

# Imagerie cérébrale chez le petit animal un outil d'exploration de la mémoire animale



## Marc Dhenain

URA-CEA-CNRS-2210 – Fontenay aux Roses

Marc.Dhenain@cea.fr



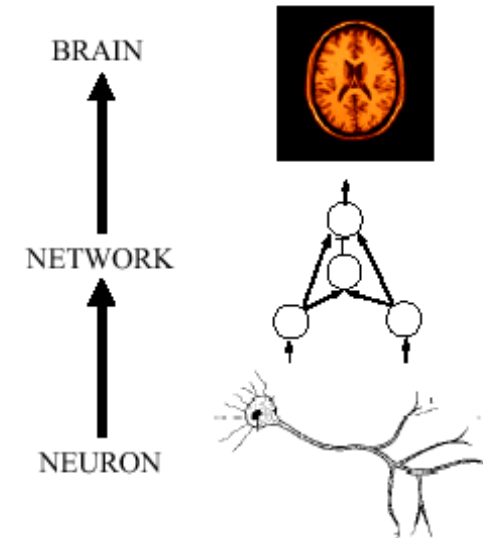
<http://marc.dhenain.free.fr/Diaps/Presents.html>

# Mémoire

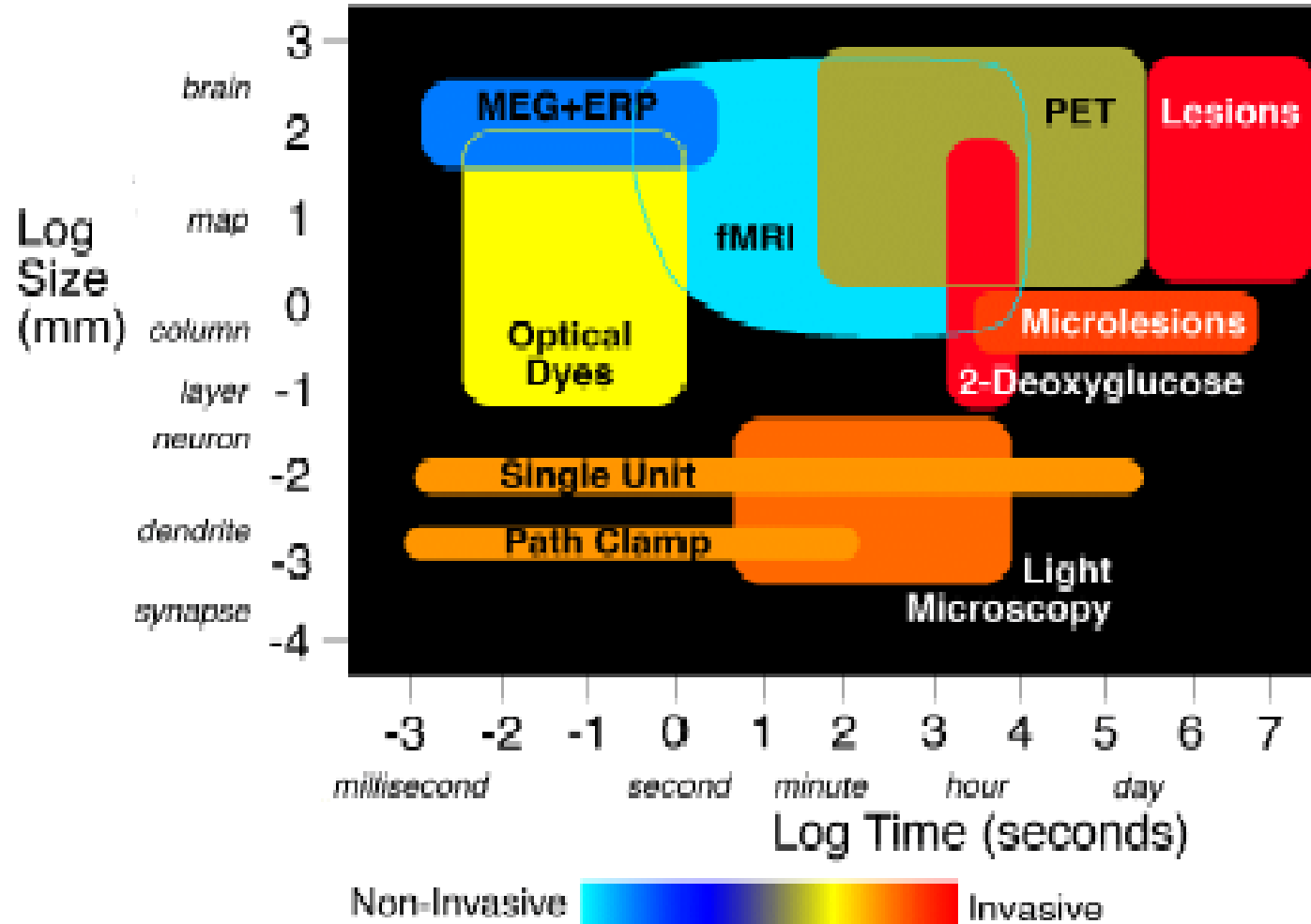


- Où - Macroscopique
  - ❖ Fonction divers noyaux cérébraux
  - ❖ Circuits impliqués
- Fonctionnement des structures en réseaux (interactions dynamiques entre noyaux cérébraux) ?
- Comment communiquent les neurones
  - ❖ Effet de molécules sur le fonctionnement des neurones et de leurs communications ?
  - ❖ Intérêt des études in-vivo
- Que ce passe-t-il lors des pathologies de la mémoire

Levels of neurophysiological description



# Méthodes d'évaluation du cerveau en Neurosciences



# Intérêt de l'IRM

---



- Non invasif
- Nombreux paramètres différents mesurables
- Association possible à d'autres méthodes
- Évaluation de l'ensemble du cerveau
- « Relativement » bonne résolution

# Plan

---



- **Présentation de l'IRM et spécificité de l'imagerie du petit animal**
- **Exploration de la mémoire et du fonctionnement cérébral chez l'animal par IRM**
  - ❖ **Imagerie anatomique – lésions cérébrales**
  - ❖ **Imagerie BOLD - Type IRM fonctionnelle de l'homme**
  - ❖ **Imagerie de traçage des voies nerveuses**
    - **Diffusion**
    - **Traçage neuronal grâce au manganèse : MnCl<sub>2</sub>**
- **Modèle animal de la Maladie d'Alzheimer**

# Présentation de l'IRM

## Spécificité de l'imagerie chez le petit animal

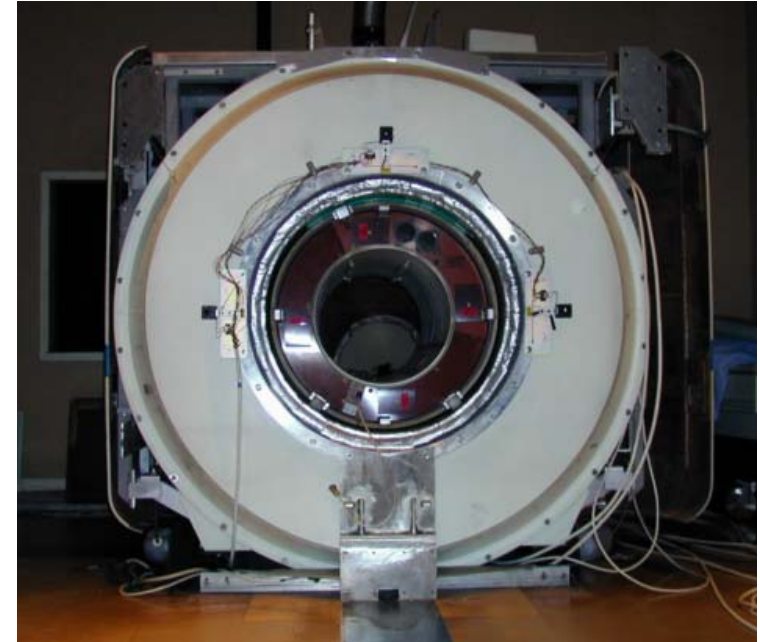
---



# Pour faire de l'IRM il faut...

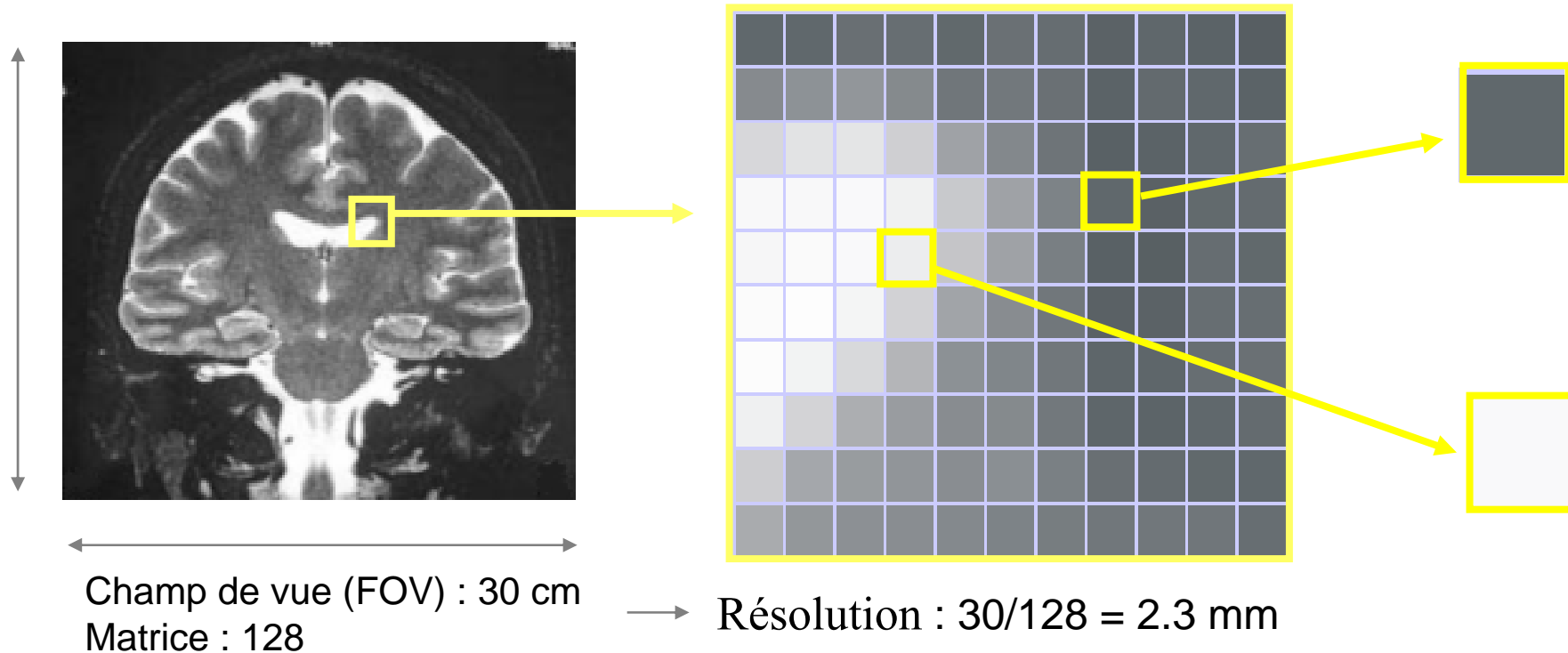
---

- Un aimant
- Des sondes radiofréquences
- Un système de gradient
- Des séquences d'imagerie (et un ordinateur...)



# Une image en IRM

## ■ Décryptage d'une image



## ■ Signal différent dans deux pixels = contraste

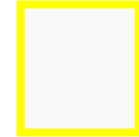
- ❖ Mécanisme d'obtention du signal dans un pixel (ou voxel)
- ❖ Mécanisme de localisation du signal



# Que se passe-t-il dans un pixel ?



Décomposition en 3 étapes des  
mécanismes associés à la RMN



**1. Polarisation**

**2. Résonance**

**3. Relaxation**

- Description possible via
  - ❖ Un modèle vectoriel
  - ❖ Un modèle énergétique (basé sur la mécanique quantique)

# Aimant et champ magnétique

---



- Unité de mesure du champ magnétique
  - ❖ Gauss
  - ❖ Tesla :  $1\text{T} = 10\,000\text{ G}$
- Champ terrestre : 0,5 G
- Aimants utilisés
  - ❖ En clinique : 1 T : 20.000 fois plus intense que le champ magnétique terrestre
  - ❖ En recherche jusqu'à plus de 10 T

## 1. Polarisation

# Aimants...

---

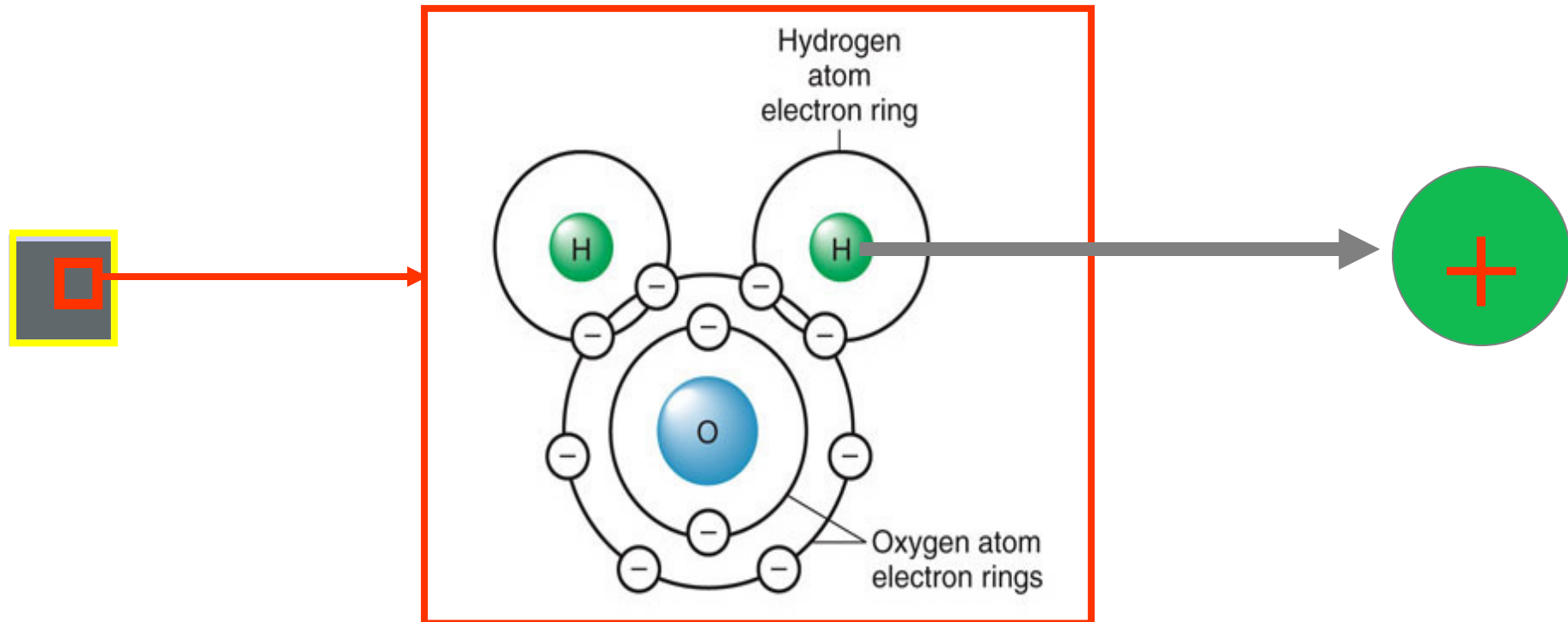


**1. Polarisation**

# Notion des protons de l'eau

---

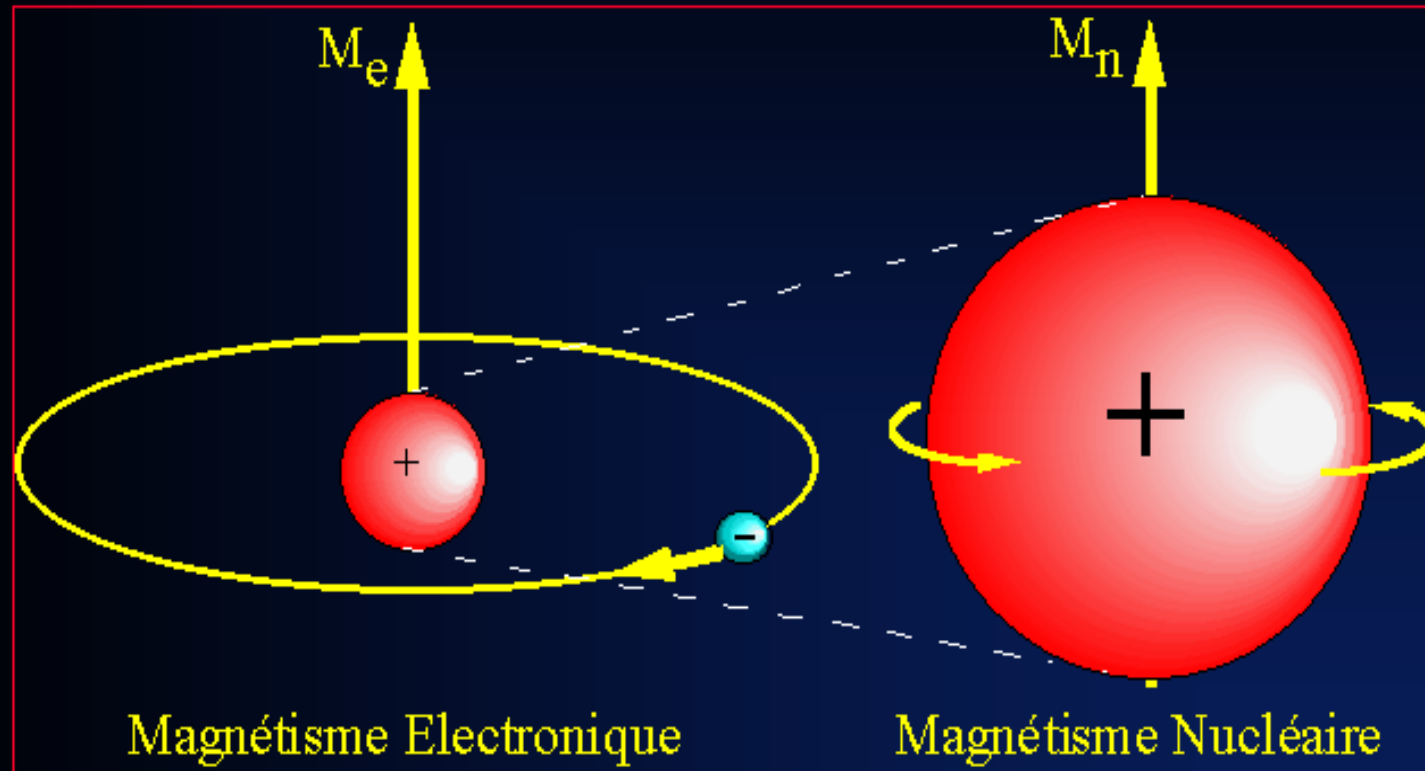
- Principalement imagerie des protons de l'eau



- Autres noyaux possibles

**1. Polarisation**

## Origines du magnétisme dans la matière

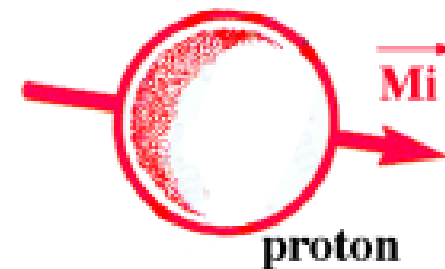


- Toute charge électrique en rotation génère l'apparition d'un moment magnétique.
  - Rotation des électrons autour du noyau atomique → aimantation électronique.
  - Rotation du noyau sur lui-même → aimantation nucléaire → RMN

# Définition empirique du moment magnétique

---

L'aiguille d'une boussole ou un proton ont un moment magnétique

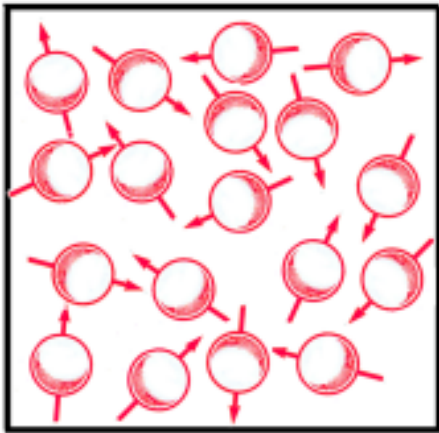


Un moment magnétique est un vecteur

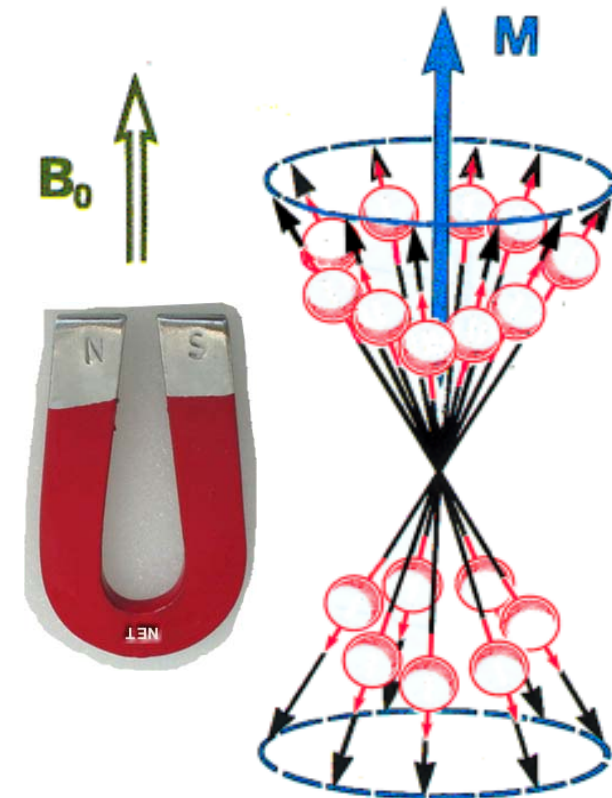
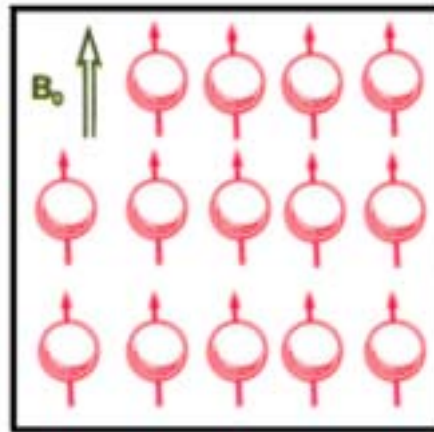
## 1. Polarisation

# L'aimant crée la magnétisation

Protons libres



Protons dans un champs magnétique



- La magnétisation est un vecteur résultant des moments magnétiques

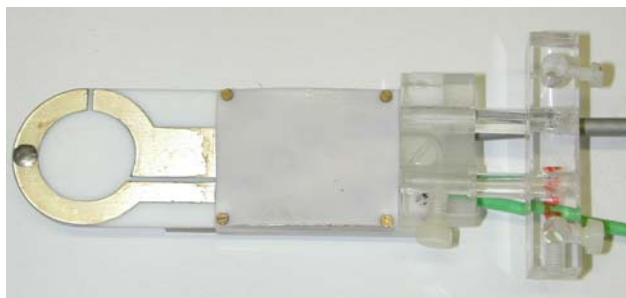
→ La RMN détecte la magnétisation





# Les sondes radiofréquences

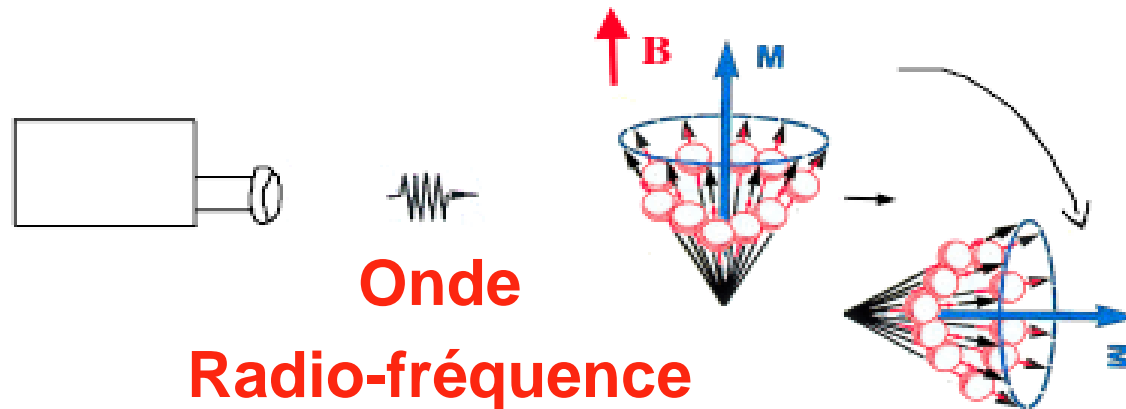
---



## 2. Résonance

# Comment détecter la magnétisation ?

Il faut la basculer de son axe d'origine



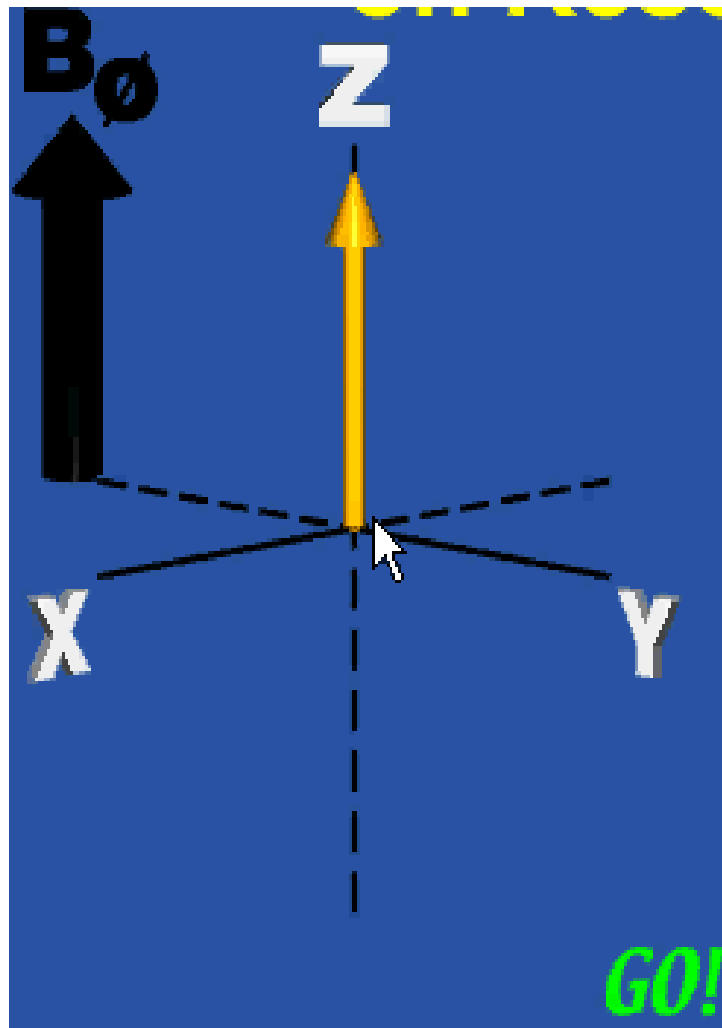
- Onde radiofréquence de basculement doit avoir une longueur d'onde très précise dépendante du champ magnétique

❖ 4.7 Tesla  $\leftrightarrow$  200 MHz

$$f_0 = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B_0$$

2. Résonance

# Excitation par une onde radio-fréquence

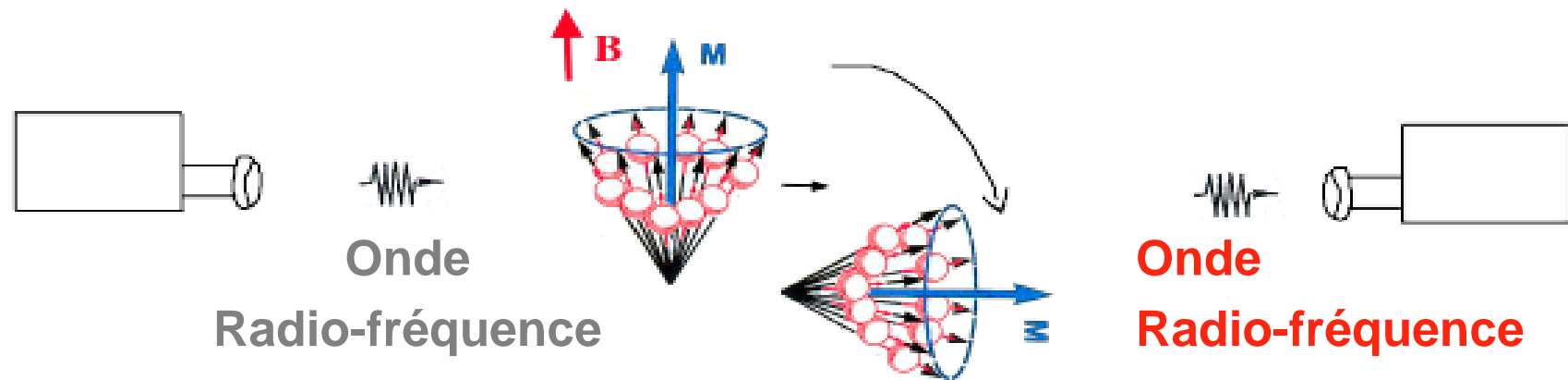


Source : <http://www.simplyphysics.com/IntroToMRI.html>

2. Résonance

# Détection de l'onde radio-fréquence ré-émise

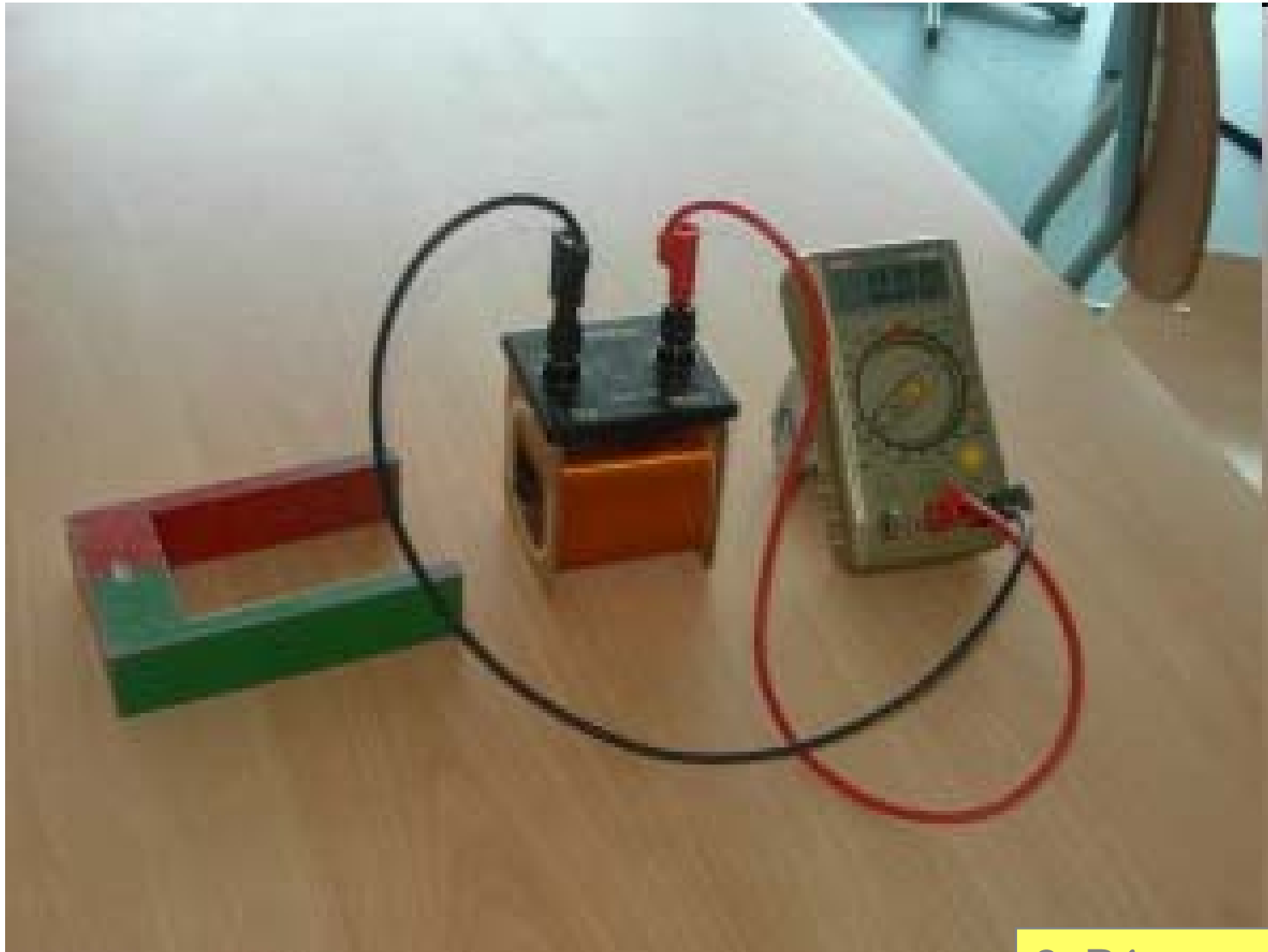
---



## 2. Résonance

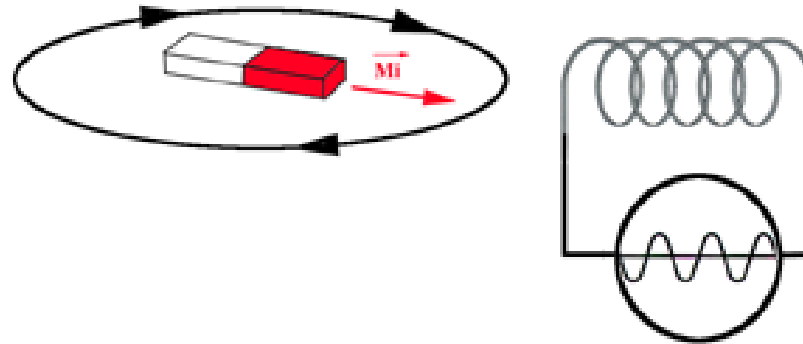
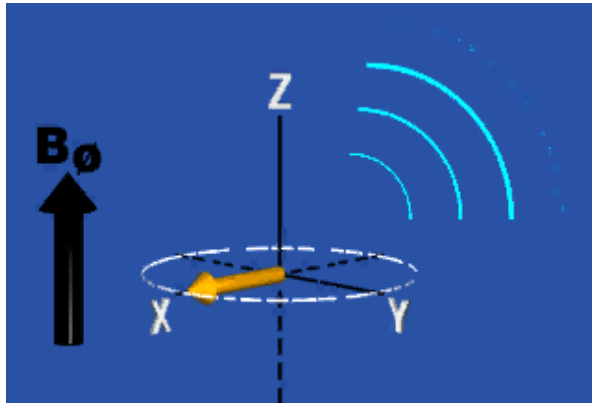
# Création d'un courant électrique par un champ magnétique

---



## 2. Résonance

# Précession et courant induit

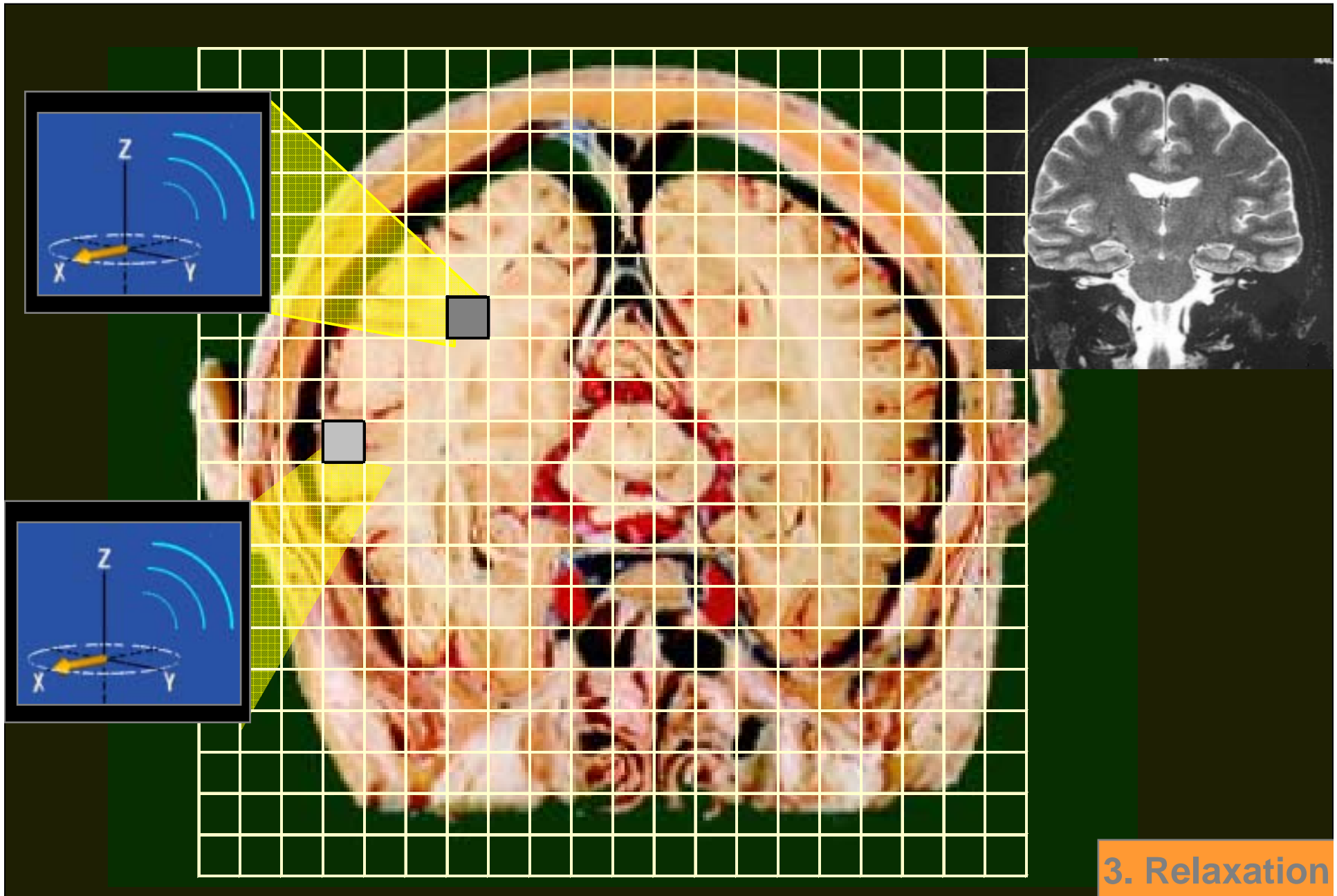


Freq de rotation  $\sim$  Champ magnétique

- Onde radiofréquence ré-émise a une longueur d'onde très précise dépendante du champ magnétique
  - ❖ 4.7 Tesla  $\leftrightarrow$  200 MHz

2. Résonance

# Origine du contraste en IRM ?



# Origine du contraste en IRM

## Observation de la magnétisation après un certain temps...

---



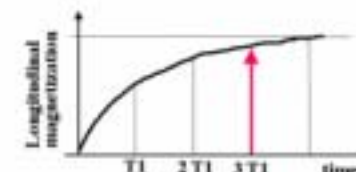
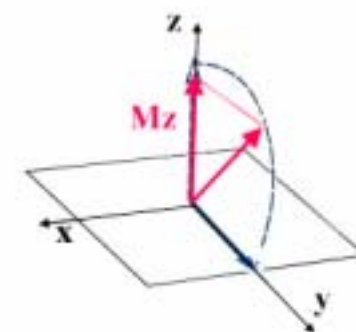
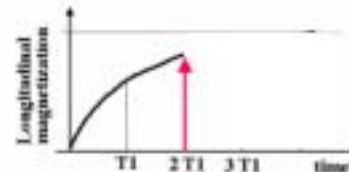
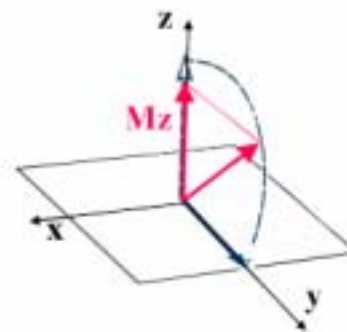
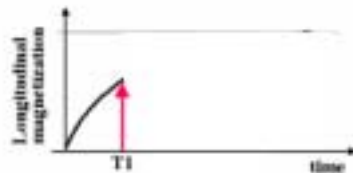
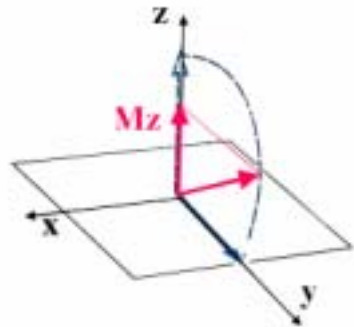
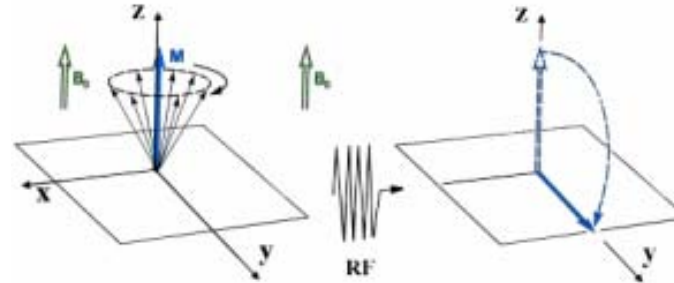
- L'intensité de la magnétisation basculée évolue avec le temps
- L'évolution est différente dans différents tissus
  - ⇒ Origine du contraste entre les tissus
- Multiples causes d'évolution
  - ⇒ divers types de contraste

### 3. Relaxation



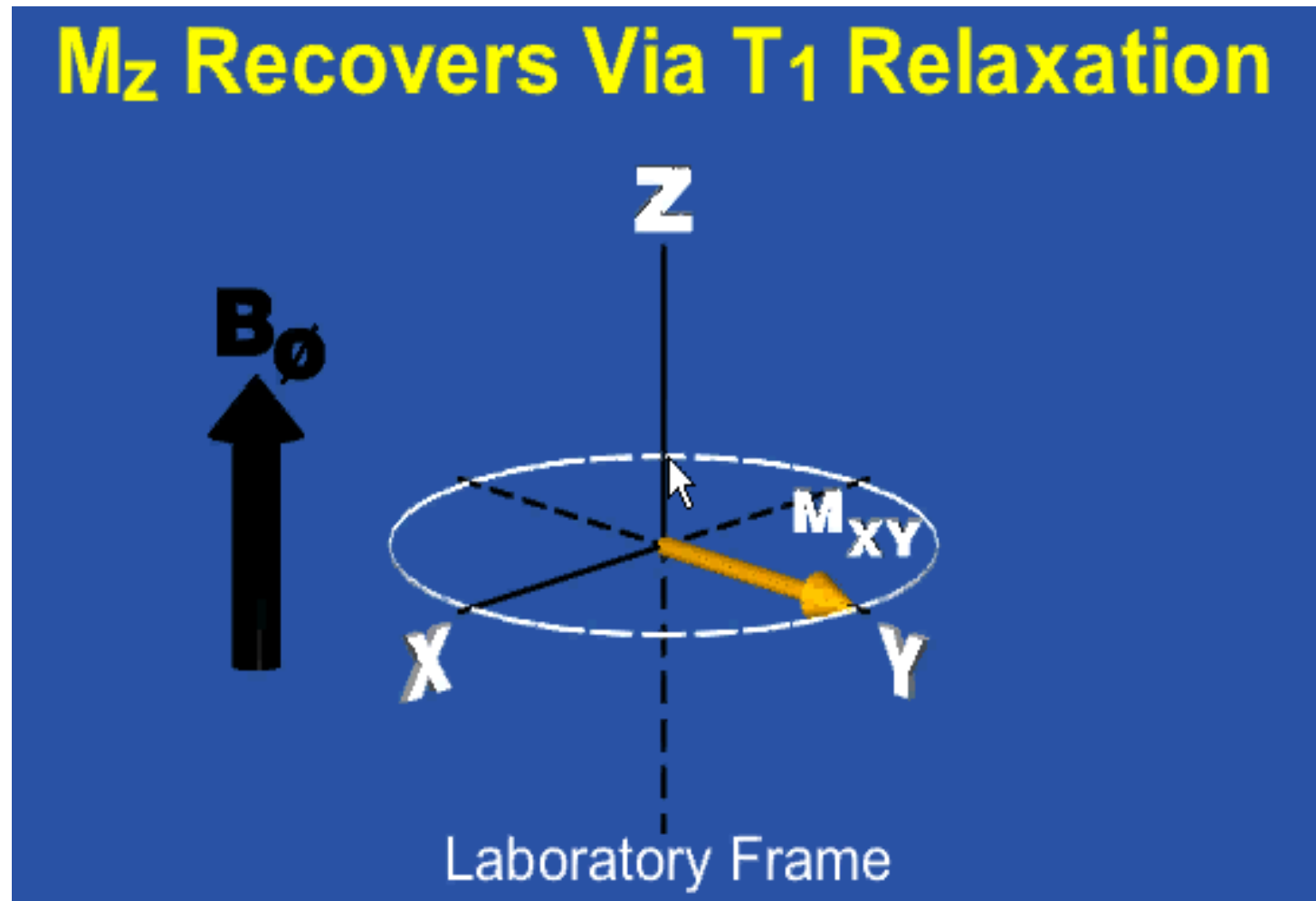
# Relaxation longitudinale : contraste T1

Observation de la composante  $M_z$  de la magnétisation après un certain temps...



Retour à l'équilibre de la magnétisation en  $M_z$   
 $T_1$  = temps pour un retour à l'équilibre à 63%

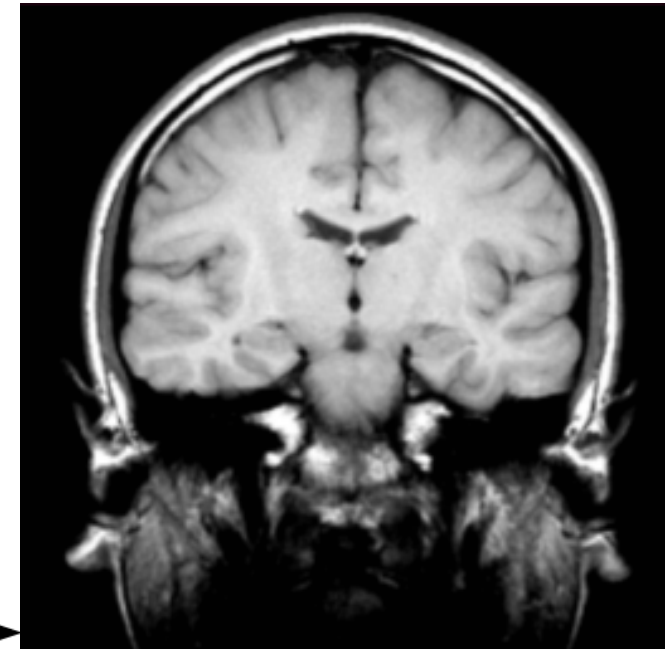
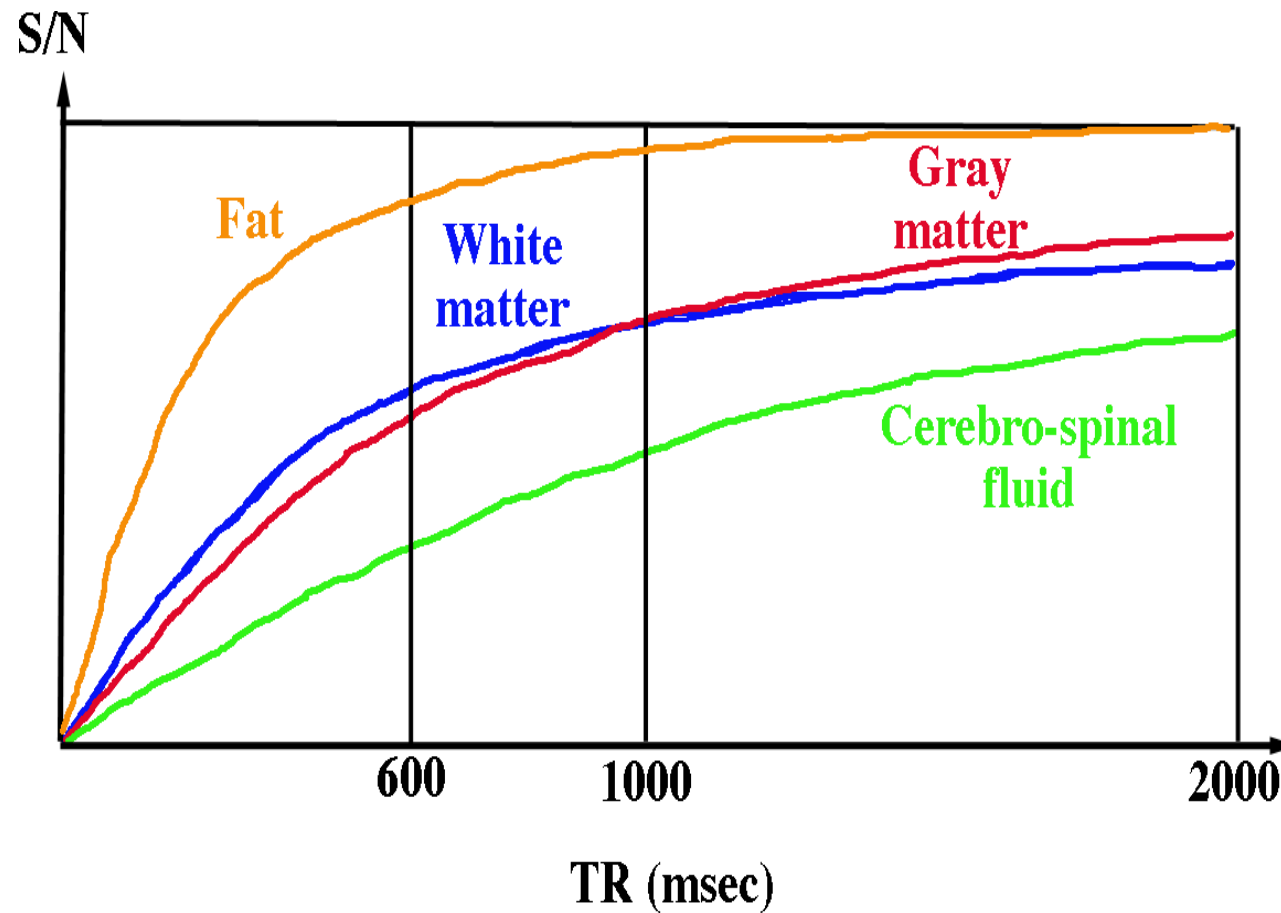
# Relaxation longitudinale : contraste T1



Source : <http://www.simplyphysics.com/IntroToMRI.html>

3. Relaxation

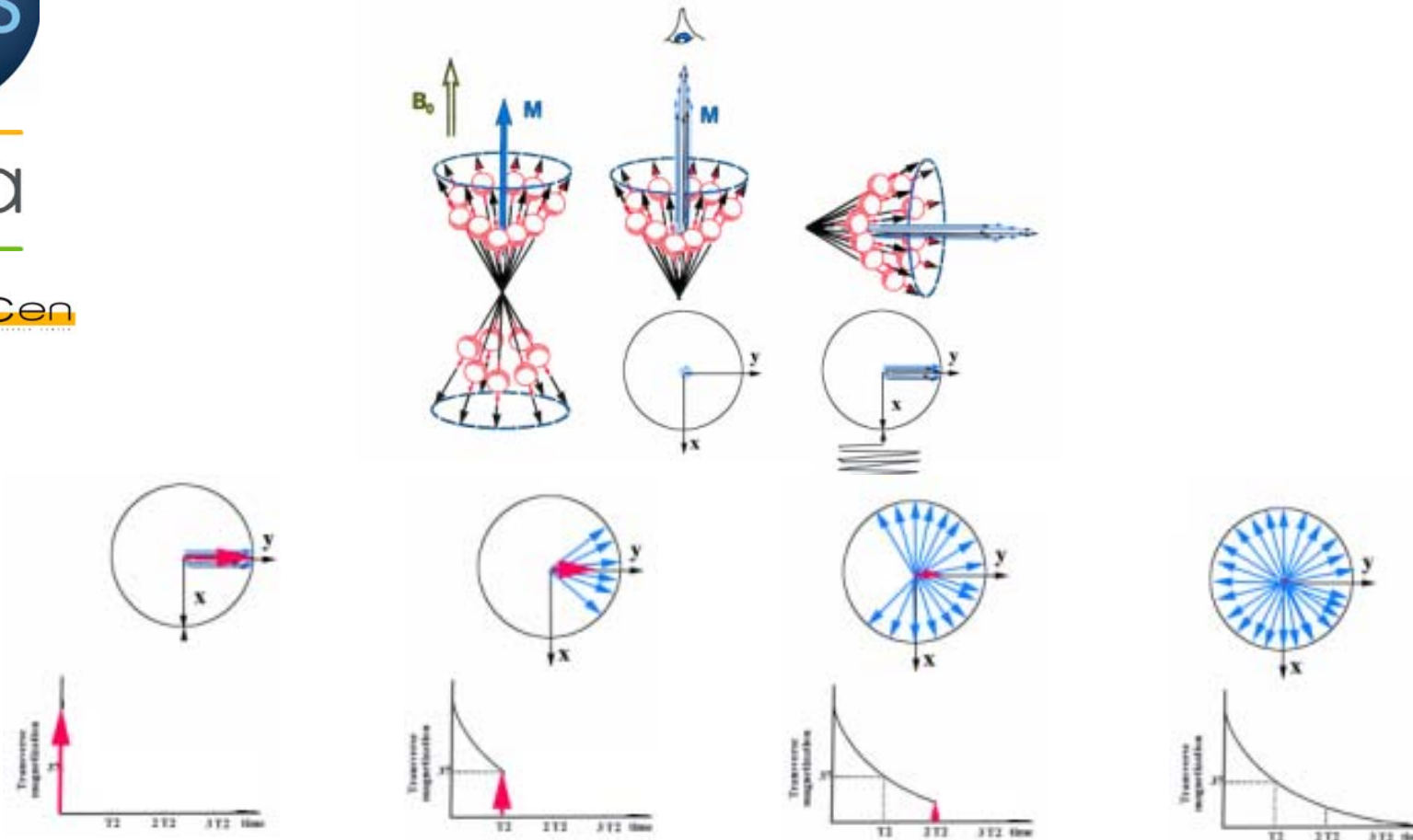
# Contraste T1 entre différents tissus



## 3. Relaxation

# Relaxation transversale : contraste T2

composante  $M_{xy}$  de la magnétisation

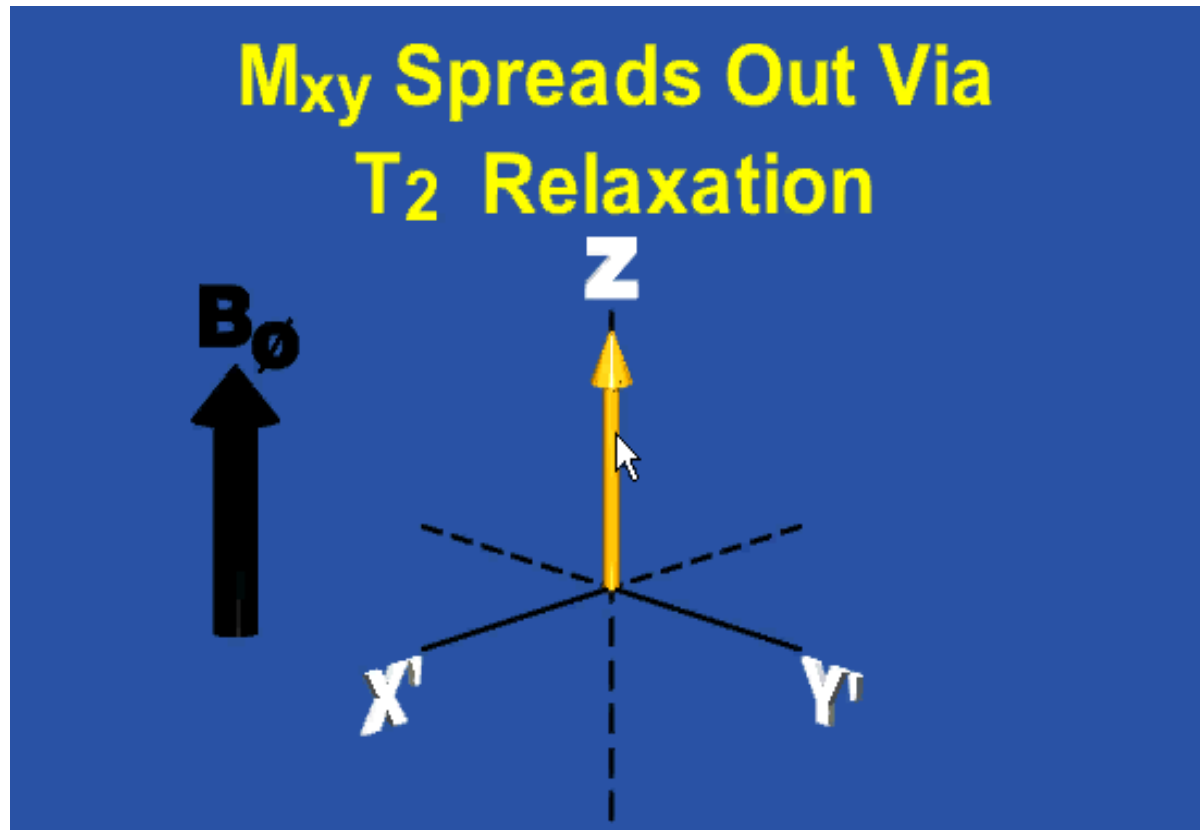


T2 = Temps pour atteindre 37% de la valeur de départ  
La relaxation T2 dépend du déphasage

3. Relaxation

# Relaxation transversale : contraste T2

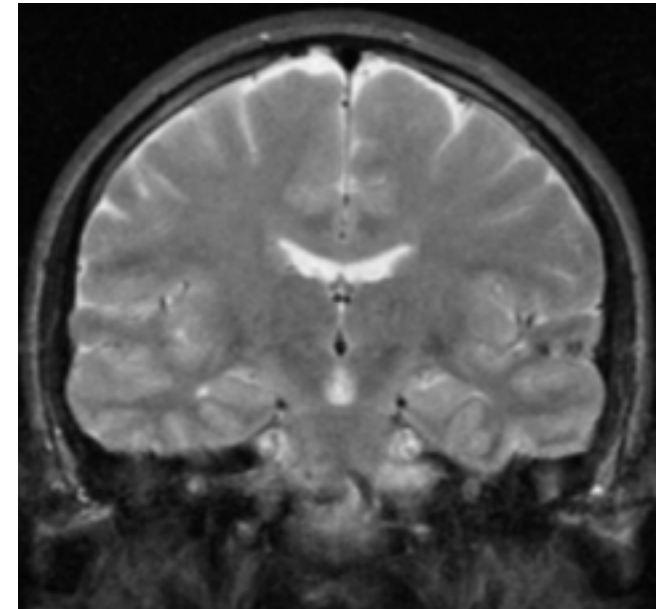
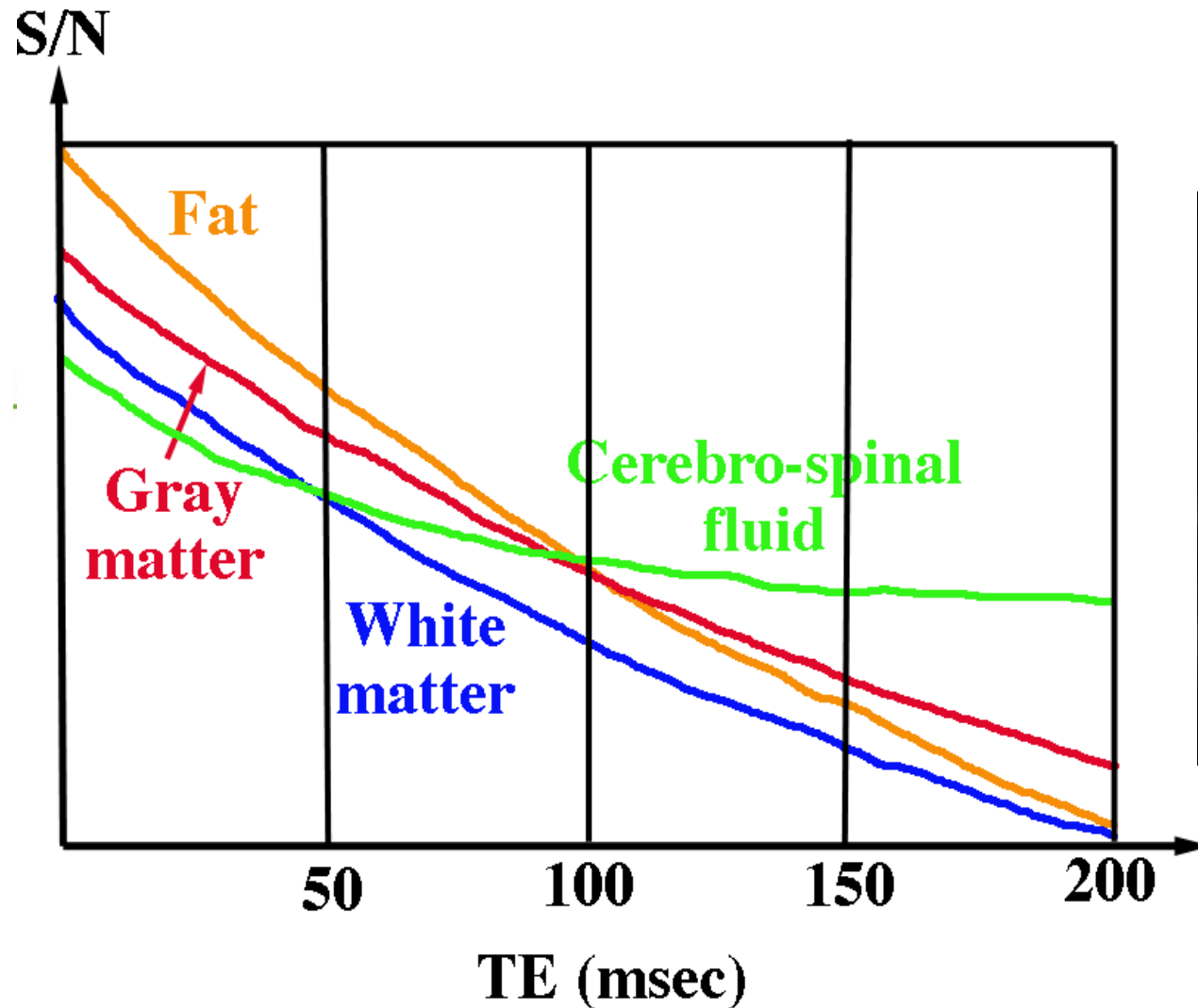
composante  $M_{xy}$  de la magnétisation



Source : <http://www.simplyphysics.com/IntroToMRI.html>

3. Relaxation

# Contraste T2 entre différents tissus



## 3. Relaxation

# Typical $T_1$ and $T_2$ Values

Tissue	$T_1$ (0.5T) (msec)	$T_1$ (1.5T) (msec)	$T_2$ (msec)
Fat (adipose)	210	260	80
Liver	350	500	40
Muscle	550	870	45
White matter	500	780	90
Gray matter	650	900	100
CSF	1800	2400	160

Bushberg, p. 308

# Choix du contraste observé

---

L'utilisateur peut programmer des séquences pour sélectionner le type de contraste de l'image enregistrée.

## ❖ Choix de séquences

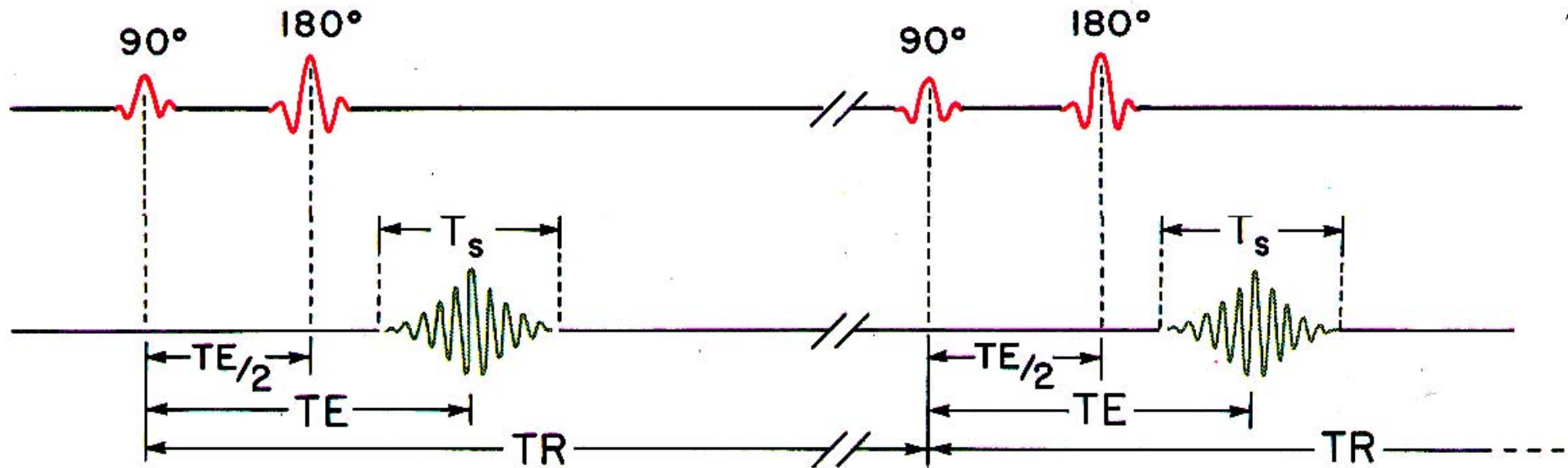
- Séquence d'écho de spin
- Séquence en écho de gradients
- Séquence d'inversion-récupération
- Séquence pondérée en diffusion
- ...

## ❖ Choix de paramètres clefs dans les séquences (TR, TE...)



# Séquence de base : l'écho de spin

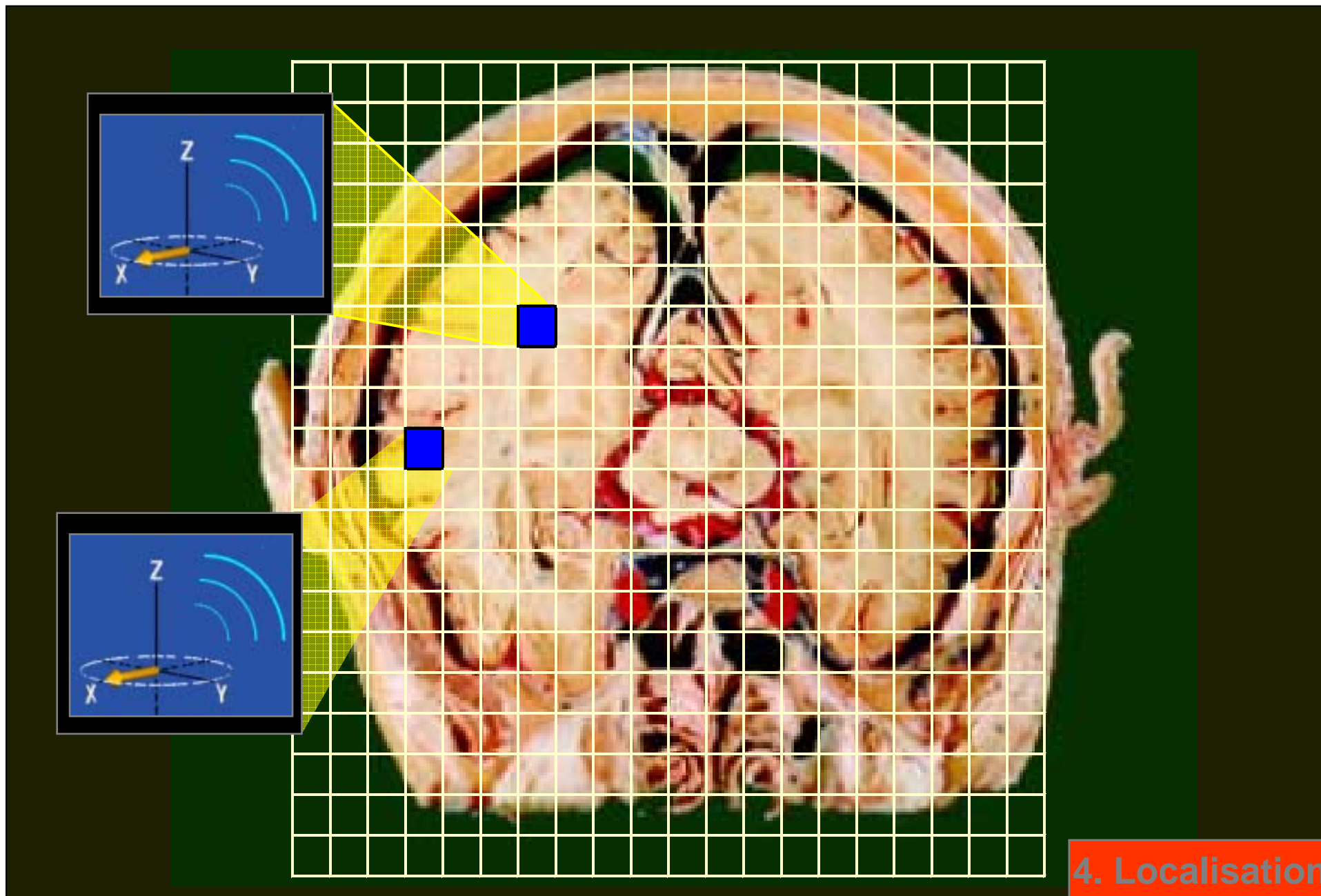
## 90° puis 180°



$$S_{se}(TE, TR) = \underbrace{N[H]}_{\text{Spin density factor}} \underbrace{[1 - 2e^{-(TR-TE/2)/T1} + e^{-TR/T1}]}_{\text{T1 factor}} \underbrace{e^{-TE/T2}}_{\text{T2 factor}}$$

3. Relaxation

# Localisation du signal dans les images ?





# Localisation du signal dans les images

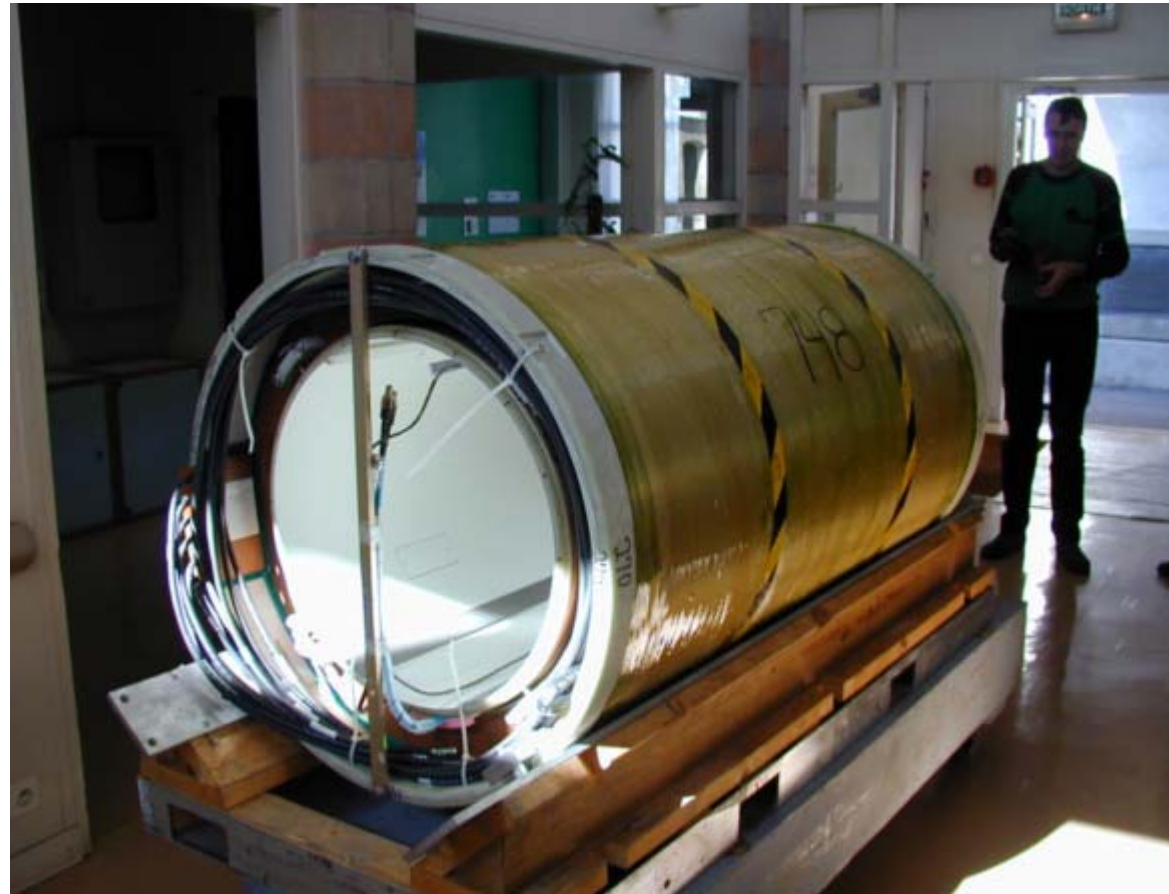
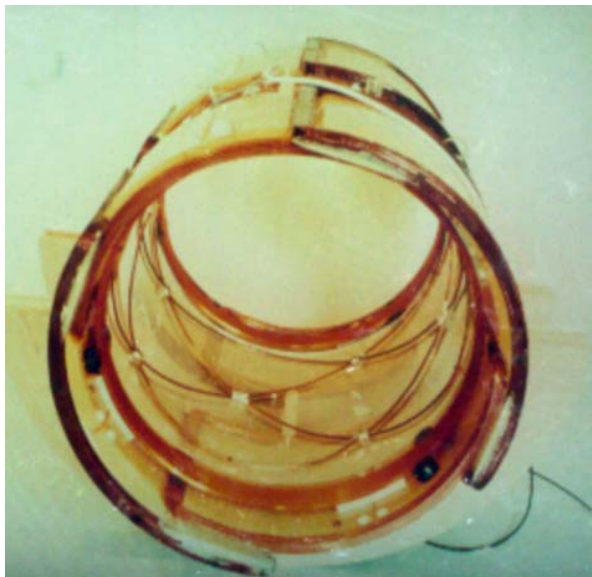
## Le rôle des systèmes de gradients

---

- Pour faire une image RMN il faut mesurer la magnétisation en différents points de l'espace
- Méthode : Créer des champs magnétiques différents en chaque point de l'espace
- Sorte de 'quadrillage' de l'espace par les champs magnétiques

# Nécessité des systèmes de gradients

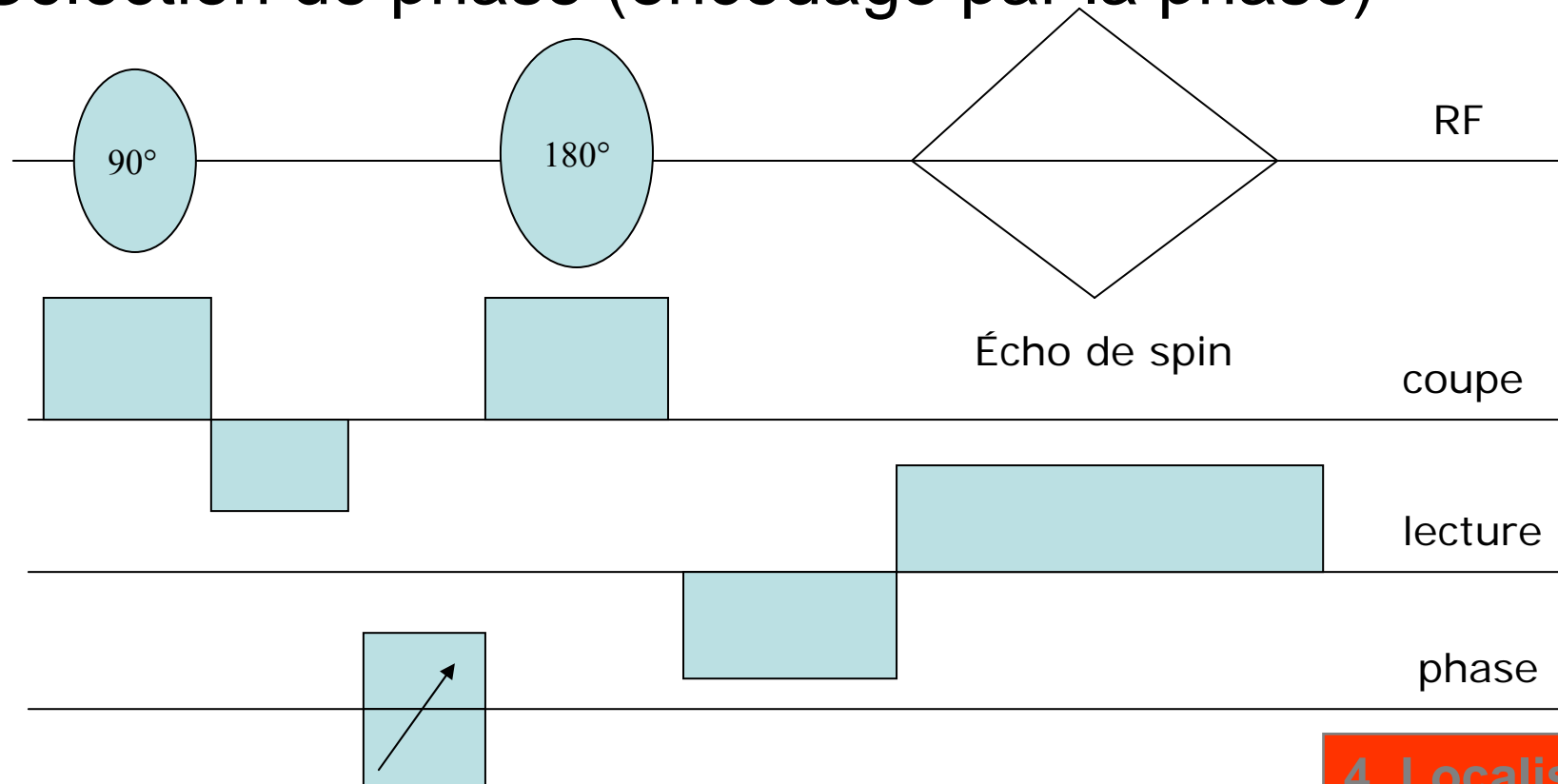
- Systèmes permettant de modifier le champ magnétique en différents points de l'espace...



4. Localisation

# Principes physiques de localisation différents dans les différentes directions de l'espace

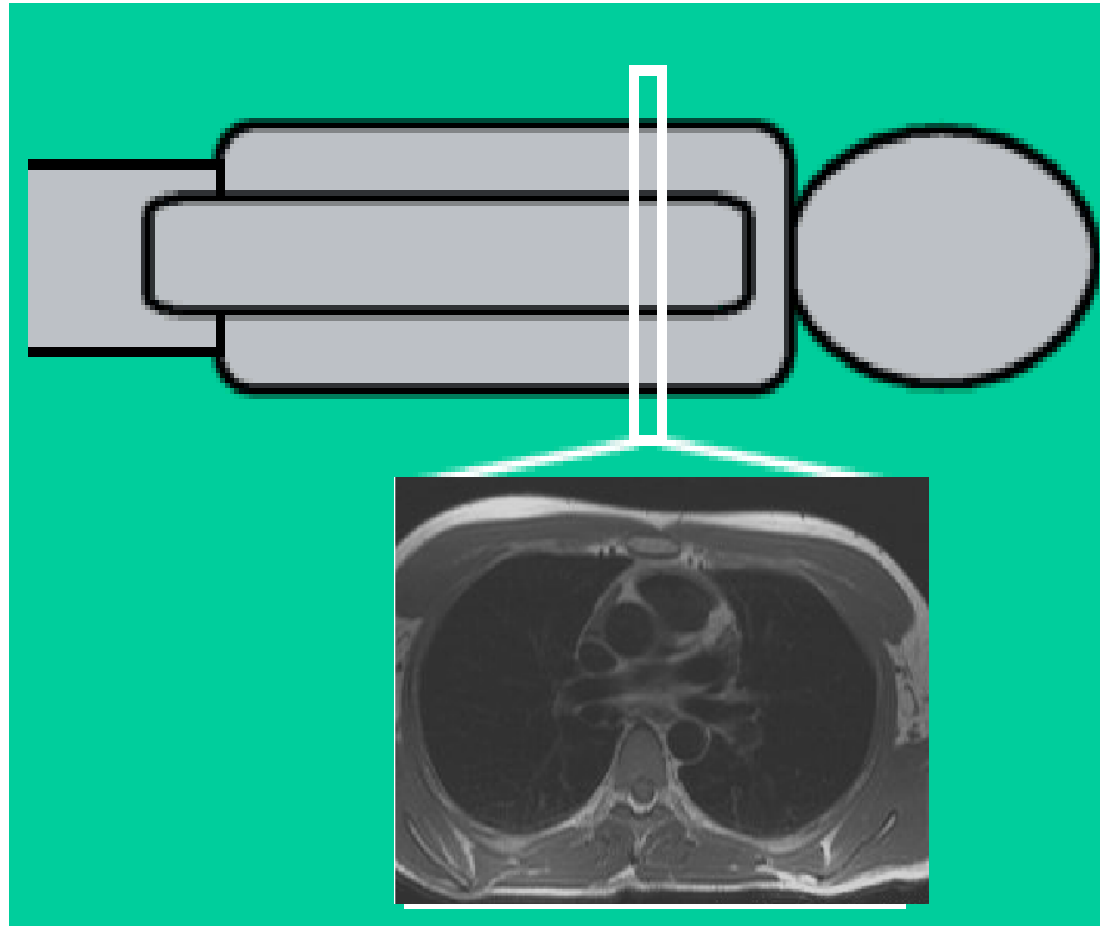
- Sélection de coupe
- Sélection en lecture (encodage par la fréquence)
- Sélection de phase (encodage par la phase)



**4. Localisation**

# Faire l'image d'une tranche de patient : Sélection de coupe

---

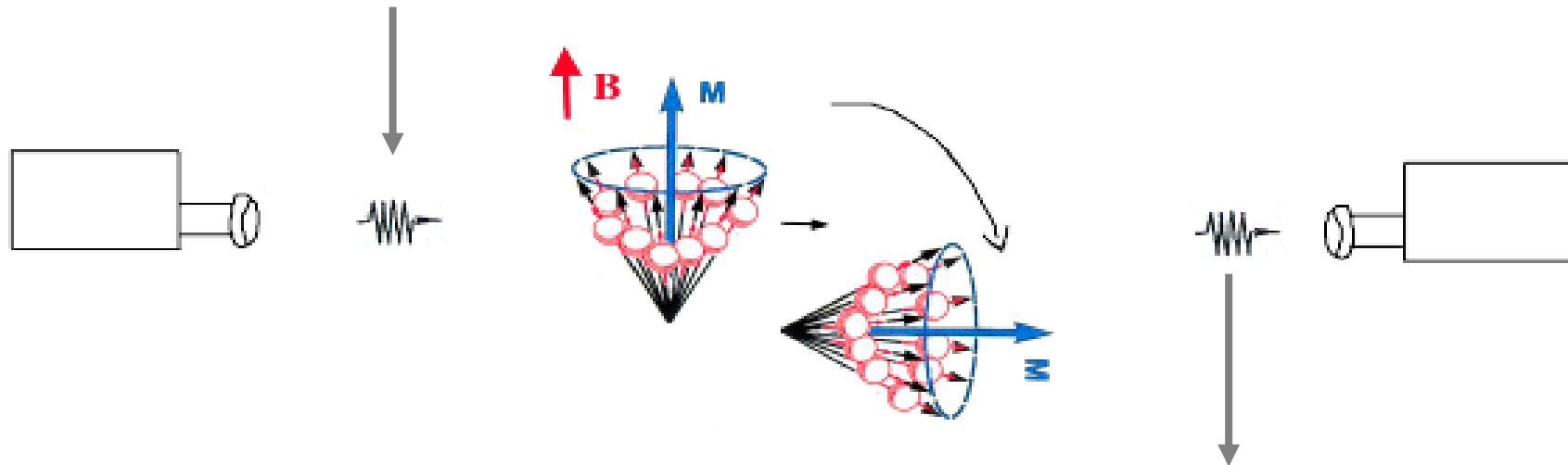


**4. Localisation**

# Rappel...

---

Fréquence de bascule fonction du champ magnétique



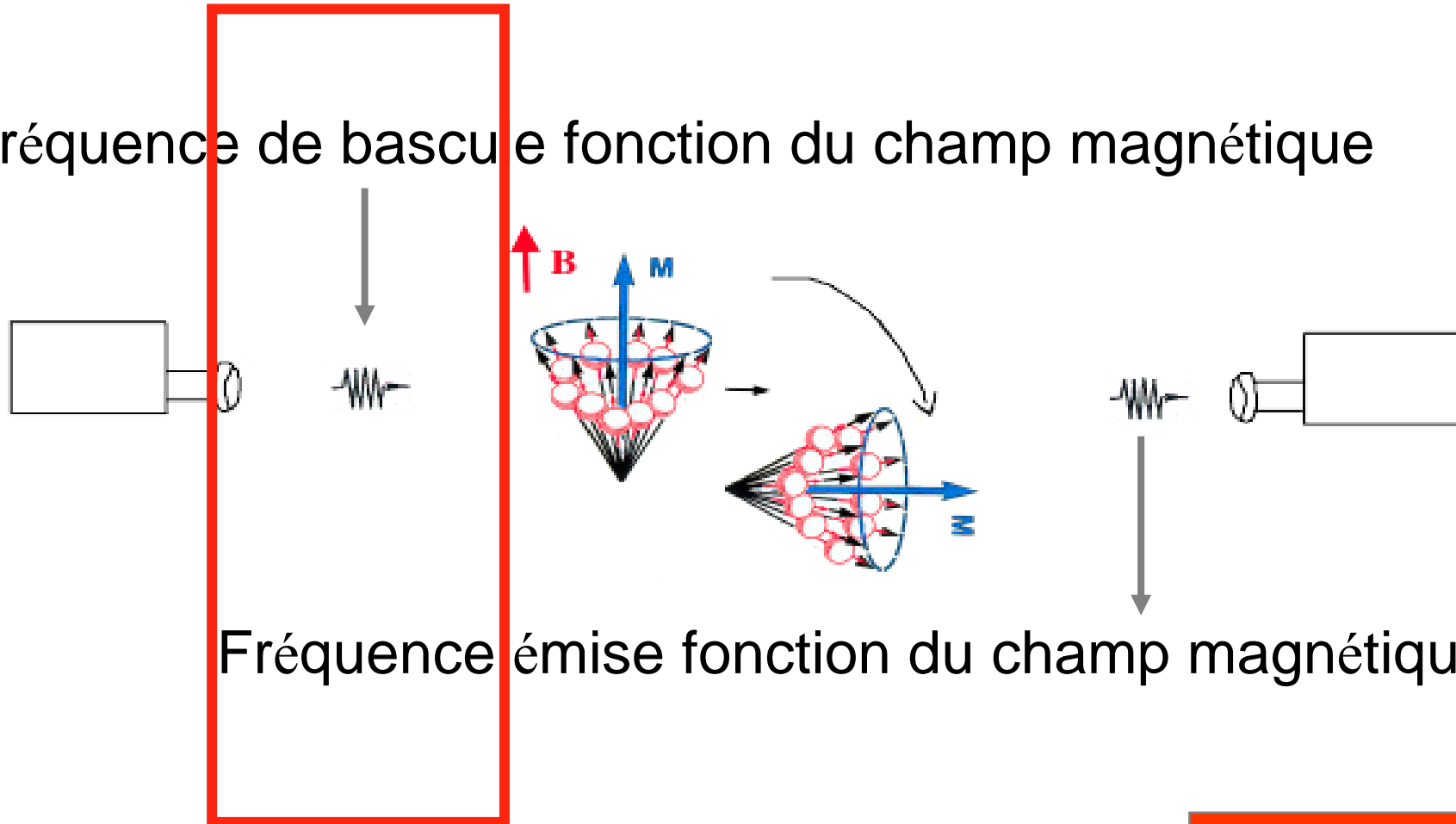
Fréquence émise fonction du champ magnétique

# Sélection de coupe

## Fréquence d'excitation

---

Fréquence de bascule fonction du champ magnétique



Fréquence émise fonction du champ magnétique

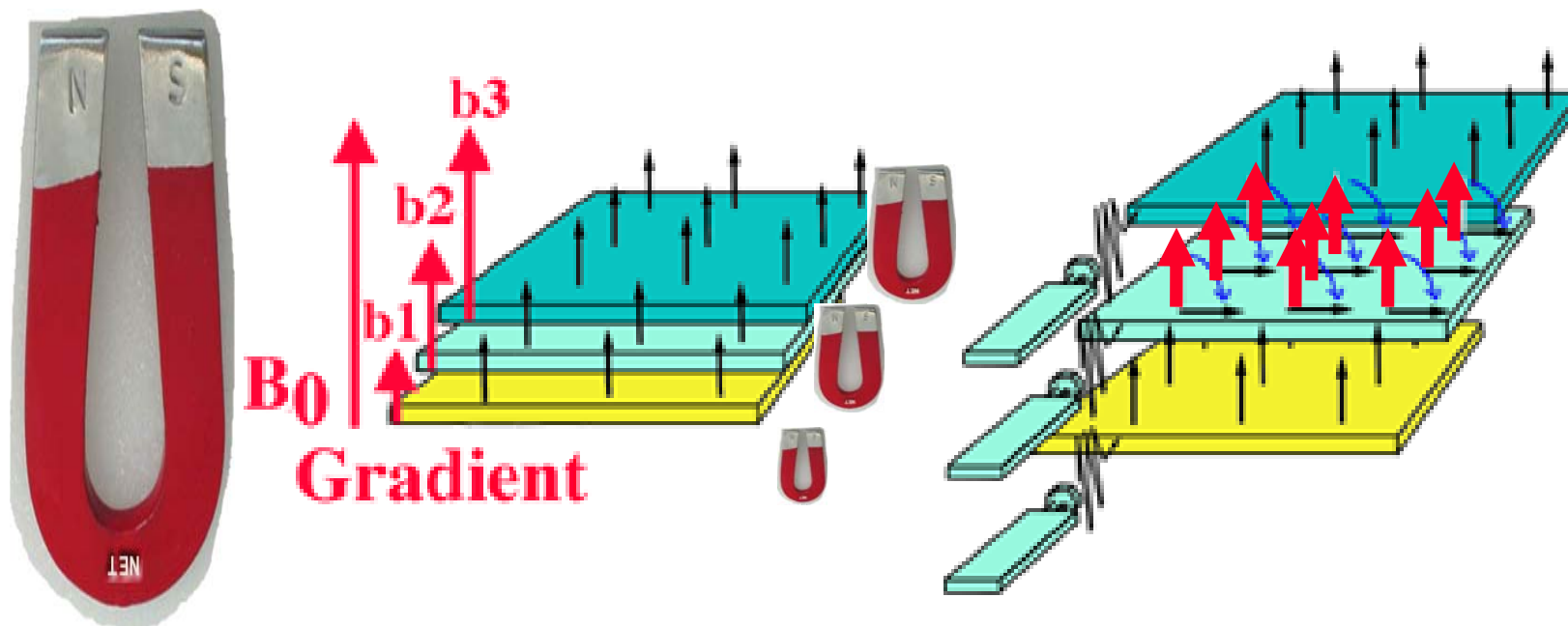
**4. Localisation**



# Sélection de coupe

## Fréquence d'excitation

Si la fréquence de l'onde RF est  $\omega = \frac{\gamma}{2\pi} (B_0 + b_2)$



Seuls les spins de la coupe  $B_0 + b_2$  sont basculés  
Les autres spins sont ' invisibles '

4. Localisation

# Localisation dans les deux autres directions

---

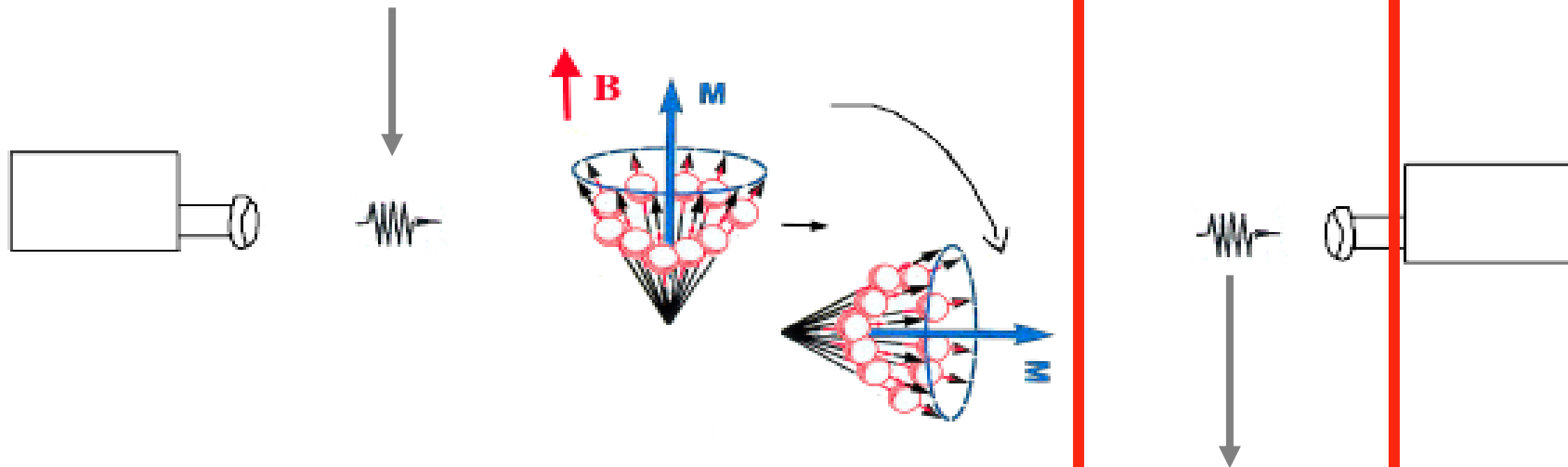


- Principe général : changer localement l'intensité du champ magnétique pour faire en sorte que les propriétés des spins soient différentes en différents points de l'espace. On peut alors les localiser...
- Sélection en lecture
  - ❖ Encodage par la fréquence
- Sélection de phase
  - ❖ Encodage par la phase

# Sélection en lecture par la fréquence de réception



Fréquence de bascule fonction du champ magnétique



Fréquence émise fonction du champ magnétique

4. Localisation

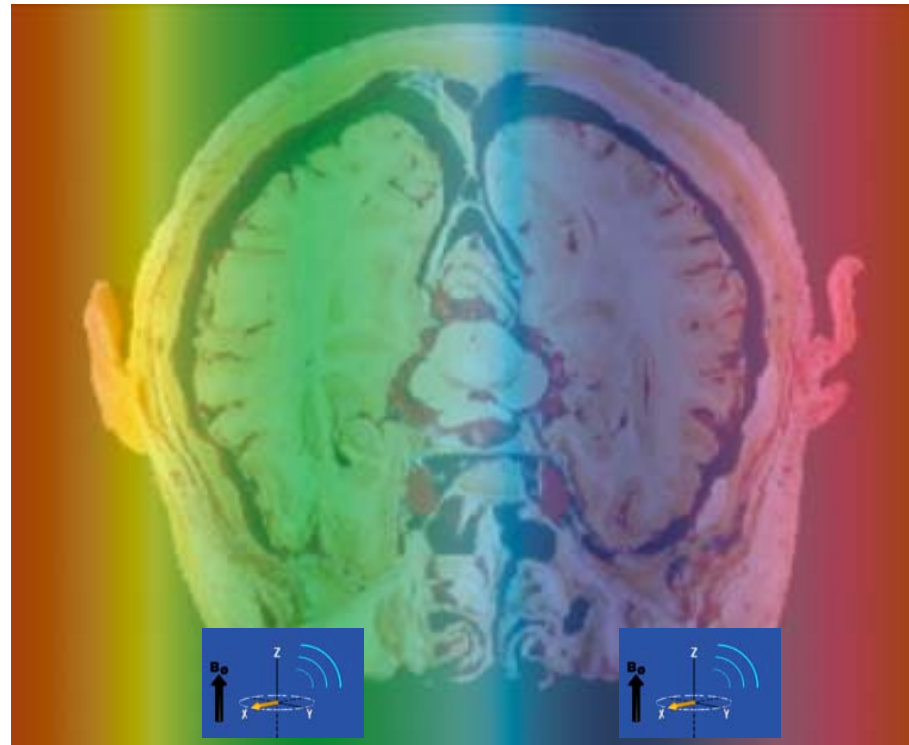
# Sélection en lecture

Champ magnétique local  
Imposé par le système de  
gradient



Fort

Faible



Fréquence  
émise



# Encodage de phase (3<sup>ème</sup> direction)



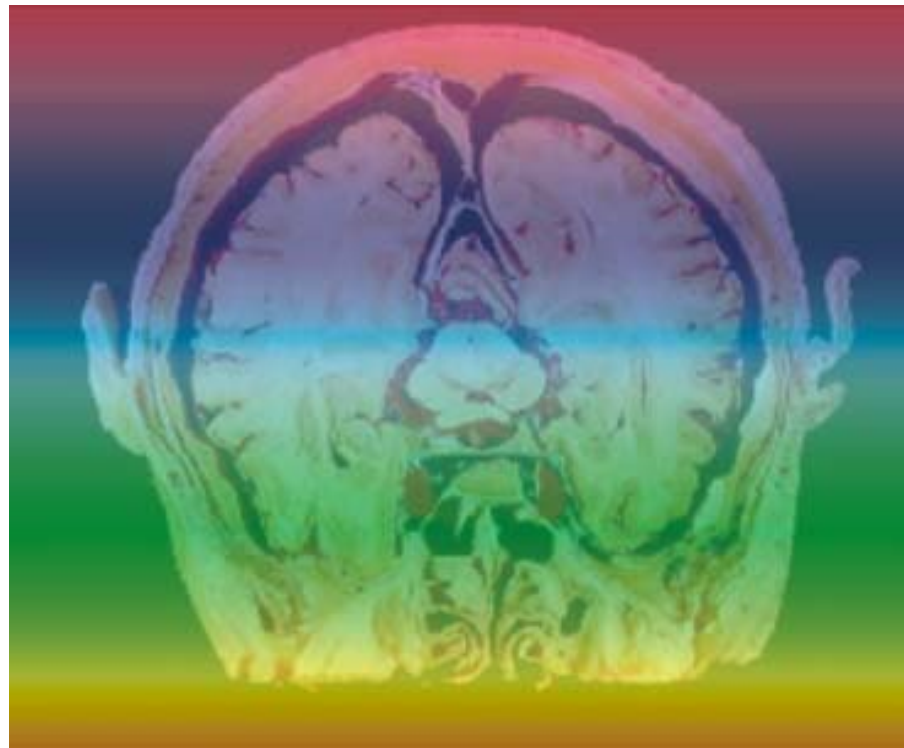
La phase est aussi modifiée par l'intensité du champ magnétique

Champ magnétique local  
Imposé par le système de  
gradient



Faible

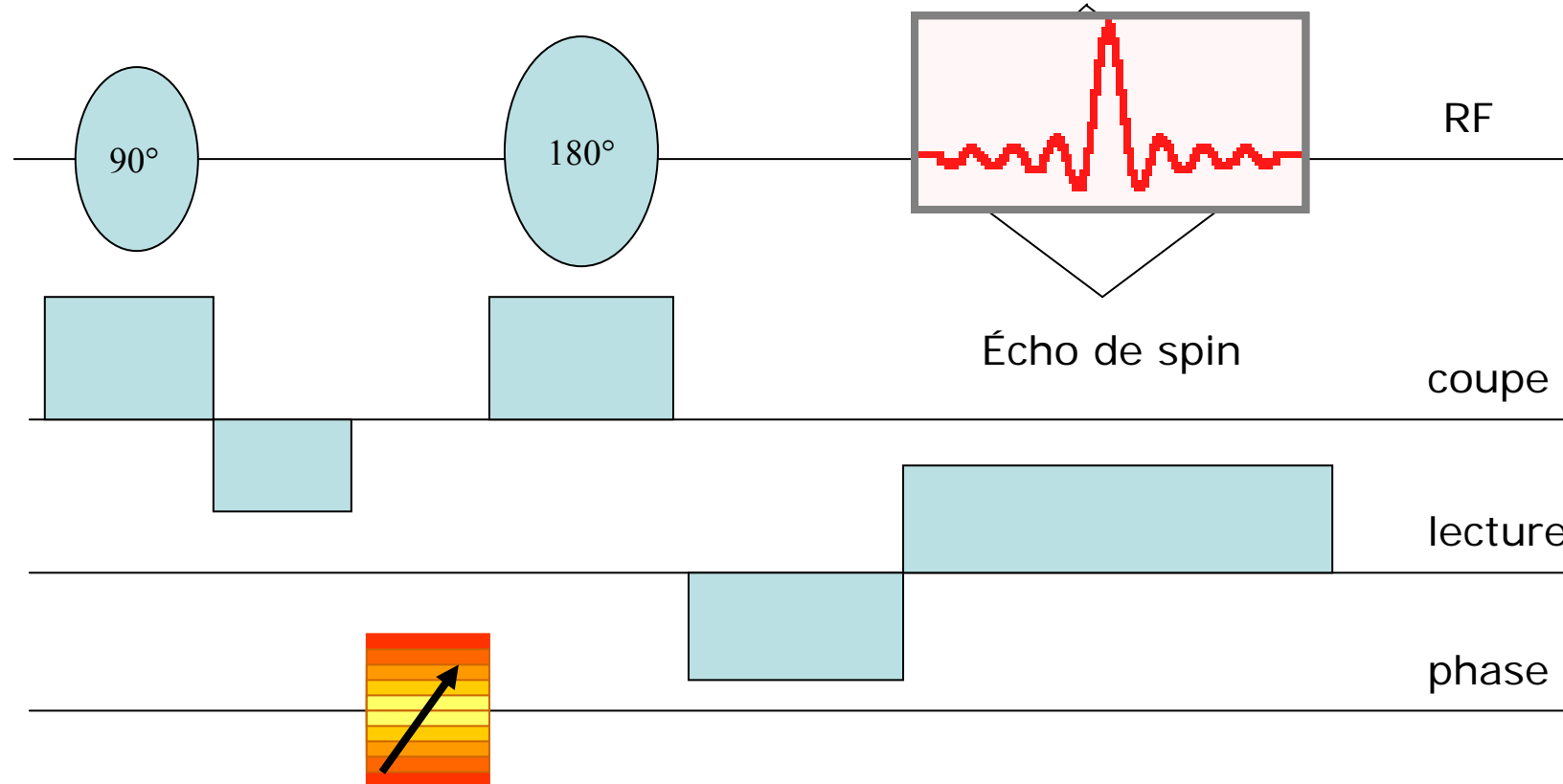
Fort



Phase  
du signal

4. Localisation

Pour la direction de phase : il faut appliquer **successivement** des gradients de forces différentes (autant de gradients que de lignes dans l'image)

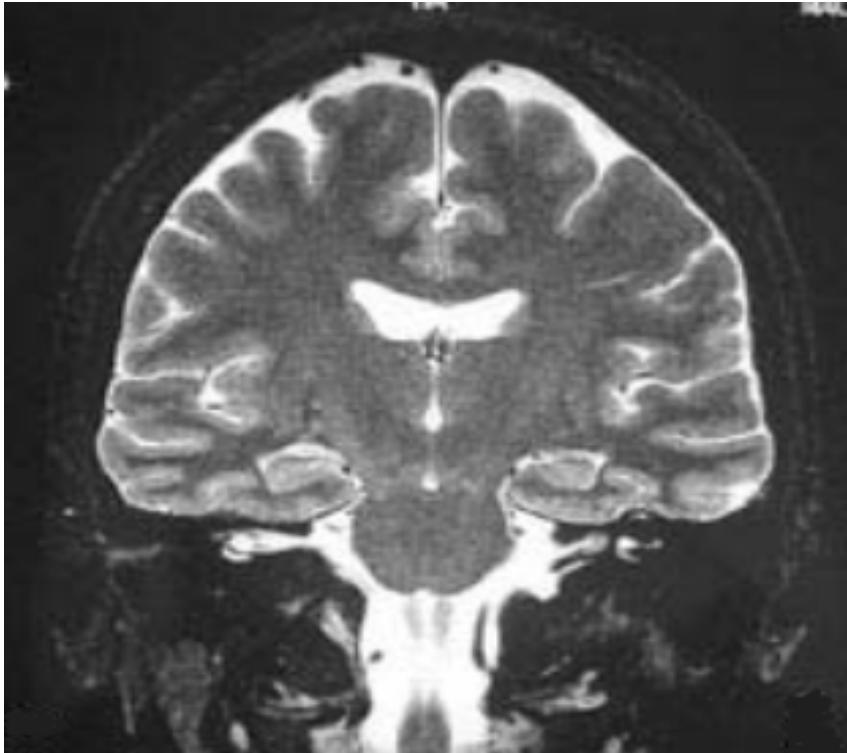
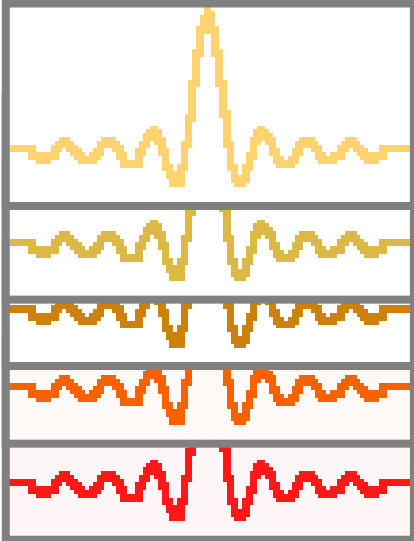


**L'encodage de phase prend du temps !**

Augmentation du temps d'imagerie quand augmentation de la matrice d'imagerie en phase

# De l'encodage à l'image

Phase  
du signal



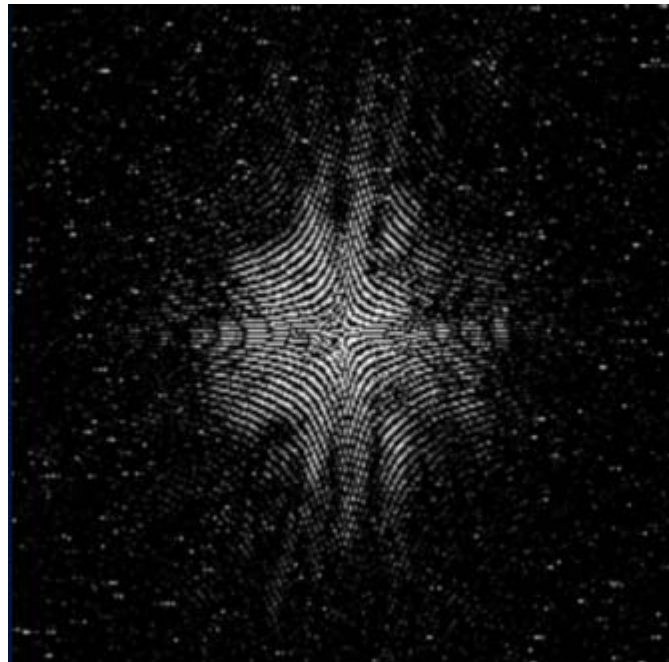
Direction de lecture  
Fréquence



# Conséquence pratique

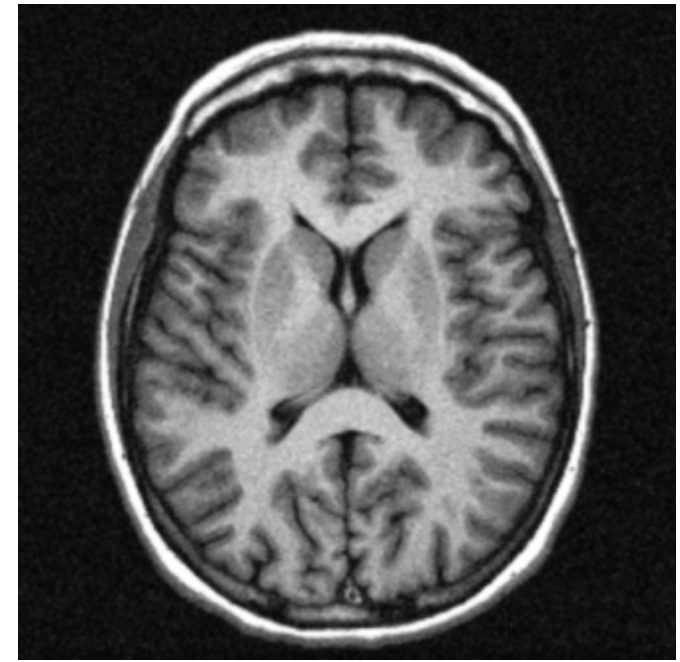
---

- L'IRM n'est pas basé sur le 'balayage' de l'image



Espace k

Transformation  
de Fourier

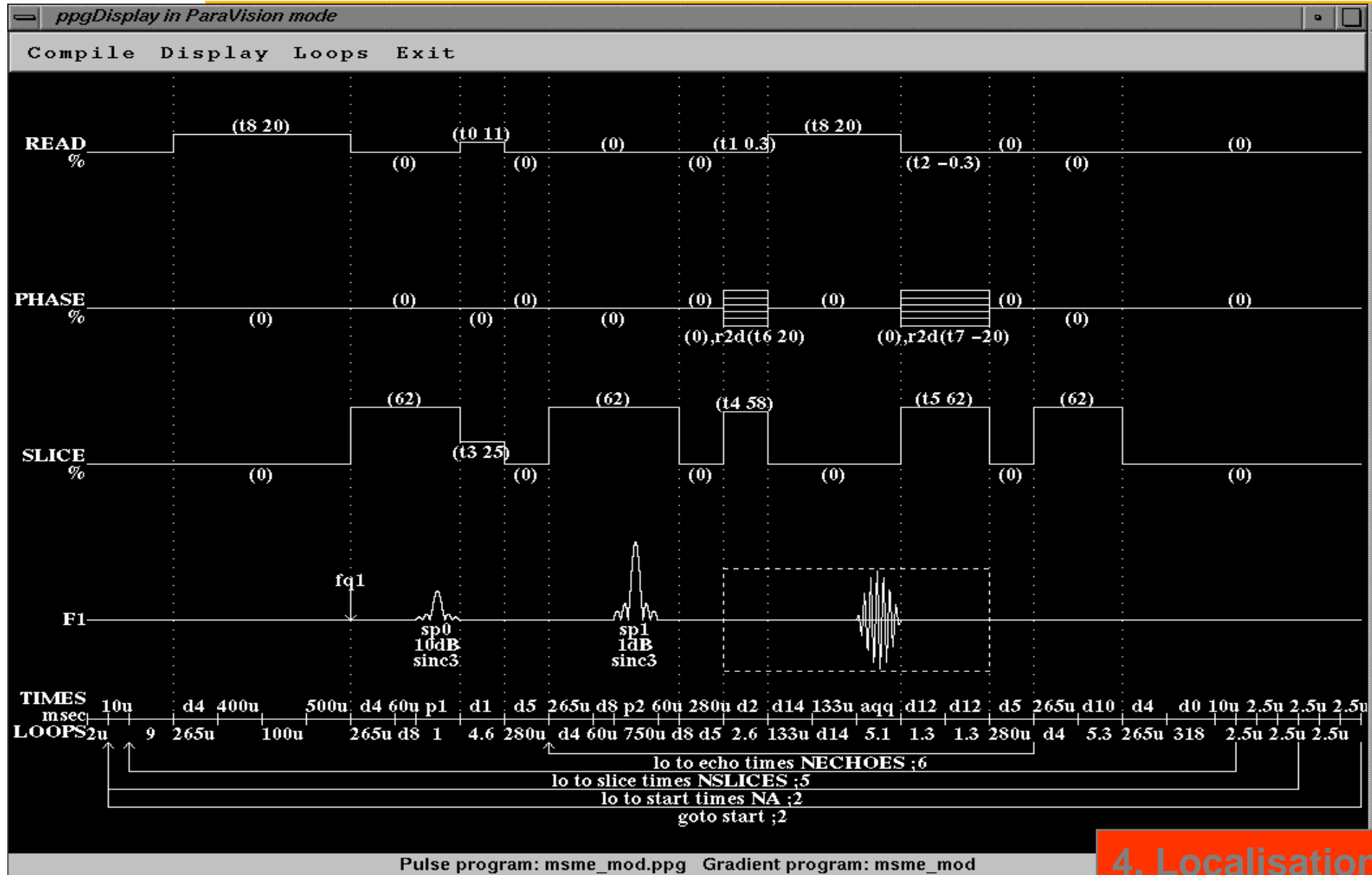


Espace Réel

**4. Localisation**

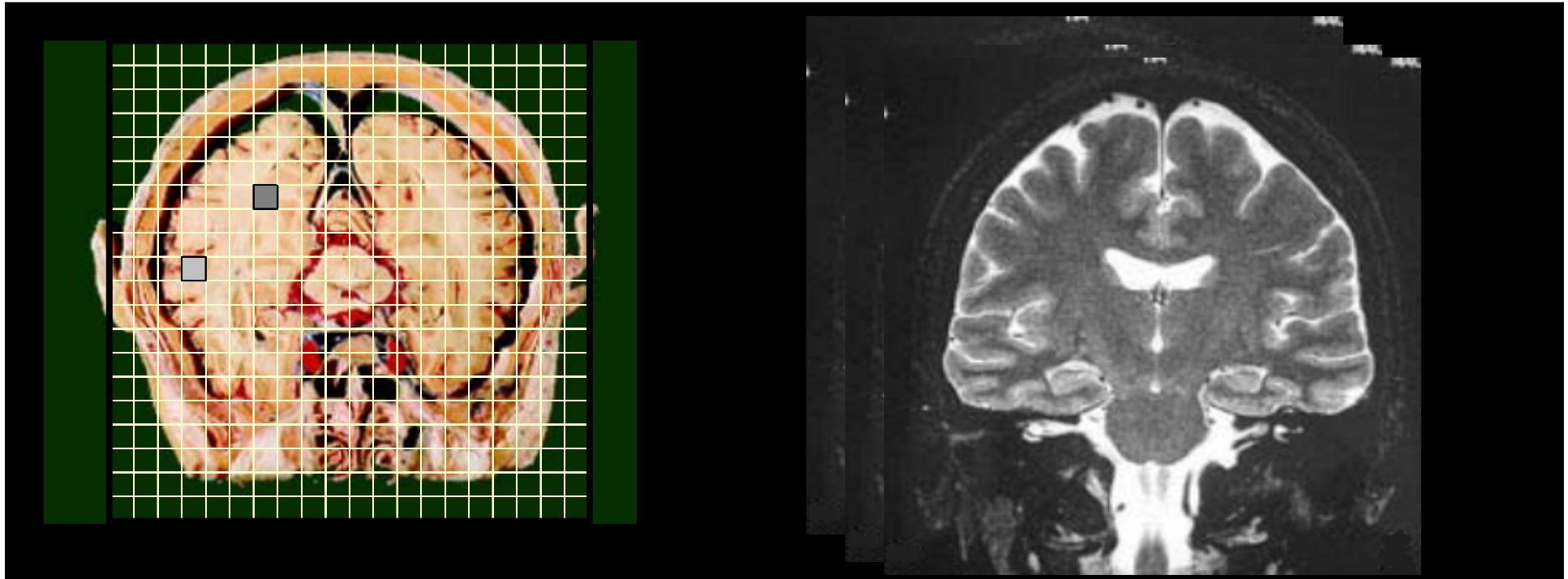


# Exemple d'une séquence en pratique



# Concl. : Quelques paramètres clés d'une image

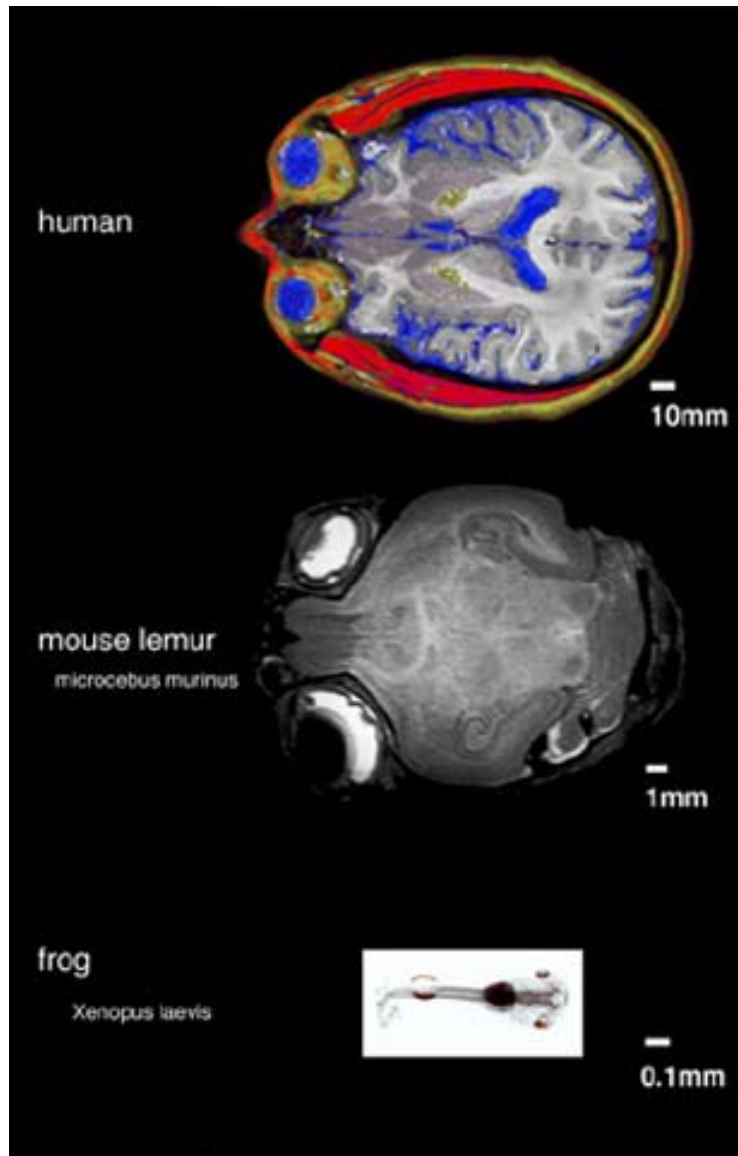
---



- Champ de vue ; Matrice d'acquisition (ex. 128x128)
- Moyennage
- Sequence d'imagerie (echo de gradient, echo de spin...)
- Paramètres d'acquisitions – TR, TE, ...

# IRM du petit animal

---



Nécessité d'une  
meilleure résolution

*Source: R. E. Jacobs (Caltech)*

Marc DHENAIN, Master Neurobiologie de la Mémoire 2011

---

# Résolution = Champ de vue / Matrice

---



## ■ Homme

❖  $30 \text{ cm} / 128 = 2.34 \text{ mm}$

❖  $\text{Volume} = 12.8 \text{ mm}^3$

## ■ Souris

❖  $3 \text{ cm} / 128 = 234 \mu\text{m}$

❖  $\text{Volume} = 0.0128 \text{ mm}^3$

## ■ Facteur 1000 sur le volume

# Augmenter la résolution chez le petit animal

---



- Augmenter la résolution (diminuer la taille du voxel)
  - ❖ Nombre réduit de protons dans un voxel
  - ❖ Entraîne une perte de signal

# Conséquences sur le signal sur bruit...

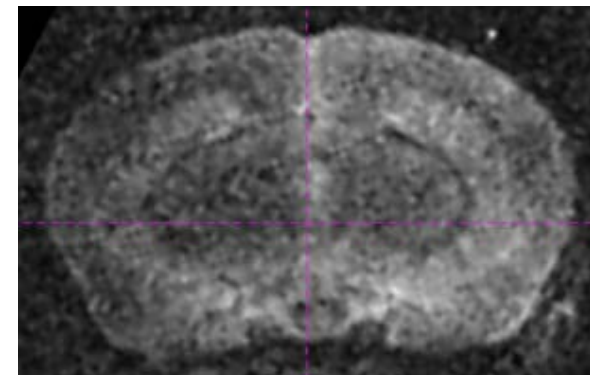
$$\text{SNR} = k \frac{\sqrt{N_m N_p N_s} \sqrt{N_a} V}{\sqrt{\text{BW}}} (1 - e^{-\text{TR}/T_1}) e^{-\text{TE}/T_2}$$

Constant depending on field strength and physical constants

Scan parameters

Imaging and sample dependent parameters

Facteur 1000 sur le SNR



# Relation SNR et temps d'acquisition



$$\text{SNR} = k \frac{\sqrt{N_m N_p N_s} \sqrt{N_a} V}{\sqrt{\text{BW}}} (1 - e^{-\text{TR}/T_1}) e^{-\text{TE}/T_2}$$

Constant depending on field strength and physical constants

Scan parameters

Imaging and sample dependent parameters

Temps d'acquisition = TR x Np x Ns x Na

- Si Na passe de 1 à  $1000^2 = 1 \text{ E}6$
- Facteur  $1 \text{ E}^6$  sur le temps d'acquisition
  - ❖ Homme : 10 min
  - ❖ Souris : 16 666 heures = 694 jours

# Challenge de l'IRM du petit animal

---



- Diminuer la résolution
  - ❖ Entraîne une perte de signal
- Optimiser le contraste
  - ❖ Entraîne souvent une perte de signal
- Garder suffisamment de signal
  - ❖ Champ magnétique plus élevé
  - ❖ Sondes optimisées et plus petites
  - ❖ Accumulation plus longue
  - ❖ Stratégies d'imageries ' rapides '
- Garder un temps d'imagerie raisonnable





---

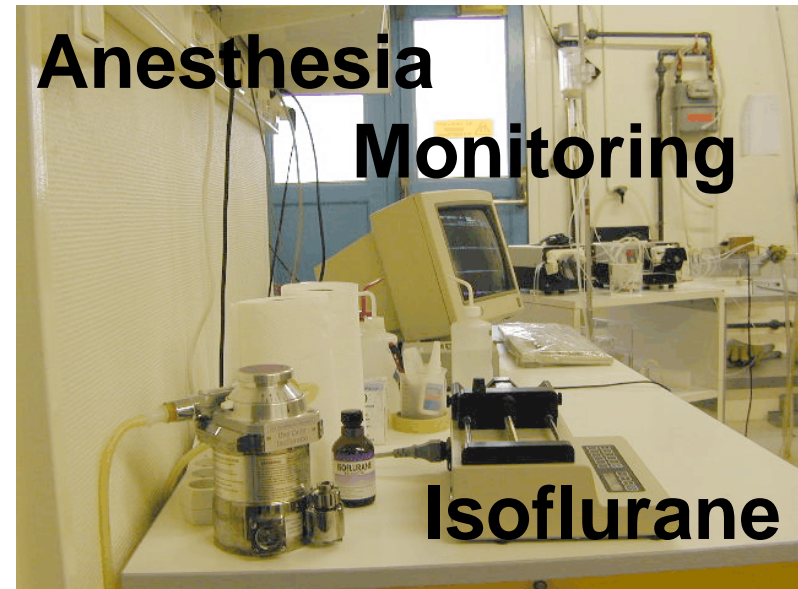
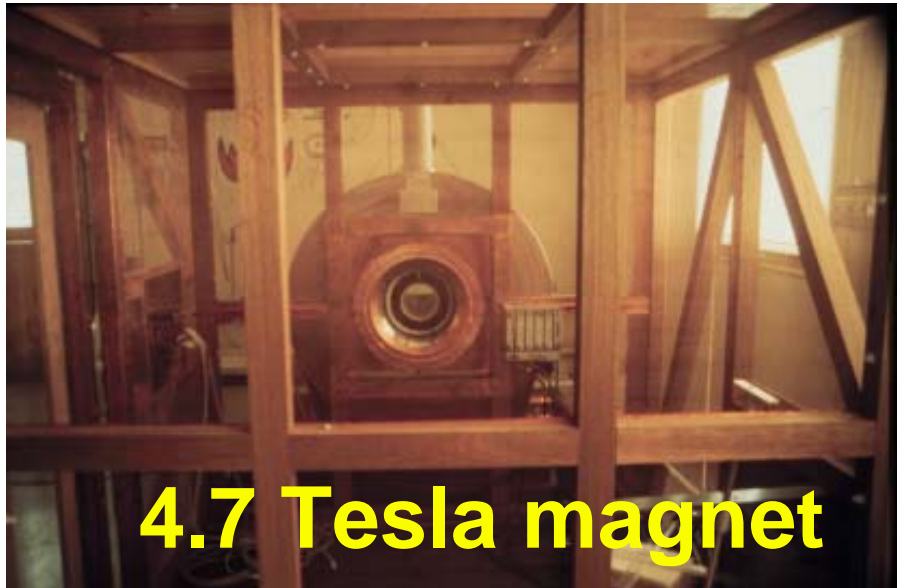
MAIS !

Possibilité de voir des structures plus petites que chez l'homme

- Résolution chez l'Homme ~ 1x1x1 mm<sup>3</sup>
- Résolution chez l'Animal ~ 0,1x0,1x0,1 mm<sup>3</sup>

# MRI exploration

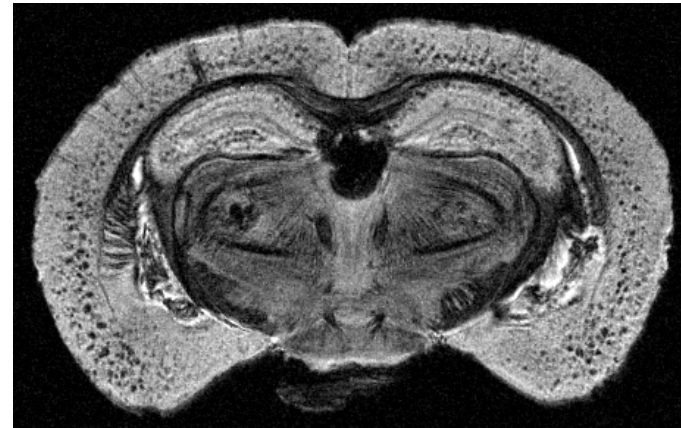
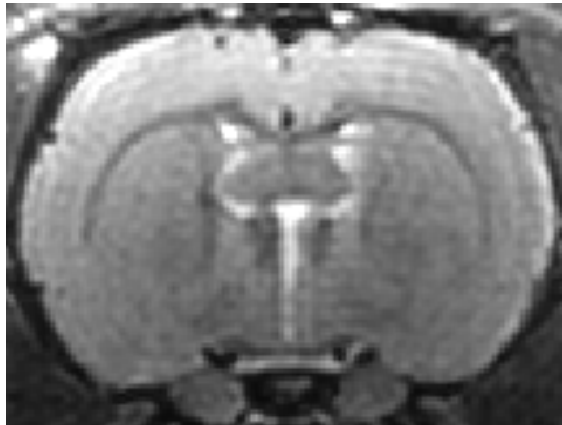
---



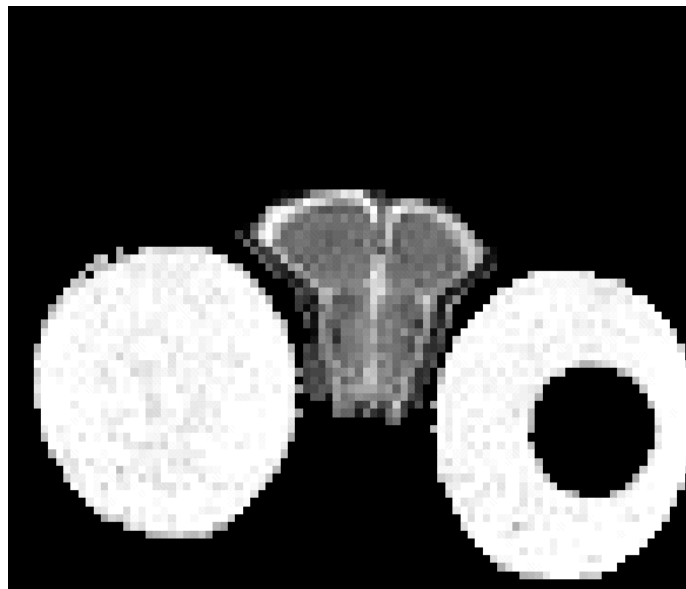
# Exemple d'applications

---

## Cerveaux de Rats / Souris



Cerveau  
de Microcèbe



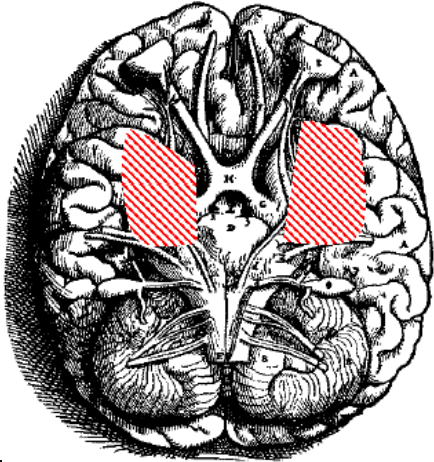
# Exploration de la mémoire et du fonctionnement cérébral chez l'animal par IRM

---



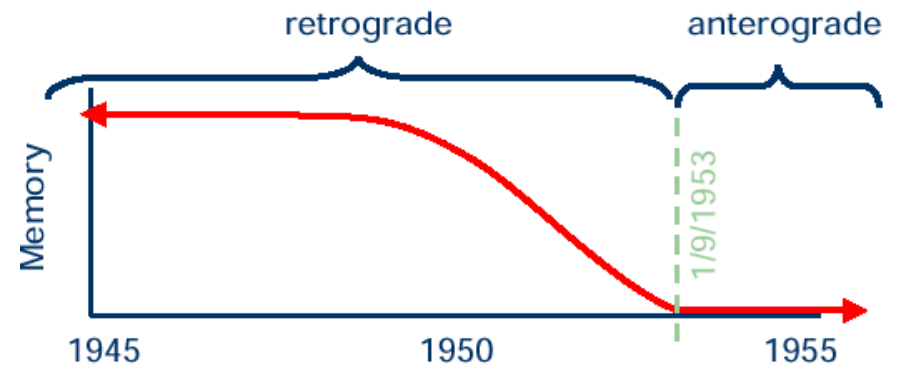
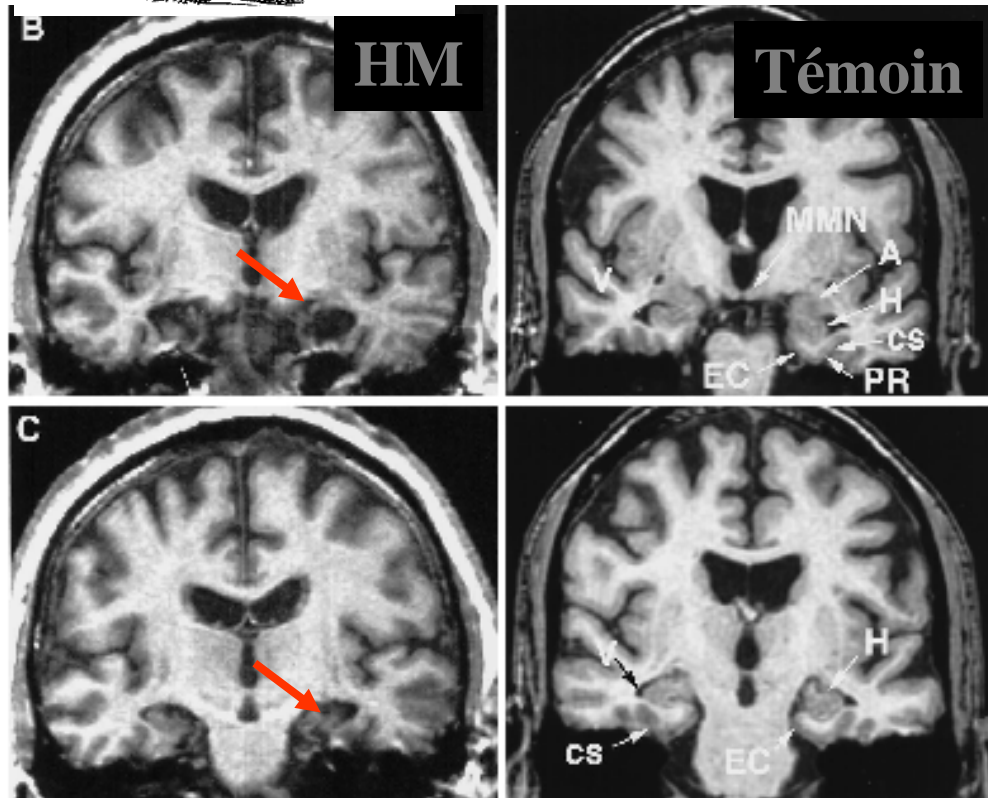
- Imagerie anatomique – lésions cérébrales
- Imagerie BOLD - Type IRM fonctionnelle de l'homme
- Imagerie de traçage des voies nerveuses
  - ❖ Diffusion
  - ❖ Traçage neuronal grâce au manganèse :  $MnCl_2$

# Patients cérébro-lésés



1953 : Lobectomie bilatérale

- **Perte mémoire épisodique**  
(événements depuis chirurgie)

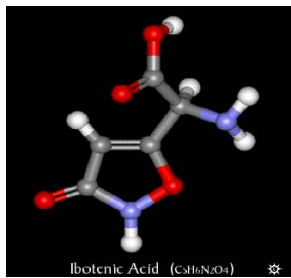


- **Altération mém. Sémantique**
- **Mémoire de travail intacte**
- **Mémoire procédurale intacte**

# Études lésionnelles chez l'animal pour évaluer la fonction de structures cérébrales

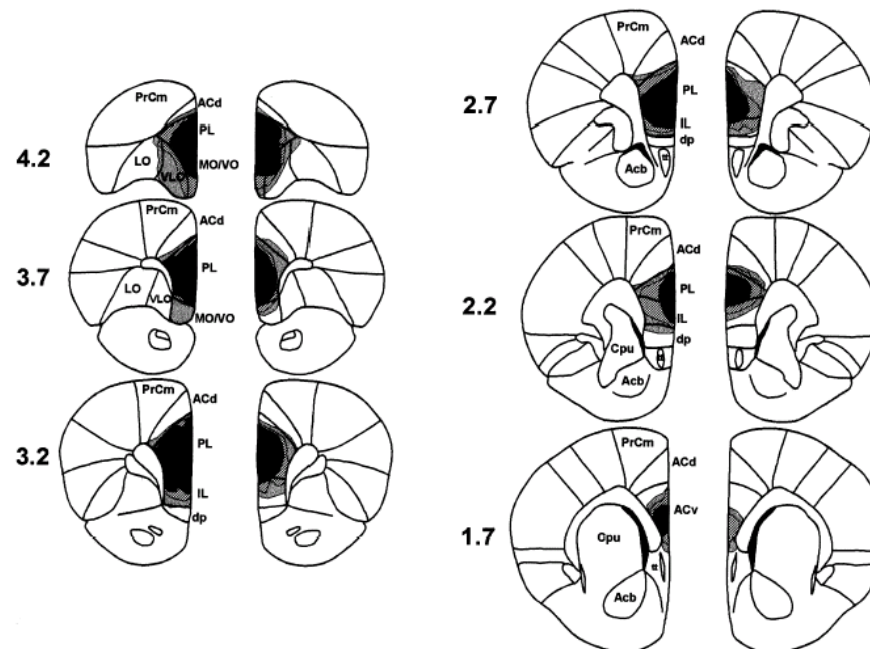
## ■ Lésions neurotoxiques – Altérations de régions discrètes dans le cerveau

acide iboténique



B. Delatour, P. Gisquet-Verrier / Behavioural Brain Research 109 (2000) 113–128

117



→ Comportement



Histologie

Fig. 2. Reconstruction of PL-IL cortical lesions (adapted from Ref. [50]), at various rostro-caudal levels (+5.2 to +1.7 mm from bregma) from the rats trained in experiments 1 and 2b. Black area: region lesioned for 75–100% of rats; hatched area: region lesioned for 50–75% of rats; grey area: region lesioned for 25–50% of rats. Lesions were centered around the ventral medial prefrontal cortex, damaging PL and IL cortices. Nomenclature adapted from Krettek and Price [41]: Acb, accumbens nucleus; ACd, dorsal anterior cingulate cortex; ACv, ventral anterior cingulate cortex; Cpu, caudate putamen; dp, dorsal peduncular cortex; IL, infralimbic cortex; LO, lateral orbital cortex; MO/VO, medial orbital and ventral orbital cortices; PL, prelimbic cortex; PrCm, medial precentral cortex; tt, tения tecta; VLO, ventrolateral orbital cortex.

# Evolution du processus lésionnel ?

---



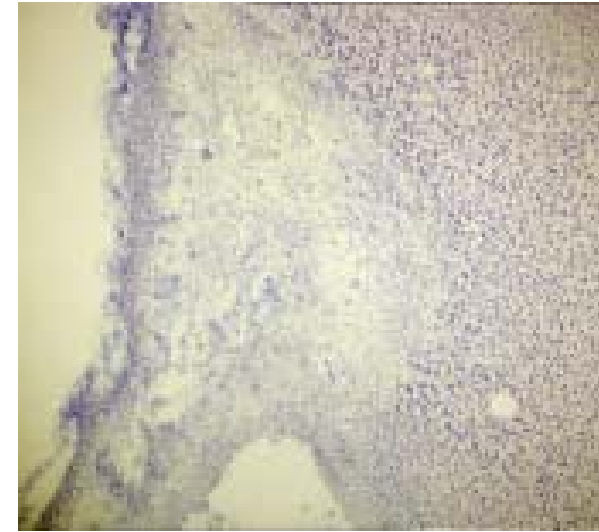
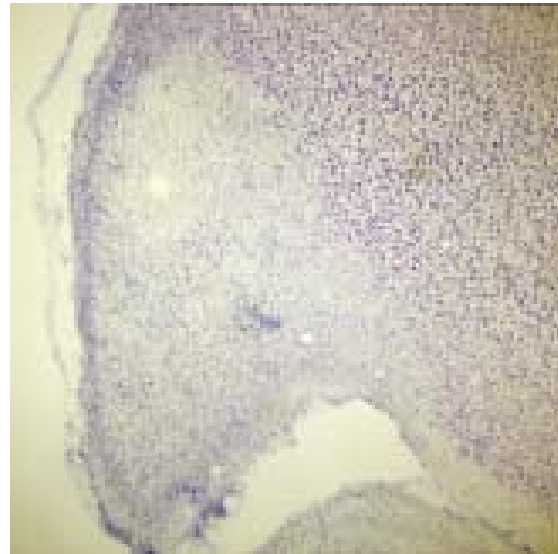
- 0-2 jours
  - ❖ Œdème, déformation structurelle, perte cellulaire (neurones), démyélinisation
  
- 4-15 jours
  - ❖ Augmentation quantité cellules microgliales, macrophages...
  
- >15 jours : ralentissement de l'évolution - état maintenu après 1 mois

# Évolution de la lésion dans le temps

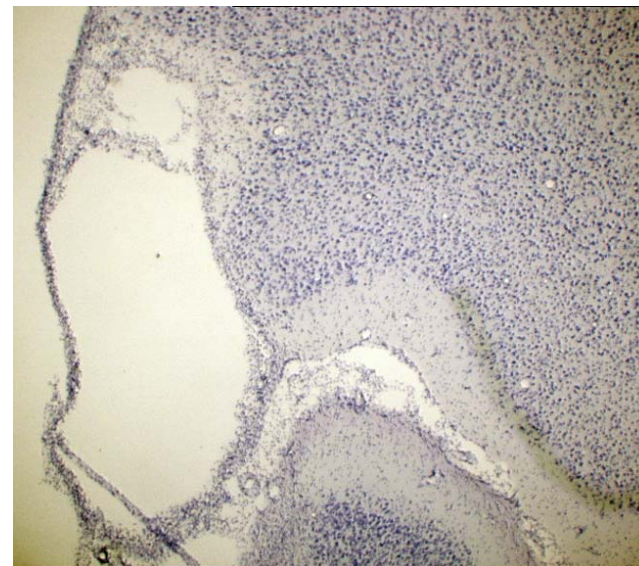
---



J+14



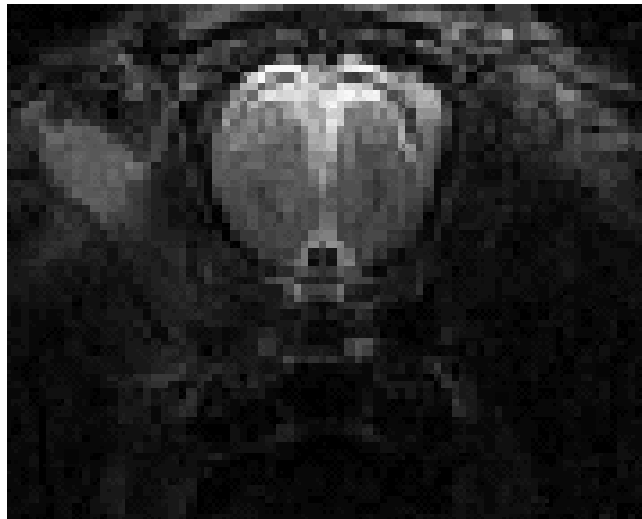
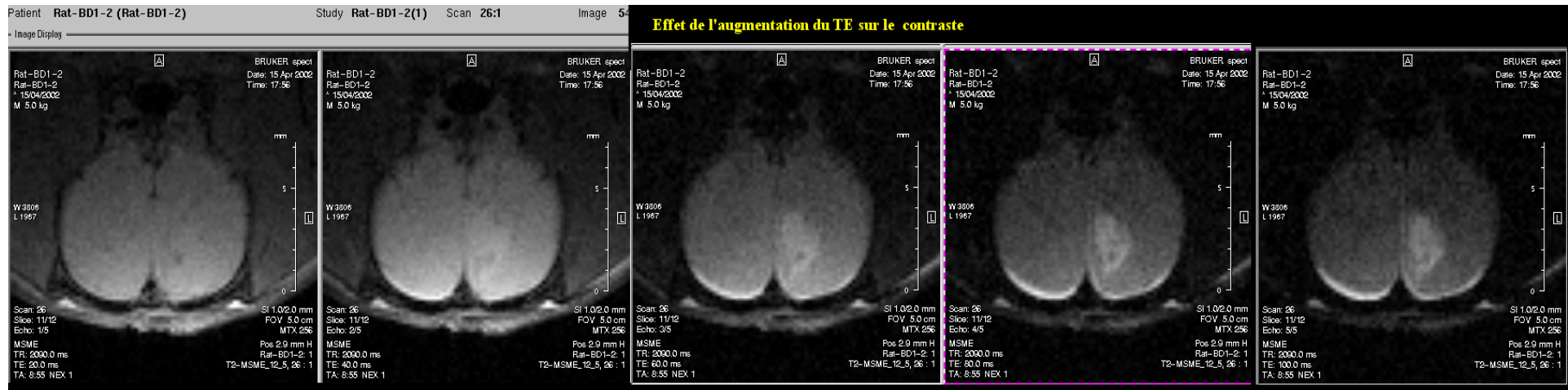
J+60





# Imagerie de lésions neurotoxiques chez le rat

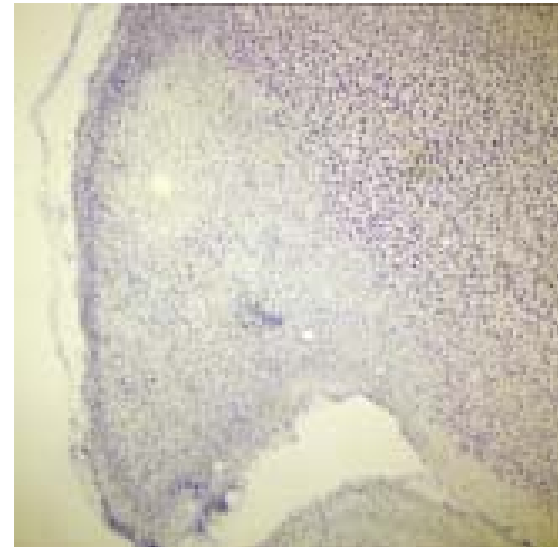
## ■ Pondération en T2



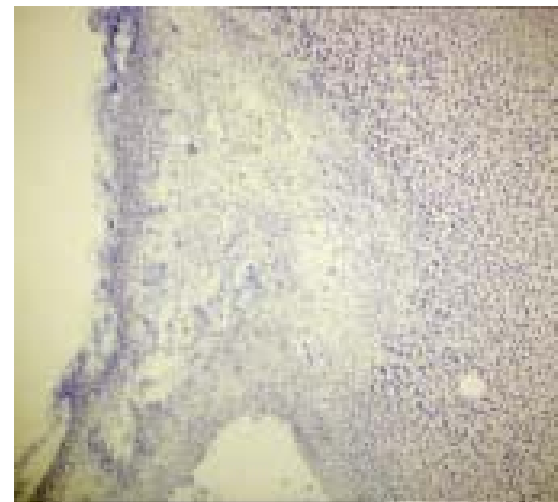
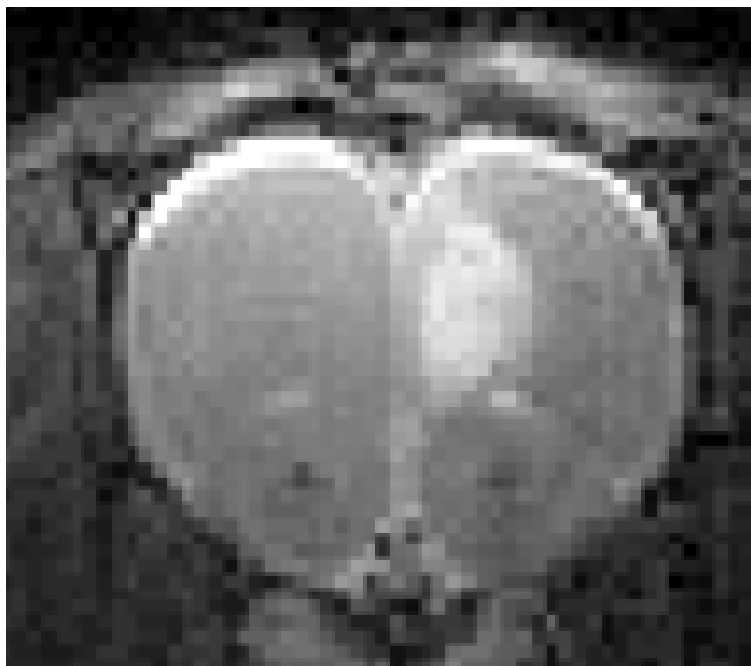
# Différence entre 2 rats testés

---

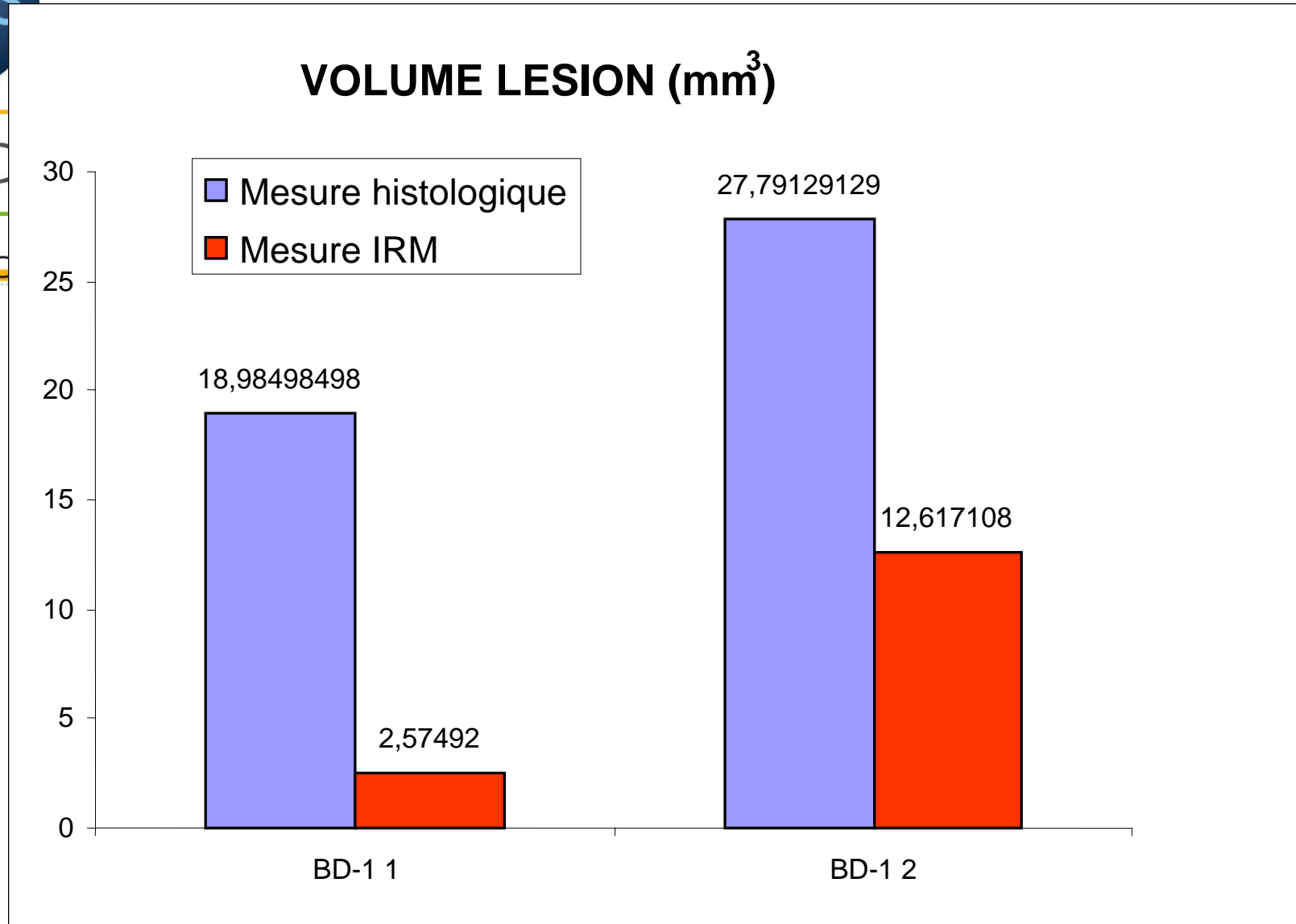
**J+14**



**J+14**



# Volume détecté en IRM plus faible que le volume de la lésion.



# Intérêt / désavantages IRM

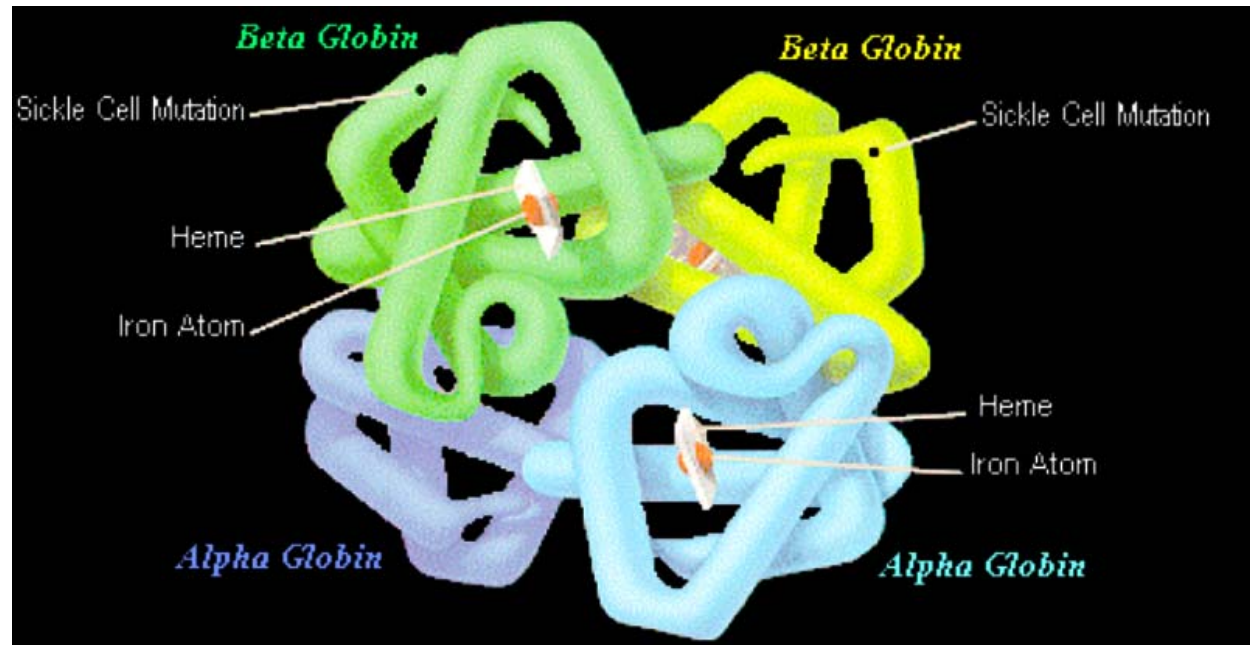
---



- Gagner du temps (éliminer animaux mal lésés)
- Déterminer la localisation de la lésion le jour du test comportemental

# IRM fonctionelle

## Hémoglobine



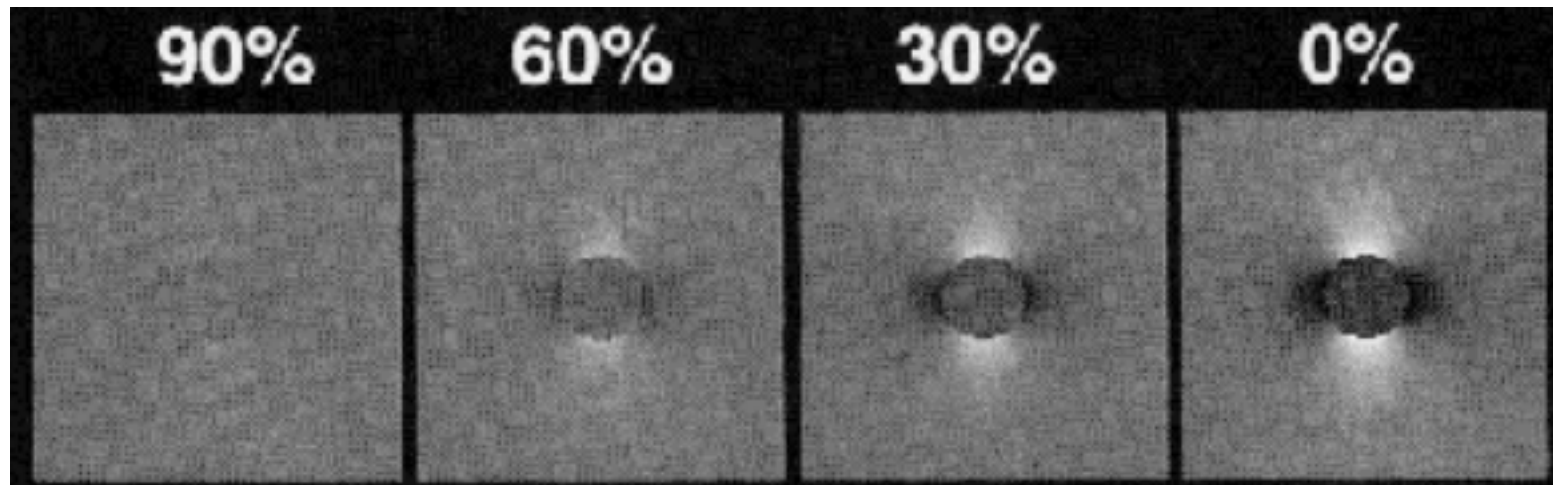
- oxy-Hb = diamagnétique → pas d'effet sur le signal IRM
- deoxy-Hb = paramagnétique → diminution du signal IRM

# Effet de la concentration en oxy-Hb sur le signal RMN

---



$\Delta O_2$  saturation



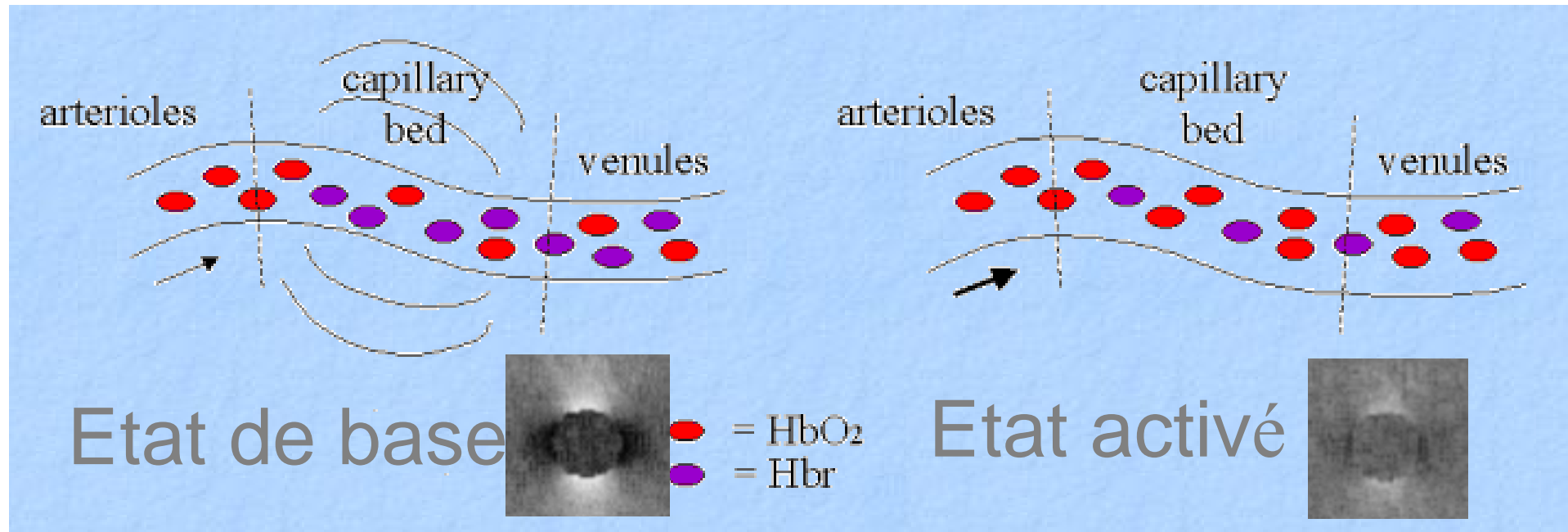
- oxy-Hb = diamagnétique → pas d'effet sur le signal IRM
- deoxy-Hb = paramagnétique → diminution du signal IRM

*Bandettini and Wong, Int J Imaging Systems and Technology, 6, 133, (1995)*

# Signal BOLD

Blood Oxygen Level Dependent signal

↑ activité neuronale → ↑ flux sanguin → ↑ oxyhemoglobine → ↑ T2\* → ↑ signal IRM  
→ ↑ vol sanguin



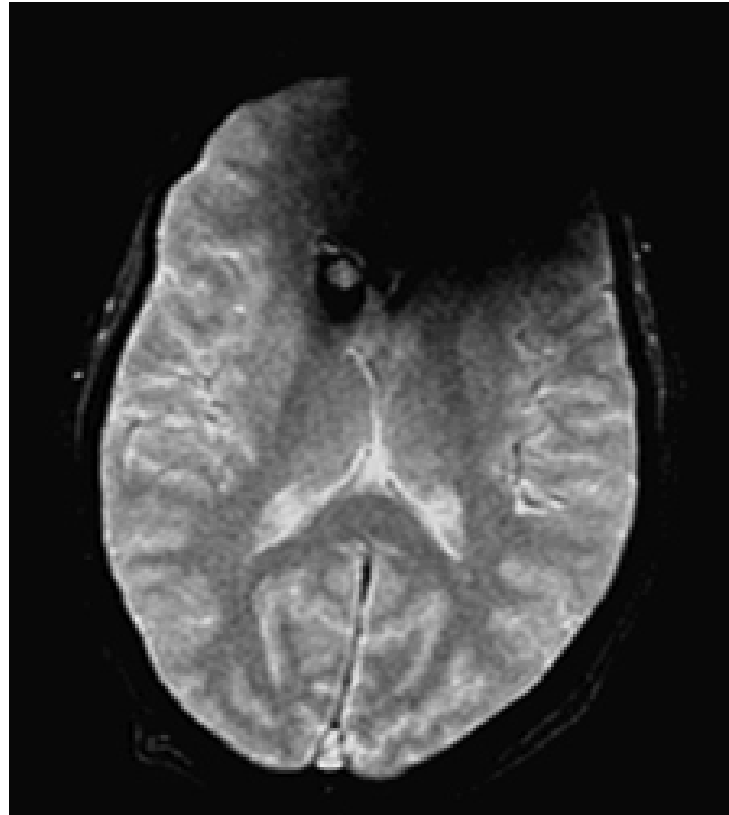
Signal IRM 'normal'      Signal IRM 'augmenté'

Source: [http://www.fmrib.ox.ac.uk/fmri\\_intro/physiology.html](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fmri_intro/physiology.html)

# Contraste en écho de gradient

---

Grande sensibilité aux hétérogénéités  
locales de champ magnétique

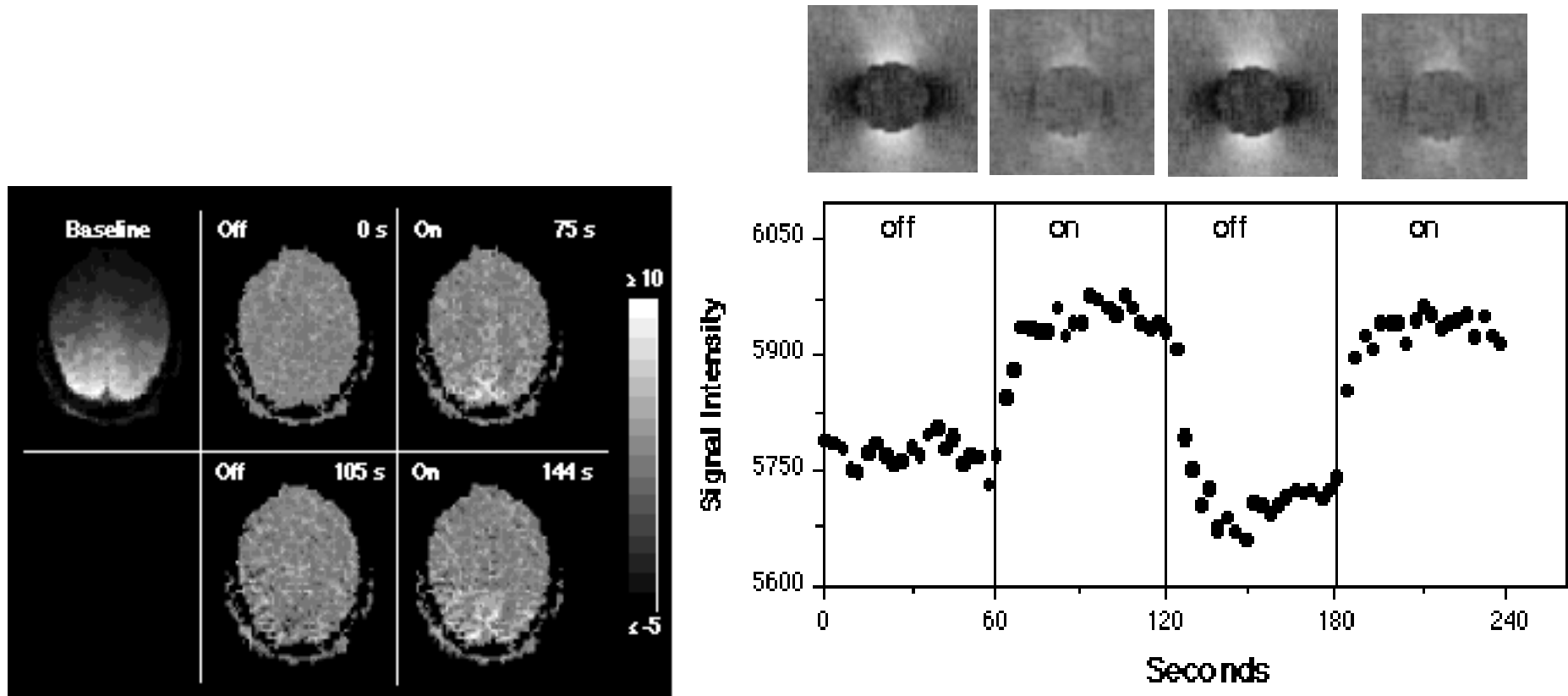


Artéfact causé par un plombage dentaire

---

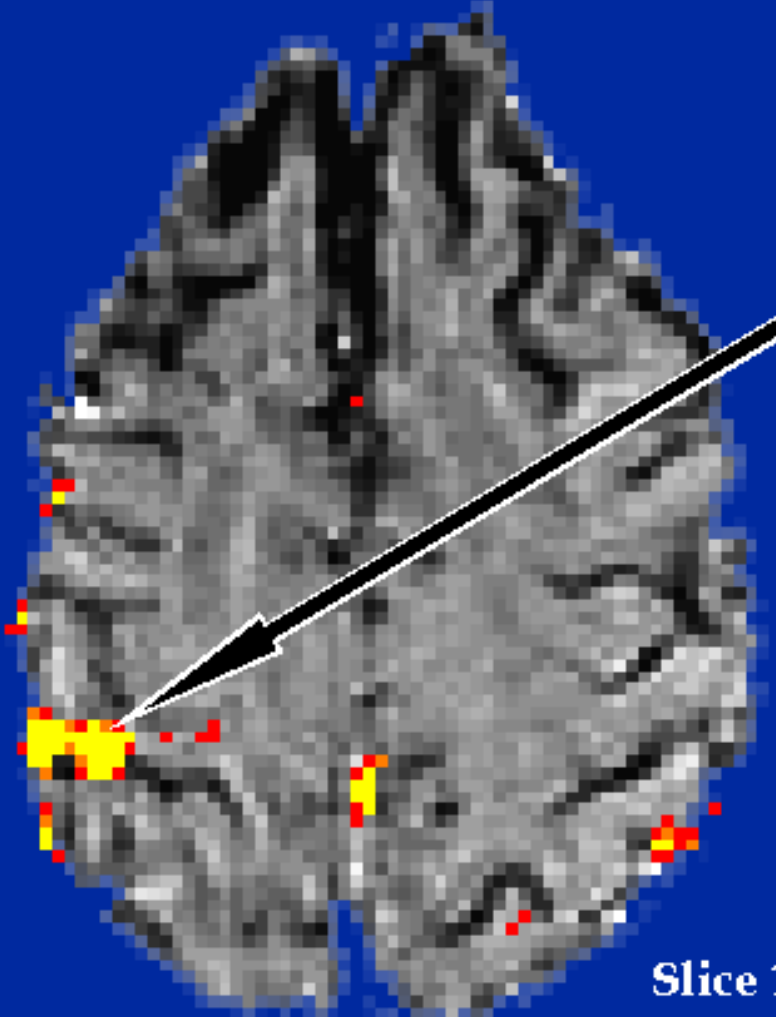


# Exemple des premières images

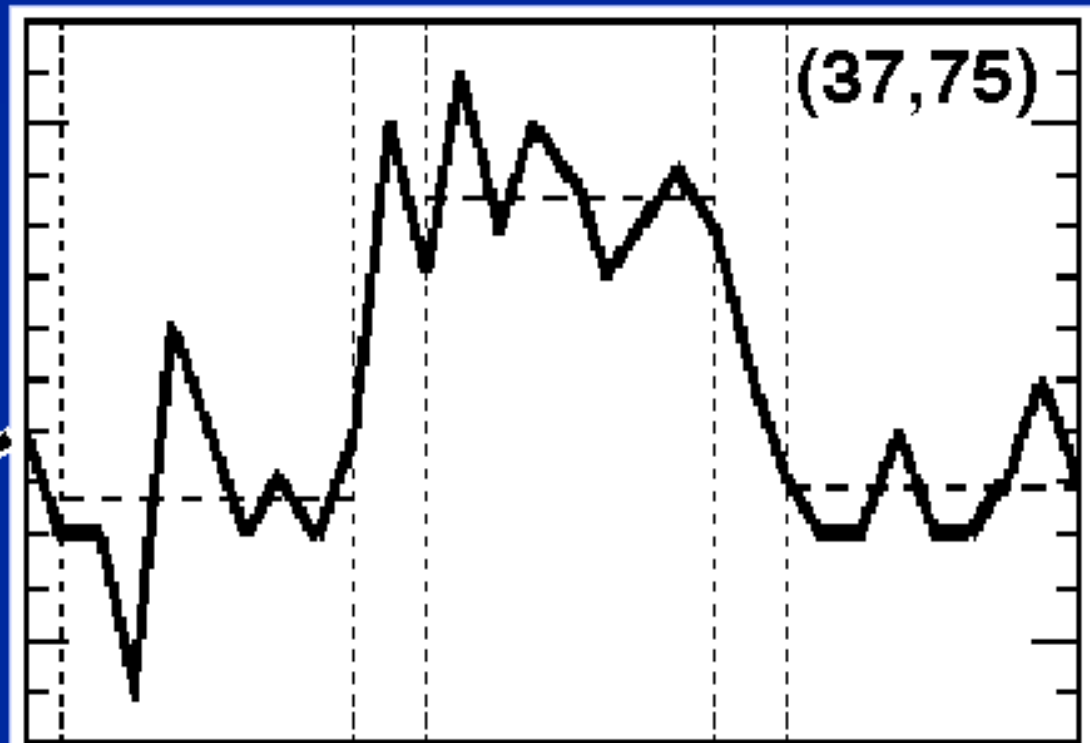


Kwong K K et al., PNAS, 1992

**Left Hand**



Slice 12



BASELINE

STIMULATION

RECOVERY

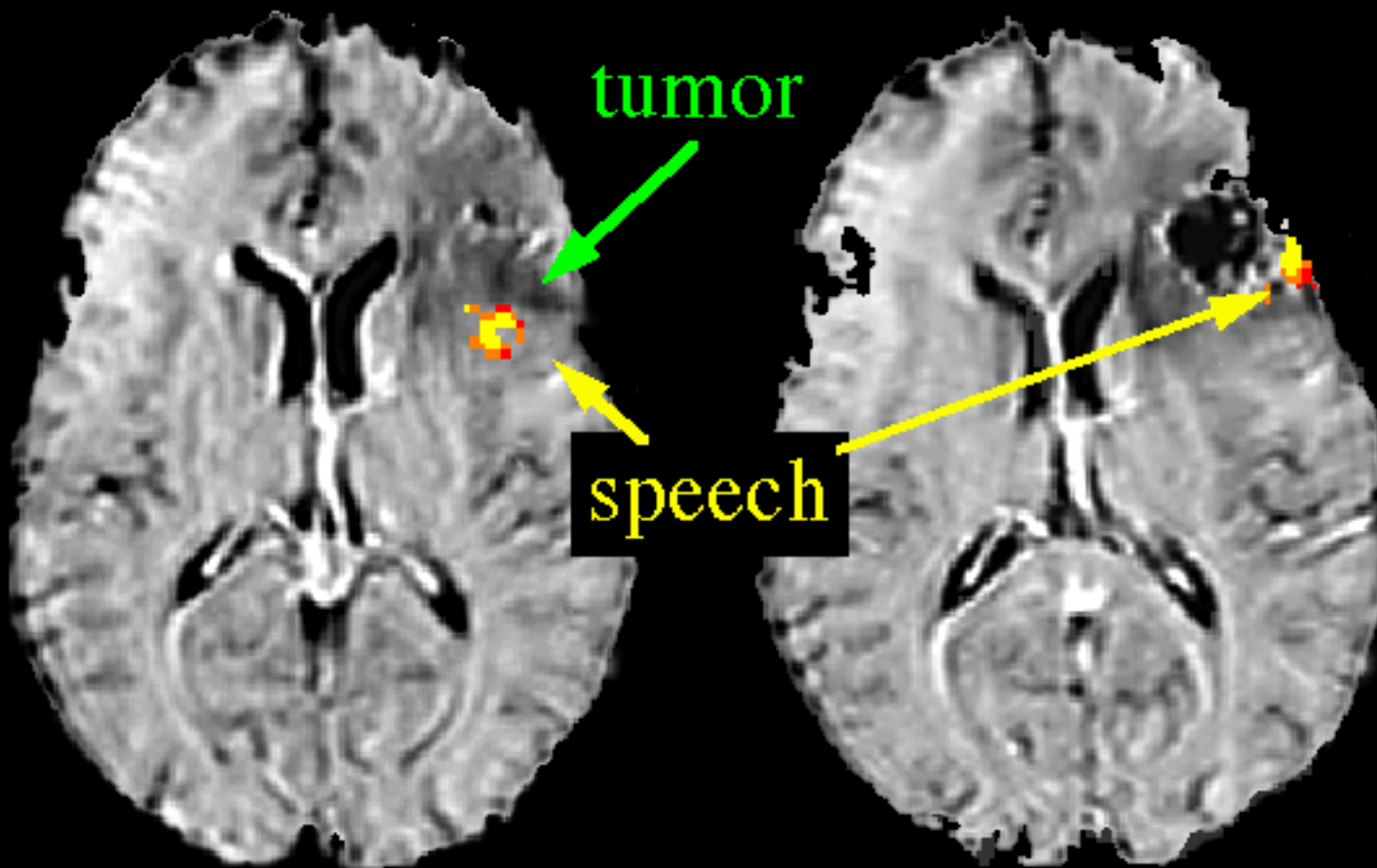
**Touch**

PN 5a JA

# Application en chirurgie

Pre-Surgery

Post-Surgery



# Utilisation du contraste BOLD pour évaluer le fonctionnement cérébral de l'animal

---



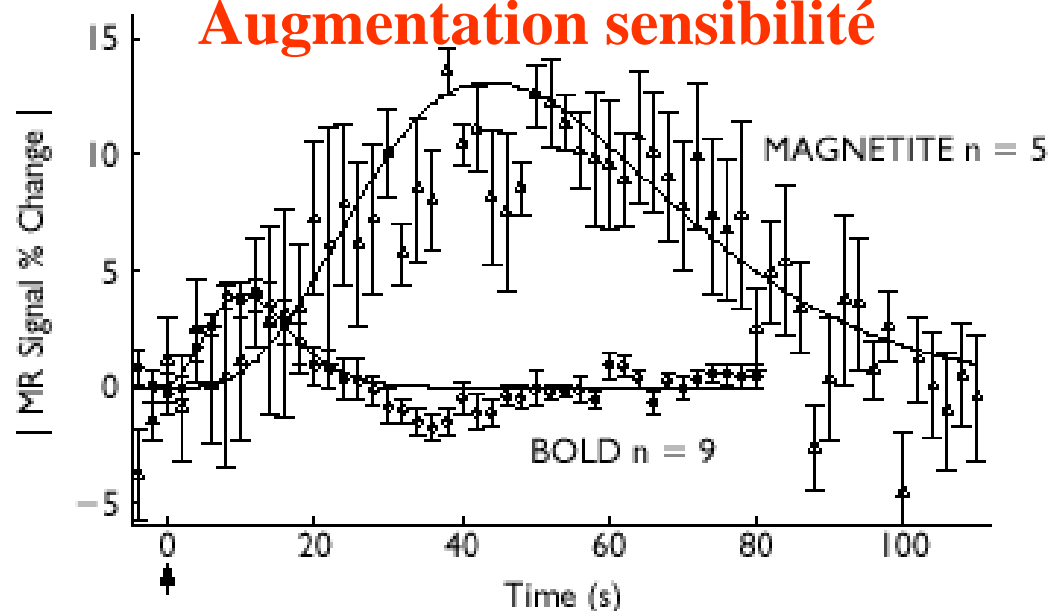
- Réduction taille du voxel – diminution CNR
  
- Anesthésie
  - ❖ Alpha chloralose
  - ❖ Halothane / Isoflurane

# Utilisation d'agents de contraste intra-vasculaires (nanoparticules à base d'oxyde de fer)

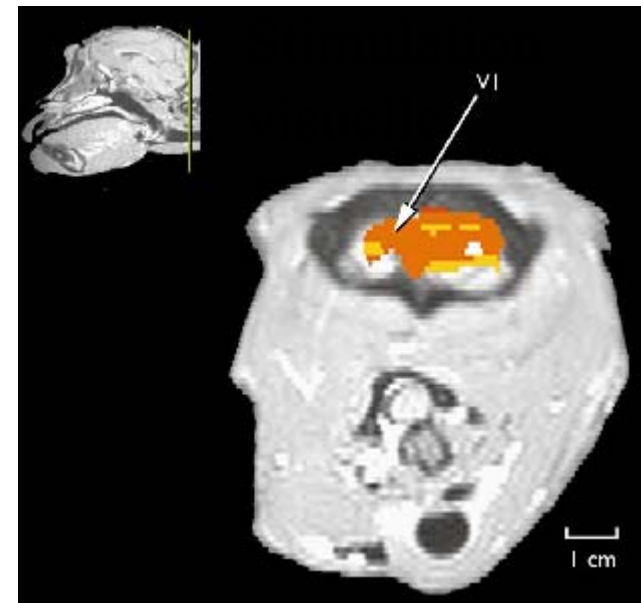
↑ activité neuronale → ↑ flux sanguin → ↑ oxyhem. → ↑ T2\* → ~~↑ signal IRM~~  
→ ↑ vol sanguin

~~→ ↓ T2\* → ↓ signal IRM~~

## Augmentation sensibilité



**Fig. 2.** The time course of the percentage change in MR signal following 6s photic stimulation is shown for BOLD (circles) and magnetite-enhanced fMRI (triangles). Stimulus onset is indicated by the arrow. Negative MR signal changes for magnetite-enhanced fMRI are shown as positive absolute changes for comparison. Error bars indicate  $\pm 1$  s.e. for BOLD ( $n=9$ ) and magnetite dextran ( $n=5$ ) studies. Solid line is the gamma-variate function fitted to the data for the positive BOLD and negative magnetite dextran responses.



Dubowitz DJ et al.  
Neuroreport, 2001

# Imagerie fonctionnelle chez l'animal

## Modalités évaluées

---



- Stimulations sensorielles
  - ❖ Pattes
  - ❖ Moustaches
- Stimulations olfactives
- Stimulations chimiques (pharmacologie)
- Stimulations du système visuel (animal vigile)
- Stimulation des voies nerveuses (électrodes)

# Stimulations somato-sensorielles

## Chocs électriques

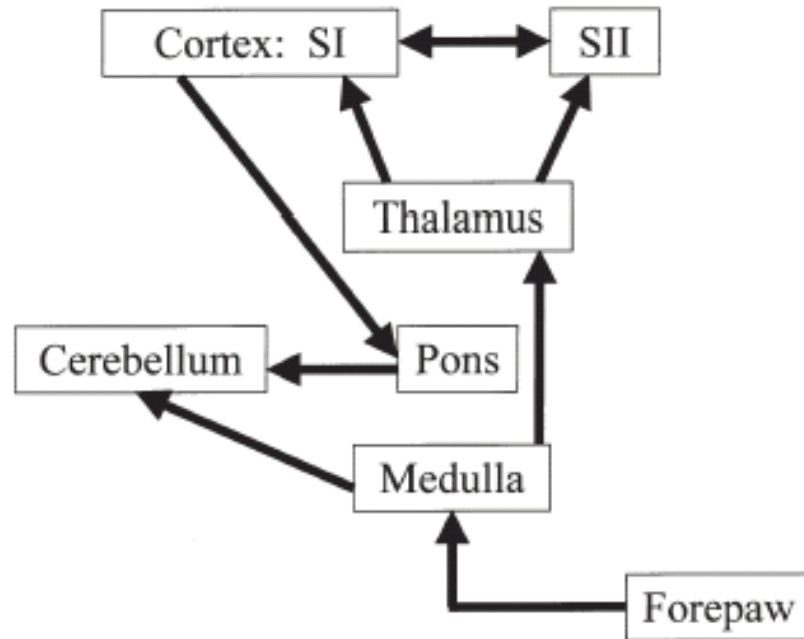
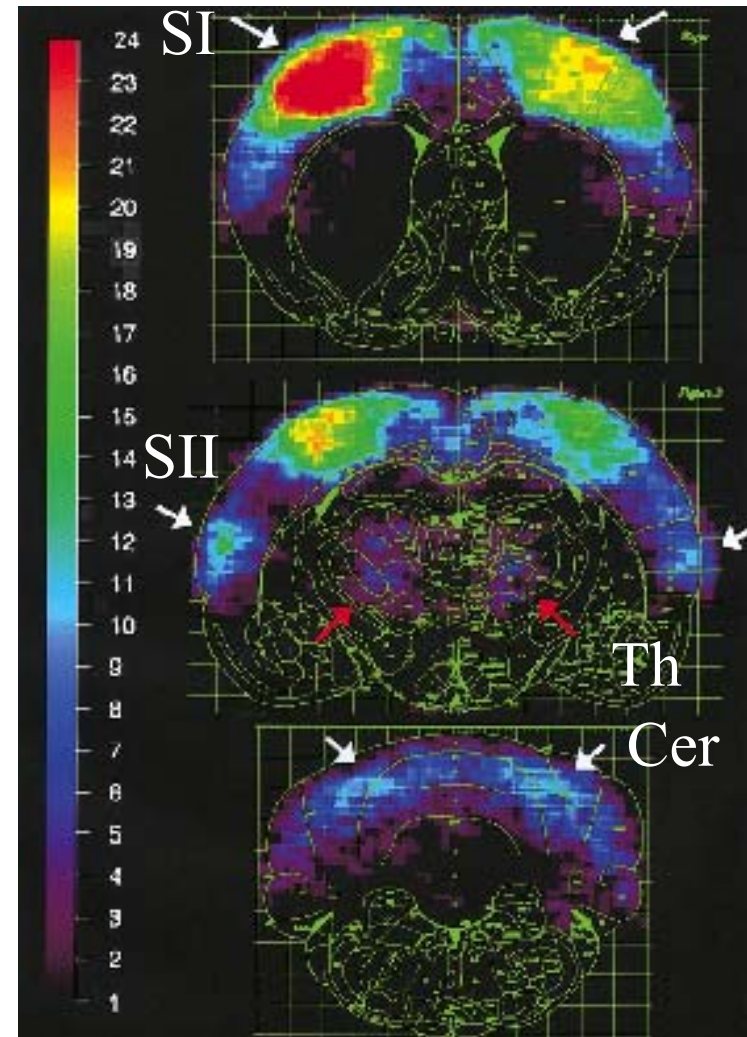


FIG. 1. Partial diagram of the somatosensory system. Impulses are conducted from the forepaw through the spinal column to synapse in the medulla. From there they are relayed to the thalamus and then to the sensory cortex. The cortex sends information to the pons, which relays it to the cerebellum. The cerebellum also receives input directly from the spinal cord.

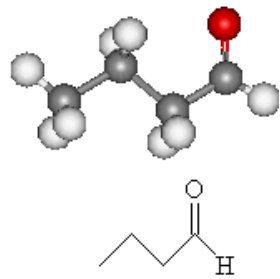


Rat : Keilholz et al. Magn Res Medicine 2004;52:89-99.

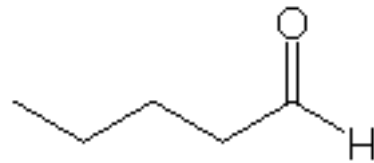
Souris : Nair et al. Magn Res Medicine 2004; 52:430-434

# Stimulations olfactives par aliphatiques

## perception de molécules proches mais différentes ?



C4: butanal

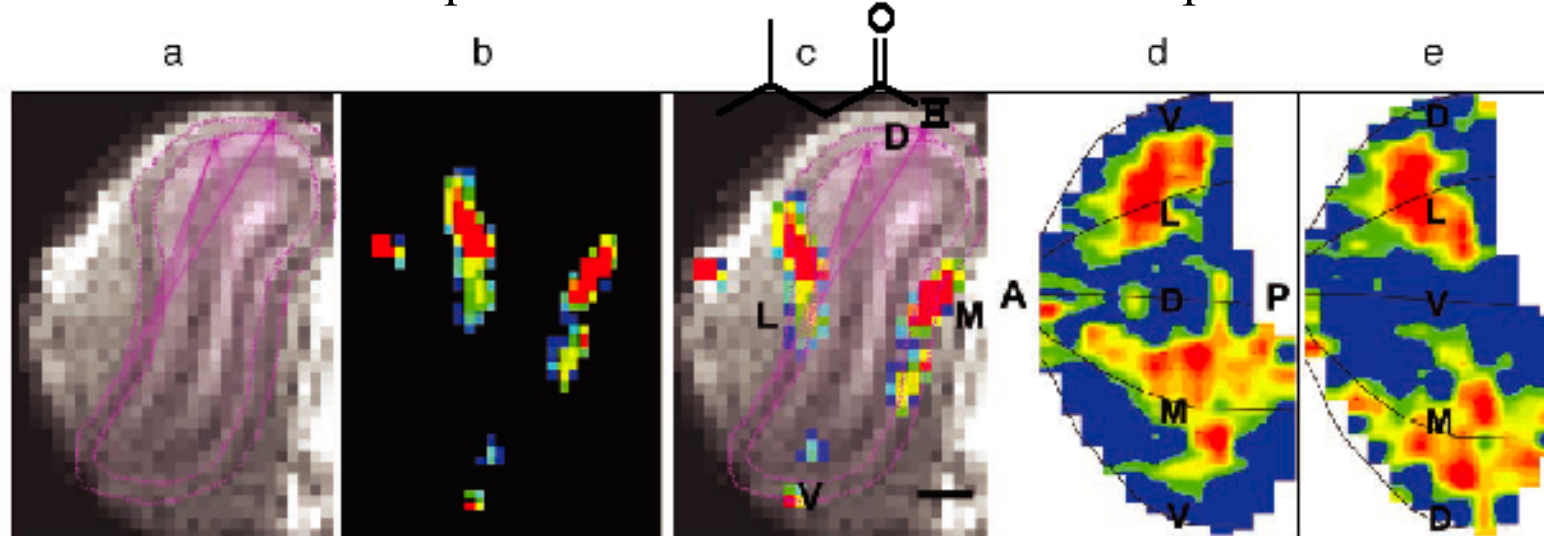


C5: pentanal

C6: hexanal

C7: heptanal

C8: octanal



**Fig. 1.** Illustration of method for constructing flat maps of fMRI signal in the glomerular layer by using the software program COORMAPBUILDER. (a) Glomerular layer outlined on the anatomical MRI image of the OB. (b) fMRI signal from a typical trial of odor stimulation (heptanal). (c) Superposition of *b* over *a*. (Scale bar = 500  $\mu$ m.) (d) Dorsal-centered map. (e) Ventral-centered map. A, anterior; P, posterior; D, dorsal; M, medial; V, ventral; L, lateral.

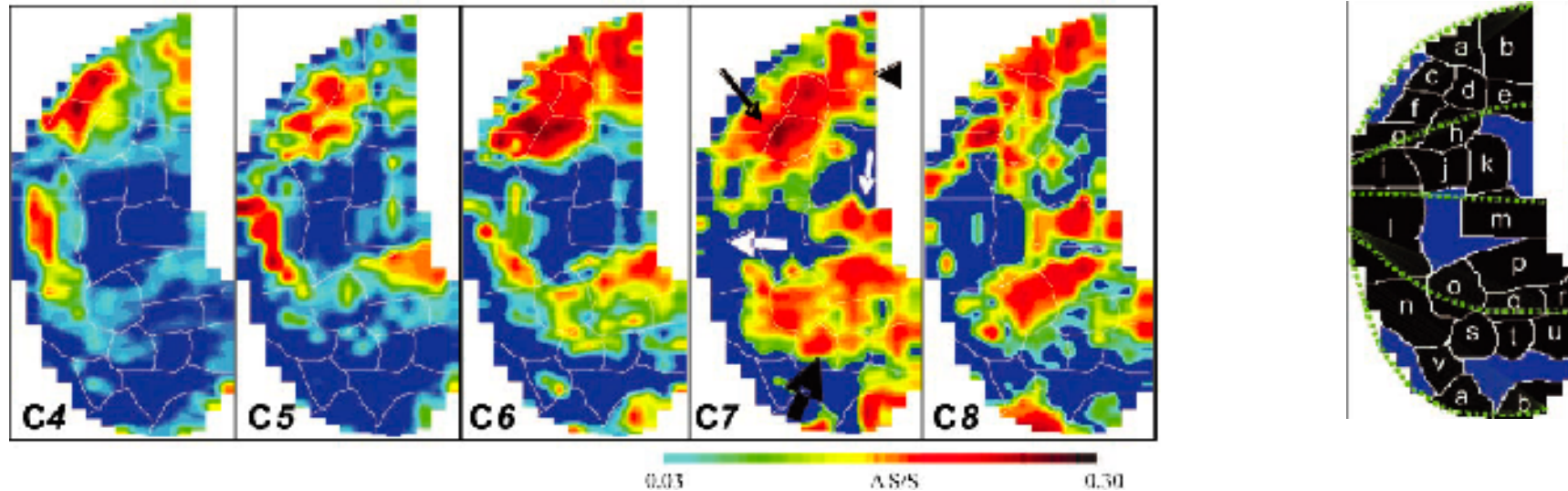
Xu et al. PNAS, 2003



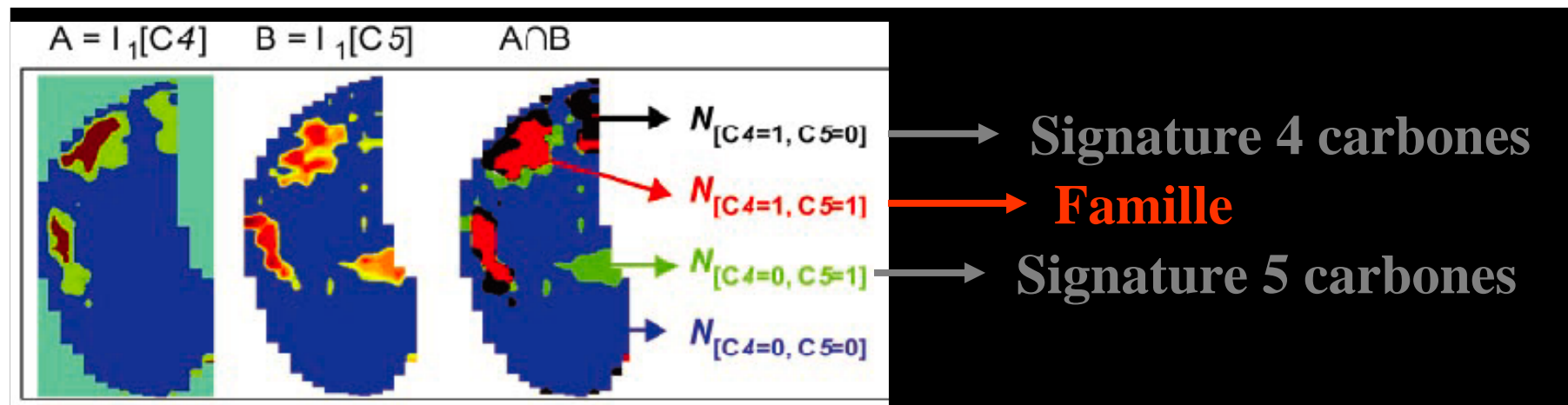
# Stimulations olfactives par aliphatiques

perception de molécules proches mais différentes ?

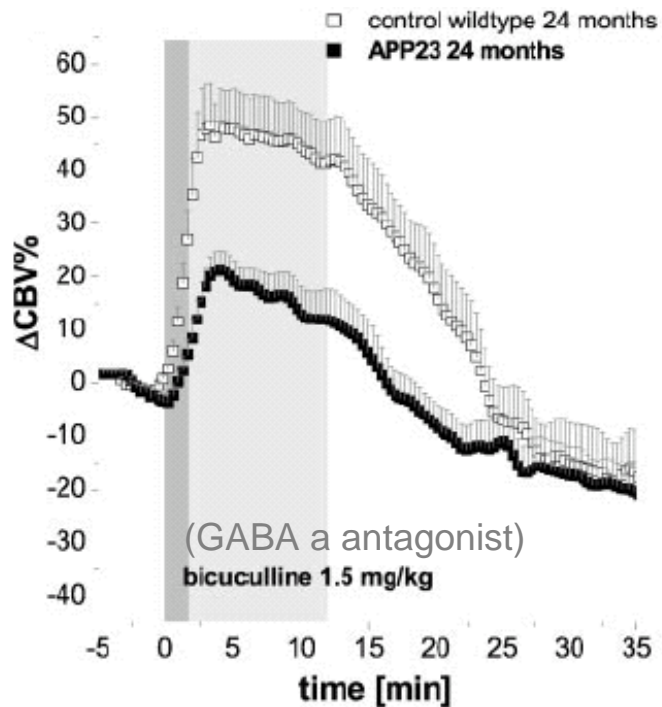
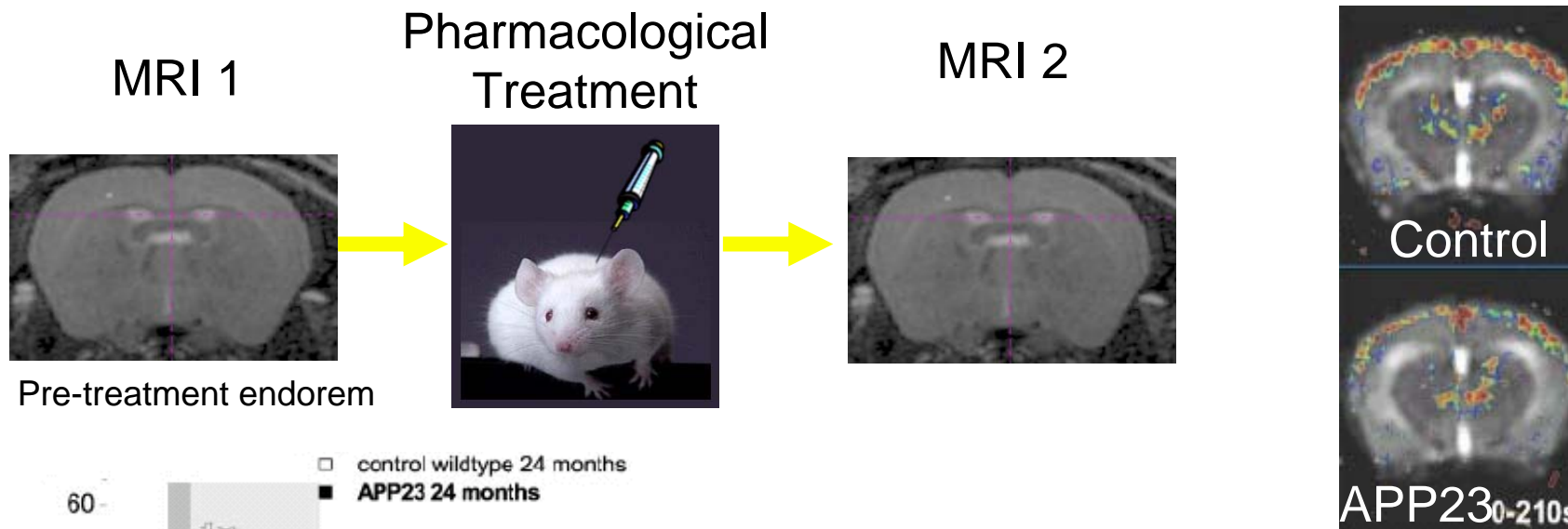
Evolution modulaire de la zone stimulée



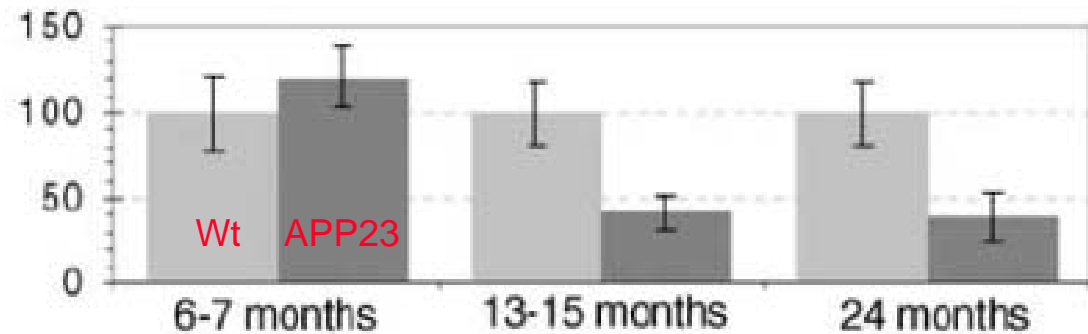
Signature de famille chimique / signature de nombre de carbonnes



# Stimulation pharmacologique

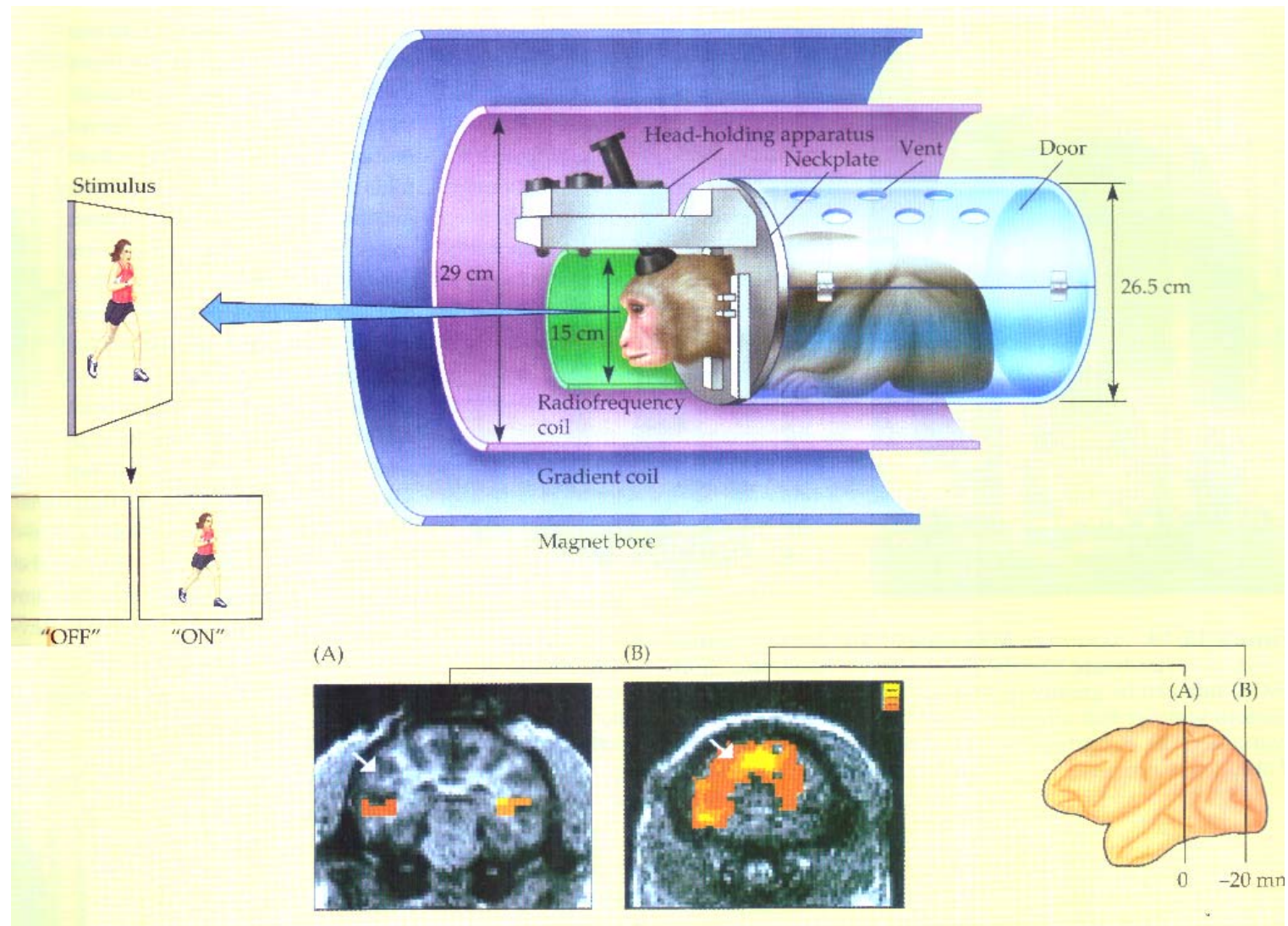


## GABA<sub>A</sub> antagonist : Neuronal dis-inhibitor

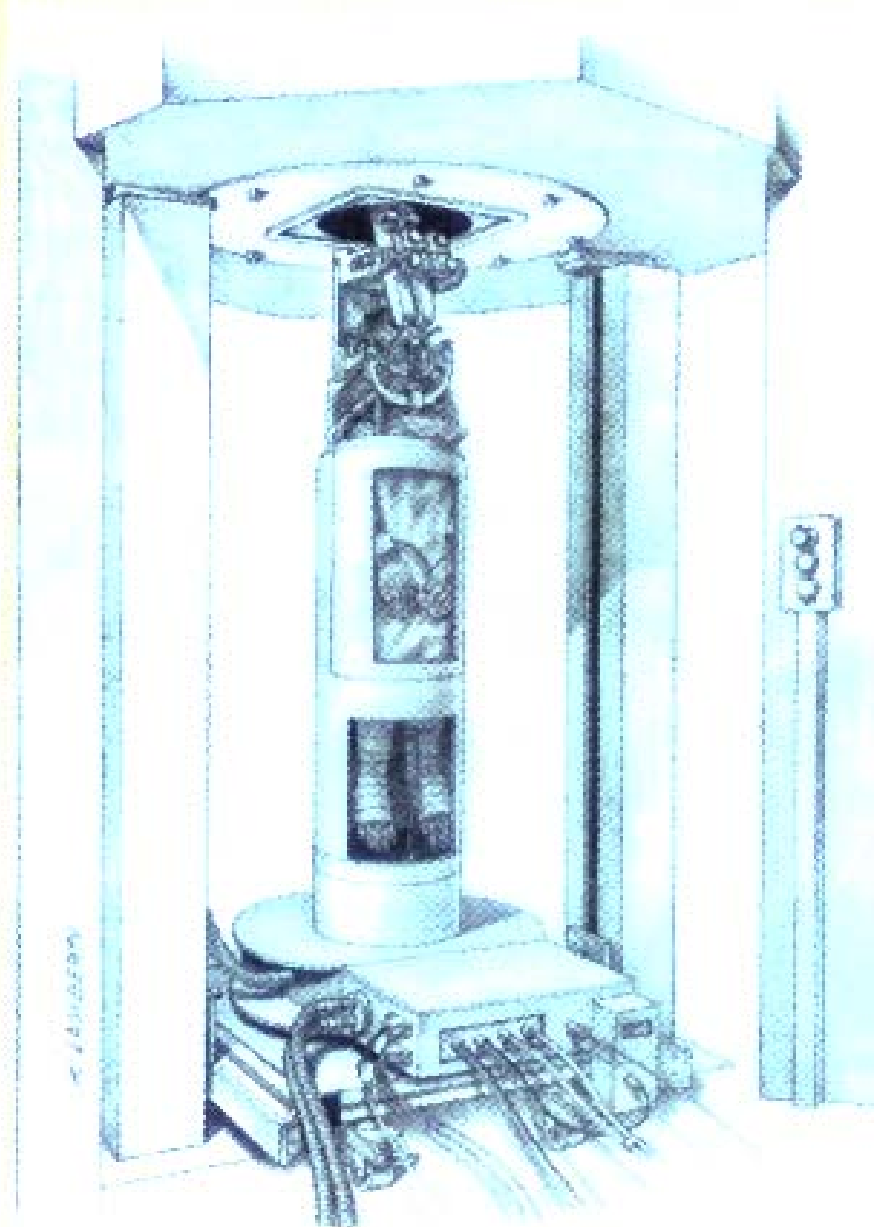


Mueggler, J. Neurosc., 2002

# Stimulations système visuel : 'animal vigile'



**Stefanacci et al. Neuron, 1998**



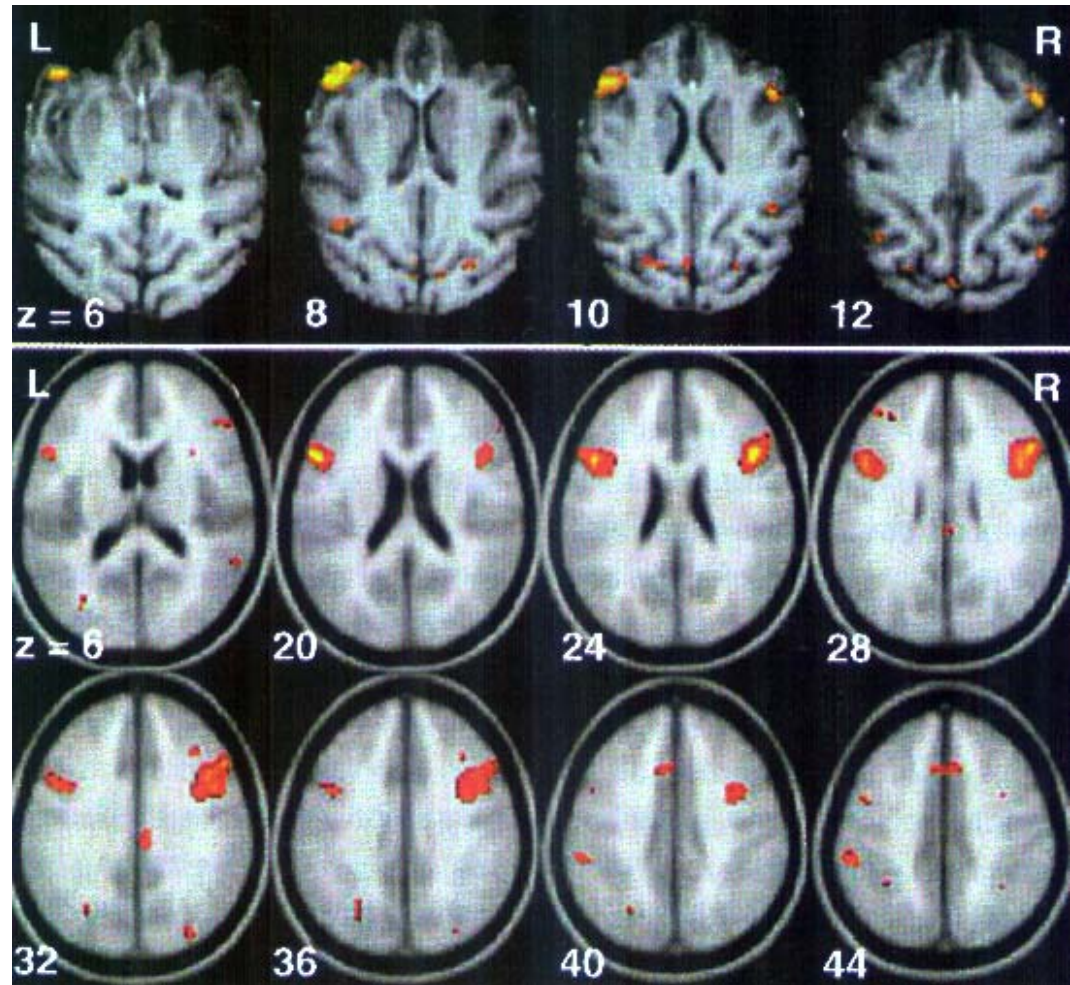
Logothetis Lab, Max Plank Institute, Tübingen, Germany

Marc DHENAIN, Master Neurobiologie de la Mémoire 2011

# Variant of the Wisconsin Card Sorting task



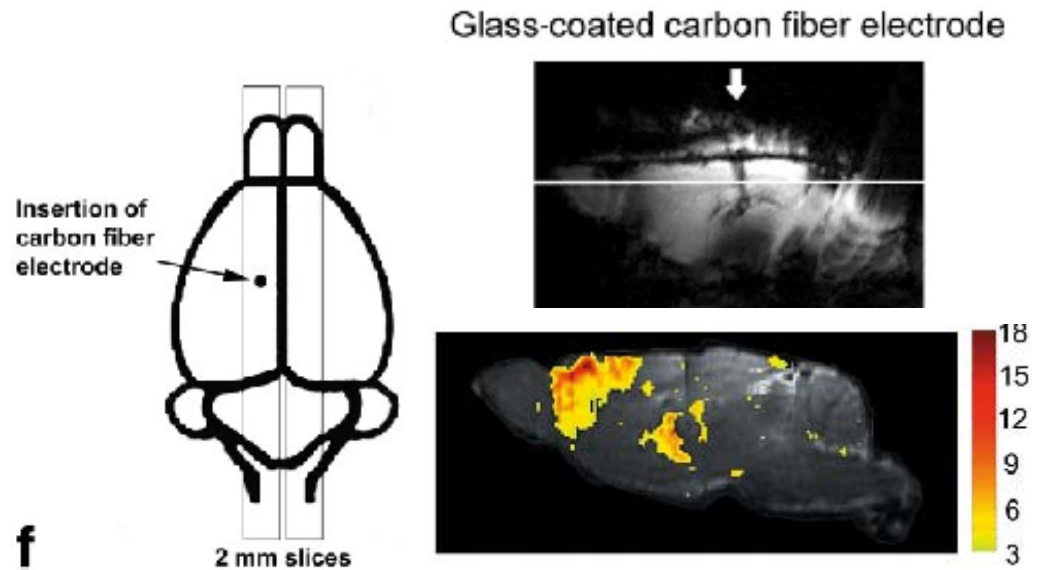
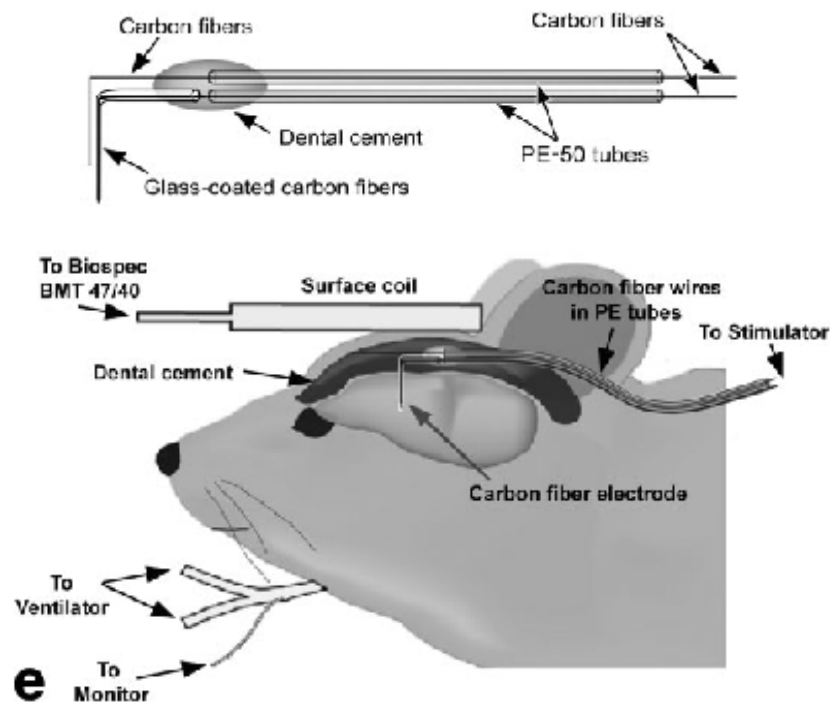
Human



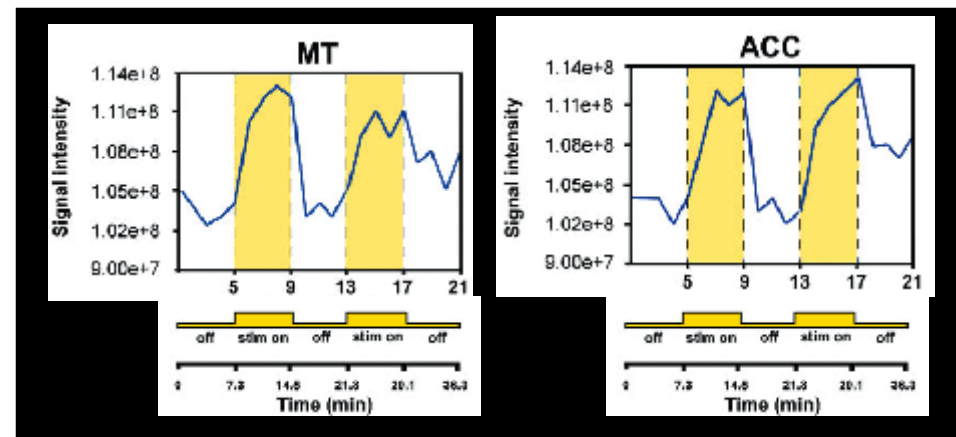
Macaque monkey

From Nakahara et al., 2002

# Stimulation directe des voies nerveuses par électrodes



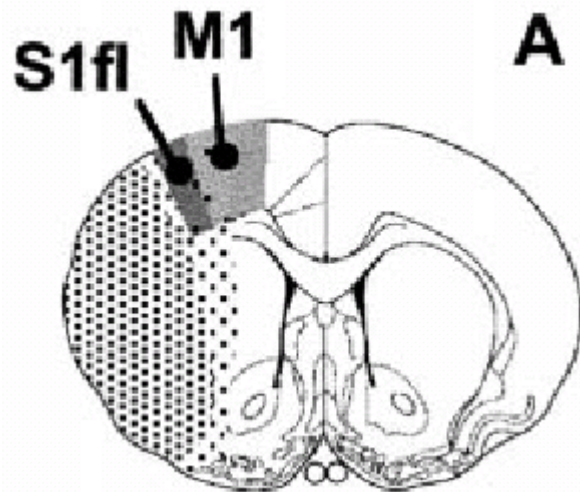
Shyu et al. MRM, 2004



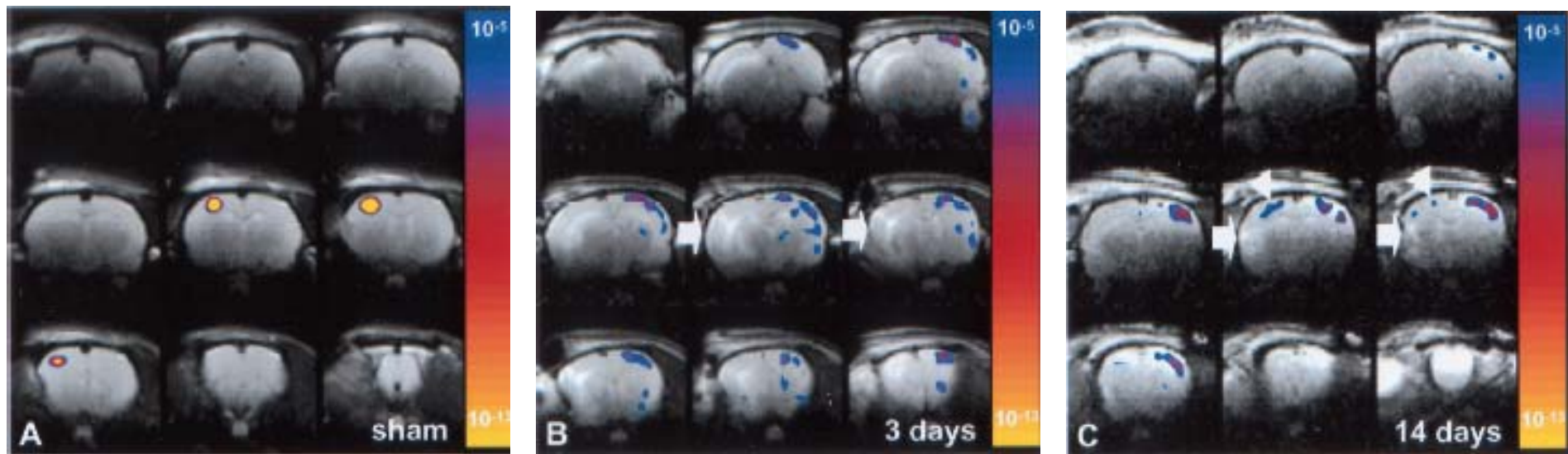
# Application aux modèles de pathologies

## Eval. réorganisation cerveau après AVC

---



Évaluation rCBV (MION)  
Recrutement zone controlatérale



Dijkhuizen RM et al. P Natl Acad Sci USA 2001; 98(22):12766-71.



---

# Traçage des voies nerveuses

Diffusion

MnCl<sub>2</sub>



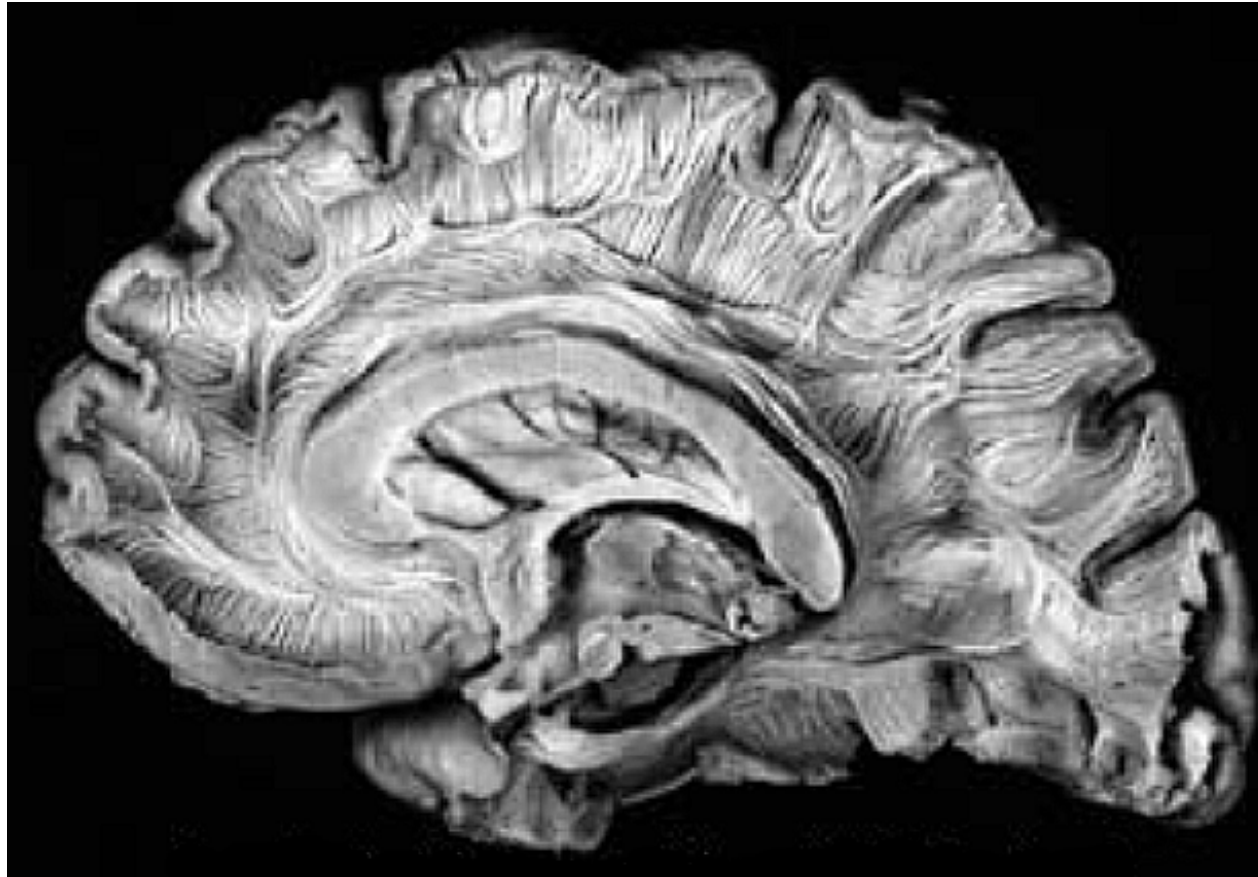
# Diffusion et évaluation des fibres de la substance blanche

---



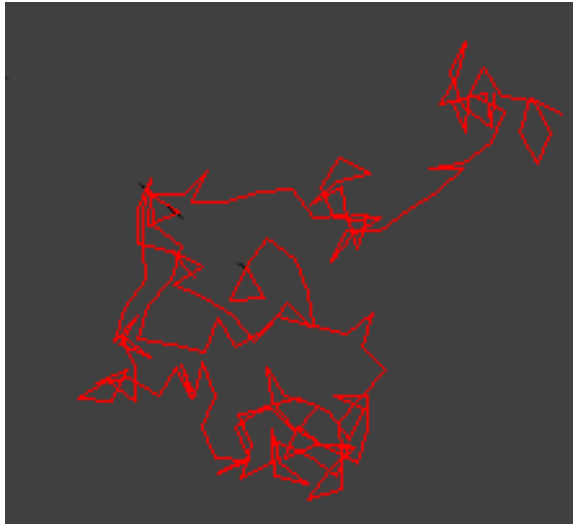
cea

mirCen



Structure de la substance blanche sur une dissection

# Mouvement brownien de l'eau



$$r^2 = 6 D t \quad (\text{Equation d'Einstein})$$

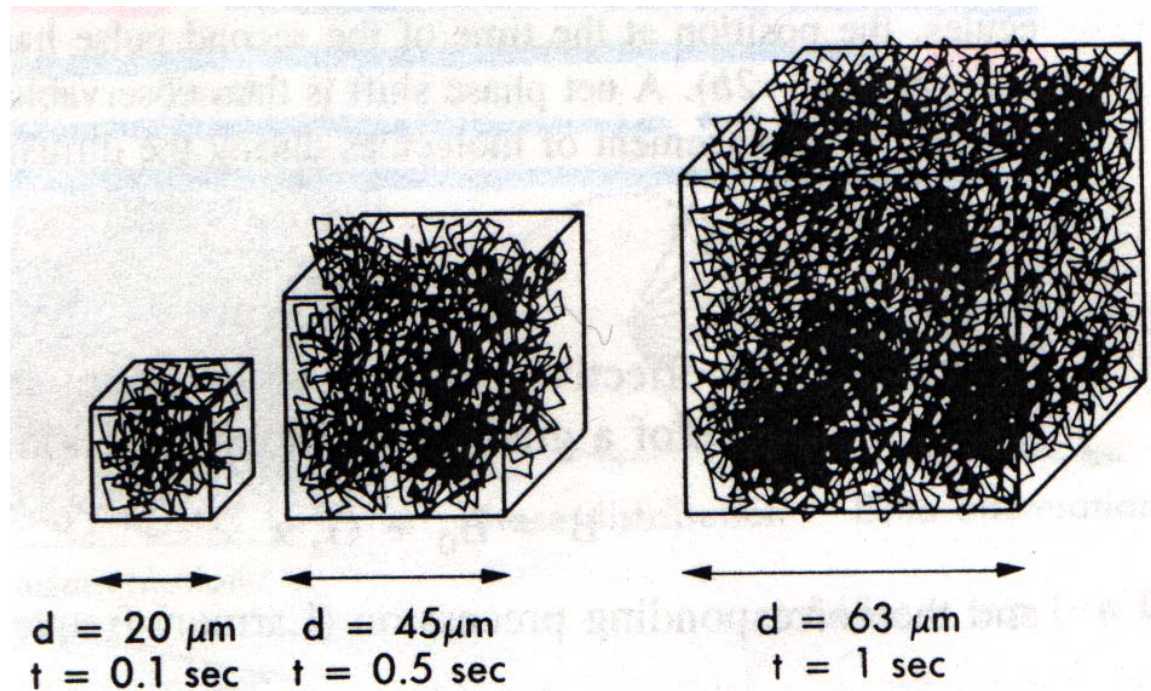
$r$  = distance parcourue (en 3D)

$D$  = coefficient de diffusion

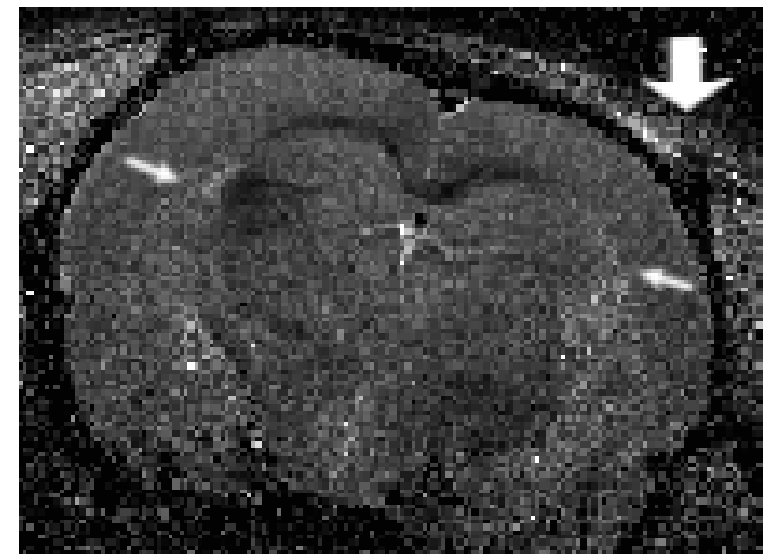
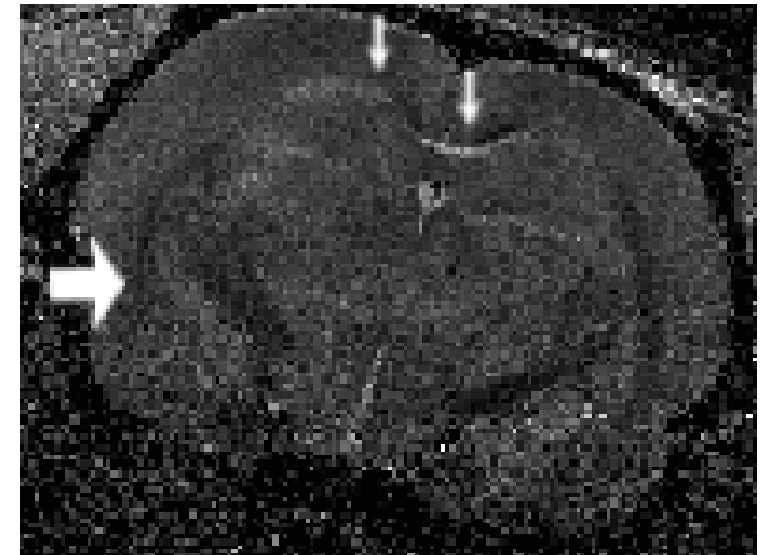
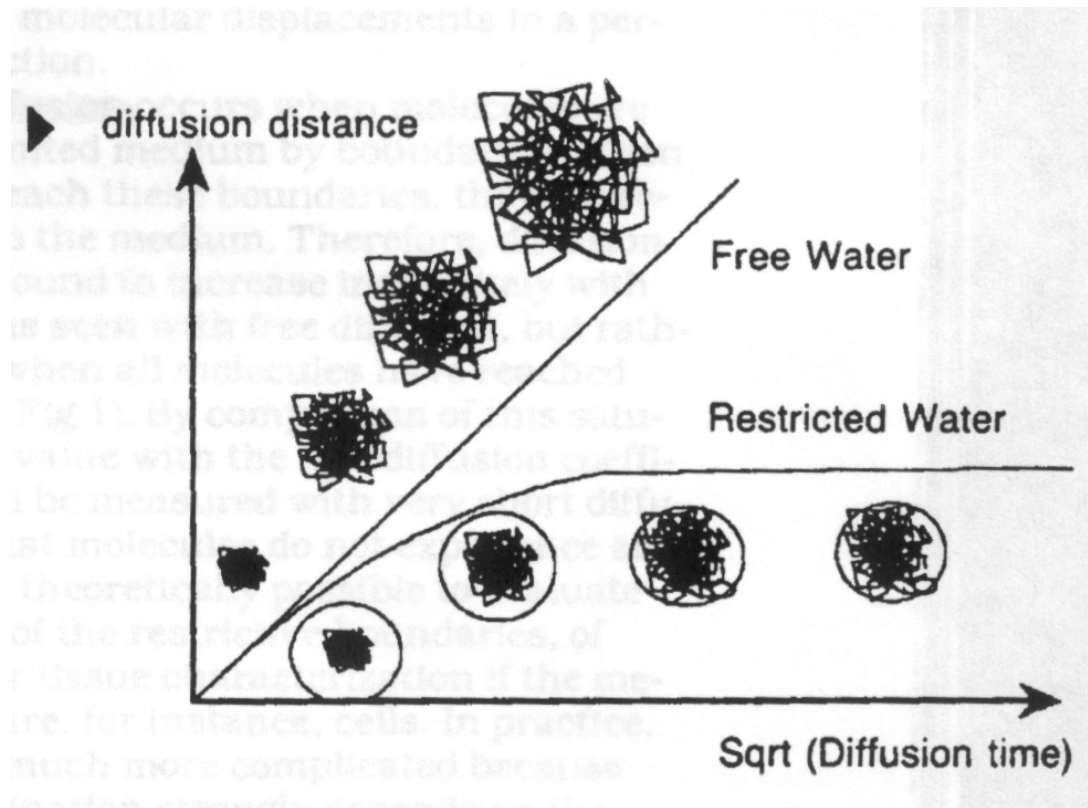
=  $2.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$  pour  $\text{H}_2\text{O}$  (à  $25^\circ\text{C}$ )

$t$  = temps

$d$  = dév standard  
du déplacement  
de l'eau pendant  
un temps '  $t$  '

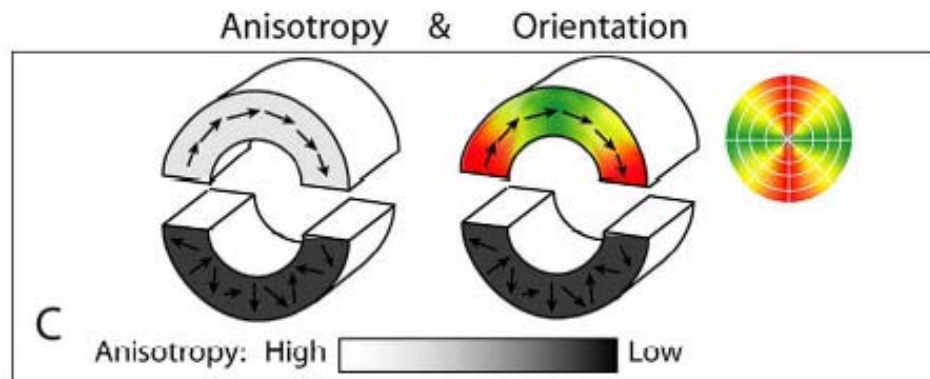
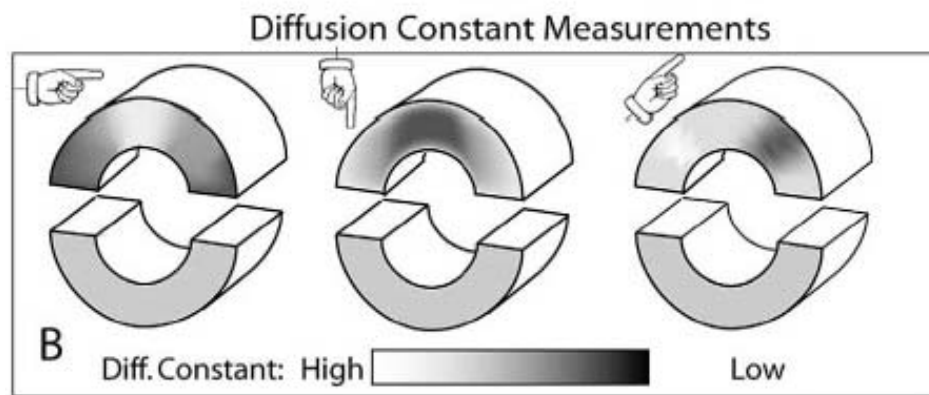
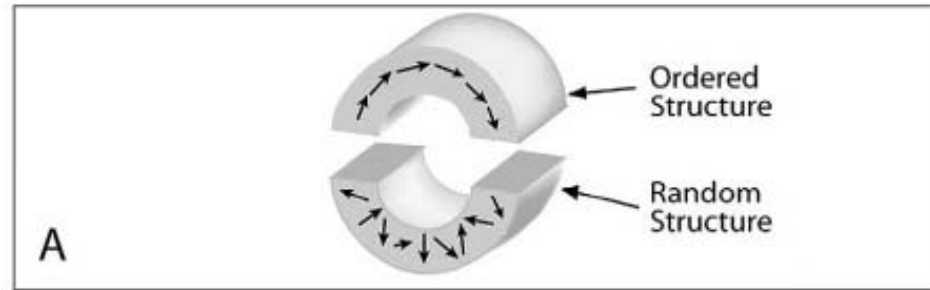


# Mesure de l'anisotropie de la diffusion (DTI)



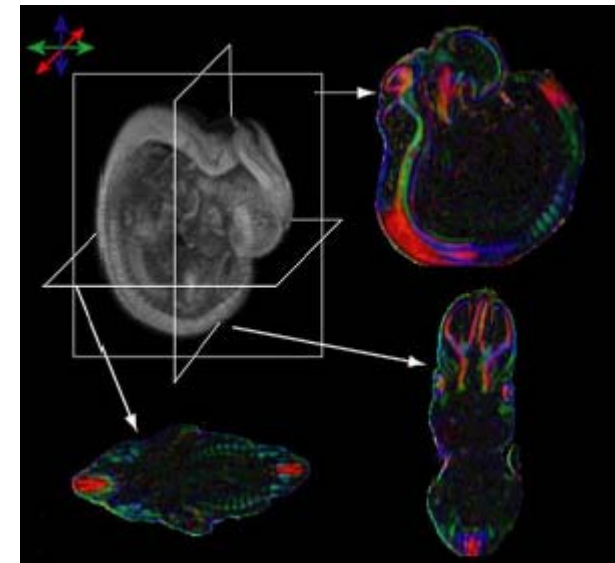
Anisotropie de la diffusion dans des tissus orientés

# Coefficients de diffusion et anisotropie



Tenseur de diffusion

$$\bar{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix}$$



Temps d'acquisition – 24 heures

# Traçage de voie nerveuse

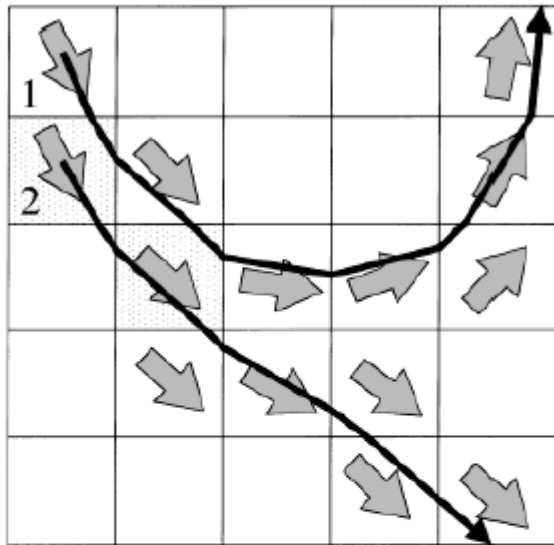
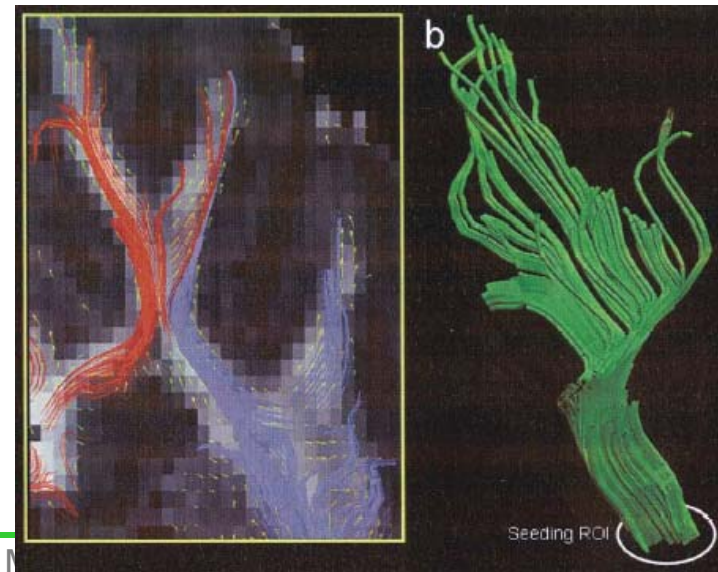
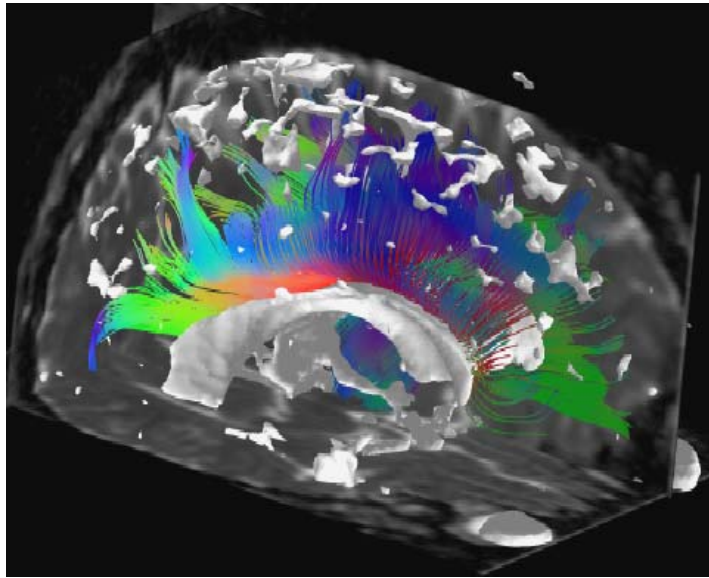


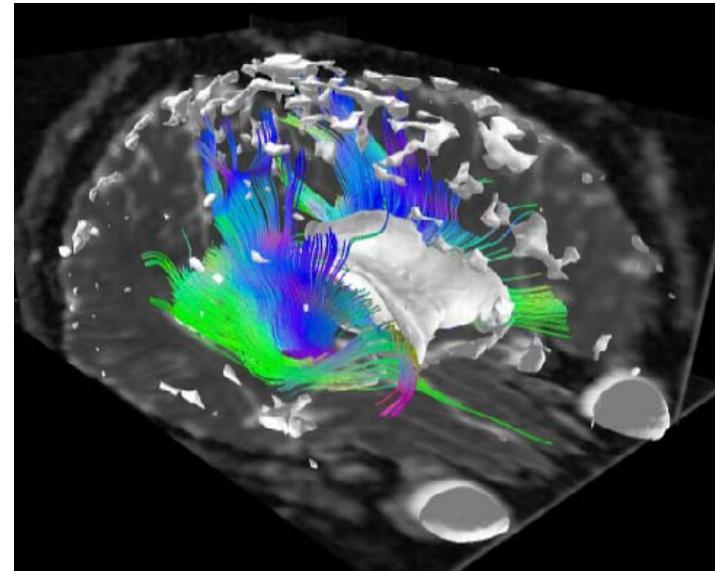
FIG. 1. A schematic diagram of the fiber tracking by the fiber assignment by continuous tracking (FACT) program. Short arrows represent vector directions of the largest principal axis. A tracking (a long arrow) is started from a center of a selected voxel and a line is propagated by observing the vector direction of each voxel. The voxels through which the line passes are connected. Examples of the tracking from voxels numbered 1 and 2 are shown. Note that the two trackings which lead to the labeling of two different fiber paths share the same voxels indicated by shading (for more detail, please see the Discussion section).

- Méthodes de traçages de voies nerveuses
  - ❖ Seeding Regions of Interest
    - Données anatomiques
    - Imagerie fonctionnelle

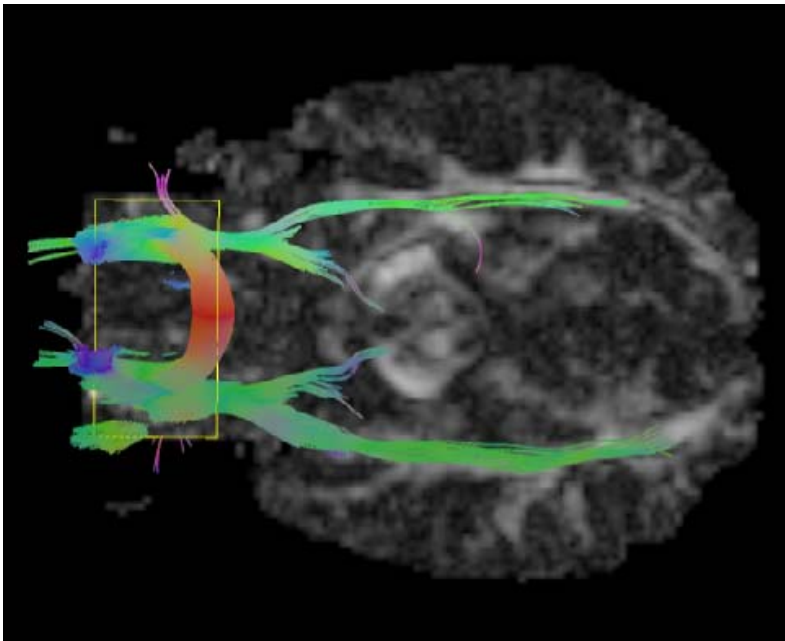




Corps calleux



Corona radiata



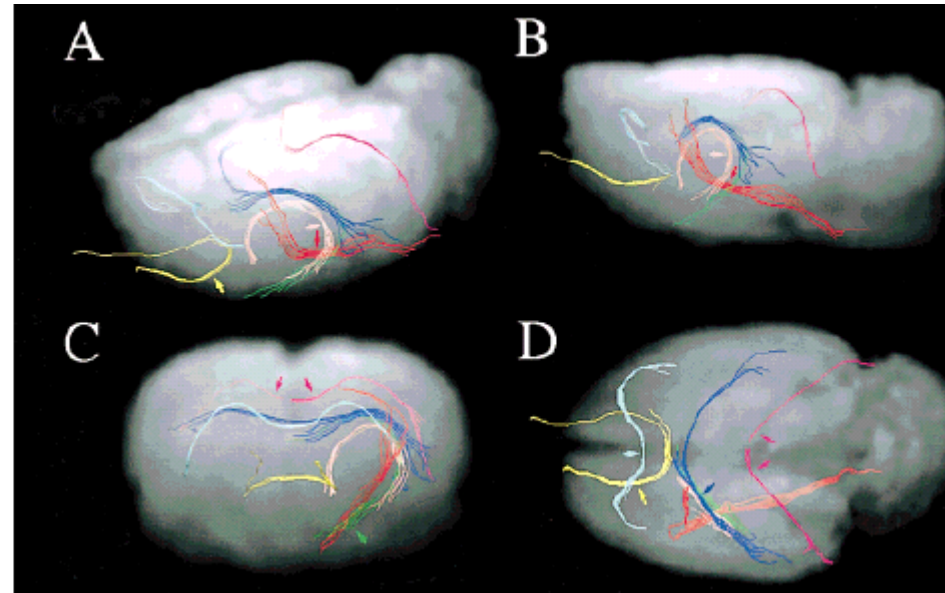
Tractus optique

**Zhukov and Barr, "Oriented Tensor Reconstruction: Tracing Neural Pathways from Diffusion Tensor MRI" ; IEEE Visualization 2002**

# Applications – chez l'animal

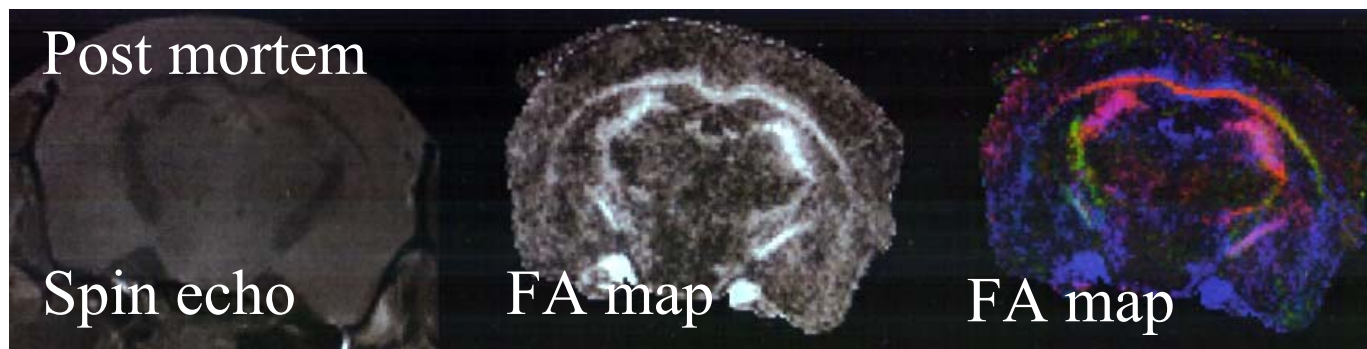
- Rat - Xue et al. MRM 1999.42:1123-1127.

FIG. 2. In vivo 3D-fiber reconstruction for the rat brain. 3D images are shown from an oblique angle (A) and three orthogonal angles (B: sagittal, C: axial, and D: horizontal). Color coding is as follows. Light blue: genu of corpus callosum, pink: splenium of corpus callosum, blue: fimbria, red: internal capsule, green: optic tract, peach: stria terminalis, yellow: anterior commissure. The point of origin for each tracking is indicated by an arrow. For further descriptions, see text.



In vivo  
Temps Acq : 2 heures

- Souris - Guilfoyle et al. NMR Biomed 2003; 16(2):77-81.



# Approche intégrée DTI / Fonctionnel

---



- Reproches aux méthodes de traçage de fibres par imagerie de diffusion
  - ❖ Méthode de seedings basée sur anatomie
  - ❖ Redécouvrir les « fibres » déjà connues
- Définition de seeds à partir d'imagerie fonctionnelle



# Approche intégrée DTI / Fonctionnel

Imagerie de circuits entre populations neuronales impliquées dans la même tâche fonctionnelle

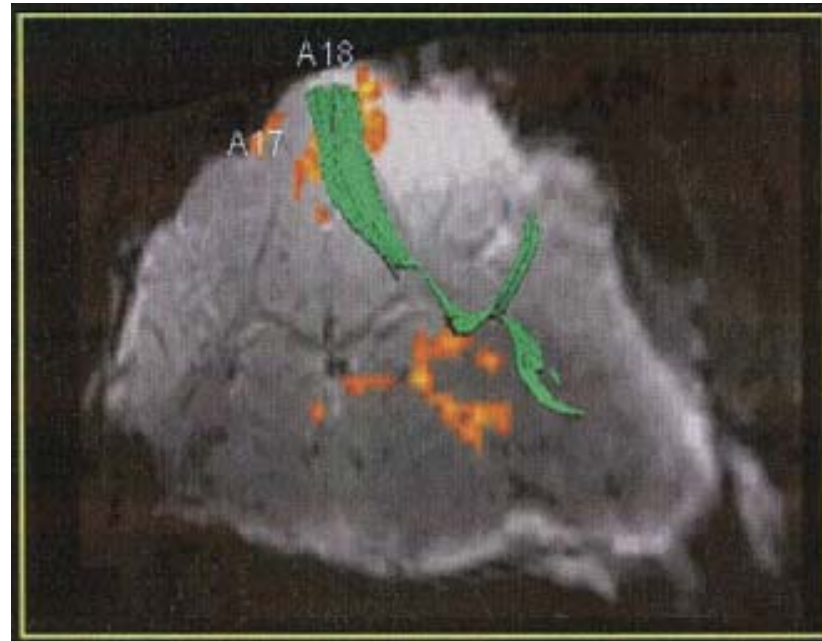


Fig. 5. BOLD-based DTI fiber reconstructions. In this coronal slice, the foci of fMRI activation within areas 17, 18, and LGN were utilized as seeding points for 3D DTI fiber reconstruction algorithms. The resulting fiber reconstruction nicely demonstrates the pattern of connectivity originating from the primary visual areas and LGN, respectively.

Kim DS et al. In vivo mapping of functional domains and axonal connectivity in cat visual cortex using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2003; 21(10):1131-40.

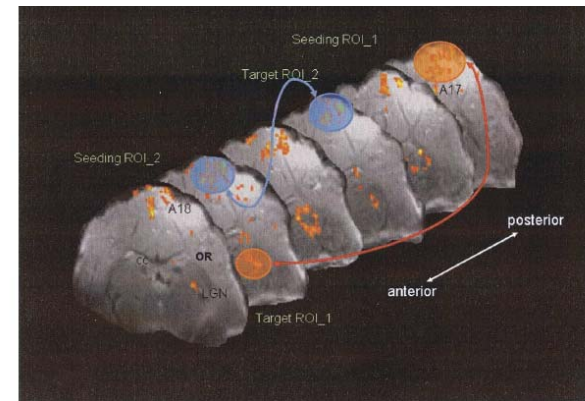


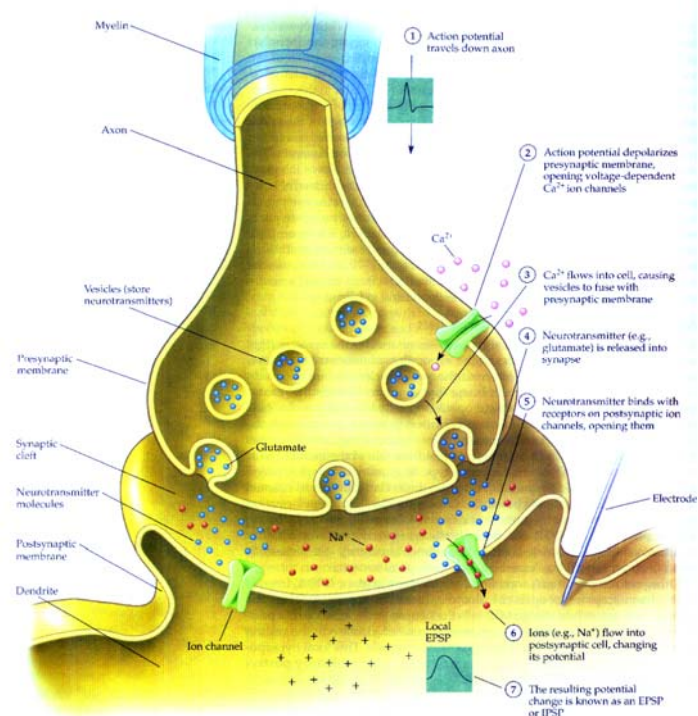
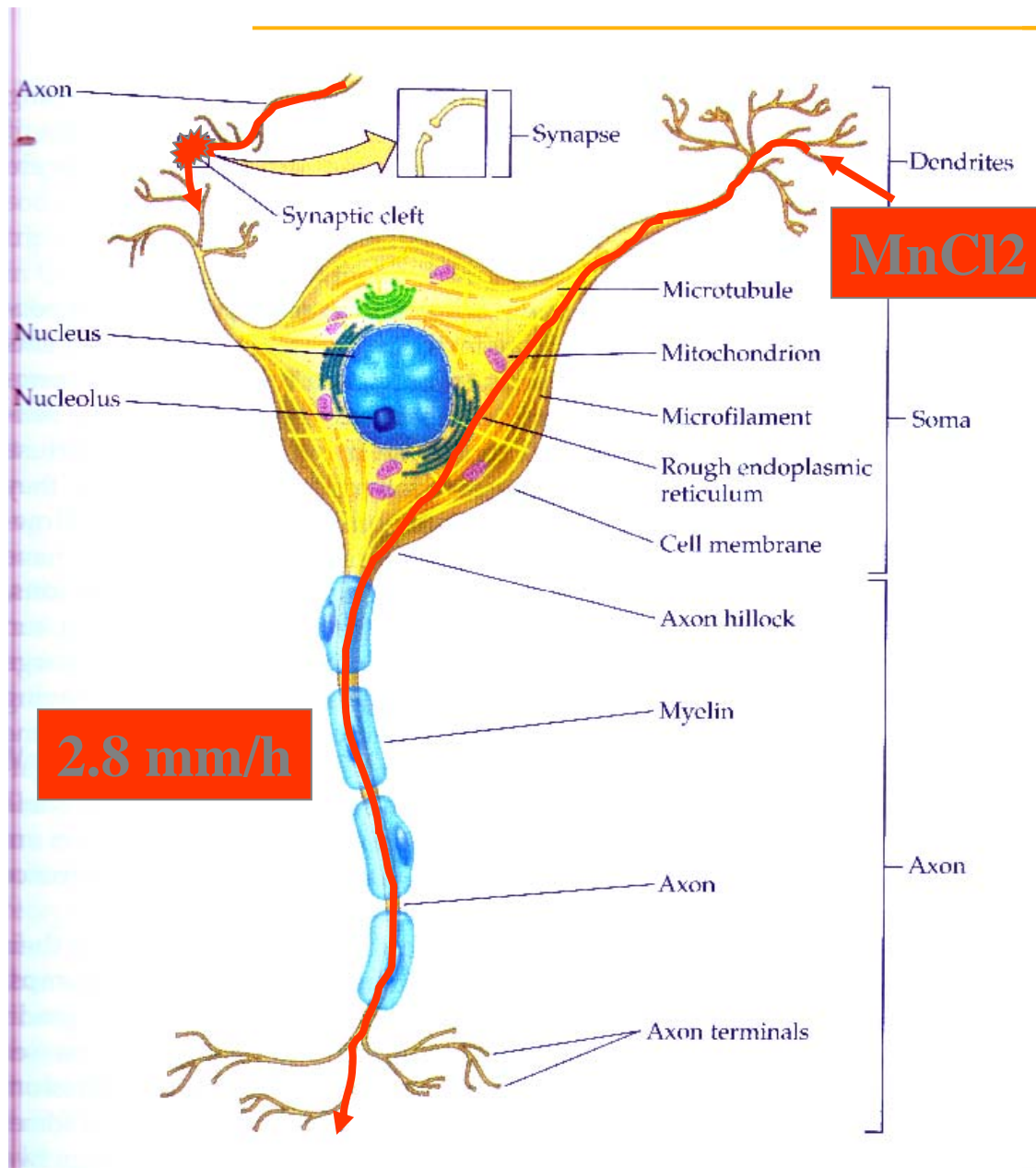
Fig. 4. A series of coronal slices covering roughly the anterior-posterior extent of the cat primary visual cortex. The fMRI time series obtained during the stimulation of the animal visual retinotopic stimuli were used to label the areas of high BOLD activity (in yellow-orange scale). Functional activity was most pronounced in the visual areas 17, 18, and around the thalamic nuclei LGN (lateral geniculate nucleus). Seeding ROIs for DTI based fiber reconstructions were placed within the BOLD activation areas.

# Traçage des voies nerveuses via le Manganèse (MnCl<sub>2</sub>)

---



- Analogue du calcium : pénètre dans le neurone via canaux calciques
- Transport antérograde attaché aux microtubules ~ 2.8 mm/h
- Passe la synapse
- Paramagnétique - Détectable par IRM T1



## Traçage des voies nerveuses (MnCl<sub>2</sub>)

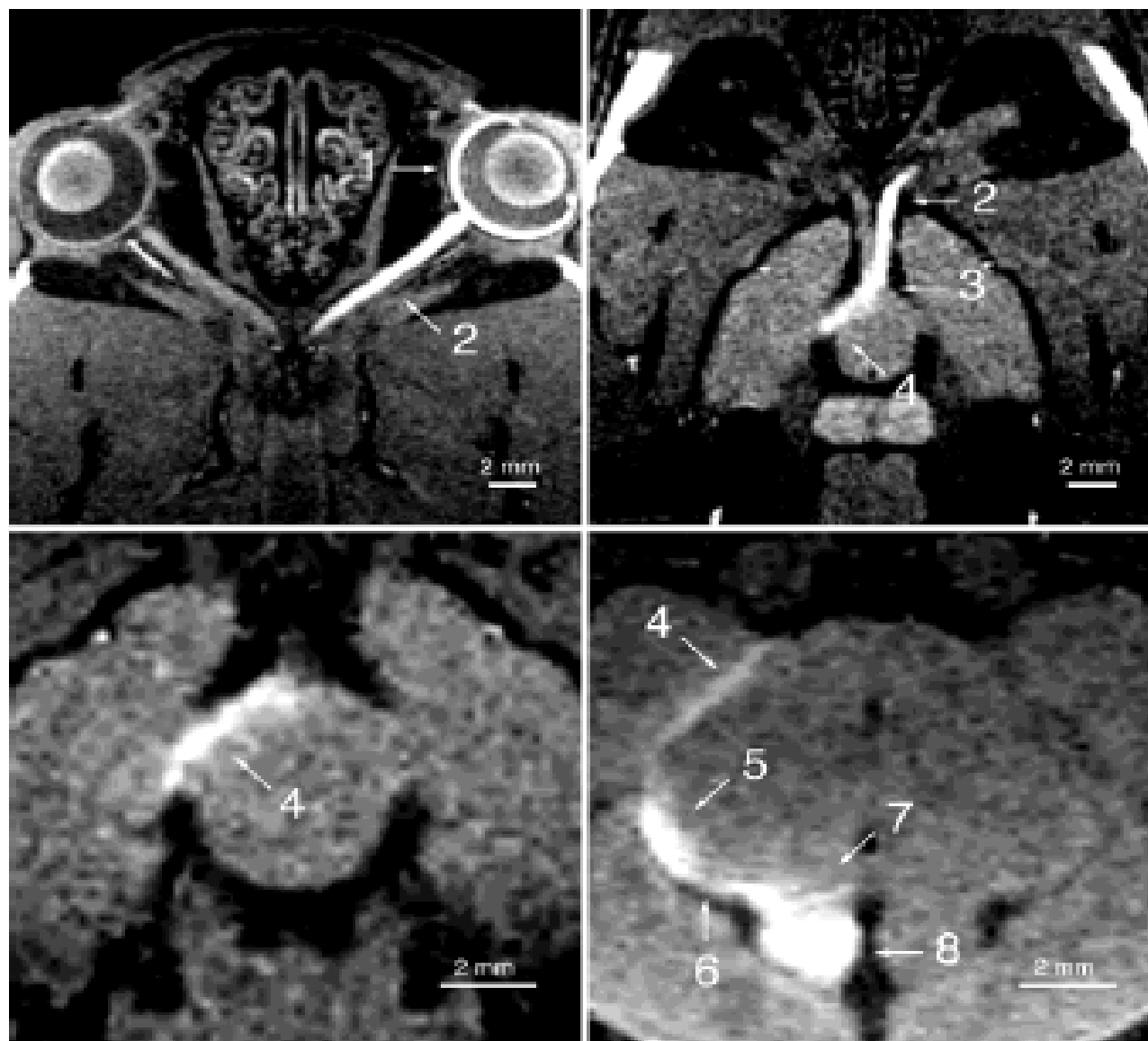
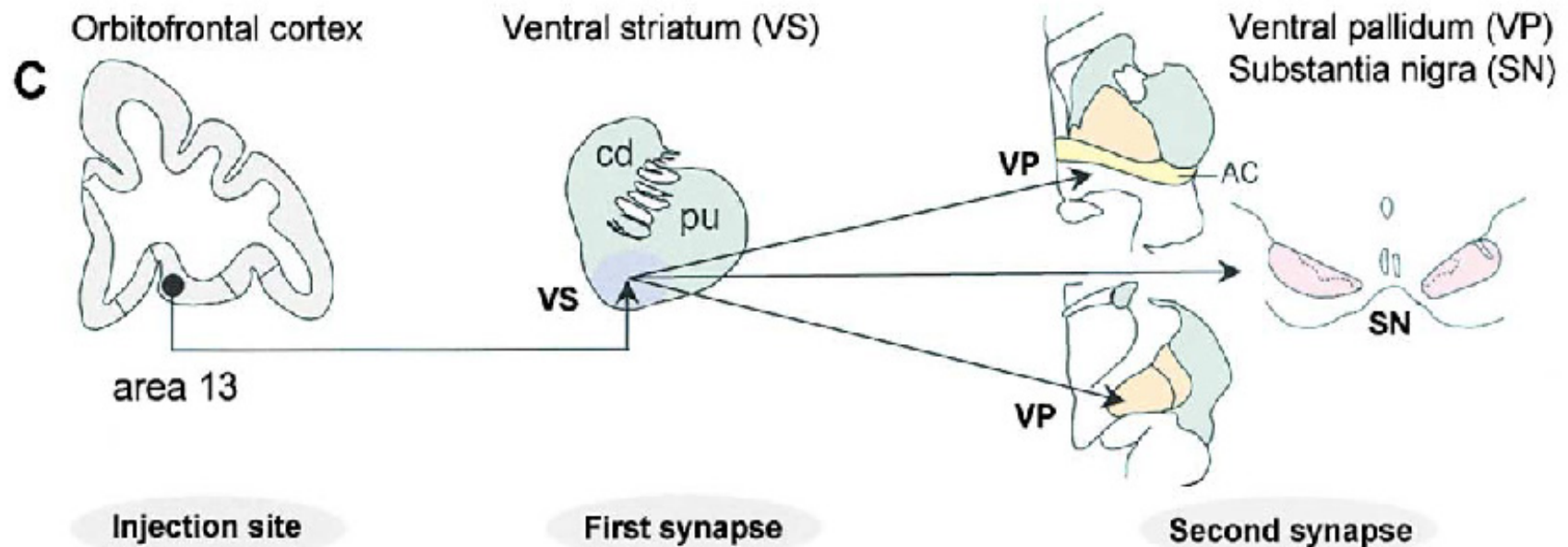
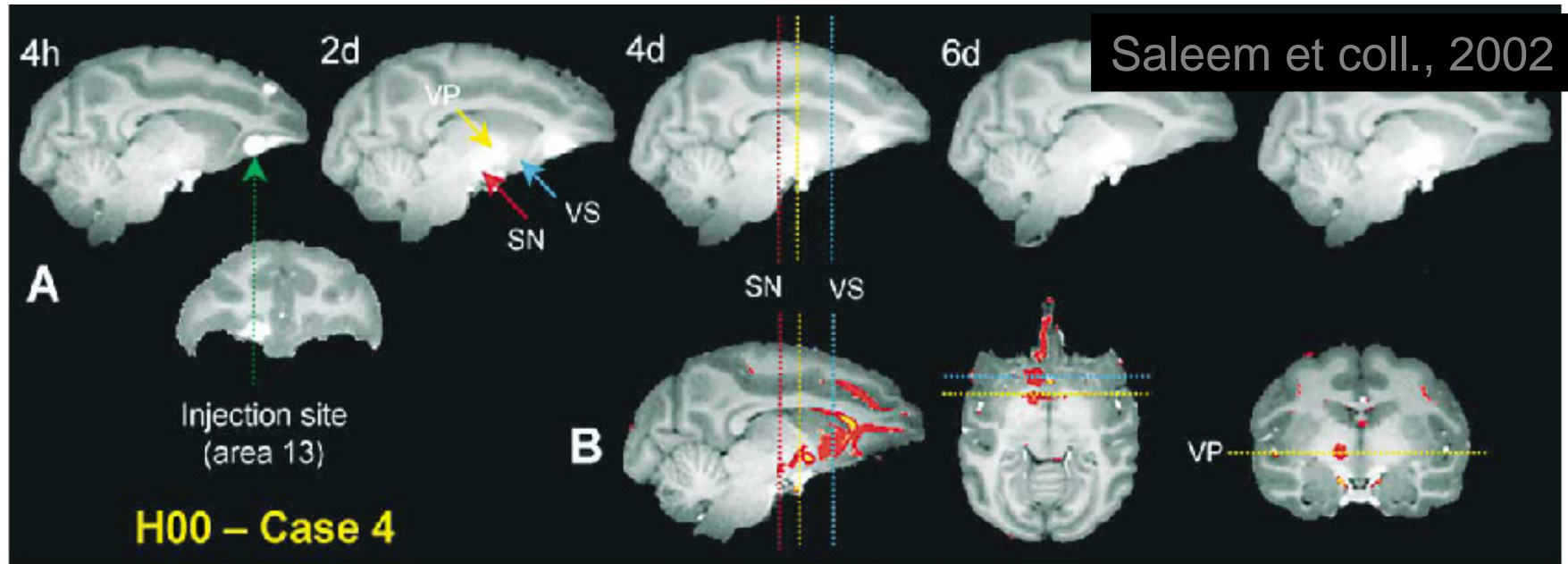


FIG. 2. Signal enhancement of the rat visual pathway (24 h after Mn<sup>2+</sup> injection into the left eye) in oblique sections -35° (top left), -10° (top right), +5° (bottom left), and +37.5° (bottom right) relative to the transverse reference plane shown in Fig. 1 (sections indicated in Fig. 1). Enhanced structures are: (1) left retina, (2) left optic nerve, (3) optic chiasm, (4) right optic tract, (5) right lateral geniculate nucleus, (6) right brachium of the superior colliculus, (7) right pretectal region, and (8) right superior colliculus.

Watanabe, MRM, 2001

# Primates - Passage de la synapse

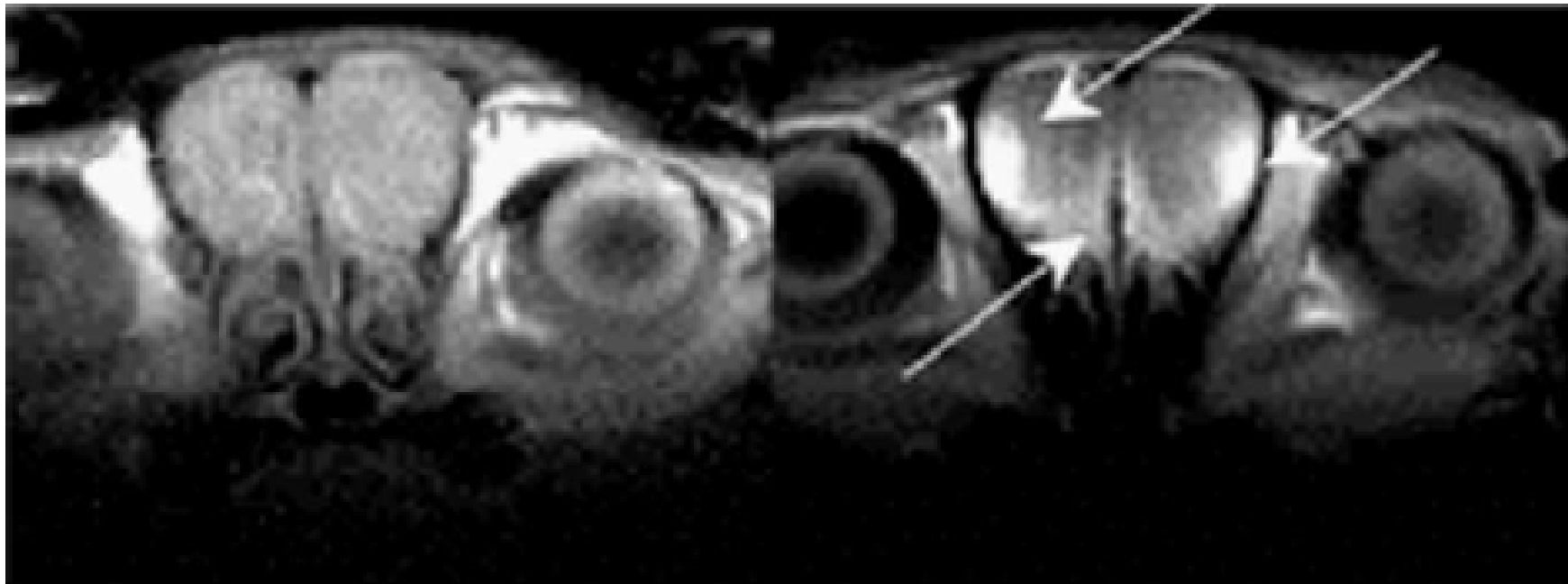


# MnCl<sub>2</sub> : Imagerie « fonctionnelle »

---

**MnCl<sub>2</sub>**

**MnCl<sub>2</sub> + Odeur**



**FIG. 3.** MRI images of the olfactory bulb of a mouse exposed to Mn<sup>2+</sup> only (left) and Mn<sup>2+</sup> plus amyl acetate (right). MEMRI images of the mouse were obtained 1.5 h after exposure to aerosolized Mn<sup>2+</sup> alone or in the presence of amyl acetate. The localized accumulation of Mn<sup>2+</sup> is seen as positive contrast enhancement in the olfactory bulb.

**Prise de contraste dans les régions « actives » du cerveau**

**Pautler, NeuroImage, 2002**

# Utilité des modèles animaux en IRM

---



- Étude intégrée de divers mécanismes impliqués dans le fonctionnement cérébral
  - ❖ IRMf et diffusion
  - ❖ IRMf et électrophysiologie
  - ❖ ...
  
- Applications futures
  - ❖ Étude des modèles animaux des pathologies de la mémoire



---

## Ex. exploration d'un modèle animal de la maladie d'Alzheimer

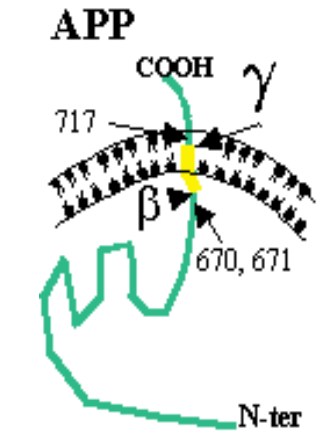
Tout n'est pas aussi simple qu'on l'imagine...



# APP

# Amyloïde bêta

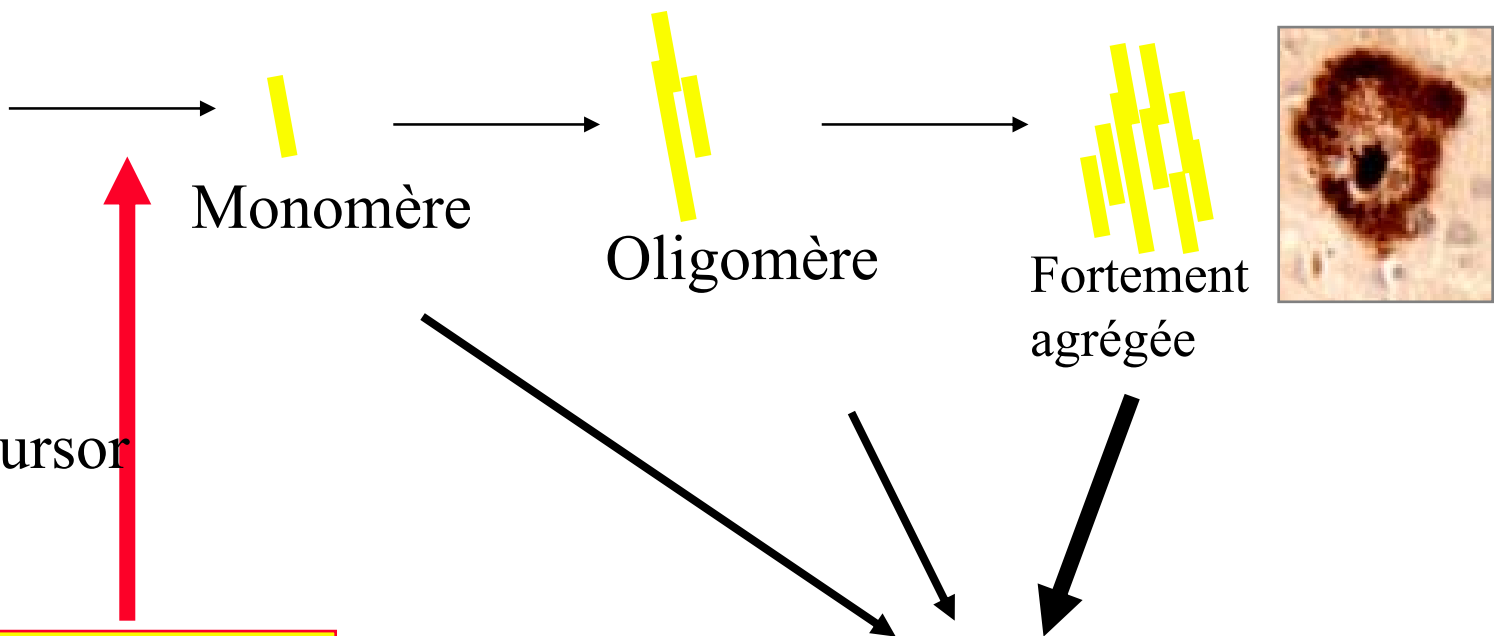
# Plaque



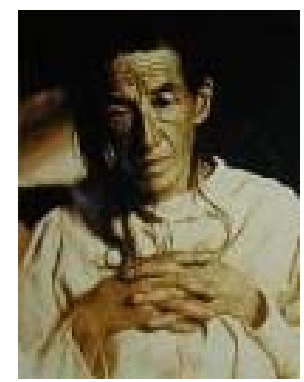
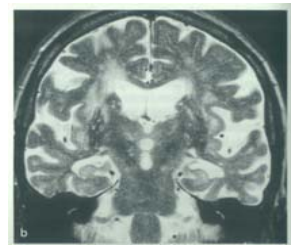
Amyloid precursor protein

**Mutations: APP – PS1 – PS2**

Formes familiales autosomiques dominantes (0.3%)



Hypothèse de la cascade amyloïde



# Utilisation de modèles animaux

```
graph TD; A[Utilisation de modèles animaux] --> B[Compréhension de mécanismes pathogéniques]; A --> C[Développement / Evaluation de nouveaux médicaments]; B --- D[Adaptation de marqueurs « classiques » aux modèles (ex. Atrophie)]; C --- E[Recherche de nouveaux marqueurs (Imagerie des plaques séniles)]; D --- F[Description de nouveaux modèles]; E --- F;
```

Compréhension de  
mécanismes pathogéniques

Développement / Evaluation  
de nouveaux médicaments

Adaptation de marqueurs  
« classiques » aux modèles  
(ex. Atrophie)

Recherche de  
nouveaux marqueurs  
(Imagerie des plaques séniles)

Description de nouveaux modèles

# Évaluation de l'atrophie cérébrale

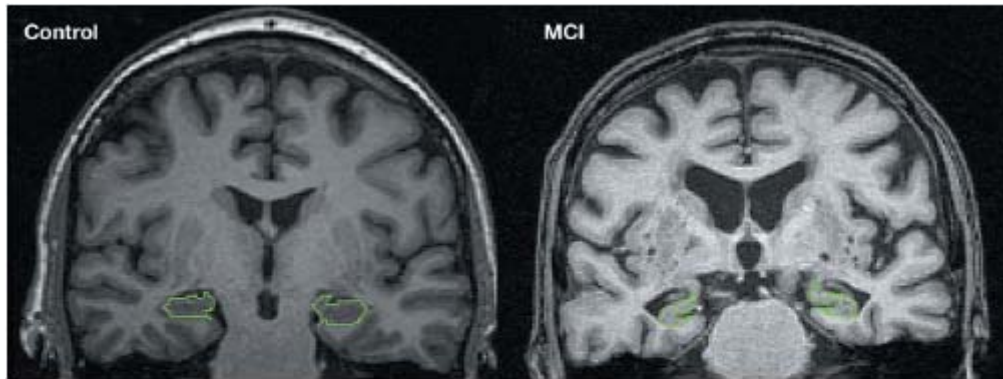
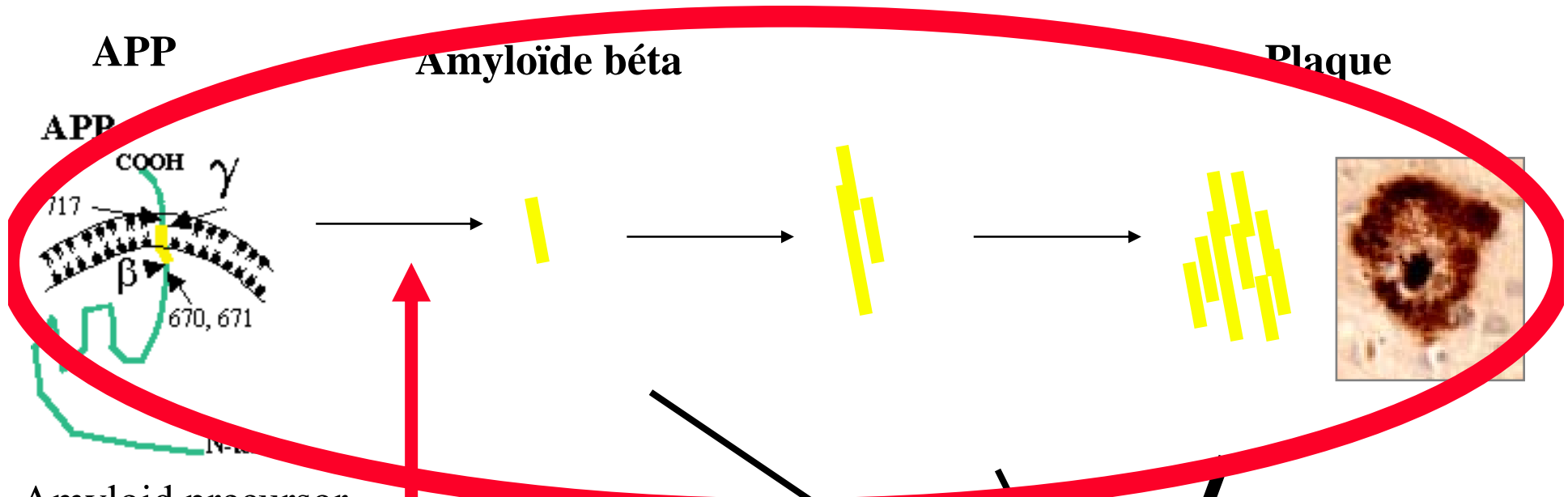


Figure 3 Comparable T1-weighted coronal MRI slices perpendicular to the long axis of the hippocampus showing a normal-sized hippocampus in a control person (total hippocampal volume uncorrected for head size 3,480 mm<sup>3</sup> right and 3,164 mm<sup>3</sup> left) and a smaller hippocampus in an MCI patient (total hippocampal volume uncorrected for head size 2,050 mm<sup>3</sup> right and 2,580 mm<sup>3</sup> left). Images courtesy of L. van der Pol, Alzheimer Center and Image Analysis Center, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.



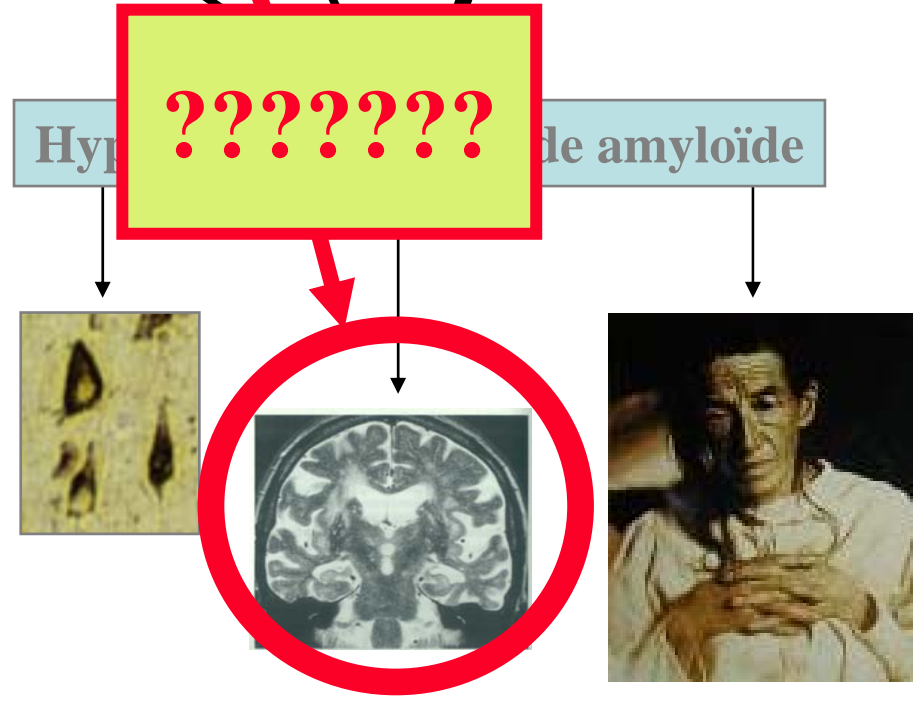
Figure 4 Cumulative gray matter loss in patients with MCI (red) and AD (blue) estimated using computational neuroanatomy methods (VBM). Note that damage is initially confined to the medial temporal lobe, and as the disease progresses, it expands to engulf the parietal association areas. Images courtesy of G.B. Karas, Alzheimer Center and Department of Radiology, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.



Amyloid precursor protein

**Mutations: APP – PS1 –PS2**

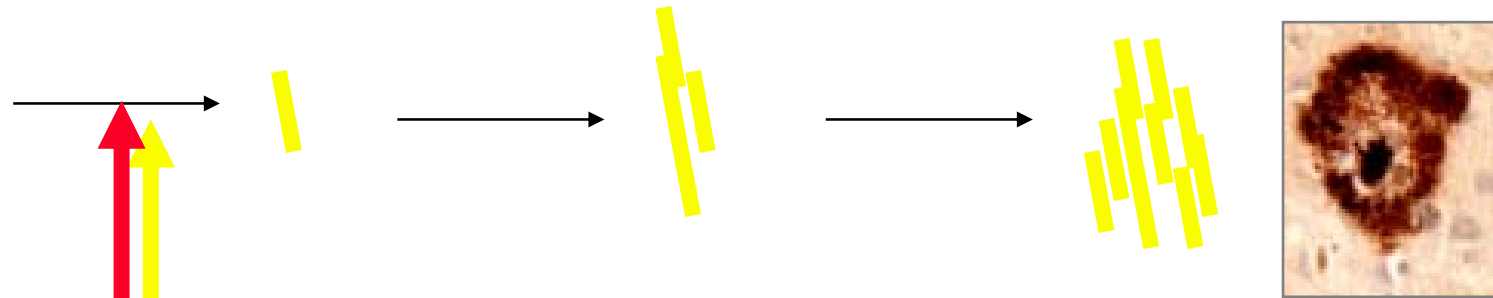
**Relation  
Abeta –  
Atrophie ?**



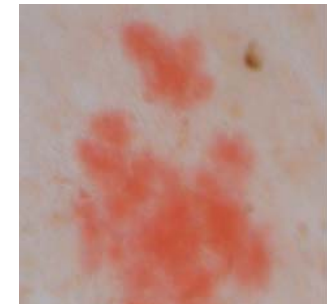
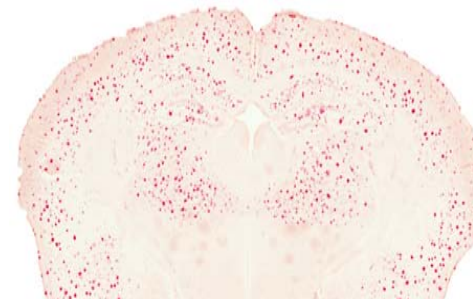
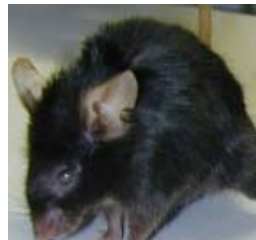
APP

Amyloïde bêta

Plaque

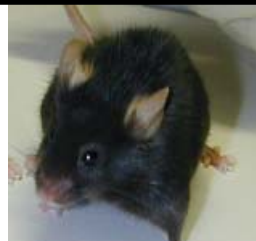


Mutations: APP + PS1



Jeunes adultes – 2,5 mois – pas de dépôts  
 Animaux âgés – 24 mois – nombreux dépôts chez APP/PS1

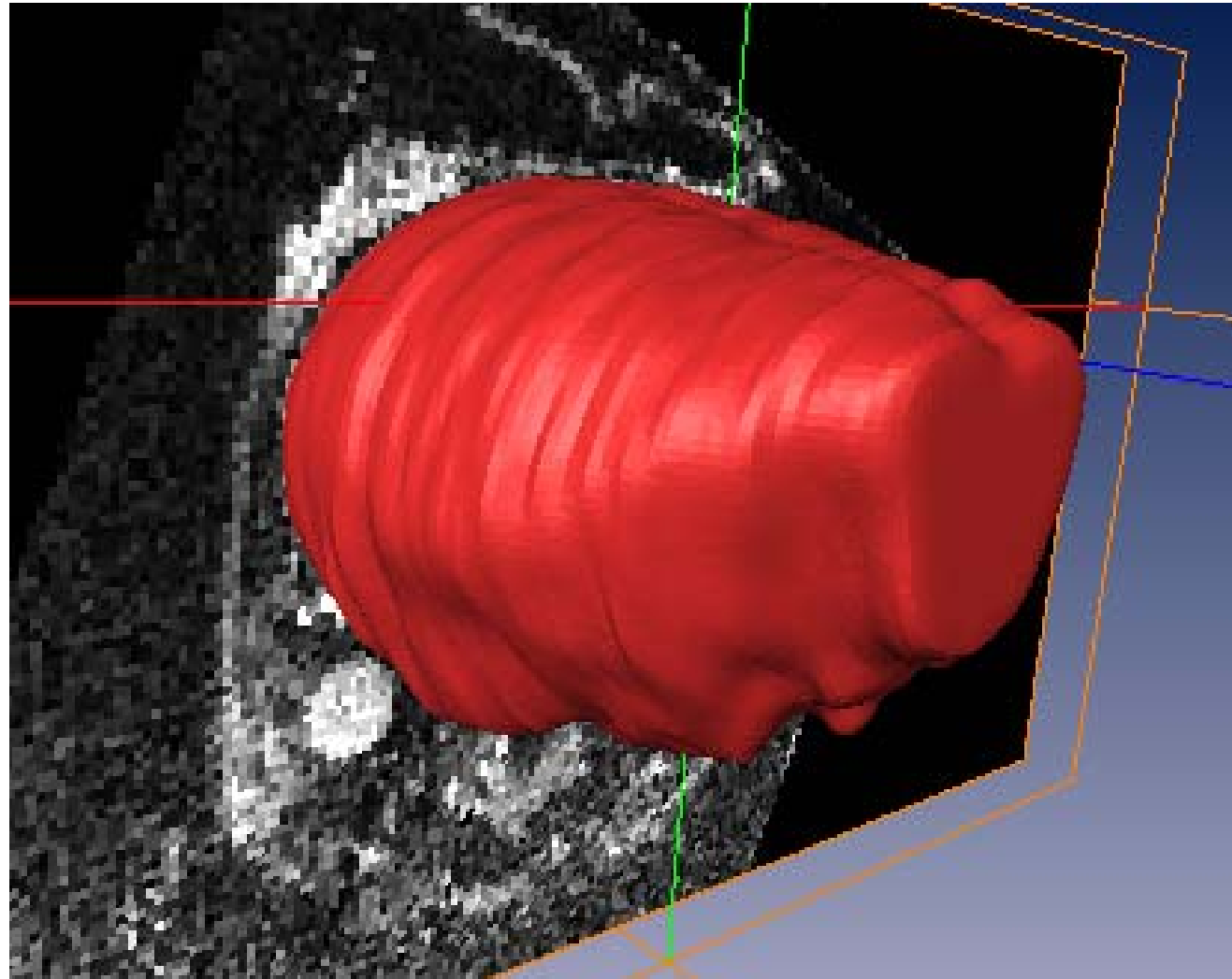
Mutation: PS1 seule



PS1

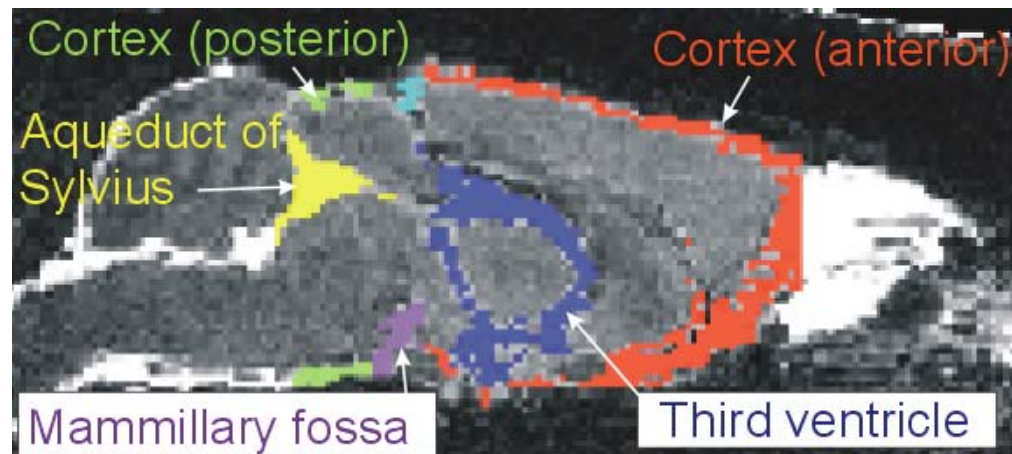
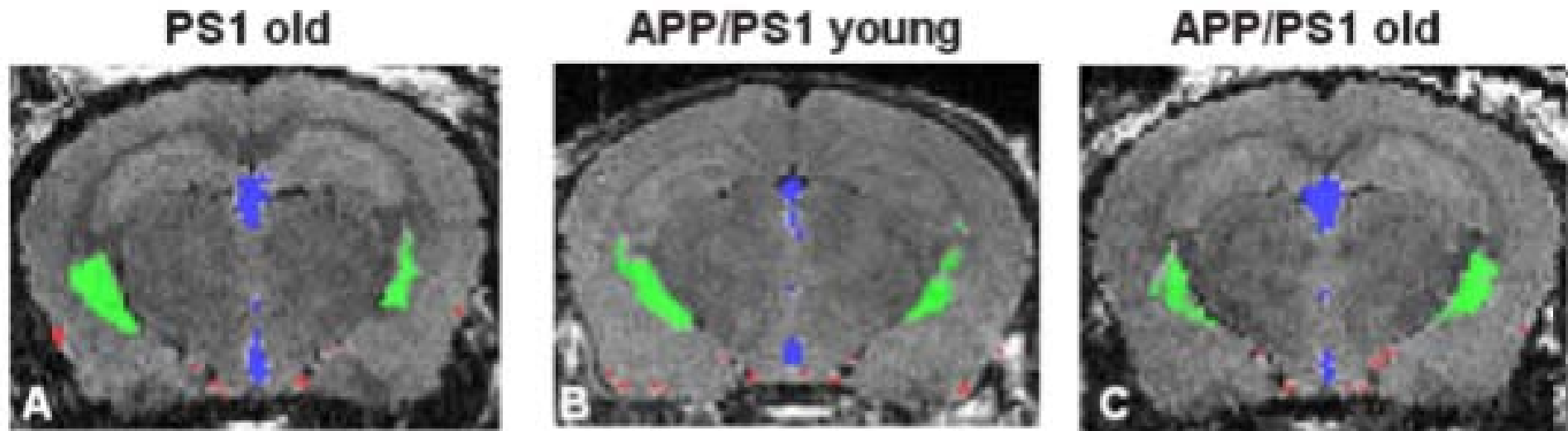
# Volume intra-cranial

---

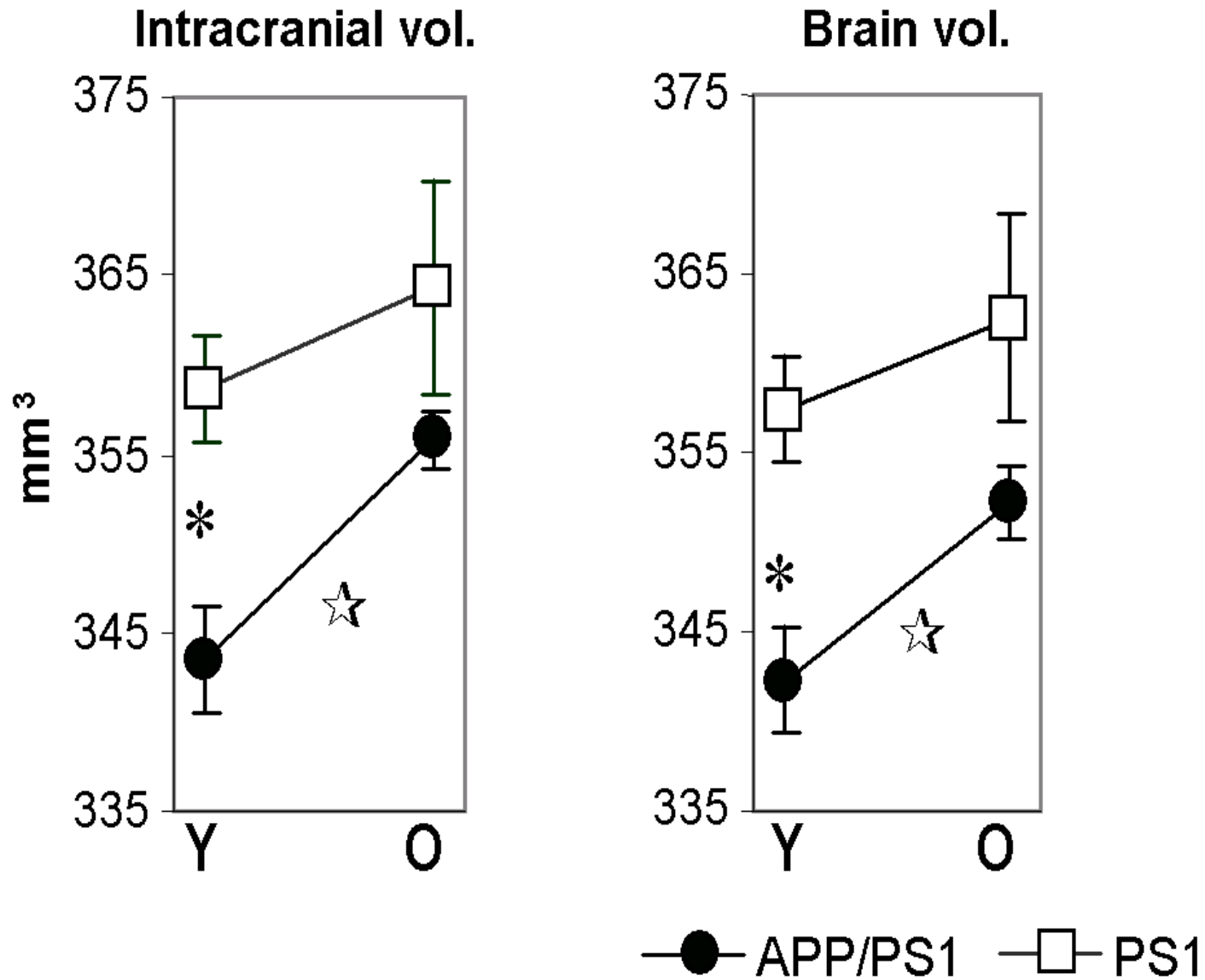


# Volume régional de LCR

---

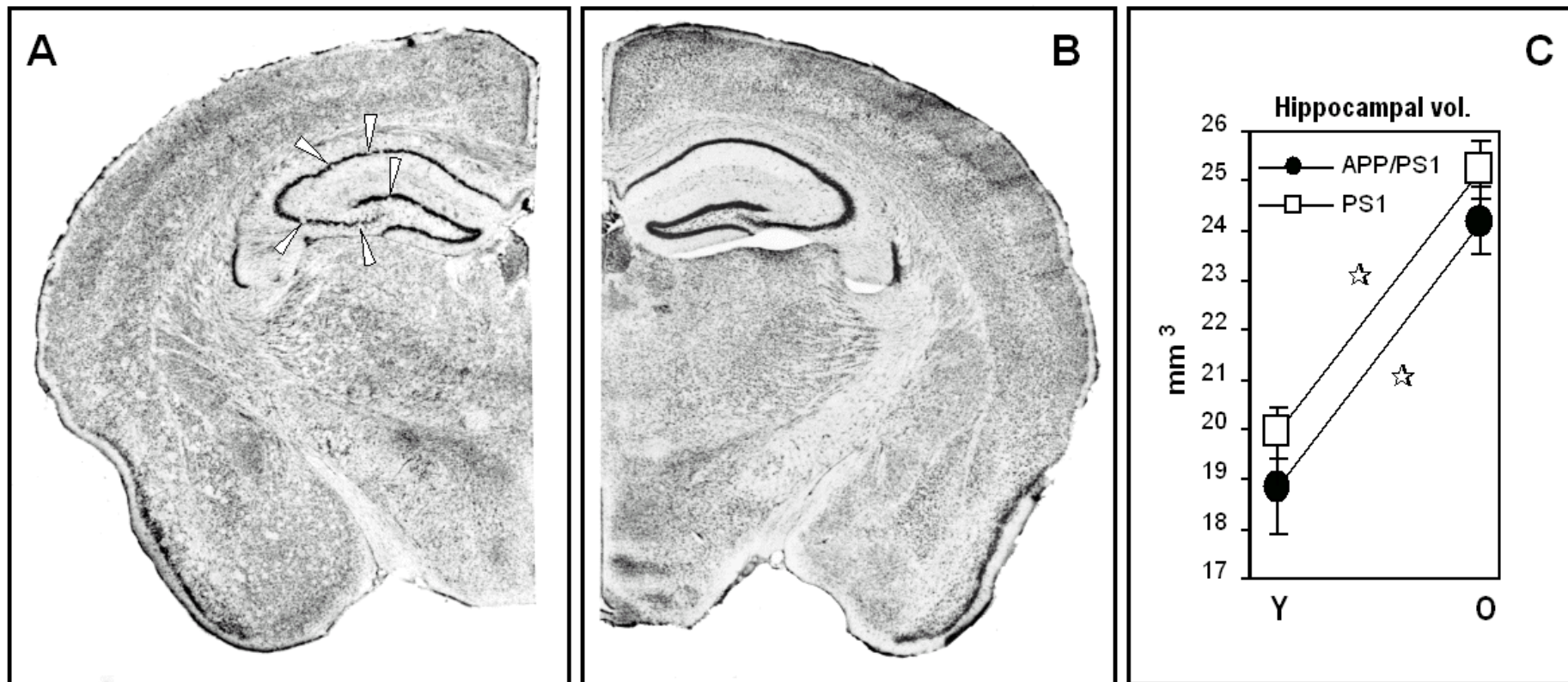


# Augmentation du volume cérébral et intracranial avec l'âge



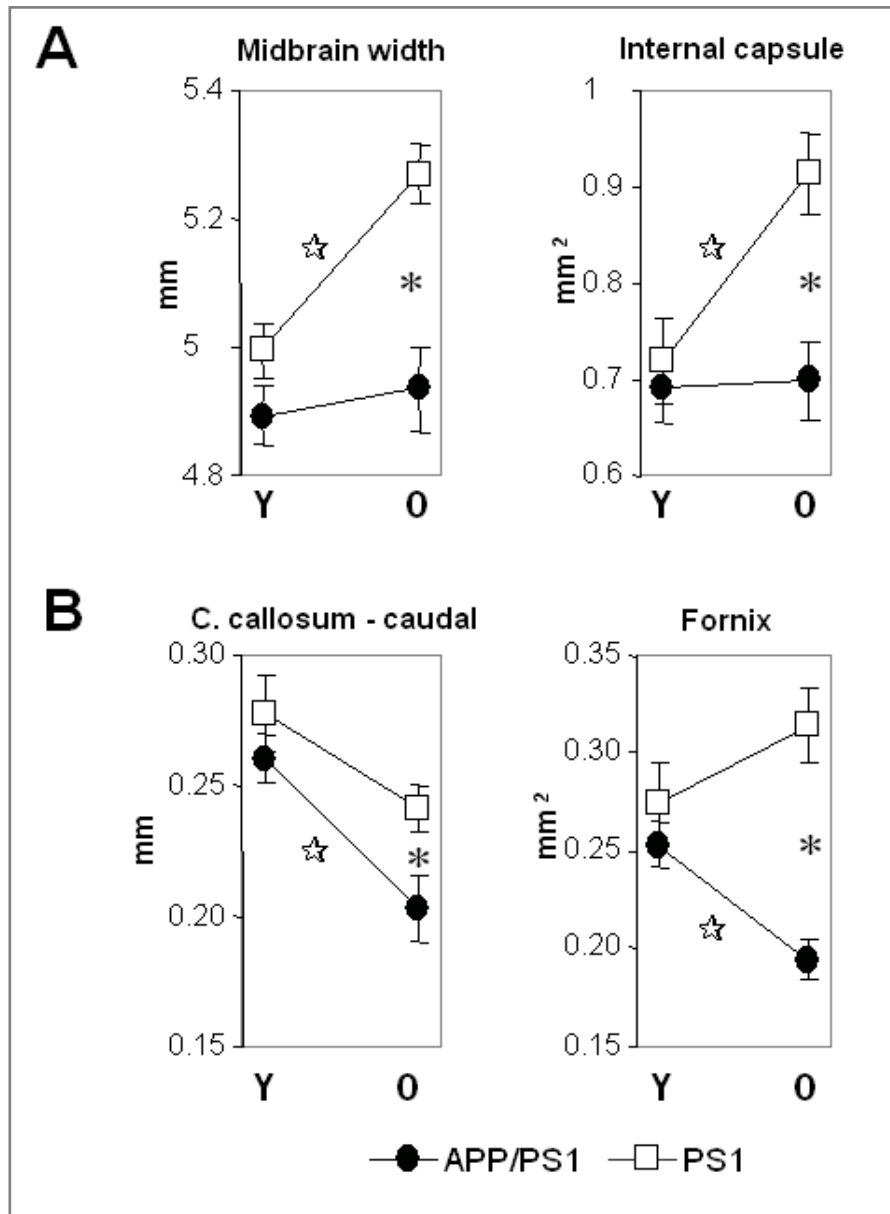


# Croissance hippocampique

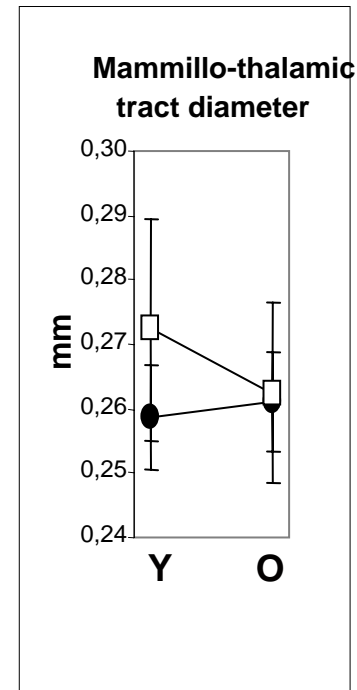


Même en présence de dépôts amyloïdes...

# Absence de croissance / perte de substance blanche



Atteinte de la substance blanche





Vers un marqueur précoce de l'amyloïdose

**Détection directe des plaques**

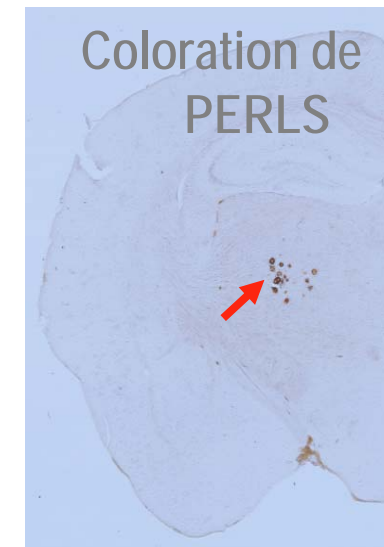
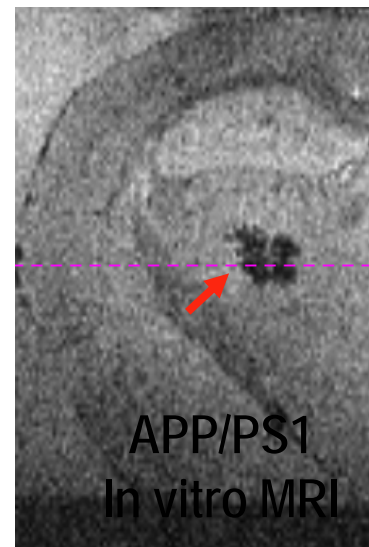
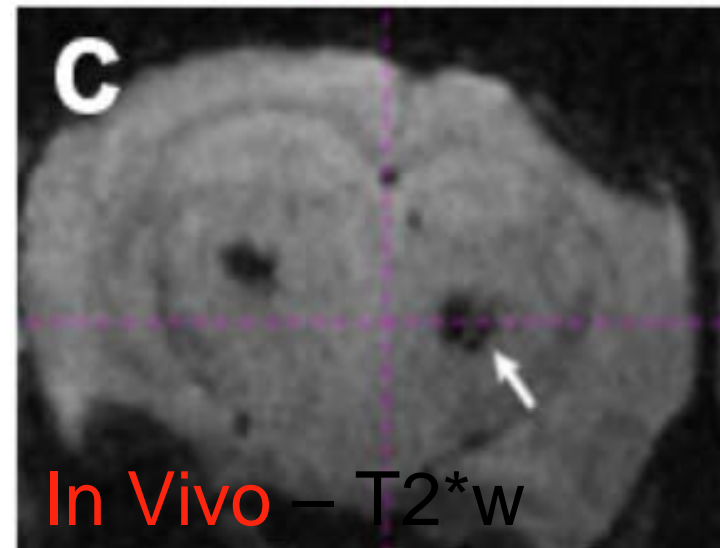
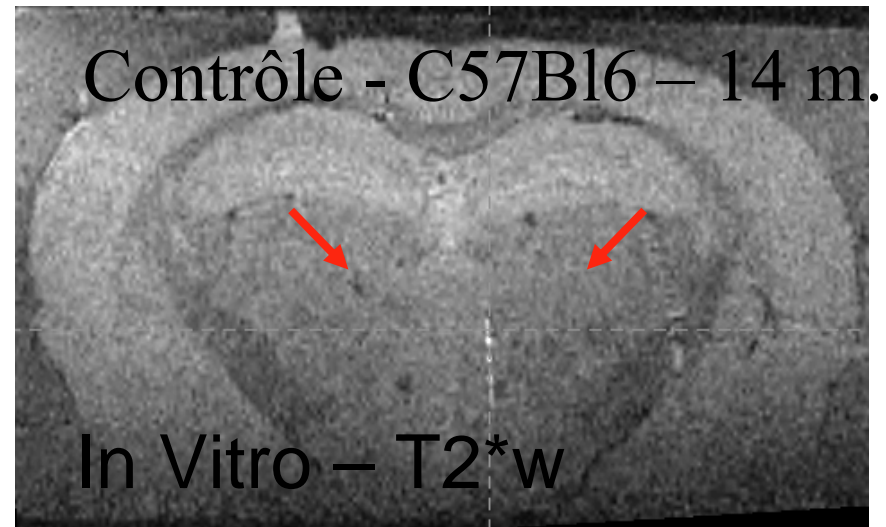
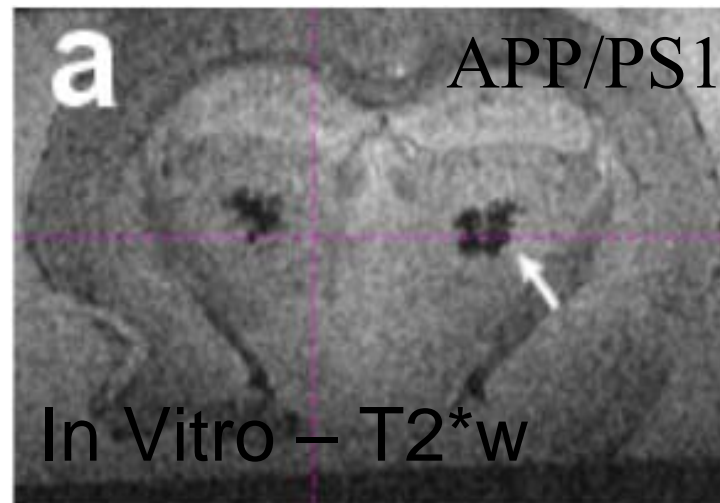
Evaluation chez des modèles animaux

**Intérêt**

**Marqueur en recherche pharmaceutique**

**Diagnostic précoce chez l'homme**

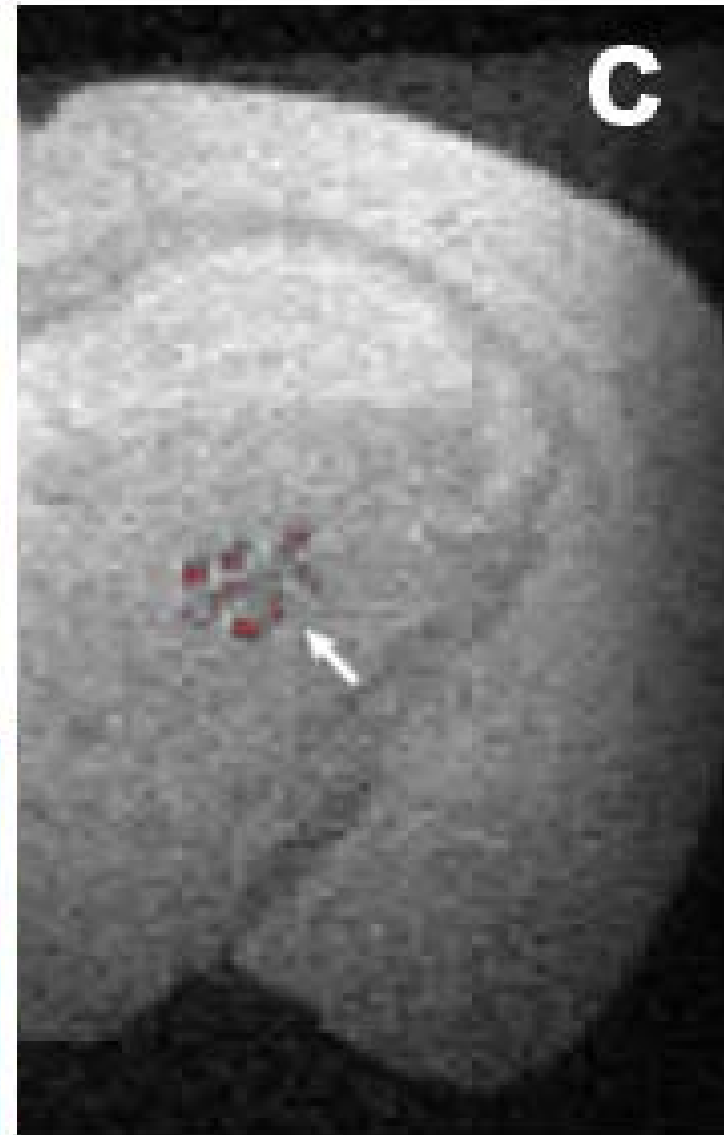
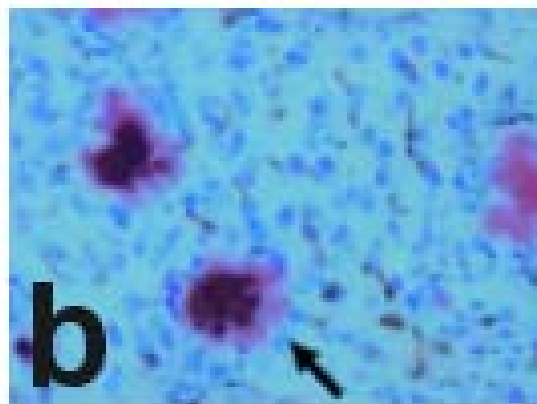
# Détection in-vivo des plaques du Thalamus



T2\*w : In vivo: TE=20ms; TR=47.4ms;  $\alpha = 15^\circ$  ; NA=8; Resolution 234x117x117 $\mu\text{m}^3$

T2\*w : In vitro: TE=20ms; TR=100ms;  $\alpha = 15^\circ$  ; NA=4; Resolution 62.5x46.8x58.6 $\mu\text{m}^3$

# Détection in-vivo des plaques du Thalamus

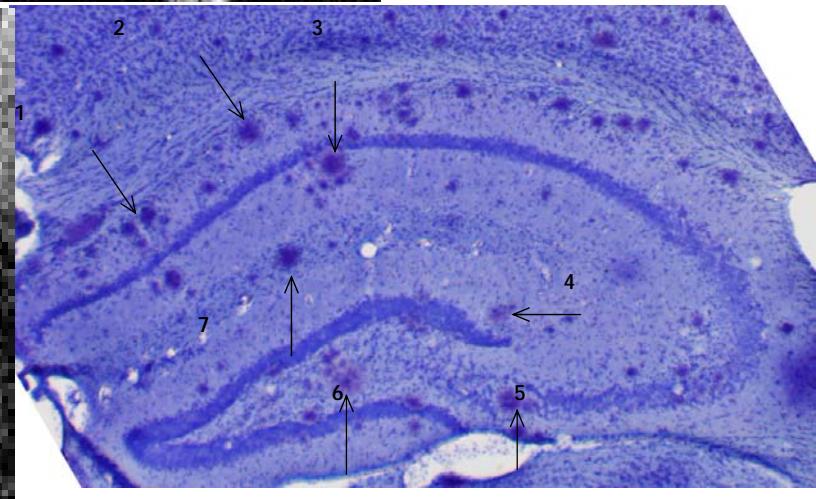
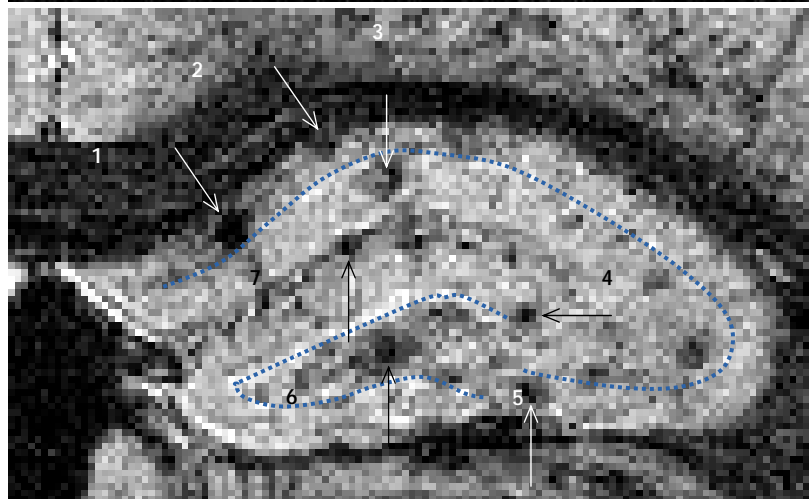
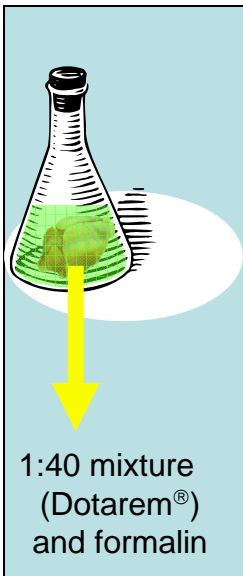


# Optimisation of plaque imaging thanks to contrast agents



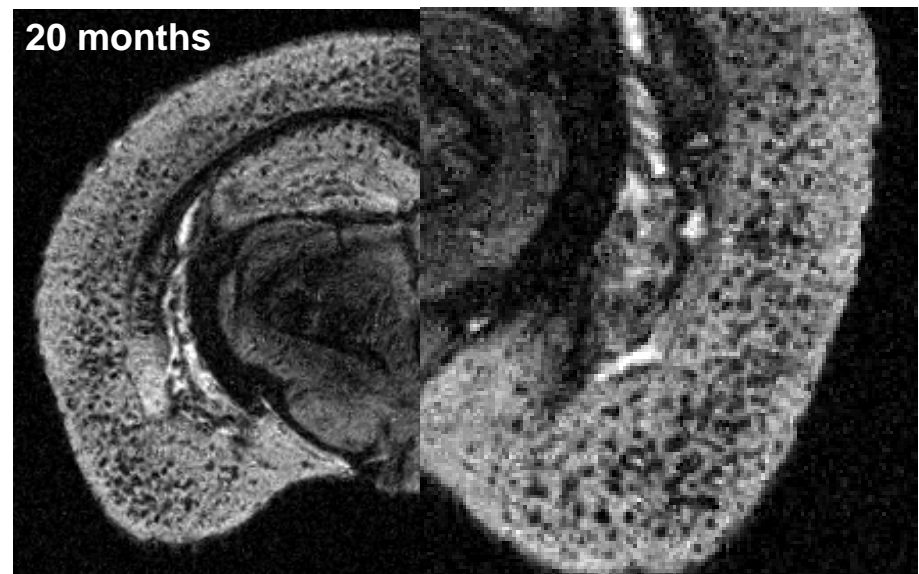
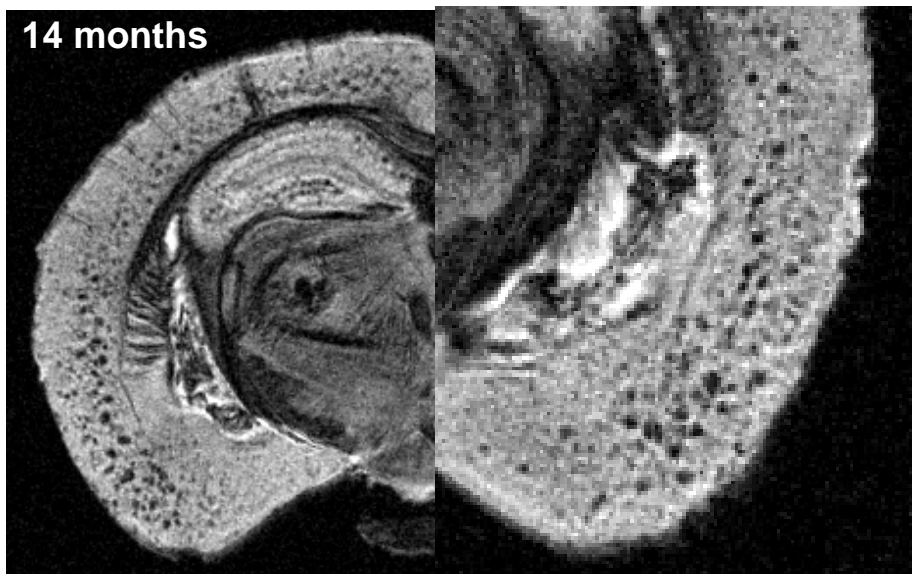
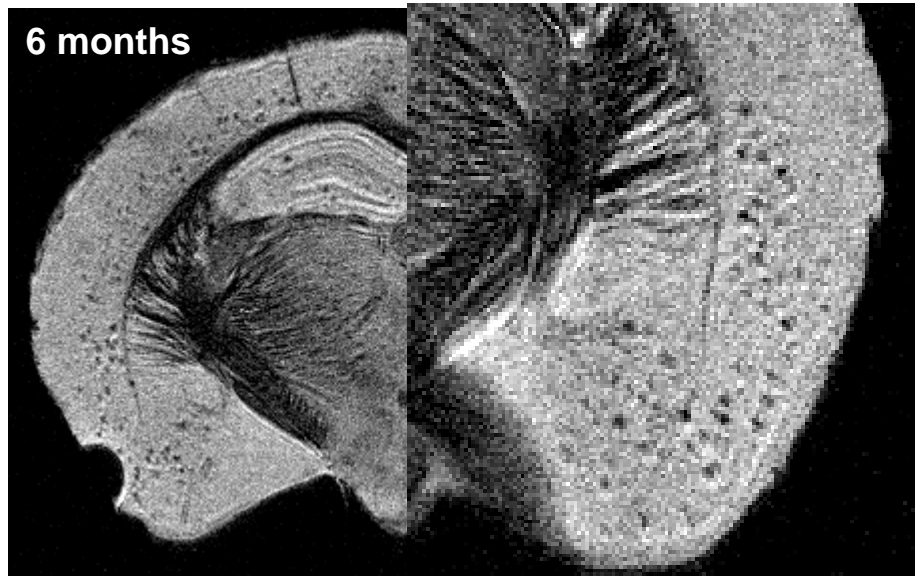
7T Clinical Scanner  
Siemens  
23.4 x 23.4 x 90  $\mu\text{m}^3$   
Tacq = 13 hours 50 min  
Sequence: GRE

Alexandra Petiet  
Anne Bertrand  
Chris Wiggins



# Gd-staining: Follow-up of amyloid plaques by MRI

---



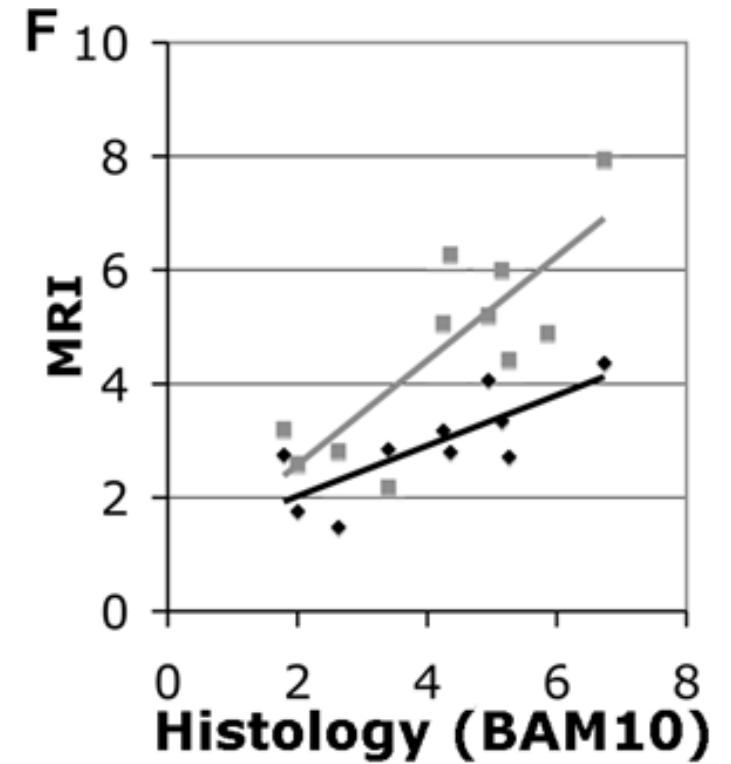
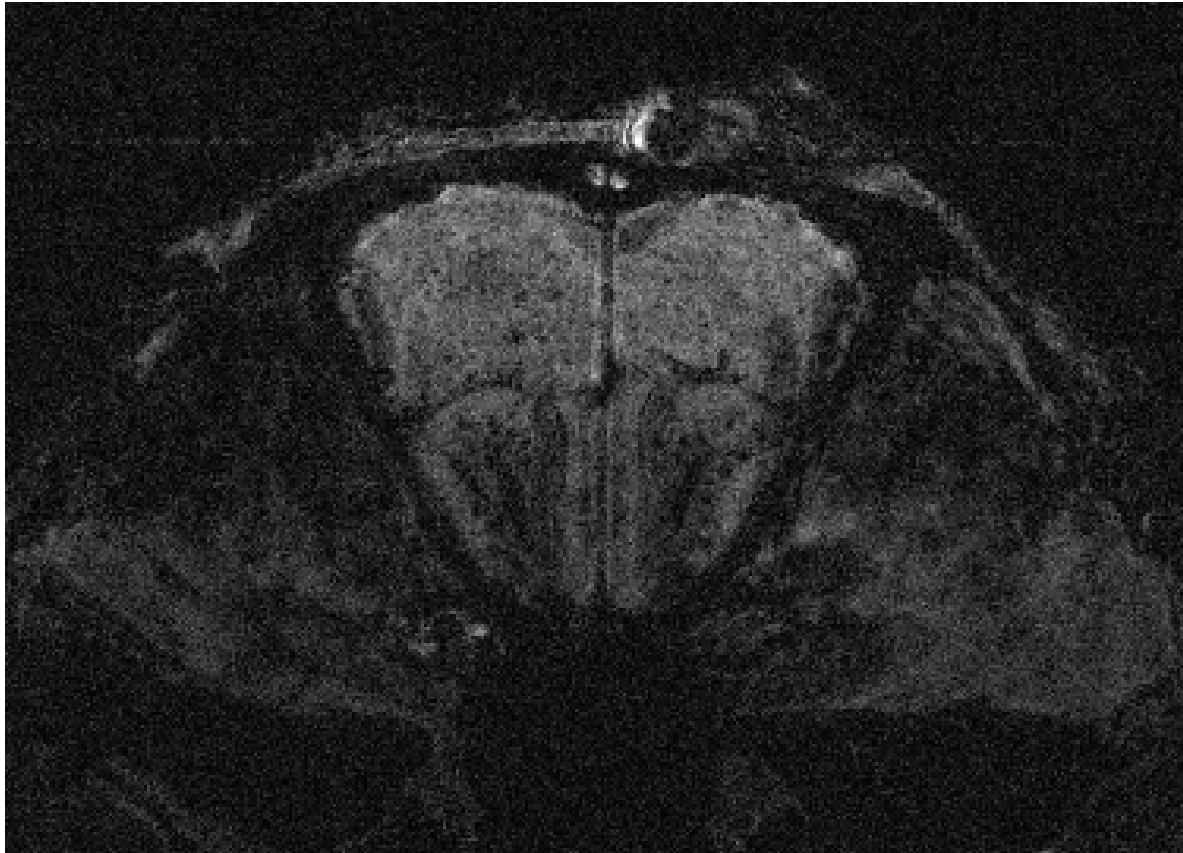
Resolution : 23 x 23 x 90  $\mu\text{m}^3$

Petiet et al. Neurobiol Aging. In press.

# Etat de l'art

## Détection - In vivo / 3D (Gd-staining (GdSt))

---







---

## Utilisation de l'imagerie pour ce modèle

- Comprendre les interactions entre lésions et comportements
- Suivi des animaux traités avec de nouveaux médicaments en développement











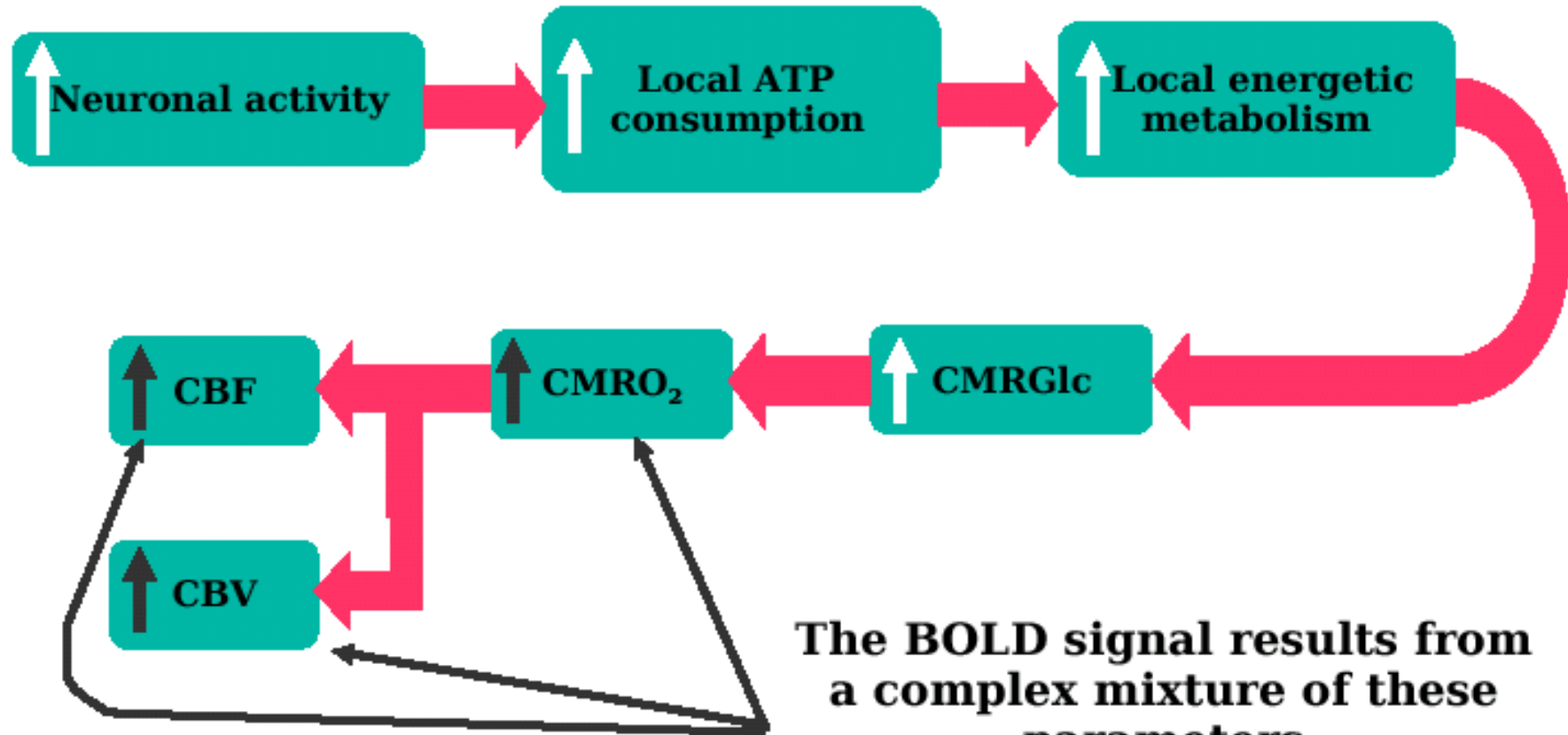
---

cea

---

mirCen

# Compléments



## Origine signal BOLD