

## Proposition de stage de Master 2 :

### Intérêt de la mesure du système nerveux autonome pour les études du système nerveux central : mesures simultanées électrophysiologiques et IRM fonctionnelle

#### Contexte

Le système nerveux autonome (SNA) est la partie du système nerveux responsable des fonctions automatiques, non soumises au contrôle volontaire. Le système nerveux autonome maintient l'équilibre du milieu intérieur (homéostasie) et contrôle les fonctions neurovégétatives (respiration, rythme cardiaque, digestion, thermorégulation, ...). Il est également mis en jeu dans la régulation des émotions, dans la gestion de la charge cognitive, dans de nombreuses pathologies psychiatriques et neurologiques. Il est composé d'une voie sympathique et d'une voie para-sympathique, qui présentent un équilibre variable selon les circonstances physiques ou psychologiques de l'existence. Comme ces voies modulent l'activité de multiples organes, différentes mesures physiologiques sur ces organes permettent d'évaluer l'état de ce système. La mesure de la variabilité du rythme cardiaque (VRC) informe de la composante parasympathique dans la gamme de fréquences LF (0,04-0,15 Hz) et de la composante sympathique dans la gamme HF (0,15-0,4 Hz) (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). L'activité électrodermale (AED), quant à elle, est principalement sensible au système sympathique via la modulation des glandes sudoripares. Le diamètre pupillaire dépend des 2 voies selon qu'elle se contracte (voie parasympathique) ou se dilate (voie sympathique). Le système neurovégétatif projette dans le système nerveux central via différents noyaux du pons (noyau solitaire, ...), formant un ensemble de régions appelé 'réseau central autonome' (Thayer et al., 2012). Comme le système nerveux central (SNC) et le SNA communiquent de manière bidirectionnelle, le déséquilibre de l'un impacte l'autre comme c'est le cas dans le stress (Thayer et al., 2012), la douleur (Seifert et al., 2012), la peur (Yoshihara et al., 2016), ou, comme nous l'avons montré, dans certaines pathologies intestinales chroniques (Rubio et al., 2016). Bien que ce système autonome soit potentiellement impliqué dans les études du système nerveux central, il n'est que peu pris en compte dans les études en neuroimagerie fonctionnelle par IRM. Or les régions cérébrales impliquées par le système autonome incluent l'amygdale, le cortex préfrontal, l'insula, structures cérébrales mises en jeu dans la cognition, les émotions et diverses pathologies. Cette contribution du SNA mérite d'être évaluée, à la fois chez le sujet sain dans la cognition, les émotions, et dans les études cliniques dans lesquelles les patients présentent des perturbations du système autonome. Dans les études de connectivité fonctionnelle de repos, les deux systèmes, sympathique et parasympathique, présentent des variations spontanées dans une gamme de fréquence (0,01 à 0,1 Hz) qui correspond à celle des fluctuations spontanées du signal BOLD exploitée dans la connectivité de repos et il a été montré que la VRC impactait la connectivité de l'amygdale et de la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur (Chang et al., 2013). Sur la plateforme IRMaGe de Grenoble, certains paramètres liés au SNA peuvent être acquis au cours des examens en IRM fonctionnelle. C'est le cas du rythme cardiaque qui peut être mesuré par ECG et indirectement par photoplétysmographie (PPG). Le recueil de ces données et leur analyse par un logiciel développé par le porteur de ce projet, a d'ores et déjà permis de prendre en compte l'information parasympathique dans des études en IRMf d'activation.

#### But du travail :

Aujourd'hui, nous voulons d'une part évaluer la capacité de mesurer non seulement la composante parasympathique mais aussi la composante sympathique du SNA via différentes mesures électrophysiologiques (AED, diamètre pupillaire, ECG, PPG) lors d'acquisitions en IRM fonctionnelle et d'autre part valider son intérêt dans un protocole IRMf. L'impact de ce travail sera de donner la possibilité d'acquérir les données liées au SNA dans les études grenobloises en IRM fonctionnelle et en particulier pour les études IRMf du projet NeuroCog.

#### Travail proposé :

Le travail proposé est une **preuve de concept** incluant l'acquisition des données physiologiques pendant les examens IRM fonctionnels, l'analyse de ces données et des corrélations entre elles. Enfin, il inclura l'acquisition des données IRMf sur 6 volontaires sains lors d'une tâche émotionnelle connue et lors d'une acquisition de repos simultanément avec les données physiologiques.

En lien avec L. Lamalle, le/la candidat(e) réalisera l'acquisition des données physiologiques: AED, diamètre pupillaire, PPG, ECG.

L'analyse se fera à partir d'un logiciel (sous R) préalablement développé par C. Delon-Martin et auquel il faudra ajouter un module d'analyse de la RED et du diamètre pupillaire. Des corrélations entre ces différents paramètres physiologiques seront recherchées afin de retenir les plus pertinents.

La validation de l'intérêt de ces mesures simultanées sera réalisée sur quelques sujets sains avec un protocole émotionnel simple développé par A. Campagne et sur un protocole IRMf de repos. L'analyse des données de neuroimagerie sera faite en incluant les régresseurs liés au SNA dérivés des données physiologiques.

#### **Moyens et outils mis à disposition pour ce stage :**

Les capteurs d'ECG, de PPG, et d'AED(conductance électrodermale) existent déjà. Le système de suivi oculaire incluant la mesure du diamètre pupillaire est en cours d'achat et sera opérationnel lorsque l'étudiant(e) démarrera son stage. Les acquisitions ECG et PPG seront enregistrées via le monitoring physiologique de l'IRM à la fréquence de 1000Hz et 200Hz respectivement dans un fichier texte, récupérable à la console IRM. Le fichier d'AED nécessite un travail instrumental de recueil du signal, travail qui sera effectué avant l'arrivée de l'étudiant par les ingénieurs de la plateforme.

Pour l'analyse des données, l'étudiant(e) disposera d'un ordinateur avec le logiciel d'analyse de la VRC pour l'IRM déjà développé dans le cadre de travaux de M2, auquel il/elle ajoutera des programmes d'analyse de la conductance électrodermale AED et du diamètre pupillaire. Cet ordinateur sera mis ultérieurement à la disposition de la plateforme pour les analyses en routine de ces données physiologiques.

Les images IRM fonctionnelles d'activation comme de repos seront acquises sur l'imager IRM 3T équipé d'une antenne 32 canaux de la plateforme IRMaGe de Grenoble (<https://irmage.ujf-grenoble.fr/>).

L'étudiant/e analysera les données acquises de neuroimagerie avec le logiciel dédié SPM. Il/Elle analysera le bénéfice apporté par la mesure de la SNA dans ces acquisitions fonctionnelles.

**Niveau/Formation :** Master 1 ou équivalent. Anglais requis. Connaissances en instrumentation et en traitement du signal. Capacité à développer des modules dans le langage de programmation R.

**Encadrement / contact :** GIN/Equipe 5: Chantal Delon-Martin ([chantal.delon@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:chantal.delon@univ-grenoble-alpes.fr)) ; LPNC: Aurélie Campagne ([aurelie.campagne@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:aurelie.campagne@univ-grenoble-alpes.fr)) ; IRMaGe: Laurent Lamalle ([Laurent.Lamalle@inserm.fr](mailto:Laurent.Lamalle@inserm.fr))

**Lieu du stage :** Institut des Neurosciences : <http://neurosciences.ujf-grenoble.fr/equipe5>

**Période approximative:** février-juillet 2018

#### **Références**

Chang C, Metzger CD, Glover GH, Duyn JH, Heinze HJ, Walter M. Association between heart rate variability and fluctuations in resting-state functional connectivity. *Neuroimage*.68:93-104 2013

Rubio A. et al., Uncertainty in anticipation of visceral pain is modulated by the autonomic nervous system-a fMRI study in healthy volunteers, *NeuroImage*, 107, 10-22, 2015

Seifert F, Schuberth N, De Col R, Peltz E, Nickel FT, Maihöfner C. Brain activity during sympathetic response in anticipation and experience of pain.

*Hum Brain Mapp*.Aug;34(8):1768-82 2013

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 5, 1043-1065, 1996

Thayer, J.F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J.J. 3rd, Wager, T.D.. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 36, 747-756, 2012

Yoshihara K, Tanabe HC, Kawamichi H, Koike T, Yamazaki M, Sudo N, Sadato N. Neural correlates of fear-induced sympathetic response associated with the peripheral temperature change rate. *Neuroimage* 134:522-531. 2016