

Abstract

This thesis introduces a novel approach for *in vivo* separation and quantification of spatio-temporal dynamics of optical coefficients (absorption, scattering), oxygen saturation (SO₂) and haemoglobin concentrations within rat brain somatosensory cortex under baseline and neuronal stimulation conditions. The quantification of mentioned parameters became possible due to design of a novel optical setup for localized spatio-temporally-resolved (within ~1 mm³ at 10 Hz) reflectance spectroscopy (STRReS) measurements at small source-detector separations. The possibility to automatically take into account the light propagation path lengths in tissue using Monte Carlo modeling, defines the novelty of this approach and its perspectives for brain research. This kind of corrections is currently limited or inaccurate with existing techniques like optical intrinsic signal imaging. In particular, the main aim of this thesis is to explore and better understand the local spatio-temporal characteristics of neurovascular and neurometabolic coupling mechanisms within *in vivo* rat cerebral cortex at initial and subsequent stages of neuronal stimulation with using STRReS technique.

It has been proven theoretically (with Monte Carlo simulations) and experimentally (from *in vivo* rat brain cortex), that STRReS measurements are suitable from *in vivo* somatosensory cortex under neuronal stimulation conditions. As a part of this research, we have validated theoretically and experimentally the biological importance of new optical parameter "gamma" (parameter of the phase function), which is necessary to take into account for accurate optical coefficients extraction. On the other side, the STRReS technique was not found to be helpful to determine differential factors corrections for improvement of optical intrinsic signal imaging analysis due to differences in experiment's geometries.

Finally, it has been shown that temporal dynamics of reflectance is strongly influenced by light scattering variations within 500-900 nm range. Specifically, the shape of reflectance dynamics at 600 and 610 nm differs significantly from deoxy-haemoglobin concentration dynamics at initial stage of neural activation. For this reason, it is important always to take into account the variations of both components of reflectance

signal: absorption and scattering. Additionally, an initial delay of 1 s was found in SO_2 and haemoglobin concentrations dynamics. The interpretation of this delay, however, is strongly dependent on the origin of scattering signal. Our results are well correlated with "metabolic" hypothesis of underlying neurovascular and neurometabolic coupling mechanisms, assuming that the scattering signal has a non-vascular origin at 500-599 nm. Nevertheless, the "neurogenic" hypothesis is not completely excluded as far as the scattering signal has a vascular origin at 500-599 nm.

Keywords: neurovascular coupling, neurometabolic coupling, hemodynamic response, cerebral cortex, neural activity, initial dip, early response, oxygen saturation, haemoglobin, spatio-temporally-resolved reflectance spectroscopy, source-detector separations, tissue optics, optical coefficients, absorption, scattering, Monte Carlo simulations, optical imaging, BOLD fMRI.

Résumé

La présente thèse introduit une approche innovatrice pour une détermination *in vivo* quantitativement séparée dans la dynamique spatio-temporelle des coefficients optiques (absorption, diffusion), de la saturation d'oxygène et de la concentration d'hémoglobine dans le cortex somatosensoriel du rat, dans les conditions de base et de stimulation neuronale. Ainsi, la détermination quantitative de ces paramètres est devenue possible grâce au design d'un équipement optique innovateur permettant d'effectuer des mesures à l'aide d'une spectroscopie par réflexion localisée dans un espace et un temps résolu (STRReS) (résolution : $\sim 1 \text{ mm}^3$, 10 Hz) avec de courtes distances entre la source et le détecteur. La possibilité de prendre en considération, avec des simulations Monte Carlo, des longueurs du parcours optique dans le tissu, détermine le caractère novateur de cette approche et de ses perspectives dans les recherches sur le cerveau. Un tel type de corrections est actuellement limité et peu précis pour des méthodes existantes, comme pour l'imagerie optique intrinsèque. Par conséquent, l'objectif principal de cette thèse est d'approfondir les caractéristiques spatio-temporelles locales afin de mieux comprendre le couplage neurovasculaire et neurométabolique dans le cortex cérébrale du rat, à différents stades de l'activité neuronale, en utilisant cette technique STRReS.

Des études ont démontré théoriquement (avec des simulations Monte Carlo) et expérimentalement (*in vivo* dans le cortex cérébrale du rat) que la technique STRReS s'applique parfaitement à des mesures *in vivo* dans le cortex somatosensoriel dans des conditions de stimulation neuronale. En continuité avec ces observations notre travail a validé théoriquement et expérimentalement l'importance biologique du nouveau paramètre optique "gamma" (le paramètre de la fonction de phase), qui est nécessaire pour une définition précise des coefficients optiques. Mais cette technique STRReS ne s'applique pas pour la correction du facteur différentiel dans l'imagerie optique intrinsèque à cause de différences dans la géométrie de l'expérience.

Finalement, notre travail a montré que la dynamique temporelle de la réflectance est fortement influencée par des variations dans la diffusion de la lumière comprises entre 500 et 900 nm. Spécifiquement, la dynamique du corps de la réflectance à 600 et

à 610 nm diverge significativement dans la dynamique des concentrations du déoxyhémoglobines entre l'état basal et l'activité neuronale. Pour cette raison, il est important de toujours prendre en considération les variations de la composante du signal de réflectance tant pour l'absorption que pour la diffusion. De plus, un délai initial d'une seconde s'observe dans la SO_2 et la dynamique de la concentration de l'hémoglobine. Cependant, l'interprétation de ce délai est fortement dépendante de l'origine du signal de diffusion. Notre résultat s'approprie parfaitement l'hypothèse "métabolique" dans les mécanismes de couplage neuro-vasculaire et neuro-métabolique, corrélant ainsi, que le signal de diffusion n'a pas une origine vasculaire pour des valeurs comprises entre 500 et 599 nm. Néanmoins, l'hypothèse "neuro-génique" ne peut pas être complètement exclus pour ces valeurs.

Mots-clés : couplage neurovasculaire, couplage neuro-métabolique, réponse hémodynamique, cortex du cerveau, activité neuronale, initial dip, réponse initiale, oxygénation, hémoglobine, spectroscopie réflexion résolue en espace et en temps, séparation source-détecteur, optique des tissus, coefficients optiques, absorption, diffusion, modélisation avec la méthode de Monte Carlo, formation d'images optiques, IRM fonctionnelle à effet BOLD.