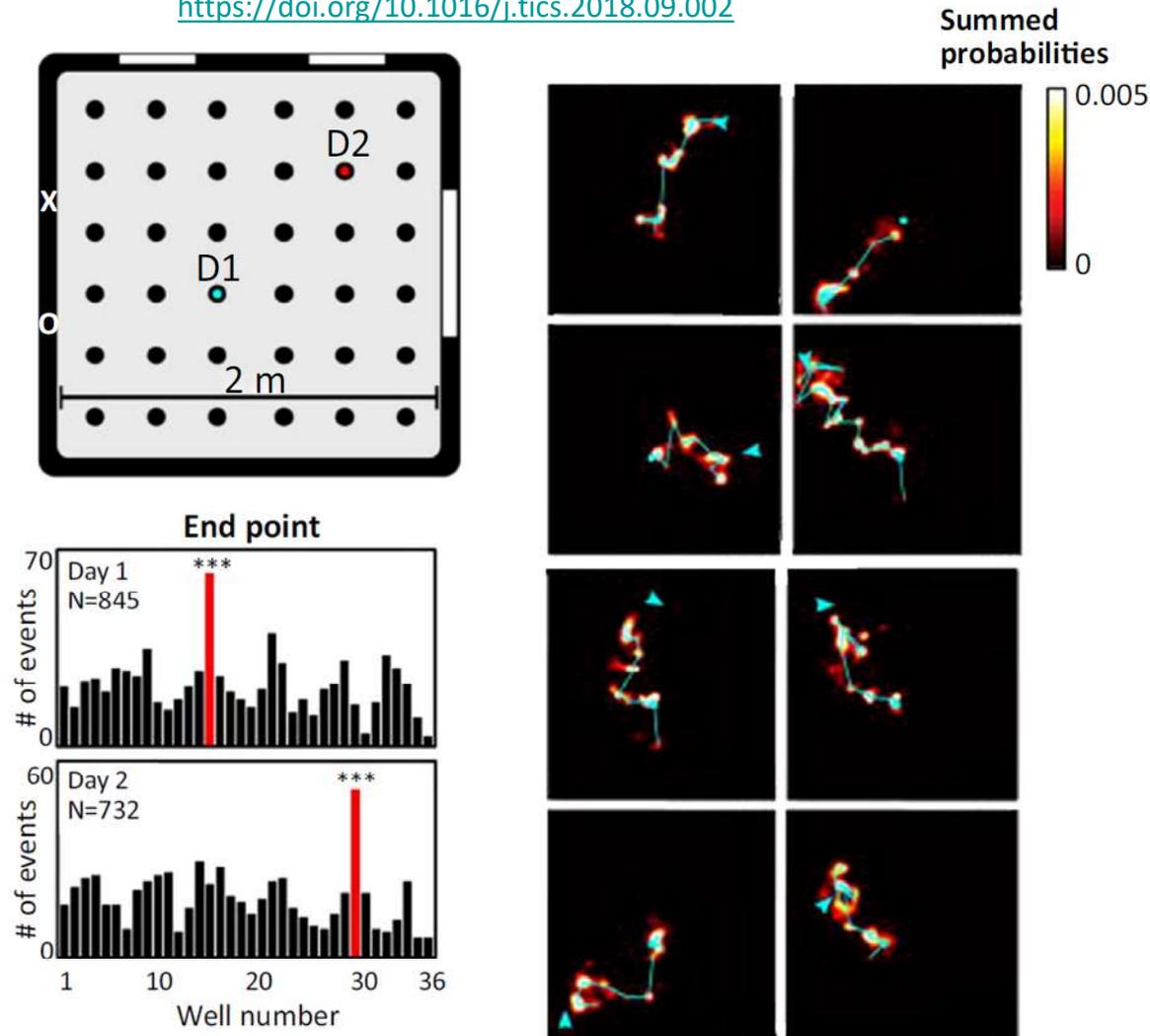


Un décodeur Bayésien permet de reconstituer la trajectoire virtuelle de l'animal.

Visualiser des populations de neurones pour mieux les décoder

Wallis, J. D. (2018). Decoding Cognitive Processes from Neural Ensembles. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(12), 1091–1102.

<https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.09.002>



Décodage d'un plan d'action chez le rat:

Dans cet expérience, l'animal a un but: trouver de la nourriture qui, le jour 1, est cachée en D1, et le jour 2, en D2.

Alors qu'il est immobile, ses décharges neuronales parcourent une trajectoire virtuelle qui va du point où il se trouve (triangle) au point où il veut aller (rond).

La figure montre l'exemple de 8 essais, chacun partant d'un endroit de départ différent, mais convergent vers le même endroit représenté.

Ce point final prédit le mouvement ultérieur de l'animal et coïncide souvent avec le lieu où est caché la nourriture (panneau C)

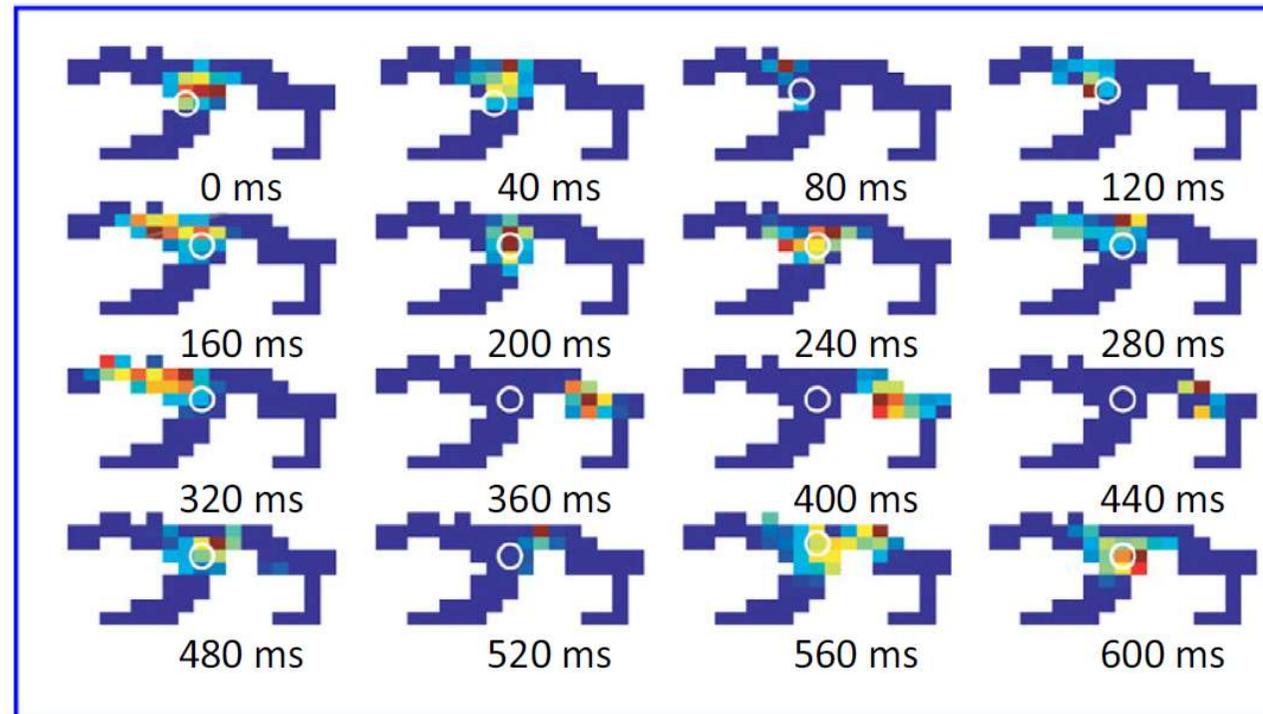
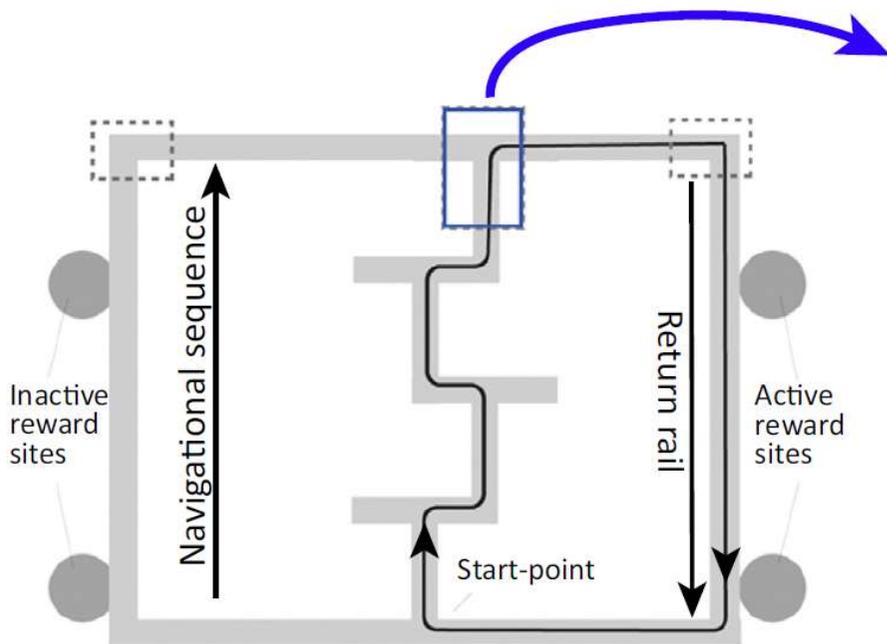
→ Le rat planifie sa trajectoire vers son but avant de l'exécuter

Visualiser des populations de neurones pour mieux les décoder

Wallis, J. D. (2018). Decoding Cognitive Processes from Neural Ensembles. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(12), 1091–1102.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.09.002>

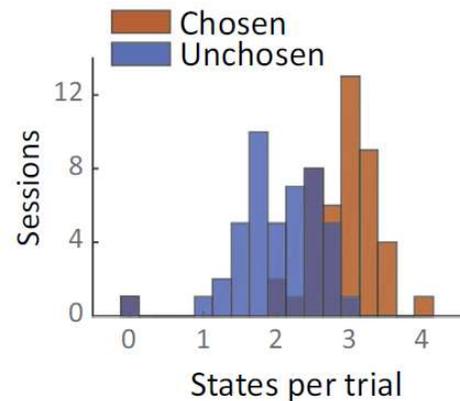
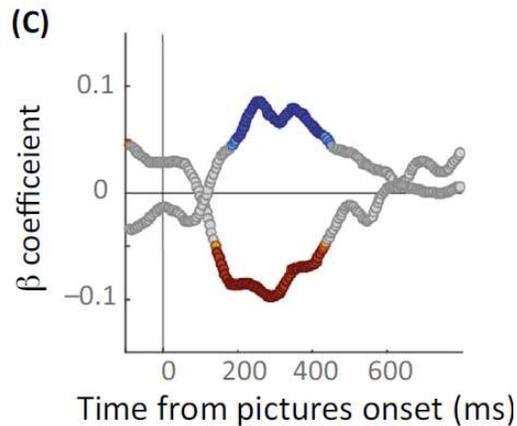
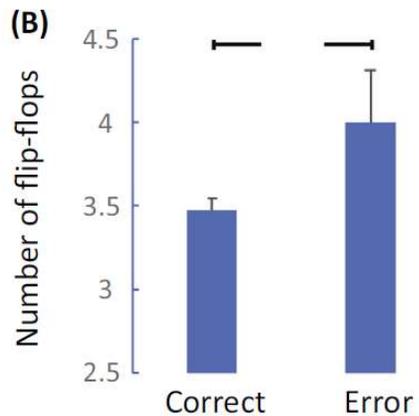
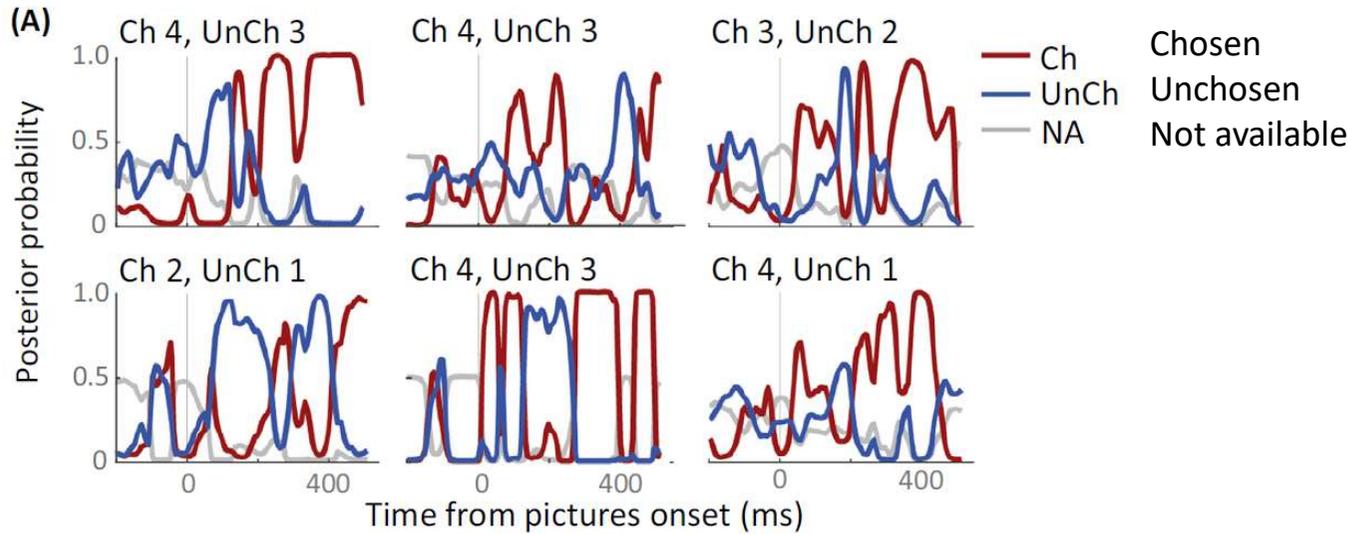
Au moment d'un choix, l'animal hésite, et ses décharges neuronales explorent les différentes possibilités, à un rythme theta (travaux des laboratoires de A. Redish et de L. Frank).

Ici, l'animal explore d'abord la mauvaise branche avant de se tourner vers la bonne



Visualiser des populations de neurones pour mieux les décoder

Wallis, J. D. (2018). Decoding Cognitive Processes from Neural Ensembles. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(12), 1091–1102.



D'autres ensembles de neurones commencent à être décodés. Dans le cortex orbitofrontal, on trouve des neurones qui codent pour des images qui prédisent une récompense. L'animal choisit une image parmi deux propositions, et reçoit la récompense correspondante.

Résultats:

- La population de neurones oscille entre les deux possibilités (A)
- Il y a plus d'oscillations en cas d'erreur (B).
- Le temps de réaction est négativement corrélé avec la sortie du décodeur (probabilité que l'image finalement choisie soit active) (C).
- Le choix de l'animal s'oriente en général vers l'image la plus activée (D)

Références et prochains cours

14 Janvier: Comment relier l'activité cérébrale et les représentations mentales ?

21 Janvier: Vers une cartographie de plus en plus fine des représentations mentales

28 Janvier: Identification de codes neuronaux et comparaison avec les réseaux de neurones profonds

4 Février: Décodage du déroulement temporel des opérations mentales

11 Février: L'IRM permettra-t-elle de décoder les pensées ?

Posner, M. I., & Raichle, M. E. (1994).
Images of mind. New York: Scientific
American Library.

