

Université de Montréal

Les habiletés olfactives des aveugles de naissance :
Organisation anatomo-fonctionnelle et aspects comportementaux

par

Mathilde Beaulieu Lefebvre

Département de psychologie

Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M. Sc.)
en psychologie

Août 2010

Copyright, Mathilde Beaulieu Lefebvre, 2010

Ce mémoire intitulé :

Les habiletés olfactives des aveugles de naissance :

Organisation anatomo-fonctionnelle et aspects comportementaux

présenté par

Mathilde Beaulieu Lefebvre

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Hugo Théoret

Président-rapporteur

Maurice Ptito

Directeur de recherche

Audrey Fortin,

Codirectrice

Pierre Jolicoeur

Membre du jury

Résumé

La littérature décrit certains phénomènes de réorganisation physiologique et fonctionnelle dans le cerveau des aveugles de naissance, notamment en ce qui a trait au traitement de l'information tactile et auditive. Cependant, le système olfactif des aveugles n'a reçu que très peu d'attention de la part des chercheurs. Le but de cette étude est donc de comprendre comment les aveugles traitent l'information olfactive au niveau comportemental et d'investiguer les substrats neuronaux impliqués dans ce processus. Puisque, en règle générale, les aveugles utilisent leurs sens résiduels de façon compensatoire et que le système olfactif est extrêmement plastique, des changements au niveau de l'organisation anatomo-fonctionnelle pourraient en résulter. Par le biais de méthodes psychophysiques et d'imagerie cérébrale (Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle-IRMf), nous avons investigué les substrats anatomo-fonctionnels sollicités par des stimuli olfactifs. Nous avons trouvé que les aveugles ont un seuil de détection plus bas que les voyants, mais que leur capacité à discriminer et identifier des odeurs est similaire au groupe contrôle. Ils ont aussi plus conscience de l'environnement olfactif. Les résultats d'imagerie révèlent un signal BOLD plus intense dans le cortex orbitofrontal droit, le thalamus, l'hippocampe droit et le cortex occipital lors de l'exécution d'une tâche de détection d'odeur. Nous concluons que les individus aveugles se fient d'avantage à leur sens de l'odorat que les voyants afin d'évoluer dans leur environnement physique et social. Cette étude démontre pour la première fois que le cortex visuel des aveugles peut être recruté par des stimuli olfactifs, ce qui prouve que cette région assume des fonctions multimodales.

Mots clés : cécité, olfaction, conscience des odeurs, plasticité intermodale, IRMf

Abstract

It is generally acknowledged that people blind from birth develop supra-normal sensory abilities in order to compensate for their visual deficit. While extensive research has been done on the somatosensory and auditory modalities of the blind, information about their sense of smell remains scant. The goal of this study was therefore to understand olfactory processing in the blind at the behavioral and the neuroanatomical levels. Since blind individuals use their remaining senses in a compensatory way to assess their environment and since the olfactory system is highly plastic, it is likely to be susceptible to changes similar to those observed for tactile and auditory modalities. We used psychophysical testing and functional magnetic resonance imaging (fMRI) to investigate the neuronal substrates responsible for odor processing. Our data showed that blind subjects had a lower odor detection threshold compared to the sighted. However, no group differences were found for odor discrimination and odor identification. Interestingly, the OAS revealed that blind participants scored higher for odor awareness. Our fMRI data revealed stronger BOLD responses in the right lateral orbitofrontal cortex, bilateral medio-dorsal thalamus, right hippocampus and left occipital cortex in the blind participants during an odor detection task. We conclude that blind subjects rely more on their sense of smell than the sighted in order to assess their environment and to recognize places and people. This is the first demonstration that the visual cortex of the blind can also be recruited by odorants, thus adding new evidence to its multimodal function.

Key words : blindness, olfaction, odor awareness, cross-modal plasticity, fMRI.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xii
Introduction.....	1
1. Exploration de la plasticité cérébrale	1
1.1 Définition générale de la plasticité cérébrale	1
1.2 Exploration du phénomène à travers la cécité congénitale.....	2
1.2.1 Changements structurels dans le cerveau des aveugles congénitaux	3
1.2.1.1 L'hypertrophie compensatrice	4
1.2.1.2 Plasticité intermodale	4
1.3 Plasticité des sens résiduels des aveugles congénitaux	5
1.3.1 Plasticité dans le traitement de l'information auditive.....	5
1.3.1.1 Comportement.....	5
1.3.1.2 Neuroanatomie.....	6
1.3.2 Plasticité dans le traitement de l'information tactile	6

1.3.2.1 Comportement	6
1.3.2.2 Neuroanatomie	8
1.3.3 Plasticité dans le traitement de l'information olfactive	9
1.3.3.1 Comportement	9
1.3.3.2 Neuroanatomie.....	10
2. Vision et perception olfactive (dominance visuelle?)	10
2.1 Comportement	10
2.2 Circuits neuronaux reliant la vision et l'olfaction	12
3 Le système olfactif	14
3.1 Organisation anatomique	14
3.2 Plasticité du système olfactif	17
3.2.1 Comportement	17
3.2.2 Neuroanatomie	18
3.2.2.1Épithélium olfactif	19
3.2.2.2 Plasticité du bulbe olfactif	20
3.2.2.3 Plasticité au niveau cortical	20
4 L'odorat chez l'humain	21
4.1 Habiletés	21
4.2 Fonctions.....	22
4.2.1 Comportement alimentaire	22
4.2.2 Évitement des dangers environnementaux	23

4.2.4 Interactions sociales	23
4.3 Conscience des odeurs	24
5 Approche méthodologique	26
5.1 Problématique	26
5.2 Objectifs et hypothèses	27
5.3 Expérience	28
5.3.1 L'olfactomètre	28
6 Contribution aux articles	29
Article 1 Odor Perception and Odor Awareness in Congenital Blindness.....	31
Article 2 Neural correlates of olfactory processing in congenital blindness.....	55
6	
1 Discussion des résultats comportementaux	86
1.1 Conscience des odeurs et plasticité du système olfactif	87
2 Discussion des résultats d'imagerie	89
3 Conclusion	91
3.1 Perspectives futures	92
3.1.1 Substitution sensorielle	92

3.1.2 Adaptation	93
3.1.3 Neuroanatomie	94
Références	95

Liste des tableaux

Premier article:

Tableau 1:51

Tableau 2:52

Deuxième article

Tableau 1:79

Tableau 2:80

Tableau 3:81

Tableau 4:82

Liste des figures

Figure 1:.....15

Premier article

Figure 1:53

Deuxième article

Figure 1:83

Figure 2:84

Liste des abréviations

ALH	antigène des leucocytes humains
BOLD	blood-oxygen-level dependent
CA1	Cornu Ammonis 1
COF	cortex orbitofrontal
COP	cortex olfactif primaire
COS	cortex olfactif secondaire
EOG	électro olfactogramme
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRMf	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
OAS	Odor Awareness Scale
PEC	potentiels évoqués cognitifs
PLT	potentialisation à long terme
SMT	stimulation magnétique transcranienne
TDI	threshold discrimination identification score
TDU	tongue display unit

Remerciements

Merci à mon directeur Maurice Ptito de m'avoir accueillie dans son équipe de recherche et de m'avoir confié un projet portant sur l'olfaction. Vous m'avez permis d'approfondir un sujet qui m'a toujours passionnée. Merci pour votre patience et votre positivisme.

Merci à ma codirectrice Audrey Fortin. Grâce à toi, j'ai pu être en contact avec une population clinique et cette expérience humaine m'a fait grandir.

Merci à Ron Kupers. Vos conseils précieux et votre travail méticuleux a fait avancer les choses d'un bon rythme. Merci aussi pour votre accueil chaleureux lors de mon séjour au Danemark.

Merci à Fabien Schneider. Tes recommandations et ta patience ont été très précieuses pour l'analyse des données. Grâce à toi, Matlab et SPM n'ont plus de secrets (bah! ou presque!).

Merci Rune Christensen, Léa Gagnon et Daniel-Robert Chebat pour l'aire lors de la collecte des données. Merci aussi pour votre compagnie lors de la découverte d'un nouveau pays.

Merci à Denis Latendrese et Marc Melillo pour le support technique.

Merci à la familia : Jean-Pierre, Muriel, Vanessa, Cédric, Aki, Joanie, Maude, Mymi, Rose, Maggy, Mirta, Catou, Dumais-Dumais, Ola, Sarah-Lee, Mona, Simon et les grimpeurs (Frank, Alex, Lu, JF, Julien, Yamm-Yann, Sophie) pour le support moral!

Introduction

1 Exploration de la plasticité cérébrale

1.1 Définition générale de la plasticité cérébrale

La neuroplasticité se définit par la capacité qu'a le système nerveux de modifier sa structure et son organisation fonctionnelle. Le concept de plasticité cérébrale est accepté depuis peu de temps au sein de la communauté scientifique. Ceci dit, déjà en 1890, le père de la psychologie expérimentale aux États-Unis, William James, introduisait pour la première fois le terme plasticité en postulant que « la matière organique, spécialement le tissu nerveux, semblait doté d'un degré de plasticité extraordinaire » (Begley 2007, p.5). James était un psychologue et non un neurologue, ainsi ses spéculations n'ont pas retenu l'attention de ses collègues. En 1913, le célèbre neuroanatomiste espagnol Santiago Ramón y Cajal déclara que les circuits neuronaux dans le cerveau adulte étaient fixes, finis et immuables. Cette idée perdura presque un siècle dans le domaine de la neuroscience, influençant de façon négative l'optimisme des professionnels de la santé. De ce fait, on croyait que la réadaptation d'un adulte ayant souffert d'un traumatisme crânien ou d'un accident vasculaire cérébral était presque vain. Par convention, il était assumé que la neurogénèse dans le cerveau adulte était inexistante et que les fonctions d'une structure cérébrale donnée étaient immuables. Subséquemment, le cerveau humain fut cartographié en une multitude de régions dédiées à des fonctions spécifiques qu'on croyait inchangeables.

Vers la fin du XXe siècle des scientifiques iconoclastes défièrent le dogme du cerveau « *hardwired* ». Contrairement à ce que la majorité croyait, une série de recherches

chez l'animal et chez l'humain démontra que le cerveau mature pouvait changer et s'adapter de façon stupéfiante. Par exemple, en élevant des rats de même souche dans deux environnements différents, l'un enrichi et l'autre pauvre en stimuli, on observe des différences importantes au niveau de la morphologie des neurones sensoriels. Les neurones des rats élevés dans le milieu enrichi présentent une arborisation dendritique beaucoup plus grande, permettant de faire d'avantage de synapses avec les cellules neurales avoisinantes (Johansson et Belichenko, 2002). C'est ainsi qu'il fut mis en évidence que les expériences vécues, les connaissances acquises, les décisions prises et les comportements exécutés influençaient l'organisation fonctionnelle du cerveau. L'idée d'un cerveau malléable fut une réelle révolution dans le domaine de la neuroscience. Une question intéressante découle de ces avancements scientifiques : sachant que l'expérience façonne le cerveau, qu'arrive-t-il au niveau neuronal en l'absence d'une modalité? La cécité congénitale est un modèle humain approprié pour explorer le rôle de l'expérience dans le développement d'une structure corticale qui ne reçoit pas les entrées sensorielles habituelles.

1.2 Exploration du phénomène à travers la cécité congénitale

La cécité congénitale permet de comprendre les mécanismes de plasticité cérébrale pour trois raisons principales. Premièrement, les aveugles de naissance n'ont pas d'historique de perception visuelle, donc leur cortex visuel ne reçoit pas les intrants lumineux attendus. Deuxièmement, ils utilisent leurs sens résiduels de façon compensatoire. Troisièmement, l'intégration multisensorielle est altérée. Ainsi, les mécanismes de maturation d'un cerveau aveugle diffèrent de ceux d'un cerveau dit normal. L'élagage, l'apoptose et la spécialisation cellulaire ne sont pas régis par les mêmes mécanismes puisque les stimulations corticales ne sont pas les mêmes. De ce fait, des

changements sont observables au niveau de l'organisation générale du cerveau, dans les zones sensorielles des modalités résiduelles (hypertrophie compensatrice), dans les zones primaires de la modalité manquante (plasticité intermodale) et dans les zones d'association polymodales.

1.2.1 Changements structurels dans le cerveau des aveugles congénitaux

Une condition aussi dramatique que la privation visuelle occasionne naturellement des changements compensatoires observables au niveau structurel du cerveau. En utilisant la technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM) morphométrique, l'équipe de Ptito et al. (2008b) a répertorié plusieurs changements structurels dans le système visuel des aveugles congénitaux en comparaison avec les voyants. Des atrophies dans la matière grise au niveau du corps genouillé latéral dorsal (bilatéral), du noyau postérieur droit du pulvinar, du cortex occipital strié et extrastrié (bilatéral) et du gyrus temporal médian ont été observées. Dans la matière blanche, c'est dans les nerfs optiques, le chiasme, les tractus et les radiations optiques, les fascicules inférieurs longitudinaux et le splénium du corps calleux que se situaient les atrophies (Ptito et al., 2008b). Ces observations s'expliquent par l'absence d'entrées visuelles dans le cerveau. Il est intéressant de noter qu'une hypertrophie du fascicule fronto-occipital et longitudinal supérieur et du genu du corps calleux était présente dans le groupe d'aveugles à l'étude (Ptito et al., 2008b). De plus, une augmentation de la matière blanche dans les cortex somatosensoriel primaire et moteur a été décrite par Noppeney et al. (2005). Ces changements sont probablement attribuables aux comportements compensatoires, tel que l'exploration tactile fréquente, adoptés par les aveugles (Noppeney et al., 2005; Ptito et al., 2008b).

1.2.1.1 L'hypertrophie compensatrice

Les comportements compensatoires des handicapés sensoriels engendrent des modifications au niveau des cortex des autres modalités. Ce phénomène se nomme hypertrophie compensatrice et réfère à l'agrandissement d'une aire corticale. Par exemple, les musiciens professionnels développent des compétences motrices et auditives exceptionnelles qui sont reflétées par une hypertrophie des cortex moteur, auditif et visuel (Gaser et Schlaug, 2003). Au même titre que ces spécialistes de la musique, les aveugles présentent de l'hypertrophie dans leur cortex somatosensoriel à cause de l'exploration tactile et la lecture du Braille (Noppeney et al., 2005; Pascual-Leone et Torres, 1993). Ils présentent le même phénomène dans leur cortex auditif, probablement à cause des processus attentionnels voués aux indices auditifs permettent une interaction appropriée avec l'environnement (Elbert et al., 2002).

1.2.1.2 Plasticité intermodale

Un cerveau qui se développe sans stimulation d'une modalité, telle que la vision chez les aveugles, se retrouve avec un terrain inexploité, puisque les aires corticales dédiées ne reçoivent pas l'information attendue. Ainsi, ces aires corticales peuvent être utilisées pour traiter de l'information provenant de modalités différentes (revue par Pietrini et al., 2009) et même de l'information amodale comme le langage (Röder et al., 2002). C'est ce qu'on appelle la plasticité intermodale.

Chez l'humain, la surface du cerveau dédiée aux fonctions visuelles occupe presque un tiers du cortex cérébral. Donc, dans le cas des aveugles, environ 30% du cortex peut desservir de nouvelles fonctions. En effet, le cortex visuel primaire des aveugles de naissance est non seulement actif, mais a aussi un métabolisme supranormal lorsqu'il est au

repos (De Volder, 1997).

Plusieurs études, tant chez l'animal (Bronchti, 2002; Rauschecker, 1995; Toldi et al., 1994;) que chez l'humain (Pietrini et al., 2009; Ptito et Desgent; 2006; Ptito et Kupers, 2005; Noppeney, 2007, discuté dans la section suivante), démontrent qu'un cerveau privé d'une modalité sensorielle de façon expérimentale ou par des anomalies congénitales est remarquablement plastique.

1.3 Plasticité des sens résiduels des aveugles congénitaux

1.3.1 Plasticité dans le traitement de l'information auditive

1.3.1.1 Comportement

Les aveugles semblent acquérir des capacités auditives supérieures à la normale, mais cette observation est relative à la complexité de la tâche. En effet, lors de l'exécution de tâches auditives simples, par exemple le seuil différentiel d'intensité et de fréquence, la performance des aveugles est équivalente à celle de sujets contrôles voyants (Starlinger et Niemeier, 1981). Dans la même manière, la localisation sonore effectuée de façon binaurale n'est pas meilleure chez les aveugles (Lessard et al., 1998). Par contre, dans les tâches plus complexes comme la localisation de stimuli sonores avec une seule oreille, les aveugles performant avec plus de succès que les voyants (Lessard et al., 1998). Cela suggère que certains aveugles ont la capacité d'utiliser des indices spatiaux subtils comme le contenu spectral d'un son (un indice important pour la localisation sonore lors de l'écoute monaurale) pour le localiser. Cette hypothèse a été confirmée par Doucet et al. (2004) qui ont remarqué que la localisation sonore monaurale chez les aveugles était nettement affectée lorsque le contenu spectral d'un son était modifié. Donc, lors de tâches

simples, il est difficile de détecter des différences entre les 2 groupes. Cependant, dans des tâches plus complexes, les aveugles semblent surpasser les voyants.

1.3.1.2 Neuroanatomie

Plusieurs études ont démontré que les aveugles de naissance recrutent une partie de leur cortex visuel pour effectuer des tâches auditives (Kujala et al., 1995; Leclerc et al., 2000; Roder et al., 1999; Weeks et al., 2000). Kujala et al. (1995) ont été parmi les premiers à démontrer que les potentiels évoqués cognitifs (PEC) en réponse à des stimulations auditives (et somatosensorielles) se localisent dans la partie postérieure du cerveau chez les aveugles (correspondant au cortex visuel en temps normal), tandis que chez les voyants, les mêmes stimulations créent des PEC dans les parties temporales (cortex auditif). Des études utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (SMT), une technique qui induit une modulation non-permanente des fonctions normales d'une région corticale cible, confirment le rôle que joue le cortex occipital dans le traitement d'information auditive chez les non-voyants (Collignon et al., 2007). Par exemple, lorsque la SMT est appliquée sur le cortex extrastrié dorsal droit, la localisation sonore est altérée chez les aveugles et non chez les voyants (Collignon et al., 2007).

1.3.2 Plasticité dans le traitement de l'information tactile

1.3.2.1 Comportement

Le toucher est un sens particulièrement utilisé par les aveugles puisqu'une des compensations comportementales les plus importantes de la cécité est la lecture du Braille. Cette tâche requiert la capacité à faire un apprentissage tactile précis pour reconnaître et décoder un assortiment de points saillants. Il est donc normal que dans l'exécution de

tâches similaires à la lecture du Braille, les aveugles aient des performances supérieures aux voyants (Grant et al., 2000). Cependant, il est intéressant de noter que suite à trois ou quatre sessions d'entraînement un groupe contrôle atteint des performances équivalentes à celle des aveugles (Grant et al., 2000). L'opinion à ce sujet est toutefois mitigée dans la littérature scientifique. D'un côté, Pascual-Leone et Torres (1993) ainsi que Grant et al. (2000) n'ont pas trouvé de différences entre les aveugles et les voyants pour le sens du toucher. D'un autre côté, Van Boven et collègues (2000) et l'équipe de Goldreich (2003) rapportent que les aveugles sont plus performants que les voyants. Évidemment, des différences dans l'échantillonnage et l'élaboration des tâches expérimentales peuvent expliquer les divergences de résultats. Par contre, l'évaluation de l'acuité tactile d'autres parties du corps moins entraînées que les doigts des lecteurs de Braille, comme la langue, peut permettre d'éliminer un biais important et tirer des conclusions plus objectives au sujet des habiletés tactiles des aveugles. En utilisant le *Tongue Display Unit* (TDU), un appareil de substitution sensorielle qui traduit l'information visuelle en pulsations électrique sur la langue, il a été démontré que, parmi les participants initialement naïfs au TDU, une proportion significativement plus grande du groupe d'aveugles comparativement aux voyants développait une acuité « visuo-tactile » supérieure de la langue (Chebat et al., 2007). Cela souligne la capacité des aveugles à faire un apprentissage tactile supérieur.

Bref ce n'est peut-être pas la sensibilité tactile absolue qui est améliorée chez les non-voyants, mais l'utilisation de ce sens de manière plus efficace, qui explique les différences observées. Une chose semble certaine, les aveugles utilisent leur sens du toucher de manière compensatrice par l'exploration tactile fréquente et la lecture du Braille.

1.3.2.2 Neuroanatomie

Plusieurs groupes de recherche ont trouvé des activations dans le cortex visuel des aveugles en réponse à des stimuli tactiles (Buchel, 1998; Burton et al., 2002; Pietrini et al., 2004; Ptito et al., 2005; Ptito et al., 2009; Sadato et al., 1996). Chez l'humain, le cortex «visuel» des aveugles semble aussi être utilisé pour desservir des fonctions somesthésiques. Les aveugles qui apprennent à lire le Braille recrutent les mêmes zones cérébrales que les voyants (cortex somatosensoriel primaire, cortex préfrontal dorsolatéral droit, cortex pariétal postérieur et portion rostrale du cortex prémoteur dorsal), mais également leur cortex «visuel» (Kujala et al., 2000; Sadato et al., 1998). Ainsi, les aveugles «voient» et lisent le Braille avec leur cortex visuel au même titre que les voyants lisent des graphèmes imprimés. L'exécution de tâches de discrimination tactile génère des activations de V1 chez les aveugles de naissance et non chez les voyants (Sadato et al., 2002). Par contre, des tâches tactiles passives (Sadato et al., 1996) ou des tâches motrices simples (Gizewski et al., 2003) ne suscitent pas d'activations dans le cortex occipital. Cela suggère que les aveugles recrutent leur cortex visuel pour effectuer des tâches plus complexes. La stimulation du cortex occipital par SMT interfère avec la lecture du Braille (Cohen et al., 1997; Kupers et al., 2007). De plus, chez les aveugles de naissance lisant le Braille, la SMT peut susciter de la paresthésie dans les doigts, tandis que la même stimulation chez les voyants crée plutôt des phosphènes (Ptito et al., 2008a). Ceci est une preuve additionnelle suggérant que le cortex «visuel» des aveugles est impliqué dans des tâches de substitution sensorielle visuo-tactiles.

1.3.3 Plasticité dans le traitement de l'information olfactive

1.3.3.1 Comportement

Selon les croyances populaires, les aveugles développent leurs sens de façon supranormale afin de compenser leur perte visuelle. La littérature scientifique concernant le sens de l'odorat présente une opinion mitigée à ce sujet puisqu'un assortiment éclectique de techniques a été utilisé pour évaluer ce sens.

Peu d'études ont été conduites afin de démystifier la question et les résultats sont contradictoires. D'un côté, Griesbach (1889), Cherubino (1957) et Boccuzzi (1962) (cités dans Smith et al., 1993) n'ont trouvé aucune différence entre les habiletés olfactives des voyants et des non-voyants. D'un autre côté, Mahner (1909) et Bertoloni (1942) (cités dans Smith et al., 1993) ont conclu que les aveugles de naissance avaient un sens de l'odorat plus développé. Finalement, les recherches de Murphy et Cain (1985) montrent que les aveugles ont en fait un seuil de perception plus élevé (donc qui requiert une plus forte concentration d'odeur pour être détecté), mais qu'ils sont cependant meilleurs que les voyants pour identifier les odeurs. En effet, ils pouvaient nommer 31% plus d'odeurs familières que les sujets du groupe contrôle.

Des études plus récentes et mieux contrôlées produisent également des résultats divergents. Par exemple, selon Smith et collègues (1993), les aveugles n'identifieraient pas mieux les odeurs, leur seuil de perception ne serait pas significativement différent et ils ne seraient pas meilleurs dans les tâches de discrimination que les voyants. De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les aveugles de naissance et les aveugles de cécité tardive (Smith et al., 1993). Cuevas et al. (2009) rapportent plutôt que les aveugles sont avantagés pour la discrimination et l'identification des odeurs. Les

résultats de Rosenbluth et al. (2000) démontrent que les enfants aveugles de naissance (âge moyen de 12,2 ans) ont plus de facilité à nommer une odeur que les enfants voyants. Leur temps de réponse est également plus rapide. Toutefois, lorsqu'un choix de réponses leur est fourni, leur performance est équivalente à celle des enfants voyants. Cela suggère une plus grande habileté verbale plutôt qu'une habileté olfactive supérieure.

Il semble donc que les mécanismes compensatoires qu'adoptent les aveugles sur le plan de l'olfaction soient de nature cognitive. En effet, les non-voyants démontrent des avantages cognitifs au niveau de l'attention dirigée, la mémoire à court terme, l'aisance verbale, et la mémoire non visuelle (Wakefield et al., 2004). Cela peut expliquer pourquoi ils sont meilleurs dans certaines tâches perceptuelles comme nommer des odeurs.

1.3.3.2 Neuroanatomie

Au meilleur de nos connaissances, aucun rapport n'a été publié concernant les substrats neuronaux impliqués dans le traitement de l'information olfactive chez les aveugles de naissance.

2 Vision et perception olfactive (dominance visuelle?)

2.1 Comportement

Les humains sont peu doués pour identifier des odeurs en l'absence d'indices provenant d'autres modalités (Cain, 1979; Desor et Beauchamp, 1974; de Wijk et al., 1995; Engen 1987). En fait, chez les individus neurologiquement normaux, la collaboration entre la vision et l'olfaction est un aspect essentiel qui confère des avantages comportementaux assez importants. Par exemple, la détection d'odeurs se fait de façon plus rapide et précise

lorsque les stimuli olfactifs sont présentés en combinaison avec des images visuelles sémantiquement congruentes (Gottfried et al, 2003). Des phénomènes d'interaction intermodale entre la vision et l'odorat ont également été observés lors de l'exécution de tâches de préhension (Castiello et al, 2006). Dans cette étude, les participants devaient sentir une odeur, puis saisir un objet qui était présenté dans le champ de vision central. Si l'objet à saisir était petit (une amande par exemple), mais que l'odeur présentée évoquait un objet plus gros (une orange), l'ouverture de la main utilisée pour prendre l'objet était plus grande, donc inadéquate, que lorsque l'odeur et l'objet étaient congruents ou en l'absence d'odeur, et vice versa. Les temps de réaction des participants étaient également plus longs lorsqu'il y avait incongruence entre l'objet et l'odeur présentés. Ainsi, l'interaction entre la vision et l'olfaction ne se limite pas simplement à influencer la perception, elle agit aussi sur la planification d'actions motrices.

Outre l'interaction entre ces deux modalités, la vision joue aussi un rôle modulateur dans la perception olfactive qui semble indispensable à l'interprétation correcte d'un stimulus olfactif. Une étude faite par Morrot et collègues en 2001 démontre de façon élégante ce phénomène; les chercheurs ont demandé à 54 experts en sommellerie de décrire l'odeur d'un vin blanc qui avait été coloré en rouge à leur insu. Les sommeliers sont reconnus pour avoir des habiletés supérieures à la population normale en termes de discrimination olfactive (Bende et Nordin, 1997). Fait intéressant, les participants ont tous utilisé des mots qui sont, en temps normal, exclusivement utilisés pour décrire des vins rouges. Les experts ont été dupés! Cette illusion perceptuelle est causée par l'influence de la vision sur la perception olfactive. En effet, la littérature confirme que la couleur

influence de façon significative les aspects qualitatifs, quantitatifs et hédoniques d'une odeur (Gilbert et al., 1996; Stillman, 1993; Zellner et al., 1991; Zellner et Whitten, 1999; Kemp et Gilbert, 1997; Zellner et Kautz, 1990; André et al., 1970; Christensen, 1983; Léon et al., 1998). Bref, la perception olfactive chez l'humain bénéficie substantiellement de la vision, ce qui suggère une intégration entre ces deux modalités.

2.2 Circuits neuronaux reliant la vision et l'olfaction

Tel que mentionné dans la section sur la plasticité, l'intégration multisensorielle est altérée chez les aveugles, puisqu'il n'y pas d'information visuelle à intégrer. Cela produit un débalancement en quelque sorte. Étant donné la collaboration étroite entre l'olfaction et la vision des voyants, il est intéressant d'aller identifier les zones cérébrales qui soutiennent cette intégration sensorielle. Des changements sont envisageables dans ces régions cérébrales chez une population d'aveugles de naissance.

Une étude de Gottfried et collègues (2003) démontre que certains substrats neuronaux sont responsables de la facilitation perceptuelle de l'olfaction par la vision. Durant cette expérience, les participants devaient procéder à une tâche de détection d'odeurs en présence d'images congruentes ou incongruentes. La perception des odeurs était facilitée par la combinaison des fragrances avec des images sémantiquement congruentes. Ces bénéfices comportementaux étaient associés à une augmentation de l'activité neurale dans l'hippocampe antérieur et le cortex orbitofrontal (COF) rostro-medial (Gottfried et al., 2003). Des résultats similaires ont été trouvés par Osterbauer et collègues (2005) en utilisant un protocole similaire avec une combinaison odeurs-couleur. En plus du COF, ils ont trouvé de l'activité dans le cortex insulaire lorsque la paire odeur-couleur était congruente (Osterbauer et al., 2005).

L'hippocampe est un site qui pourrait potentiellement être une zone de convergence entre les deux modalités. D'un côté, cette structure est seulement séparée par trois synapses des molécules odorantes qui atteignent les muqueuses nasales dont le signal est transmis au bulbe olfactif, puis au cortex entorhinal et finalement à l'hippocampe (Schwerdtfeger et al., 1990). D'un autre côté, l'information visuelle rejoint directement CA1 en passant par les cortex d'association visuelle (Rockland et Van Hoesen, 1999) et indirectement en passant par les cortex perirhinal et parahippocampal (Suzuki et Amaral, 1994). De plus, les patients épileptiques, ayant subi une chirurgie qui a endommagé l'hippocampe et les régions adjacentes médio-temporales, ont de la difficulté à effectuer des tâches olfactives qui comportent des éléments intermodaux, tout en ayant les fonctions olfactives élémentaires préservées (Eskenazi et al., 1983).

Le cortex orbitofrontal, en plus d'être une structure communément impliquée dans le traitement de stimuli odorants, semble être un site d'intégration des intrants visuels et olfactifs puisque, tel que démontré chez le singe, il reçoit des projections directes de la région inféro-temporale antérieure ainsi que du cortex olfactif primaire (piriforme) (Barbas et al., 1988). Par la technique d'enregistrement unitaire extracellulaire, Rolls et Baylis (1994) ont également trouvé que des neurones répondaient à des stimuli olfactifs et visuels présentés séparément ou en combinaison, suggérant la présence de neurones bimodaux dans le COF.

Cooper et collègues (1994) ont étudié les zones de convergence des systèmes visuel et olfactif en injectant simultanément des traceurs antérogrades dans les globes oculaires et les bulbes olfactifs de 2 espèces de rongeurs : le hamster syrien et le rat-taupe qui est un animal aveugle. Chez le hamster, la convergence entre les projections rétiniennes et

bulbaires étaient observées dans l'amygdale, le tubercule olfactif, le cortex piriforme et l'hypothalamus, tandis que chez le rat-taupe, la colocation des deux types de projections était seulement observée dans l'amygdale (Cooper et al., 1994).

Connaissant maintenant le rôle important que joue la vision dans le traitement de l'information olfactive ainsi que les zones potentielles d'intégration de ces deux modalités, il est intéressant de se poser la question suivante : qu'arrive-t-il à la perception olfactive en l'absence du sens de la vue? Pour répondre à ce questionnement, explorons tout d'abord l'organisation de ce système.

3 Le système olfactif

3.1 Organisation anatomique

L'odorat est probablement le moins étudié mais aussi le plus particulier de nos sens. En effet, comparativement aux autres sens comme la vision et l'audition, l'information est transmise de façon ipsilatérale et le champ perceptuel semble illimité. De plus, le cortex olfactif primaire (COP) est composé de plusieurs structures (amygdale et cortex piriforme) appartenant au palléocortex, lequel est constitué de seulement trois couches corticales. Les connexions entre COP et le cortex olfactif secondaire (COS) se font de manière directe et indirecte, c'est-à-dire que la voie trans-thalamique (indirecte) n'est pas indispensable au transfert de l'information olfactive (Figure 1). Finalement, comparativement aux autres sens, le cortex olfactif secondaire envoie une quantité importante de projections aux structures de traitement précoce.

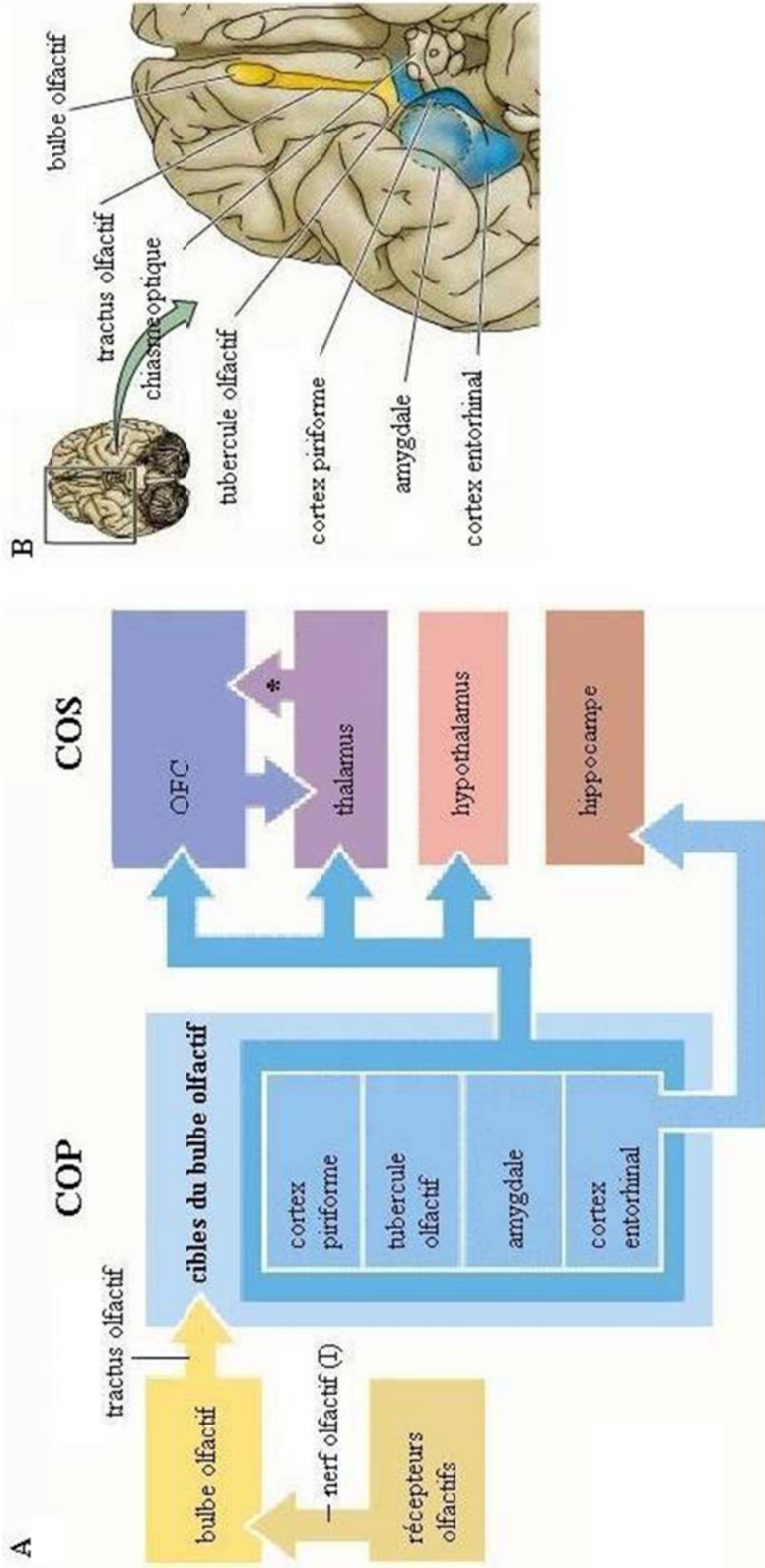


Figure 1. Organisation anatomique du système olfactif humain. (A) Diagramme montrant la transmission olfactive de base, l'astérisque montre que la voie trans-thalamique n'est pas indispensable à la transmission de l'information entre le COP et le COS (COP : cortex olfactif primaire, COS : cortex olfactif secondaire). (B) Vue ventrale du cerveau montrant les principales structures du système nerveux central impliquées dans le traitement de l'information olfactive. (Figure adaptée de Purves et al, 2001)

La sensation odorante se transmet en plusieurs étapes dont la première consiste à transporter les molécules odorantes dans le nez. Le reniflement est un processus actif qui permet d'échantillonner l'environnement olfactif (Mainland et Sobel, 2006) en y apportant les composés jusqu'à l'épithélium olfactif. Les odeurs peuvent aussi atteindre l'épithélium olfactif via la bouche par un mécanisme relié à la déglutition qu'on appelle olfaction rétro-nasale (Heilmann et Hummel, 2004). Le génome des mammifères contient plus de 1000 codes pour différents récepteurs olfactifs (Buck et Axel, 1991). Cependant, l'humain exprime de façon fonctionnelle approximativement 400 de ces récepteurs (Gilad et Lancet, 2003). Chaque cellule réceptrice de l'épithélium olfactif présente un des 400 différents types de récepteurs métabotropiques capables de se lier aux diverses fonctions chimiques des molécules. C'est la combinaison des activations des différents types de neurones récepteurs qui définit la sensation perçue. Les neurones ayant les mêmes types de récepteurs convergent et vont faire synapse avec les cellules mitrales à différents endroits dans la couche glomérulaire du bulbe olfactif. C'est à cet endroit que le raffinement de l'information s'effectue puisqu'il y a beaucoup d'interactions avec les interneurons periglomérulaires, les cellules granulaires et les afférences du cortex. Les axones des cellules mitrales se joignent pour former le tractus olfactif latéral qui distribue l'information au cortex olfactif primaire (noyau olfactif antérieur, tenia tecta ventral, hippocampe, tubercule olfactif, cortex piriforme, noyau cortical antérieur de l'amygdale, cortex periamygdaloïde et cortex entorhinal rostral). Toutes ces régions reçoivent des projections directes du bulbe olfactif, elles forment donc par définition le cortex olfactif primaire. Cependant, d'un point de vue fonctionnel c'est le cortex piriforme qui reçoit le titre officiel

de cortex olfactif primaire. L'information est ensuite envoyée au cortex olfactif secondaire, principalement les cortex orbitofrontal et insulaire. Plusieurs études d'imagerie rapportent de l'activité cérébrale induite par des stimuli olfactifs dans le cervelet, le noyau caudé, le cortex visuel, l'hypothalamus et le cortex cingulé (par exemple : Anderson et al., 2003; Royet et al., 2000; Sobel et al., 2000, Zatorre et al., 1992). Pour une revue sur le système olfactif, voir Doty, (2001).

L'information olfactive est distribuée de façon parallèle et hiérarchique. Ainsi, certaines aires corticales, dont le cortex orbitofrontal droit, l'amygdale droite, le cortex piriforme et le gyrus cingulaire, sont constamment actives lors de l'exécution de tâches olfactives. D'autre part, dépendamment de la nature de la tâche effectuée, soit la détection, les jugements d'intensité, de familiarité, d'hédonicité ou de comestibilité des odeurs, différentes aires corticales sont recrutées complémentaires aux aires activées pour toutes les tâches (Savic et al., 2000; Royet et al., 2000).

3.2 Plasticité du système olfactif

3.2.1 Comportemental

Le système olfactif est le plus plastique de nos cinq sens. La raison principale est que les récepteurs sont directement en contact avec l'air ambiant, ils sont donc plus vulnérables. De ce fait, et grâce à l'évolution, ils ont la faculté de se régénérer de façon assez impressionnante (Wilson et al., 2004). La capacité qu'a le système olfactif à se réorganiser peut se mesurer tant de façon comportementale qu'anatomique. Une observation assez convaincante de ce phénomène est que les performances olfactives, tels que le seuil de perception, la discrimination et l'identification, s'améliorent

significativement avec la pratique. Par exemple, l'exposition répétée à certains composés odorants permet de réduire le seuil de détection (Cain et Gent, 1991; Dalton et al., 2002). De plus, l'humain a la capacité de développer une sensibilité à des odeurs qui, initialement n'étaient pas perçues. Wysocki et collègues (1989) ont démontré que, suite à une exposition répétée, des participants incapables de détecter l'odeur de l'androsténone pouvaient développer la capacité de la percevoir. De plus, la familiarisation à des odeurs nouvelles permet subséquemment de diminuer le taux d'erreur lors de la discrimination (Jehl et al., 1995). Finalement, plusieurs professionnels devant utiliser l'olfaction comme outil de travail tels que les parfumeurs (Hummel et al., 2004), les œnologues (Bende et Nordin, 1997; Parr et al., 2002) et les contrôleurs de la qualité de l'eau (Smith et al., 1993) possèdent des habiletés olfactives supérieures à la moyenne de la population normale. Ces améliorations comportementales sont sous-tendues par des mécanismes plastiques qui se situent à différents niveaux du traitement de l'information olfactive.

3.2.2 Neuroanatomie

Le système olfactif présente des caractéristiques très dynamiques à tous les niveaux, des récepteurs dans l'épithélium aux régions corticales. Des mécanismes régissant l'excitabilité de la membrane réceptrice, des changements au niveau synaptique (plasticité synaptique à court et long terme), des changements morphologiques dans la complexité dendritique, ainsi que la neurogenèse et l'apoptose sont responsables de cette plasticité (pour une revue sur la plasticité du système olfactif, voir Wilson et al., 2004).

3.2.2.1 Épithélium olfactif

Contrairement aux neurones sensoriels des autres modalités, ceux de l'épithélium olfactif ont la faculté de se régénérer. Ceci s'explique probablement par le fait que ces cellules sont en constant contact avec le monde extérieur qui est parfois hostile avec ses stress chimiques et mécaniques. Un équilibre doit être maintenu au niveau de cette population cellulaire, alors la neurogénèse des cellules réceptrices est pratiquement continue. Cette régénérescence peut donner lieu à un ajustement au niveau de la composition de l'épithélium, notamment la proportion de neurones qui expriment tel ou tel type de récepteur. De ce fait, la sensibilité à telle ou telle odeur peut varier selon la composition de l'épithélium. Wang et collègues (2004) ont combiné des méthodes d'électrophysiologie intranasale et d'électroencéphalogramme pour étudier la plasticité de l'épithélium olfactif. Ils ont trouvé que les électro-olfatogrammes (EOG) enregistrés dans la cavité nasale étaient positivement corrélés aux PEC enregistrés sur le scalp. Suite à une exposition répétée à l'androsténone, le seuil de détection des participants pour ce composé diminuait et leur EOG et PEC augmentaient. Ce qui confirme que l'exposition répétée à l'androsténone, qui rend sa détection possible et réduit son seuil de détection, s'explique par des changements plastiques au niveau de l'épithélium olfactif (Wang et al., 2004). La stimulation répétée pourrait occasionner une augmentation de l'expression des récepteurs au niveau épithélial.

3.2.2.2 Plasticité du bulbe olfactif

La plasticité dans le bulbe olfactif dépend de deux mécanismes neurobiologiques. Premièrement, cette structure est continuellement repeuplée de nouvelles cellules granulaires et de neurones périglomérulaires (Lledo et Gheuri, 2003). D'ailleurs, Curtis et collègues (2007) ont récemment démontré que des neuroblastes migraient vers le bulbe olfactif via l'extension ventriculaire latérale. Deuxièmement, la synaptogenèse entre les axones des neurones récepteurs de l'épithélium olfactif et les dendrites des cellules mitrales est constante. Cette neurogénèse semble être responsable du volume du bulbe olfactif. Buschhüter et collègues (2008) ont évalué les habiletés olfactives et le volume des bulbes olfactifs de 125 participants. Ils ont trouvé des corrélations positives significatives entre les seuils de détection et l'identification d'odeurs, et le volume de cette structure. Cela démontre que les changements plastiques dans cette région du cerveau sont liés aux capacités olfactives des humains.

3.2.2.3 Plasticité au niveau cortical

Contrairement aux conclusions de Wang et collègues (2004), Mainland et son équipe (2002) suggèrent que la plasticité du système olfactif se trouve plutôt au niveau cortical. Basé sur le fait que les épithéliums olfactifs gauche et droit ne sont pas connectés au niveau périphérique (la connexion ne se faisant qu'au niveau de la commissure antérieure), Mainland et al. (2002) ont exposé une seule des narines des participants à l'androsténone. Les sujets étaient initialement non sensibles à cette odeur. Curieusement, après cet entraînement, ils pouvaient détecter l'odeur avec n'importe laquelle de leur

narine. Cela suppose que l'apprentissage s'est fait au niveau cortical où l'information venant des deux narines est partagée (Mainland et al., 2002).

4 L'odorat chez l'humain

4.1 Habiletés

Malgré ce que l'on peut croire, les humains sont dotés d'un sens de l'odorat assez aiguisé. Par exemple, le seuil de détection de l'éthyle mercaptan, un composé ajouté au propane en guise de signal d'alerte en cas de fuite de gaz, est extrêmement bas. Cette molécule peut être détectée à des concentrations aussi faibles que 0.009 parties par milliard (Nagata, 1990) ce qui équivaut à environ trois gouttes de ce composé dans une piscine olympique. Les humains sont également experts en discrimination d'odeurs. Ils peuvent différencier deux solutions dont les concentrations diffèrent de seulement 7% (Cain, 1977, cité par Sela et Sobel, 2010). Au niveau moléculaire, des composés ayant les mêmes groupes fonctionnels mais un nombre différent dans la chaîne de carbone peuvent être discriminés au même titre que des molécules au même nombre de carbone mais avec des groupes fonctionnels différents (Laska et al., 2000). Des paires d'énantiomères (molécules isomères images l'une de l'autre dans un miroir) peuvent aussi être différenciées (Laska et al., 1999). Cependant, malgré des habiletés de détection et de discrimination olfactives impressionnantes, les humains ne semblent pas se fier à leur odorat. Cet aspect sera discuté dans une section subséquente. Les aptitudes des humains à identifier les odeurs ne sont pas aussi considérables. En effet, quand des fragrances sont présentées sans aucun indice visuel ou sémantique, seulement le tiers sont identifiées correctement (Cain, 1979).

4.2 Fonctions

Mis à part les habiletés olfactives psychophysiques (seuil de détection, discrimination et identification), l'odorat sert plusieurs fonctions vitales telles que la régulation de l'ingestion d'aliments, l'évitement de dangers environnementaux et modulation des interactions sociales.

4.2.1 Comportement alimentaire

L'alimentation est un comportement essentiel à la survie qui a intérêt à être régulé de façon adéquate. Le sens de l'odorat y joue un rôle majeur. Premièrement, dès la naissance, l'odorat influence l'alimentation en promouvant l'allaitement. En effet, les nouveau-nés ont tendance à se déplacer vers un tampon qui sent le sein de la mère contrairement à un tampon sans odeur (Varendi et Porter, 2001). Deuxièmement, c'est principalement via l'olfaction que nous évaluons si les aliments sont convenables pour la consommation. Nous posons un jugement de comestibilité basé sur l'odeur bien avant de mettre un aliment dans notre bouche. Troisièmement, les odeurs peuvent moduler la consommation de nourriture. Quand nous avons faim, les odeurs de nourriture nous semblent plus agréables, stimulent d'avantage l'appétit et la sécrétion d'enzyme digestives. Qui n'a jamais eu l'eau à la bouche en sentant le parfum d'un gâteau en train de cuire dans le four? À l'opposé, quand nous sommes à satiété, les essences de nourritures peuvent nous paraître désagréables. Finalement, c'est grâce à notre épithélium olfactif et à l'olfaction rétronasale que nous arrivons à apprécier toute la saveur des aliments. D'ailleurs, les personnes souffrant d'anosmie post-traumatique se plaignent fréquemment que les aliments n'ont plus aucun goût et que leur appétit s'en trouve altéré (Nordin et al., 2008; Zasler et al., 1992).

4.2.2 Évitement des dangers environnementaux

Les composés chimiques qui signalent des dangers potentiels peuvent être séparés en deux catégories fonctionnelles : les dangers non-microbiens qui ont tendance à éliciter une réaction de peur chez les individus, et les dangers microbiens, qui génèrent normalement des réactions de dégoût, tous deux gagnant à être évités. Dans la première catégorie, on retrouve les fuites de gaz et les feux. Le danger associé à ces odeurs est appris. Dans la deuxième catégorie, on retrouve les odeurs associées aux fèces, aux vomissements et à la décomposition organique qui signalent souvent la présence d'agents pathogènes (Curtis et Biran, 2001). Les humains semblent faire des associations implicites entre la maladie et les odeurs. D'ailleurs, l'exposition à des odeurs qui suscitent le dégoût peut stimuler le système immunitaire (Ramirez-Amaya et Bermudez-Rattoni, 1999). D'un point de vue évolutionnaire, notre sens de l'odorat protège notre espèce en nous aidant à repérer et éviter les dangers.

4.2.3 Interactions sociales

L'odorat assure aussi la survie de *l'homo sapiens* en régulant, en partie, la transmission adéquate des gènes puisque l'olfaction influence les interactions sociales, notamment les comportements sexuels. En effet, pour les femmes, l'odeur est le facteur le plus important dans le choix d'un partenaire (Hertz et Cahill, 1997). Il n'est donc pas étonnant que les ventes de parfums aux États-Unis se chiffrent à plus de 5 milliard de dollars américains par année et que les femmes en achètent plus que les hommes. Outre la fonction hédonique des fragrances dans la sélection d'un partenaire, les odeurs corporelles confèrent une étiquette unique à chacun, reflétant la composition génétique d'un complément du système immunitaire : les antigènes des leucocytes humains (ALH)

(Zavazava et al., 1990). Ainsi, en nous basant sur des signaux odorants, nous pouvons éviter la consanguinité. D'ailleurs, selon Wedekind et Furi (1997), les humains préfèrent les odeurs corporelles de gens qui ont des ALH différents des leurs. Les couples partageant un ALH similaire sont associés à un taux plus élevé de fausse couche (Ober et al., 2003). Donc, sans nécessairement parler de phéromones, un concept qui n'est pas entièrement accepté par la communauté scientifique, on peut dire que les signaux chimiques émis par un individu peuvent significativement influencer le comportement d'un autre individu.

Les odeurs peuvent aussi influencer notre niveau de stress. Une étude ayant des nouveau-nés de 5 jours comme participants démontre que, lors d'une situation stressante (une prise de sang en l'occurrence), l'odeur de lait ou de lavande réduit significativement le niveau d'adrénocortisol mesuré dans les échantillons salivaires (Kawakami et al., 1997). Les phénomènes décrits dans la section présente ne sont pas nécessairement régis par des mécanismes conscients.

4.3 Conscience des odeurs

Nonobstant les capacités olfactives impressionnantes des humains ainsi que la myriade de fonctions que le sens de l'odorat assume, la majorité des gens n'accordent pas d'importance aux stimuli olfactifs qui se trouvent dans l'environnement et sous-estiment outrageusement leurs aptitudes. Cette idée est reflétée dans la législation; l'Association Américaine Médicale a décrété que la perte de la vue constituait une déficience de 85%, celle de l'audition 35%, et celle de l'odorat seulement 3% (AMA 1993, cité par Stevenson, 2010). L'impopularité de cette modalité découle probablement du fait que les odeurs, quoique omniprésentes dans l'environnement, n'attirent pas autant l'attention que la lumière ou le son. Par exemple, afin de générer un avertissement adéquat en cas de fuite de

propane, l'éthyle mercaptan se retrouve à une concentration de 0.5 parties par million, une concentration 57 000 fois plus élevée que le seuil de détection mesuré chez les humains (Nagata, 1990). En deçà de cette concentration, les signaux de danger n'attirent pas l'attention.

La déconnexion entre les habiletés olfactives et la perception consciente des odeurs par les humains est bien illustrée par une expérience de Lorig et collègues (1992). Les participants étaient informés qu'ils prenaient part à une recherche sur l'influence de différentes conditions sensorielles sur l'évaluation d'œuvres artistiques. Ils ont demandé aux 93 sujets d'évaluer des images neutres qui étaient dans une pièce parfumée de lavande ou de vanille; subséquemment, ils devaient indiquer quelle modalité sensorielle était manipulée. La plupart ont rapporté une modification de la luminosité dans la pièce. Seulement 3 participants sur 93 ont remarqué que c'était l'odeur ambiante de la pièce qui avait été manipulée.

Pourquoi une telle divergence entre les habiletés olfactive et la perception consciente chez les humains? Sela et Sobel (2010) expliquent en partie ce phénomène par l'enveloppe temporelle discontinue de l'odorat. En audition, l'échantillonnage de bruits environnants est pratiquement constant. Il en est presque de même pour la vision, pour laquelle l'échantillonnage est seulement interrompu par de brefs clignotements de l'ordre de 250ms. Par contre, en olfaction, l'apport d'information dépend de la respiration. Ainsi, l'échantillonnage se fait de façon rythmique suivant des périodes d'entrée de données et de pauses. Cette discontinuité semble être responsable de la relation pauvre entre l'olfaction et la conscience. Parallèlement, en vision, lorsqu'une interruption de signal est introduite entre deux images, des changements importants passent inaperçus aux yeux de

l'observateur, un phénomène appelé « change blindness ». En effet, les changements dans une scène visuelle sont fréquemment accompagnés d'éléments transitoires comme le mouvement et cela attire l'attention. S'il y a interruption dans le signal, le mouvement n'est pas perçu et, par le fait même, le changement non plus. Donc, la continuité temporelle de stimulation joue un rôle clé dans la prise de conscience de l'environnement. Puisqu'en olfaction il n'y a pas de continuité, on peut dire que la faculté de détecter des changements à l'aide de cette modalité est altérée et donc que l'attention vouée aux stimuli olfactifs s'en trouve limitée. Les odeurs sont moins enclines à capter l'attention, par conséquent les humains sont moins conscients de leur environnement olfactif (Sela et Sobel, 2010).

5 Approche méthodologique

5.1 Problématique

De par leur handicap, les aveugles de naissance se trouvent contraints d'utiliser leurs autres sens de façon compensatoire. Les interactions qu'ils ont avec le monde extérieur sont indéniablement différentes de celles des voyants. Cela est susceptible d'engendrer des changements au niveau cérébral. Il a été démontré que le cerveau humain était malléable et que les changements observables étaient causés par les diverses expériences vécues au préalable. Ainsi, de nombreuses recherches ont été conduites sur les sens fonctionnels des aveugles tel que l'audition et le toucher afin de comprendre les mécanismes de plasticité intermodale. Cependant, très peu d'information, pour ne pas dire aucune, à propos de l'organisation du système olfactif des aveugles sont disponibles à ce jour. Cette modalité est-elle assujettie aux mêmes règles que les autres systèmes sensoriels quant à la plasticité corticale et intermodale?

Les aveugles congénitaux ne présentent pas d'avantages comportementaux par rapport aux voyants lors de l'exécution de tâches tactiles et auditives simples (Starlinger et Niemeyer, 1981; Grant et collègues, 2000; Pasual-Leone et Torres, 1993). Néanmoins, certains non-voyants surpassent les voyants lorsque les tâches sont plus complexes (Lessard et al., 1998; Chebat et al., 2007). Qu'en est-il des tâches olfactives? Est-ce que les aveugles utilisent leur nez de façon à compenser leur handicap? Si oui, de quelle manière?

Chez des sujets normaux, la vision domine l'olfaction. Les humains, ayant très peu confiance en leur perception olfactive, se fient majoritairement sur des indices visuels pour évaluer la nature d'un stimulus (Gottfried et al., 2003; Gilbert et al., 1996; Stillman, 1993; Zellner et al., 1991; Zellner et Whitten, 1999; Kemp et Gilbert, 1997; Zellner et Kautz, 1990; Andre et al., 1970; Christensen, 1983; Léon et al., 1998). Qu'arrive-t-il à la perception olfactive en l'absence de vision depuis la naissance? Se trouve-t-elle améliorée, détériorée ou inchangée? Qu'advient-il des régions cérébrales qui sont normalement dédiées au traitement de l'information convergente de ces deux modalités?

5.2 Objectifs et hypothèses

Le but de notre recherche était d'investiguer les capacités olfactives des sujets aveugles de naissance comparativement à des sujets voyants aux yeux bandés et de déterminer les zones du cortex cérébral activées par des stimuli odorants en utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. À la lueur des travaux rapportés plus haut sur les habiletés auditives et somesthésiques des aveugles de naissance alliées aux mécanismes de plasticité corticale et intermodale, les hypothèses suivantes ont été formulées: a) il ne devrait pas y avoir de différences significatives entre les aveugles de

naissance et les sujets contrôles dans les habiletés olfactives lors de tests psychophysiques, mais les non-voyants devraient utiliser l'information olfactive de façon plus efficace que les voyants, b) si tel est le cas, le cortex olfactif des aveugles devrait être activé de façon plus importante que celui des voyants c) les aveugles de naissance devraient recruter leur cortex visuel dans une tâche de détection d'odeur (comme il arrive dans les autres modalités sensorielles) et d) les zones d'intégration multisensorielles devraient être recrutées différemment dans les deux groupes, puisque dans l'un des cas, ces zones se sont développées avec de l'information visuelle à intégrer, et dans l'autre cas non. Ainsi, les changements plastiques résultants de la cécité congénitale devraient être observés non seulement dans le cortex visuel, mais aussi dans les aires primaires de la modalité étudiée et dans les zones d'intégration polymodales.

5.3 Expériences

L'étude s'est déroulée en trois temps. Durant la première partie, après avoir signé un formulaire de consentement, les participants ont répondu à 3 questionnaires; soit un questionnaire de base pour connaître l'« historique olfactif », un test psychophysique pour évaluer la perception olfactive (Hummel et al., 1997) et un questionnaire subjectif afin d'évaluer la conscience de l'environnement olfactif (Smeets et al., 2009). Durant la deuxième partie, les participants ont été entraînés à effectuer la tâche qu'ils devaient faire subséquemment dans le scanner (troisième partie).

5.3.1 L'olfactomètre

Afin de pouvoir capturer des images de l'activité cérébrale sous l'influence de stimuli odorants, nous avons élaboré un outil capable de livrer des odeurs à des moments

précis, sans indication tactiles ou auditives, sans rester « taché d'odeur » et compatible avec un scanner. L'olfactomètre utilisé pour présenter les odeurs a été conceptualisé dans nos laboratoires spécifiquement pour cette étude. Cet appareil produit une émanation de molécules olfactives par un mécanisme de valves et de jets d'air à haute et basse pression passant dans des liquides odorants. Il comporte 3 bouteilles qui peuvent être remplies de différents liquides odorants. Le dispositif a été calibré afin de déterminer la pression idéale du jet d'air se rendant au nez des participants. Sans être inconfortable et sans assécher le nez, il devait être assez puissant pour que les odeurs véhiculées soient perçues.

6 Contribution aux articles

L'idée originale revient à M Ptito. Le protocole expérimental a été élaboré en collaboration avec M Ptito, A Fortin, F Schneider, R Kupers et M Beaulieu Lefebvre. M Ptito et A Fortin ont conceptualisé l'olfactomètre et M. Melillo, Ing. et F. Richard l'ont construit. La création des stimuli ainsi que la calibration de l'olfactomètre a été faite par M Beaulieu Lefebvre. La cueillette des données comportementales a été faite par M Beaulieu Lefebvre et la cueillette des données d'imagerie a été faite par M Beaulieu Lefebvre avec la précieuse aide de L Gagnon et R Christensen. L'ensemble des analyses des données comportementales a été faite par M Beaulieu Lefebvre avec l'aide de R Kupers et F Schneider. Les analyses d'imagerie ont été faites par M Beaulieu Lefebvre sous la supervision de FC Schneider et R Kupers. Les graphiques ont été faits par M. Beaulieu Lefebvre avec l'aide de D. Latendresse et R Kupers. M Beaulieu Lefebvre a écrit une première ébauche des articles qui ont par la suite été corrigés et améliorés par l'ensemble

des coauteurs, en particulier R. Kupers et M. Pito et révisés ensuite par l'auteure principale. Tous les coauteurs consentent à ce que ces articles fassent partie du présent mémoire comme l'atteste le formulaire suivant.

Article 1

Odor Perception and Odor Awareness in Congenital Blindness

Mathilde Beaulieu-Lefebvre ^{a,b}, Fabien C. Schneider ^{c,d}, Ron Kupers ^e and Maurice Ptito ^a

^a École d'Optométrie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada, H3C 3J7.

^b Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Canada, H3C 3J7; ^c Radiology department, Hospital of Saint-Etienne, University of Saint-Etienne, Jean Monnet, France;

^d Centre de Neurosciences Cognitives UMR 5229, Bron, France;

^e Institute of Neuroscience and Pharmacology, Panum Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

Conflicts of interest: none

Correspondence: Ron Kupers, PhD
Institute for Neuroscience & Pharmacology
Panum Institute
Faculty of Health Sciences
University of Copenhagen
Blegdamsvej 3B
2200 Copenhagen
Denmark
Tel : +45 35456890
Fax: +45 35453989
E-mail: ron@pet.rh.dk

Abstract

It is generally acknowledged that people blind from birth develop supra-normal sensory abilities in order to compensate for their visual deficit. While extensive research has been done on the somatosensory and auditory modalities of the blind, information about their sense of smell remains scant. The goal of this study was therefore to compare odor perception and odor awareness in a group of 11 congenitally blind and 14 sighted control subjects. We measured odor detection threshold, odor discrimination and odor identification using the Sniffin' Sticks test. Participants also filled in the Odor Awareness Scale (OAS) to assess consciousness of olfactory sensations. Our data showed that blind subjects had a lower odor detection threshold compared to the sighted. However, no group differences were found for odor discrimination and odor identification. Interestingly, the OAS revealed that blind participants scored higher for odor awareness. The largest group differences were found for items of the OAS that measure responses to body odors and fragrances. We conclude that blind subjects rely more on their sense of smell than the sighted in order to assess their environment and to recognize places and other people.

Key words: blindness, olfaction, odor awareness, detection threshold, crossmodal plasticity

1. Introduction

Despite the lack of visual input, congenitally blind subjects are able to find their way around, assess objects and their importance, cook, read, and recognize their friends and kins. In short, they are well aware of their immediate environment. It is generally acknowledged that blind individuals develop supra-normal sensory abilities in their remaining senses in order to compensate for their visual deficit. Studies on auditory and tactile modalities support this sensory advantage attributed to the blind. Several studies have indeed shown superior performance of the blind in tactile discrimination [5, 13, 15, 35, 39, 42], sound localization and pitch discrimination [9, 7, 12, 17, 18, 20, 26, 29, 30, 31, 40, 41].

In sharp contrast with the wealth of studies on tactile and auditory processing in the blind, little is known about their sense of smell. A Pubmed search of the literature listed only 10 published articles on the topic between 1889 and 2010 and with rather contradictory results. On the one hand, Griesbach (1889; cited in Smith et al. [37]) and Cherubino [6] and Boccuzzi [3] found no differences between the olfactory abilities of blind and sighted subjects, whereas Mahner (1909) and Bertoloni (1942) (both cited in 37)) concluded that congenitally blind individuals have a more developed sense of smell. In addition, Murphy and Cain [25] reported that although the odor detection threshold was poorer for the blind, they could name 31% more familiar odors than a sighted control group. More recent and better-controlled studies on olfaction in the blind also produced some contradictory results. For instance, whereas a study by Smith et al. [37] showed that blind people (congenital and late onset) are not better at detecting, discriminating or

identifying odors, Cuevas and co-workers [8] reported increased odor discrimination and odor identification. Also, Rosenbluth and colleagues [34] found that congenitally blind children are better and faster in a free identification of odors paradigm but not when using a multiple-choice paradigm, suggesting superior verbal abilities rather than enhanced perceptual abilities. One of the possible reasons for the discrepancy in results is that these studies did not standardize olfactory testing procedures. In fact, an eclectic assortment of testing procedures was used in the experiments cited above, ranging from home-made dilutions or odorant items from household placed in plastic bottles, to validated tests such as the University of Pennsylvania Smell Test [11] and the Sniffin' Sticks test [19]. With such diversity in testing procedures, it may not come as a surprise that the outcomes of the different studies lack congruity. Moreover, the clinical tests used may not have the power to discriminate normal from supranormal performance.

Although odors are omnipresent in the environment, one is not always aware of their presence. In the absence of vision however, people have to rely on the other sensory modalities, including olfaction, to assess their surroundings. So far, no study has investigated whether blind subjects have an increased awareness for odors compared to sighted subjects. The goal of this study was therefore to assess olfactory awareness in conjunction with olfactory abilities in congenitally blind subjects and sighted controls. In line with tactile and auditory studies that have shown an improved performance for the blind, we hypothesized that blind people would exhibit better olfactory abilities than sighted controls and an increased awareness for smells.

2. Methods

2.1. Participants

Fourteen sighted subjects (8 females, mean age: 30 ± 9 years; mean education: 16 ± 2 years) and 11 congenitally blind, age -and sex-matched (4 females, mean age: 32 ± 14 years; mean education: 13 ± 2 years) were enrolled in the study. Demographic data and causes of blindness are summarised in Table 1. None of the participants had any psychiatric antecedents, nasal deformities, fractures, obstruction or allergies, past repeated exposure to vaporous chemicals, consumption of inhaled non-medical drugs, neurological diseases, nor respiratory problems. The local ethics committee approved the study and all participants gave written informed consent.

Insert Table 1 about here

2.2. Testing procedures

Olfactory perception was assessed with the Sniffin'Sticks smell battery that comprises three olfactory tests (odor detection threshold, odor discrimination, odor identification) [19]. The tests use pen-like odorant devices that are briefly presented to the participants. We administered the tests according to the procedure described in the instruction manual (Instructions Level II Test). We assessed detection threshold using a single staircase method. Using, a forced-choice paradigm, participants were asked to

identify which pen smelled differently from a set of three, containing two blanks. Pens were presented in ascending concentration. The identification of the odor was considered correct when it was detected twice in a row. Then, a concentration just below the previous one was presented. If this one was also correctly identified twice in a row, we switched to the next lower concentration and so on, until the participant could not detect the odor any longer. Following a non-detected odor, we increased the concentration with one step (staircase reversal 1). If this stimulus was also not identified, we further increased the odor concentration until the participant again correctly identified the odor twice in a row. Then, a second staircase reversal was done, using lower concentrations. Testing was finished after 7 reversals of the staircase. The threshold was calculated as the mean of the 7 reversals. We evaluated odor discrimination by presenting 16 triplets of odorants, of which two were the same and one was different. The participant's task was to indicate which of the 3 pens smelled differently. For odor identification, we presented 16 pens with common smells (for example orange, cinnamon, onion, banana, lemon or fish) and participants had to identify the odor by selecting one of four possible descriptors from a list that was verbally presented. The scores of each test, which could vary between 0 and 16, were summed into a total TDI (Threshold Discrimination and Identification) score. Higher scores indicate better performance.

We used the Odor Awareness Scale (OAS) to assess self-reported odor awareness, that is, consciousness of olfactory sensations [36]. The OAS contains 34 questions assessing to which degree participants notice, pay attention to, or attach importance to

smells. Subjects answered to each question with “always”, “often”, “sometimes”, “seldom”, or “never”.

2.3. Statistics

To test for group differences in olfactory perception, we conducted four ANCOVAs with group (blind versus sighted) as independent variable, age and sex as co-variables and the Sniffin’Sticks test scores (threshold, discrimination, identification and TDI) as dependent variables. Group differences on the OAS were assessed using an ANCOVA with group (blind versus sighted) as independent variable, age and gender as co-variables and the OAS score as dependent variable. Olfaction varies as a function of both gender [10] and age [11]. Olfactory abilities increase until the age of 25 to 30 years after which a plateau is reached. From the age of 40, olfactory abilities start to decline [11]. Therefore, we added these two co-variables to our model. Furthermore, individual OAS questionnaire items were compared by means of independent-samples t-tests.

Marks and Wheeler [24] demonstrated that increased awareness is associated with enhanced perceptive abilities. We therefore calculated correlations between the self-rated sensitivity to odors as measured by the OAS (item 24) and the Sniffin’Sticks test scores to control for a possible subjective bias of “popular beliefs”. Indeed, blind participants could score higher on this item because they are expected to do so. A lack of correlation could then reflect a possible bias in the OAS scores. Thereto, we calculated Pearson product-moment correlations between the Sniffin’Sticks scores and the OAS score on item 24.

Significance level for all statistical tests was fixed at $p < 0.05$ and the analyses were carried out with SPSS 16.0.

3. Results

3.1. Olfactory perception

Figure 1 illustrates odor detection, odor discrimination and odor identification scores for the two groups. As the postulate of homogeneity of regression was violated for the odor detection data, we used a t-test instead of ANCOVA to analyse these data [45]. The results showed that the blind had a significantly lower odor detection threshold compared to the sighted ($t_{23}=2,139, p=0.05$, corrected for inequality of variance). However, no group differences were found for odor discrimination ($F_{1,24} = 0.009, p=0.92$) and odor identification ($F_{1,24} = 2,003, p = 0.17$). Age and sex did not account for a significant portion of the variance of the test scores. The total threshold detection identification score (TDI) was not significantly different between blind (35 ± 1.3) and sighted controls (32 ± 0.6) ($t(13.5) = 1.836; p > 0.05$).

Insert Figure 1 about here

3.2. Odor awareness

A significant group difference with large effect size was found for odor awareness. Average OAS scores for the blind and sighted were respectively 132 ± 3 and 118 ± 5 ($F_{1,24} = 4,497, p = 0.046$). Age and sex did not explain a significant portion of the variance of the

OAS scores. The average OAS sum scores reported by Smeets et al. [36], based upon a large sample of 525 sighted control subjects, was 114 ± 12 . Whereas the OAS sum scores from our control subjects did not differ ($t(13)=0.853, p=.409$) from this value, those of our blind subjects were significantly higher than those of this reference population ($t(10)=43.919, p<.001$). Together, this suggests that blind participants are more aware of their olfactory environment than sighted controls. Among the 34 items of the OAS, multiple mean comparisons showed that blind participants rated 12 items significantly higher (uncorrected for multiple comparisons). These items are listed in Table 1, together with their statistical scores. None of the OAS items was rated significantly higher in the control group. When using a Sidak test for multiple comparisons, items 7, 24, 29 and 32 remained significant.

When calculated for the blind and sighted subjects separately, the scores on item 24 of the OAS (*How sensitive to odors do you think you are?*) did not correlate with either the odor detection threshold or the total TDI score. This may be due to the relatively small sample sizes. Indeed, when we calculated these correlations for blind and sighted participants together, we found statistically significant positive correlations between scores between item 24 of the OAS and odor detection threshold ($r = 0.381, p < 0.05$) and total TDI score ($r = 0.387, p < 0.05$). These results suggest that the more sensitive to odors the participants believe they are, the better they perform on the Sniffin' Sticks test. This is an indication that even though the results of the OAS could have been influenced by the participant's bias to describe themselves as more sensitive to odors than they in reality are,

the scores on OAS item 24 are consistent with the more objective psychophysical olfactory measurement.

Insert Table 2 about here

4. Discussion

Two main findings resulted from the present study. First, blind subjects had a significantly lower odor detection threshold although they did not outperform the sighted in terms of odor discrimination and odor identification. Second, blind participants scored higher on the odor awareness scale.

This is the first study to report a lower detection threshold for odorants in congenital blind subjects. Thresholds generally represent the maximum sensitivity to a particular smell and in the case of long-term visual deprivation, individuals develop a more acute sense of smell. Our results are in line with reports on lower detection thresholds in the congenitally blind in the auditory [32] and tactile [16] modalities. The improved detection threshold in the congenitally blind may be due to either intramodal or cross-modal plasticity. There are arguments that both mechanisms may be involved. A recent study by Rombaux and co-workers [33] showed that the superior olfactory performance observed in congenitally blind subjects is associated with an increased volume of the olfactory bulb in this group. Moreover, using fMRI, we found a stronger recruitment of the olfactory cortex in congenitally blind compared to sighted control subjects during odor detection [2]. These findings are in line with the hypothesis of training-induced intramodal plasticity. On the other hand, there are also reasons to believe that cross-modal responses contribute to the

increased performance. Indeed, results from brain imaging and anatomical studies suggest that the so-called “visual” cortex of the blind has acquired multimodal functions [23, 27]. Studies in animals [44] and more recently also in humans [28] suggest that the olfactory system is very plastic and consequently may be susceptible to cross-modal changes similar to those observed for the tactile and auditory modalities. Further evidence in favor of cross-modal plasticity comes from a recent brain imaging study from our laboratory [2] showing enhanced responses in the visual cortex during odor detection in congenitally blind subjects.

Our results on odor identification agree with those of Cuevas and colleagues [8] who showed no differences between blind and control participants when using a multiple-choice paradigm. However, these authors showed that blind subjects are significantly better than the sighted when using a free-identification or categorization paradigm. Since we did not test for free-identification or categorization of smells in the current study, we cannot exclude the possibility that our blind subjects would have shown superior performance. We also did not find a group difference in odor discrimination, which may be explained by the fact that the discrimination task was too easy. We observed indeed a slight ceiling effect in both groups: 2 blind and 1 sighted control scored 100% on the odor identification task and the average group scores in both groups were close to the maximum score of 16. This relative lack of sensitivity might be due to the fact that the Sniffin’Sticks test has been developed primarily for use in a clinical setting to diagnose olfactory impairments rather than olfactory supra-normal abilities. There are not many alternative standardized test batteries for assessing olfactory perception in a normal healthy population. Future studies

could hence consider testing for free identification of the odors used in the Sniffin' Sticks test which is much more difficult than with verbal cues as used in this study. Besides free-identification, subjects can also be asked to categorize the stimulus in predefined semantic categories such as fruits, flowers, plants or other [8]. To avoid ceiling effects, the odor discrimination test could be extended to 32 items as suggested by Frasnelli et al. [14] by combining the sticks from different triplets, which would provide a score ranging from 0 to 32. The 16 commonly used odors in the Sniffin' Sticks test could also be supplemented with additionally commercially odors [14]. When testing for supra-normal or sub-normal detection thresholds in certain populations, perithreshold concentration testing could be considered [21]. Also interesting would be to use the Sniffin' Sticks test to investigate olfactory working memory, using an N-back task or delayed match to sample procedures. Future studies should also consider testing the olfactory threshold for both nostrils separately as there is evidence that like for handedness, subjects may be lateralized for smell [4]

An interesting observation was that the blind subjects scored significantly higher for odor awareness. This finding confirms our hypothesis that blind individuals attend more to odorant stimuli than do sighted ones, helping them to build a mental representation of the external world. Therefore, in the absence of vision, visually impaired individuals rely more on the other senses to assess their environment. The increased use of non-visual senses can lead to enhanced selective attention for these types of stimuli. Moreover, the lack of vision will lead the deprived individual to adopt compensatory strategies that are different from

the ones used by sighted individuals [27]. This also probably applies to the olfactory modality although studies in this field are still scarce.

Among the 12 OAS items that were rated significantly higher by blind subjects, 7 were related to fragrances within the house or purchases (see Results section on odor awareness) and 5 to the smell of people (item 5: the smell of other people's house; item 7: smell of an acquaintance; item 9: perfume; item 23: attractiveness to pleasant body odor, and item 27: smell of a potential partner). This suggests that in the absence of vision, more attention may be directed towards other people's smell, which is a reliable cue for their identification [22]. In fact, body odors are ecologically relevant stimuli since they provide information about gender, individual identity, reproductive status, and health [38]. For example, it has been shown that humans can discriminate kin from non-kin solely based on olfactory cues [43].

In conclusion, our data indicate that congenitally blind people make a better use of olfactory cues present in the environment and rehabilitation programs might exploit this enhanced sensory modality for navigation purposes.

References

- [1] F. Alary, M. Duquette, R. Goldstein, E. C. Chapman, P. Voss, V. La Buissonnière-Ariza and F. Lepore, Tactile acuity in the blind: a closer look reveals superiority over the sighted in some but not all cutaneous tasks, *Neuropsychologia* **47** (2009), pp. 2037-2043.
- [2] M. Beaulieu-Lefebvre, F.C. Schneider, H. Siebner, R. Kupers and M. Ptito, Neural processing of odorant stimuli by early blind subjects, *Neuroimage Suppl.* **16** (2010), pp. S1543.
- [3] V. Boccuzzi, Investigation of the sense of smell in the blind. *Bollettino Della Malattie dell'orecchio, Della Gola e del Naso* **80** (1962), pp: 445-467.
- [4] G. Brand, Olfactory lateralization in humans: a review, *Neurophysiol. Clin.*, **29** (1999), pp. 495-506.
- [5] D.R. Chebat, C. Rainville, R. Kupers and M. Ptito, Tactile-'visual' acuity of the tongue in early blind individuals, *Neuroreport* **18** (2007), pp. 1901-1904.
- [6] M. Cherubino and B. Salis, Evaluation of olfactory acuity in the blind and deaf-mutes; additional contribution to the synergism of intersensorial function, *Bollettino Della Malattie dell'orecchio, Della Gola e del Naso* **75** (1957), pp. 239-251.
- [7] O. Collignon, P. Voss, M. Lassonde and F. Lepore, Cross-modal plasticity for the spatial processing of sounds in visually deprived subjects, *Exp. Brain Res.* **192** (2009) pp. 343-358.

- [8] I. Cuevas, I. Plaza, P. Rombaux and A.G De Volder. 2009. Odour discrimination and identification are improved in early blindness, *Neuropsychologia* **47** (2009), pp. 3079-3083.
- [9] O. Després, V. Candas and A. Dufour, Spatial auditory compensation in early-blind humans: involvement of eye movements and/or attention orienting?, *Neuropsychologia* **43** (2005), pp. 1955-1962.
- [10] R.L. Doty, P.J. Snyder, G.R. Huggins and L.D. Lowery, Endocrine, cardiovascular and psychological correlates of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle, *J. Comp. Physiol. Psychol.* **95** (1981), pp. 45-60.
- [11] R.L. Doty, P. Shaman and M. Dann, Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function, *Physiol. Behav.* **32** (1984), pp. 489-502.
- [12] A. Fieger, B. Röder, W. Teder-Sälejärvi, S.A. Hillyard and H.J. Neville, Auditory spatial tuning in late-onset blindness in humans. *J. Cogn. Neurosci.* **18** (2006), pp. 149-57.
- [13] B. Forster, A.F. Eardley and M. Eimer, Altered tactile spatial attention in the early blind, *Brain Res.* **1131** (2007), pp. 149-154.
- [14] J. Frasnelli, J.N. Lundström, J.A. Boyle, J. Djordjevic, R.J. Zatorre and M. Jones-Gotman, Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Exp. Brain Res.* **201** (2010), pp. 1-11.

- [15] D. Goldreich and I.M. Kanics, Tactile acuity is enhanced in blindness, *J. Neurosci.* **23** (2003), pp. 3439-3445.
- [16] D. Goldreich and I.M. Kanics, Performance of blind and sighted controls on a tactile grating detection task, *Percept. Psychophys.* **68** (2006), pp. 1363-1371.
- [17] F. Gougoux, F. Lepore, M. Lassonde, P. Voss, R.J. Zatorre and P. Belin, Pitch discrimination in the early blind. *Nature* **430** (2004), pp. 309.
- [18] F. Gougoux, R.J. Zatorre, M. Lassonde, P. Voss and F. Lepore, A functional neuroimaging study of sound localization: visual cortex activity predicts performance in early-blind individuals, *PLoS Biol* **3** (2005), pp. e27.
- [19] T. Hummel, B. Sekinger, S.R. Wolf, E. Pauli and G. Kobal, ‘Sniffin’ sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odour identification, odour discrimination and olfactory threshold, *Chem. Senses* **22** (1997), pp. 39–52.
- [20] N. Lessard, M. Pare, F. Lepore and M. Lassonde, Early blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects, *Nature* **395** (1998), pp. 278-280.
- [21] J.N. Lundström, J.A. Boyle and M. Jones-Gotman, Body position-dependent shift in odor percept present only for perithreshold odors. *Chem. Senses* **33** (2008), 23-33.
- [22] J.N. Lundström, J.A. Boyle, R.J. Zatorre and M. Jones-Gotman, Functional neuronal processing of body odors differs from that of similar common odors, *Cereb. Cortex.* **18** (2008), pp. 1466–1474.

- [23] L.B. Merabath and A. Pascual-Leone, Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nature Reviews Neuroscience* **11** (2010), pp. 44-52.
- [24] L.E. Marks and M.E Wheeler, Attention and the detectability of weak taste stimuli. *Chem. Senses*. **23** (1998), pp. 19–29.
- [25] C. Murphy and W.S. Cain 1985. Odor identification: the blind are better. *Physiol. Behav.* **37** (1985), pp. 177- 180.
- [26] W. Niemeyer and I. Starlinger, Do the blind hear better? Investigations on auditory processing in congenital or early acquired blindness. II. Central functions. *Audiology* **20** (1981), pp. 510–515.
- [27] P. Pietrini, M. Ptito and R. Kupers, Blindness and Consciousness: New Light from the Dark. In: S. Laureys and G. Tononi, Editors, *The Neurology of Consciousness*, Academic Press. (2009), pp. 361-374.
- [28] J. Plailly, C. Delon-Martin and J.P. Royet, Experience induces functional reorganization in brain regions involved in odor imagery in perfumers. *Hum. Brain Mapp.* 2011 (in press).
- [29] B. Röder, W. Teder-Sälejärvi, A. Sterr, F. Rösler, S.A. Hillyard and H. Neville, 1999. Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature* **400** (1999), pp. 162-166.
- [30] B. Röder, O. Stick, S. Bien, H. Neville and F. Rösler, Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur. J. Neurosci.* **16** (2002), pp. 930-936.

- [31] B. Röder, U.M Kramer and K. Lange, Congenitally blind humans use different stimulus selection strategies in hearing: An ERP study of spatial and temporal attention. *Restor. Neurol. Neurosci.* **25** (2007), pp. 311-322.
- [32] A. Rokem and M. Ahissar, Interactions of cognitive and auditory abilities in congenitally blind individuals. *Neuropsychologia* **47** (2009), pp. 843-848.
- [33] P. Rombaux, C. Huart, A.G. De Volder, I. Cuevas, L. Renier, T. Duprez and C. Grandin, Increased olfactory bulb volume and olfactory function in early blind subjects, *Neuroreport* **21** (2010), pp.1069-73.
- [34] R. Rosenbluth, E.S. Grossman and M. Kaitz, Performance of early-blind children on olfactory tasks, *Perception* **29** (2009), pp. 101-110.
- [35] K. Sathian and R. Stilla, Cross-modal plasticity of tactile perception in blindness, *Restor. Neurol. Neurosci.* **28** (2010), pp. 271-281.
- [36] M.A.M. Smeets, H.N.J. Schifferstein, S.R. Boelema and G. Lensvelt-Mulders, The Odor Awareness Scale (OAS): A new scale for measuring positive and negative odour awareness, *Chem. Senses* **33** (2008), pp. 725-734.
- [37] R.S. Smith, R.L. Doty, G.K. Burlingame and D.A. McKeown, 1993. Smell and taste function in the visually impaired, *Perception Psychophys.* **54** (1993), pp. 649-655.
- [38] R.J. Stevenson 2010. An initial evaluation of the function of human olfaction, *Chem. Senses* **35** (2010), pp. 3-20.
- [39] R.W. Van Boven, R.H. Hamilton, T. Kauffman, J.P. Keenan, and A. Pascual-Leone, Tactile spatial resolution in blind Braille readers, *Neurology* **54** (2000), pp. 2230-2236.

- [40] P. Voss, M. Lassonde, F. Gougoux, M. Fortin, J.P. Guillemot and F. Lepore, Early- and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far-space, *Curr. Biol.* **14** (2004), pp. 1734-1738.
- [41] C.Y. Wan, A.G. Wood, D.C. Reutens and S.J. Wilson, Early but not late-blindness leads to enhanced auditory perception, *Neuropsychologia* **48** (2010), pp. 344-348.
- [42] C.Y. Wan, A.G. Wood, D.C Reutens and S,J Wilson, Congenital blindness leads to enhanced vibrotactile perception. *Neuropsychologia* **48** (2009), pp. 631–635.
- [43] G.E. Weisfeld, T. Czilli, K.A. Phillips, J.A. Gall and C.M. Lichtman, Possible olfaction-based mechanisms in human kin recognition and inbreeding avoidance. *J. Exp. Child. Psychol.* **85** (2003), pp. 279–295.
- [44] D.A. Wilson, A.R. Best and R.M Sullivan, Plasticity in the olfactory system: lessons for the neurobiology of memory, *Neuroscientist* **10** (2004), pp. 513-524.
- [45] J. W. Wilson and L. R. Carry, Homogeneity of regression. Its rationale, computation and use, *Am. Educ. Res. J.* **6** (1969), pp. 80-90.

Table 1. Demographic data of blind participants (M= male, F= female)

Sex	Age	Education (years)	Ethiology blindness	Onset blindness
F	26	16	Retinopathy of prematurity	Birth
M	56	15	Retinopathy of prematurity	Birth
M	57	17	Cataract	6 months
M	21	12	Retinopathy of prematurity	Birth
F	41	14	Retinopathy of prematurity	Birth
M	23	14	Retinopathy of prematurity	Birth
M	19	10	Retinopathy of prematurity	Birth
F	27	14	Retinopathy of prematurity	Birth
F	21	12	Retinopathy of prematurity	Birth
M	35	12	Unknown	<3 months
M	23	10	Glaucoma	Birth

Table 2: OAS items that were rated significantly higher by blind participants

Item	Question	T-score	P
5	When you visit someone else's house, do you notice how it smells?	t(23)= 2.94	< 0.005
7	When an acquaintance smells differently from normal, for example, because of a new perfume, do you immediately notice?	t(20.69)= 4.12	< 0.005
9	Do you pay attention to the perfume, the aftershave or deodorant other people use?	t(23)= 2.69	< 0.05
13	Are you the first one to smell spoiled food in the fridge?	t(23)= 2.43	< 0.05
23	When someone has a pleasant body odor, do you find him or her attractive?	t(20.9)= 2.16	< 0.05
24	People differ in their sensitivity for odors. An unpleasant smell can leave one person unaffected yet be unbearable to another. How sensitive to odors do you think you are?	t(23)= 4.07	< 0.005
26	How important is it to you that your sheets smell fresh?	t(19.42)= 2.21	< 0.05
27	How important is it to you that your (future/potential) partner has a pleasant smell?	t(23)= 2.47	< 0.05
29	How important are odors to you in your everyday life?	t(23)= 3.77	< 0.005
32	When buying products various properties are important. Fragrance is one of them. Please indicate how important each of the properties is to you for:		
	a. Shower gel	t(20.59)= 5.57	< 0.005
	b. All purpose cleaner	t(15.28)=4.70	< 0.05
	c. Deodorant	t(13.00)= 3.37	< 0.05

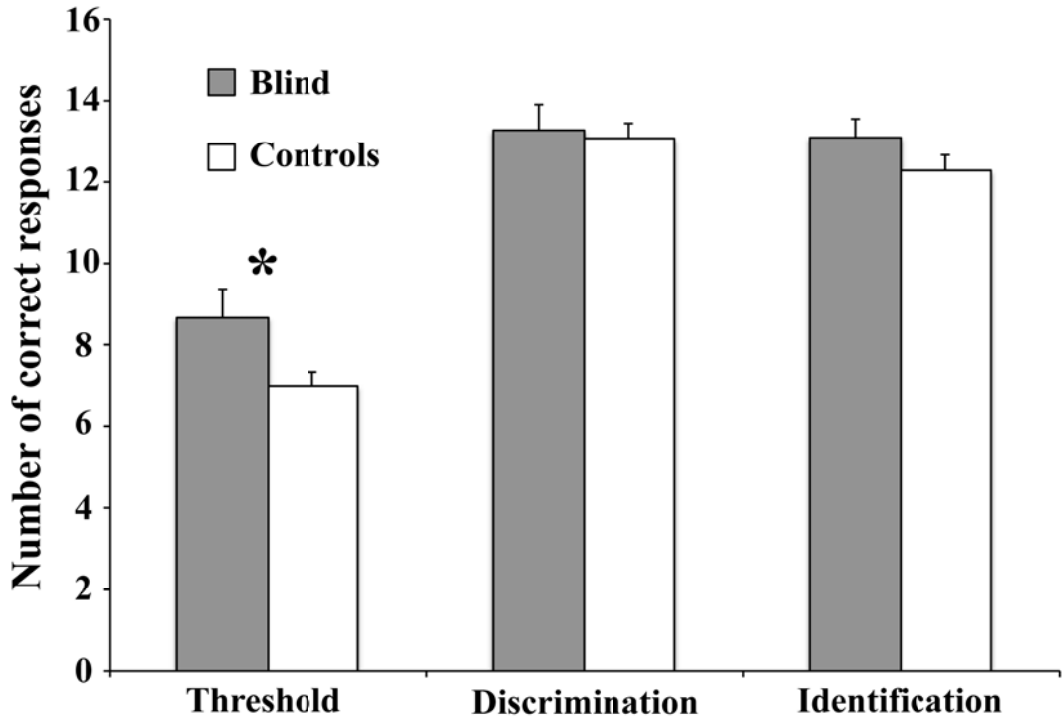


Figure 1

Figure Captions

Figure 1. Bar charts showing the mean±S.E.M. for the olfactory detection threshold, olfactory discrimination and olfactory identification in blind and sighted controls. The asterisk shows significant results at $p < 0.05$. Blind participants have significantly lower odor detection thresholds but did not differ in odor discrimination and odor identification.

Article 2

Neural correlates of olfactory processing in congenital blindness

M. Beaulieu-Lefebvre^{1,2#}, R. Kupers^{3#}, F.C. Schneider^{4,5,6}, O.B. Paulson^{7,8}, H. R. Siebner⁷,
M. Ptito^{1,7}

¹ *Chaire de Recherche Harland Sanders, School of Optometry, University of Montreal, Montreal, Canada*

² *Psychology department, University of Montreal, Montreal, Canada*

³ *Institute of Neuroscience and Pharmacology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark*

⁴ *Université de Saint Etienne, Jean Monnet, F-42023, Saint Etienne, France*

⁵ *Radiology department; University Hospital of Saint-Etienne, France*

⁶ *CNRS UMR 5229, Centre de Neurosciences Cognitives, Bron, France*

⁷ *Danish Research Center for Magnetic Resonance, Copenhagen University Hospital, Hvidovre, Denmark.*

⁸ *Neurobiology Research Unit, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.*

both authors contributed equally to this work

Short title: *Olfaction in visual deprivation*

Correspondence:

Ron Kupers, PhD
Institute of Neuroscience & Pharmacology
Panum Institute
University of Copenhagen
Blegdamsvej 3B
2300 Copenhagen, Denmark
Tel: +45 35456890, Fax: +45 3545 3989
Email: ron@pet.rh.dk

Abstract

Adaptive neuroplastic changes have been well documented in congenitally blind individuals for the processing of tactile and auditory information. By contrast, very few studies have investigated olfactory processing in the absence of vision. There is ample evidence that the olfactory system is highly plastic and that blind individuals rely more on their sense of smell than the sighted do. The olfactory system in the blind is therefore likely to be susceptible to cross-modal changes similar to those observed for the tactile and auditory modalities. To test this hypothesis, we used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to measure changes in the Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) signal in congenitally blind and blindfolded sighted control subjects during odor detection. Task-related activation in primary olfactory areas did not differ between groups, but blind subjects showed significantly stronger activation of the right lateral orbitofrontal cortex, bilateral mediodorsal thalamus, right hippocampus and left occipital cortex. The stronger recruitment of the occipital cortex during odor detection demonstrates a preferential access of olfactory stimuli to this area when vision is lacking from birth. This finding expands current knowledge about the supramodal function of the visually deprived occipital cortex in congenital blindness, linking the occipital cortex to olfactory processing in addition to tactile and auditory processing.

Key words: blindness, olfaction, cross-modal plasticity, behavior, fMRI

1. Introduction

The sense of smell is critical for almost all species since it contributes to basic vital needs such as finding the right food, choosing a mate or avoiding predators. Smells may evoke strong emotions and vivid memories, and influence social interactions (Gottfried, 2006). Although it is believed that humans have a less refined sense of smell than animals, they are nonetheless able to distinguish thousands of different odors. Notwithstanding, the human sense of smell is not always reliable, especially when it comes to odor identification. Psychophysical studies have shown that humans are only able to name about one third of the odors when they are presented without other sensory cues (Cain, 1979; Engen and Ross, 1973), suggesting that other modalities provide associative cues which contribute to odor identification. For instance, there is evidence that vision may aid in odor identification. Thus, Gottfried and Dolan (2003) showed that recognition is faster and better when odors are paired with semantically congruent visual cues. The cross-modal facilitation of olfactory processing by visual information is mediated by pathways linking olfactory and visual brain areas (Cooper et al., 1994; Rolls and Bayliss, 1994; Rolls et al., 1996). Another example is that odor identification improves when they are presented with a semantically congruent color combination (Zellner et al., 1991).

Previous psychophysical studies revealed differences in olfactory performance between sighted and congenitally blind individuals. Cuevas and co-workers (2009) reported that blind individuals are better than sighted controls in the free identification of odors. In addition, a recent study by Beaulieu-Lefebvre and colleagues (2011) demonstrated that blind subjects have a lower odor detection threshold and are more aware of their olfactory

environment. This raises the question of how the olfactory system is influenced by the absence of vision from birth.

Adaptive neuroplastic changes in congenitally blind individuals have been well documented for the processing of tactile and auditory information. Congenitally blind individuals outperform their sighted counterparts in a variety of sensory and cognitive tasks, and thereby recruit their visual cortex (reviewed by Merabet and Pascual-Leone, 2010; Pietrini et al., 2009). These cross-modal responses have been attributed to brain reorganisation, in particular to an increase in cortico-cortical projections (Ptito et al., 2008). Behavioural, imaging and anatomical studies therefore suggest that the so-called “visual” cortex of the blind has acquired multimodal functions (Pietrini et al., 2009).

To the best of our knowledge, no published reports exist on how olfactory information is processed following visual deprivation. Since the olfactory system is very plastic (Li et al., 2006; Plailly et al., 2011; Wilson et al., 2004), it is highly susceptible to cross-modal changes similar to those observed for the tactile and auditory modalities. Here we used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to study the purported role of olfactory brain areas and the occipital cortex in olfactory processing in subjects lacking vision from birth. In light of previous findings on cross-modal plasticity in early blindness (Pietrini et al., 2009), we hypothesized that besides the primary and higher order olfactory brain areas, blind subjects will also recruit their visual cortex during odor detection.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

Eleven congenitally blind subjects without light perception (4 females; mean age: 32 ± 14 years; mean education: 13 ± 2 years) and fourteen sighted controls (8 females; mean age: 30 ± 9 years; mean education: 16 ± 2 years) participated in this study. Origin of blindness was peripheral in all cases: retinopathy of prematurity (N=8), glaucoma (N=1), congenital cataract (N=1) and one whose cause of blindness was unknown. Ten of the subjects were blind from birth and the 2 remaining were blind before the age of 6 months. None of the participants had a documented history of psychiatric disorders, nor did they suffer from any allergies or from nasal deformities, fractures or obstruction. The study was approved by the local ethics committee of the county of Copenhagen and informed consent was given by all subjects.

Insert Table 1 about here

2.2. Stimuli

To prevent odorant-specific habituation during the fMRI data acquisition period, we used two different odors: phenylethyl alcohol 5% v/v in propenediol and butanol 5% v/v in propenediol (Sigma-Aldrich). These odors are widely used in olfactory testing and their detection thresholds are known to be the same (Croy et al., 2009). At the used concentration, they mainly activate the olfactory nerve with minimal co-activation of the trigeminal nerve (Doty et al., 1978). We used a home-made, fMRI-compatible, computer-

controlled olfactometer to present the odors. The device allows rapid delivery of odors without accompanying thermal, tactile or auditory stimulation.

2.3. Odorant presentation paradigm

The olfactory system habituates rapidly. For instance, Sobel and colleagues (2000) demonstrated that a prolonged odorant stimulus induces a sharp blood-oxygen level-dependent (BOLD) increase in the primary olfactory cortex which returns to baseline level after 25-30 s, despite continuous stimulation. One way to bypass habituation is to reduce the actual stimulation time. Tabert and co-workers (2007) reported that odorant stimulation lasting 6 seconds is optimal to induce activation in primary olfactory cortex and its projection areas. For this reason, we used an event-related fMRI design. Each participant underwent three fMRI runs with 16 short stimulus delivery periods per run, resulting in a total of 48 stimuli presentations. Half of the stimuli were the odorants phenylethyl alcohol and butanol and the remaining were odorless (propenediol) control stimuli, presented in a semi-random fashion. The 6-s lasting stimuli were separated by fixed inter-stimulus intervals of 29 s (Tabert et al., 2007). This design allows for physiological refreshment and prevents the overlap of hemodynamic responses. The first stimulation was preceded by a 15 s blank, and the last one was followed by a 30 s blank. The total duration of one run was 581 seconds.

2.4. Task and Training

Prior to the scanning session, participants were trained in the odor detection task. They were instructed to breath normally and to maintain a constant depth of breathing

throughout stimulus delivery and not to sniff, as sniffing can elicit signal changes in primary olfactory cortex even in the absence of odorant stimulation (Sobel et al., 1998). Participants performed an odor detection task which is a simple cognitive task that does not involve the recruitment of stored representation of odors (Royet et al., 2000). Participants indicated if they had perceived an odor or not by clicking one of two buttons (YES/NO) of a response pad. A tone, announcing the stimulation epochs, was presented 2 s prior to the stimulus onset. A second tone was presented at the end of the stimulus delivery period, indicating participants to press one of the response buttons. The number of correctly identified stimuli was monitored throughout the scanning session to ensure that the odorants were perceived. After the experiment, participants rated intensity and pleasantness of the odors using a 5-point rating scale, with “0” as not perceptible or not intense and “5” very strong or very pleasant.

The number of correct answers was analysed using a 2 by 3 mixed analysis of variance (ANOVA), with group (blind versus sighted) as fixed effect factor and the fMRI runs (run 1...3) as random effect factor. The subjective perception of odorants was analysed by a Student *t*-test for independent samples.

2.5. MRI data acquisition

Images were acquired on a 3T scanner (Siemens Magnetom Trio, Erlangen, Germany) with an 8-channel head coil. Prior to the functional runs, a T1-weighted MR image was obtained with the following parameters: TR/TE/TI/FA 1.55 s/3.04 ms/800 ms/9°, 256 x 256 matrix, spatial resolution of 1 x 1 x 1 mm³. Single-shot gradient-echo echo-planar images (EPI) with BOLD contrast and whole-brain coverage (45 slices; 3 mm

slice thickness; no gap) were collected in an oblique orientation, 30° to the commissural plane, with the following parameters TR/TE/FA: 2.95 s/30 ms/90°, total readout time, 38.4 ms, matrix, 64 x 64 and a field of view of 192 mm. In each of the 3 functional sessions, 197 dynamic scans were acquired. Head motion was restricted with a forehead strap and placement of comfortable padding around the participant's head. Cardiac and respiratory motion were recorded throughout scanning with respectively an MR-compatible pulse oximeter and a respiration belt, both sampled at 50 Hz. Respiration was measured to make sure that BOLD differences between blind and sighted participants cannot be explained by group differences in sniff-related respiration patterns (Bensafi et al., 2007; Sobel et al., 1998). We measured both respiration frequency, defined as the number of breathes per minute, and depth of respiration, defined as the amount of air moved between each breath. In addition, we entered both physiological measures as regressors in the SPM model to correct for structured noise induced by respiration and cardiac pulsation. Each fMRI session was followed by a short FLASH sequence for field mapping estimation (TR/TE1-TE2/FA: 500 ms/5.19 ms-7,25 ms/60°, matrix, 64 x 64, 3 x 3 x 3 mm³ voxel size, 45 slices) using the same orientation as the functional acquisitions.

2.6. Pre-processing of fMRI data

The fMRI data were analyzed using the Statistical Parametric Mapping software SPM8 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) and results were visualized using MRICro (www.mricro.com). The first two brain volumes of each run were discarded from further analysis to eliminate effects of non-equilibrium magnetization.

In order to address the susceptibility-by-movement interaction, we used the FieldMap Toolbox of SPM8 and the reconstructed phase and magnitude images of the FLASH sequence described above. An unwrapped field map was calculated and then converted into a voxel displacement map (VDM) (Hutton et al., 2002) that was coregistered to the first EPI volume of each fMRI session. EPI time-series were corrected for head movements and unwrapped using the VDMs (Andersson et al., 2001). The resulting images were spatially normalized, resampled to 3 mm isotropic voxel size, high-pass filtered (128s) and spatially smoothed using a gaussian kernel of 8-mm full width at half maximum (FWHM).

2.7. *fMRI analysis*

At the first level, the changes in BOLD signal induced by the experimental design was assessed using a general linear model. Odor conditions were modelled as small blocks. We did not model the auditory tones separately, nor did we model correct and incorrect responses separately because of a high percentage of correct responses (>90%) leading to a small number of incorrect events. We computed contrasts for every subject to test for the effects of interest, namely “odor presentation versus rest” and “presentation of the odorless control stimulus versus rest”. The individual contrast estimates were entered in a random-effect analyses at the group level, using an ANOVA model.

Fifteen spherical regions-of-interest (ROIs) with a diameter of 5 or 8 mm, depending on the size of the structure, were selected *a priori* (see table 1) based on their implication in olfactory processing (Gottfried, 2006) and occipital areas recruited in the blind by cross-modal plasticity (Matteau et al., 2010; Ptito et al., 2005). ROI analysis used

the first eigenvariate of the voxels surviving a $P < 0.05$ (uncorrected) within the ROI. The stereotaxic coordinates of the centre of each spherical ROI were determined using the following 2-step procedure. In a first step, we identified a range of stereotactic coordinates for each of our regions of interest, based on existing results from the literature on olfactory processing (ROIs in the primary and higher olfactory cortex) and crossmodal plasticity (occipital ROIs) in congenital blindness. Next, as proposed by Bensafi et al., (2007), we used the activation maps of our odorless control condition in the sighted control group to get the exact x, y, z coordinates that were going to be used for the final analysis. Thereeto, we selected the voxel with the peak activation within each our preliminary ROIs to define the center of mass of the spherical ROIs that were going to be used. Results were thresholded at $P < 0.05$, corrected for multiple comparisons and using the family-wise error (FWE) method implemented in SPM8. Small volume correction was performed within the pre-defined ROI, whereas all voxels outside the ROIs correction for multiple non-independent comparisons considered all voxels in the brain.

Insert Table 1 and Figure 1 approximately here

3. Results

3.1 Behavioural results

Figure 1 shows the behavioural results acquired during scanning. As can be seen, blind and sighted participants detected the odor stimuli equally well ($F_{1,23} = -0.50$, *ns*; mixed ANOVA). Mean percentage of correctly detected odor stimuli during the fMRI scans were 92.6% for the blind and 94.3% for the sighted controls, indicating that both

groups attended and responded to the stimuli throughout the entire scanning session (Figure 1A). There was no significant difference in odor detection between male and female participants ($F_{2,46} = 0.63, ns$) nor did we find a main effect of runs ($F_{2,46} = 0.36, ns$), suggesting that the stimuli were equally well detected throughout the study and that no habituation occurred. There was also no significant interaction effect between groups and runs ($F_{2,46} = 2.20, ns$). The intensity and pleasantness ratings also did not reveal significant group differences, suggesting similar perception of the stimuli in the scanner (Figure 1B).

3.2. fMRI results

The fMRI data showed that in both groups, odor detection elicited activity in all olfactory brain areas, including the primary olfactory cortex (amygdala/pyriform and entorhinal cortex) and higher order olfactory areas (anterior and posterior insula, medial and lateral orbitofrontal cortex, anterior and posterior cingulate cortex, mediodorsal thalamus, and hippocampus). Both groups also activated the occipital cortex. Brain areas showing BOLD signal changes during odor detection and the P-values of the activated clusters for both groups are listed in table 2.

Insert Figure 2 and Table 2 about here

The direct group contrast (Blind>Controls) indicated that blind subjects showed significantly stronger BOLD responses in left visual cortical areas V1-V3 and bilateral V4, right lateral orbitofrontal cortex, bilateral mediodorsal thalamus and right hippocampus but not in primary olfactory areas (Figure 2 and table 3). We found no brain areas for which

BOLD responses were larger in sighted participants. Not unexpectedly, the odorless condition yielded increased BOLD responses in the same areas that were activated by odor detection. A direct group contrast (Blind>Controls) further revealed that the blind participants showed larger BOLD responses in left visual areas V1-V4 in the odorless condition (Table 4).

Insert Table 3 and 4 about here

Respiration frequency, defined as the number of breathes per minute (blind: 17.9; sighted controls: 16.5; $p=0.20$) and depth, defined as the amount of air moved between each breath (blind: 1.83; sighted controls: 1.68; $p=0.09$) during fMRI data acquisition did not differ across the two groups. This means that differences in BOLD responses between the two groups cannot be attributed to differences in breathing.

4. Discussion

The present data show that compared to sighted control subjects, congenitally blind subjects more strongly activate their higher order olfactory areas and occipital cortex during a simple odor detection task. Since blind and sighted participants did not differ in terms of odor detection rate, odor intensity and valence ratings, this finding cannot be attributed to perceptual differences *per se*. Our data add new evidence to the supramodality of the visually deprived occipital cortex in congenital blindness by showing that in addition to

tactile and auditory stimuli, odorants effectively activate the occipital cortex when vision is lacking from birth.

4.1. Mediodorsal Thalamus

Congenitally blind subjects showed significantly larger BOLD responses in bilateral mediodorsal thalamus. The thalamus plays an atypical role in olfactory processing. Neurons from the lateral olfactory tract project directly to the primary olfactory cortex and various components of the limbic system such as the pyriform cortex, entorhinal cortex, and hippocampus, thereby bypassing the thalamus. The mediodorsal thalamus receives olfactory inputs from the pyriform cortex and sends information to the orbitofrontal cortex. Although the functional significance of this thalamic relay remains to be determined, Plailly and colleagues (2008) suggested that it may be involved in olfactory attention. Indeed, sustained attention strengthens functional connectivity between mediodorsal thalamus and OFC, suggesting that the trans-thalamic relay plays a modulatory role in the conscious analysis of smell (Plailly et al., 2008). We previously demonstrated that congenitally blind subjects score higher on the odor awareness scale (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011), a measure of attention to environmental smells. The current finding that blind subjects show larger BOLD responses in bilateral mediodorsal thalamus and right OFC may provide a neurobiological basis for this increased odor awareness. As the olfactory system is highly plastic (Li et al., 2006; Plailly et al., 2011; Wilson et al., 2004), increased conscious analysis or awareness of odors may lead to changes in neural networks such as the strengthening of the connectivity between the thalamus and higher order olfactory areas.

Further support for the pivotal role of the thalamus in higher order olfactory processing comes from data obtained in patients with focal thalamic lesions (Sela et al., 2009) who show impairment of olfactory identification but intact odor detection.

4.2. Right Lateral Orbitofrontal Cortex (OFC)

Blind participants also showed stronger activation of right OFC with olfaction. Earlier brain imaging studies demonstrated that the right OFC is more strongly activated by odorants than the left (Malaspina et al., 1998; Zatorre et al., 1992), suggesting that it is more involved in the encoding of olfactory information. Royet and co-workers (2000) demonstrated that the right OFC is implicated in familiarity judgements and in the evaluation of odor quality. Even though our participants only had to perform a simple odor detection task, it is possible that due to their higher degree of odor awareness (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011), the blind subjects engaged in more complex assessment of the odorant stimuli, resulting in a stronger activation of the right OFC.

The OFC has been implicated in the conscious perception of aromas and the processing of higher-order olfactory information (Rolls et al., 2001). Furthermore, the OFC is also involved in multisensory integration of visual and olfactory inputs as it receives direct projections from the anterior infero-temporal region and the pyriform cortex (Barbas et al., 1988). We have shown before that there is an increased structural connectivity between inferior temporal visual areas and the prefrontal cortex (Ptito et al., 2008). Therefore, the stronger OFC activation might be due to increased structural and or functional connectivity between inferior temporal visual areas and the prefrontal cortex.

4.3. *Visual areas*

Blind people recruit their visual cortex to perform sensory and cognitive tasks through crossmodal plasticity (reviewed in Merabet & Pascual-Leone, 2010; Pietrini et al., 2009). The present data show that blind participants also activate their visual cortex during odor detection. This is the first demonstration that the visual cortex of the blind shows increased responsiveness to odorants. This adds new evidence to the notion that the visual cortex in the blind acquires a multimodal function, extending previous findings showing recruitment of visual cortex in the blind during the processing tactile and auditory stimuli (Pietrini et al., 2009).

Sighted individuals also recruited their visual cortex though to a significantly lesser extent than early blind subjects. This finding ties in with several brain imaging studies which showed that odorants activate the occipital cortex in normal sighted subjects (Cerf-Ducastel & Murphy, 2006; Plailly et al., 2008; Royet et al., 2000). It remains a matter of debate whether this is due to visual imagery (Kosslyn, 1988). Royet and colleagues (2000) found occipital cortex activation only in tasks where participants had to make hedonic and edibility judgments of odors, i.e. tasks evoking more visual imagery. However, results from other brain imaging studies are at variance with the mental imagery hypothesis. For instance, Royet and colleagues (1999) found no occipital cortex activation during olfactory familiarity judgments. Moreover, occipital activations were evoked by unfamiliar odors that cannot be associated with a particular object (Queshry, 2000).

If mental imagery of odor-related objects does not explain the occipital activation, what is the underlying mechanism? There is behavioral and neuroanatomical evidence for multisensory integration of visual and olfactory information. Anatomical tracing studies in

the primate revealed that the visual cortex sends afferents to the orbitofrontal cortex where they converge with olfactory input (Carmichael & Price, 1995). Interestingly, visuo-olfactory convergence is even present in species with reduced visual pathways such as the blind mole rat (Cooper et al., 1994). Moreover, electrophysiological studies in awake monkeys showed the existence of bimodal visual-olfactory neurons in the orbitofrontal cortex (Rolls et al., 1994). These findings may explain the influence that vision exerts on the processing of odors. Our findings that the visual cortex is also recruited during odor detection in sighted individuals supports recent results showing that olfaction may also directly affect visual processing (Zhou et al., 2010). Therefore, the increased activation of the occipital cortex during olfaction may reflect the unmasking of olfactory inputs caused by the absence of visual afferent information from birth (Kupers et al., 2006; Ptito et al., 2008).

4.4. Activations in the odorless condition

Not unexpectedly, the odorless condition also activated olfactory brain areas in both groups. This observation is in line with results from previous brain imaging studies showing that non-odorant sniffing activates a cortical network that strongly overlaps with the one recruited by genuine odor presentation (Bensafi et al., 2007; Sobel et al., 1998; Veldhuizen et al., 2010). Since participants did not know whether the upcoming stimulus would be an odorant stimulus or not, they actively sought for a potential odor following the warning signal. This is cognitively different from a condition of passive inhalation of air as in the rest period during which the subject is not searching for an odor (Zelano et al., 2005).

Our data therefore suggest that anticipation or imagery of smell resulted in a top-down activation of olfactory areas and visual cortex in both groups.

In conclusion, our results indicate that blind and sighted participants process olfactory stimuli differently. The stronger activation in the mediodorsal thalamus and occipital cortex of the blind may provide a neurobiological substrate for their increased odor awareness (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011).

Acknowledgments

This study was supported by the Danish Medical Research Council (MP, RC), the Harland Sanders Foundation (MP) and The Lundbeck Foundation (RK, MP). MBL received a student fellowship from the National Science and Engineering Research Council of Canada (NSERC). The authors are indebted to D.R. Chebat and L. Gagnon for their help during testing and to M. Melillo and F. Richard for building the olfactometer.

References

- Andersson, J.L.R., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R. & Friston, K. (2001). Modeling geometric deformations in EPI time series. *NeuroImage*, 13, 903-919.
- Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F.S., Kupers, R., Ptito, M. (2011). Odor perception and odor awareness in congenital blindness. *Brain Research Bulletin* (in press).
- Bensafi, M., Sobel, N., Khan, R.M. (2007). Hedonic-specific activity in piriform cortex during odor imagery mimics that during odor perception. *Journal of Neurophysiology*, 98: 3254-62.
- Barbas, H. (1988). Anatomic organization of basoventral and mediodorsal visual recipient prefrontal regions in the rhesus monkey. *Journal of Computational Neurology*, 276:313–342.
- Cain, W.S. (1979). To know with the nose: keys to odour identification. *Science*, 203:467–470.
- Carmichael, S.T. & Price, J.L. (1995). Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 363:642-664.
- Cerf-Ducastel, B., & Murphy, C. (2006). Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *NeuroImage*, 31:386-396.
- Croy, I., Lange, K., Krone, F., Negoias, S., Seo, H.S. & Hummel, T. (2009). Comparison between odour thresholds for phenyl ethyl alcohol and butanol. *Chemical Senses*, 34: 523-527.

- Cooper, H.M., Herbin, M. & Nevo, E. (1993). Visual system of a naturally microphthalmic mammal: the blind mole rat, *Spalax ehrenbergi*. *Journal of Comparative Neurology*, 328: 313-350.
- Cooper, H.M., Parvopassu, F., Herbin, M., Magnin, M. (1994). Neuroanatomical pathways linking vision and olfaction in mammals. *Psychoneuroendocrinology*, 19, 623-629.
- Cuevas, I., Plaza, I., Rombaux, P. & De Volder, A.G. (2009). Odour discrimination and identification are improved in early blindness. *Neuropsychologia*, 47(14): 3079-3083.
- Doty, R.L., Brugger, W.E., Jurs, P.C., Orndorff, M.A., Snyder, P.J. & Lowry, L.D. (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odourous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology and Behavior*, 20: 175-185.
- Engen, T., & Ross, B. M. (1973). Long-term memory of odours with and without verbal descriptions. *Journal of Experimental Psychology*, 100: 221-227.
- Gottfried, J.A. (2006). Smell: central nervous processing. *Advances in Otorhinolaryngology*, 63: 44-69.
- Gottfried, J.A. & Dolan, R.J. (2003). The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. *Neuron*, 39: 375–386.
- Hutton, C., Bork, A., Josephs, O., Deichmann, R., Ashburner, J. & Turner, R. (2002). Image distortion correction in fMRI: A quantitative evaluation. *Neuroimage*, 16: 217-240.
- Kosslyn, S.M. (1988). Aspects of a cognitive neuroscience of mental imagery. *Science*, 240: 1621-1626.
- Kupers, R., Fumal, A., de Noordhout, A.M., Gjedde, A., Schoenen, J. & Ptito, M. (2006). Transcranial magnetic stimulation of the visual cortex induces somatotopically

- organized qualia in blind subjects. *Proceedings of the National Academy of Science, U S A.* 103: 13256-60.
- Li, W., Luxenberg, E., Parrish, T. & Gottfried, J.A. (2006). Learning to smell the roses: experience-dependent neural plasticity in human piriform and orbitofrontal cortices. *Neuron*, 52: 1097-1108.
- Malaspina, D., Perera, G.M., Lignelli, A., Marshall, R.S. & Esser, P.D. (1998). SPECT imaging of odour identification in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 82: 53–61.
- Matteau, I., Kupers, R., Ricciardi, E., Pietrini, P., Ptito, M. (2010). Beyond visual, aural and haptic movement perception: hMT+ is activated by electrotactile motion stimulation of the tongue in sighted and in congenitally blind individuals. *Brain Research Bulletin*, 82: 264-270.
- Merabeth, L.B. & Pascual-Leone, A. (2010). Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nature Reviews Neuroscience*, 11: 44-52.
- Pietrini, P., Ptito, M. & Kupers, R., (2009). Blindness and consciousness: new lights from the dark. In G. Tononi, & S. Laureys, (Eds.) *The neurology of consciousness* (pp. 360-374). Amsterdam: Elsevier.
- Plailly, J., Howard, J.D., Gitelman, D.R. & Gottfried, J.A. (2008). Attention to odours modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 28:5257-5267.
- Plailly, J, Delon-Martin, C. & Royet, J.P. (2011). Experience induces functional reorganization in brain regions involved in odor imagery in perfumers. *Hum. Brain Mapp.* (in press).

- Ptito, M., Moesgaard, S.M., Gjedde, A. & Kupers, R. (2005). Cross-modal plasticity revealed by electrotactile stimulation of the tongue in the congenitally blind. *Brain*, 128:606-614.
- Ptito, M., Schneider, F., Paulson, O.B. & Kupers, R. (2008). Alterations of visual pathways in congenital blindness. *Experimental Brain Research*, 187:41-49.
- Qureshy, A., Kawashima, R., Imran, M.B., Sugiura, M., Goto, R., Okada, K., Inoue, K., Itoh, M., Schormann, T. & Zilles, K. (2000). Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *Journal of Neurophysiology*, 84:1656–1666.
- Rolls, E.T. (2001). The rules of formation of the olfactory representations found in the orbitofrontal cortex olfactory areas in primates. *Chemical Senses*, 26:595–604.
- Rolls, E.T. & Bayliss, L.L. (1994). Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 14:5437-5452.
- Rolls, E.T., Critchley, H.D., Mason, R. & Wakeman, E.A. (1996). Orbitofrontal cortex neurons: role in olfactory and visual association learning. *Journal of Neurophysiology*, 75: 1970-1981.
- Royet, J.P., Koenig, O., Gregoire, M.C., Cinotti, L., Lavenne, F., Le Bars, D., Costes, N., Vigouroux, M., Farget, V. & Sicard, G. (1999). Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odours. *J Cogn Neurosci* 11:94–109.
- Royet, J.P., Zald, D., Versace, R., Costes, N., Lavenne, F., Koenig, O. & Gervais, R. (2000). Emotional responses to pleasant olfactory, visual and auditory stimuli: A positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience*, 20: 7752-7759.

- Sela, L., Sacher, Y., Serfaty, C., Yeshurun, Y., Soroker, N. & Sobel, N. (2009). Spared and impaired olfactory abilities after thalamic lesions. *Journal of Neuroscience*, 29:12059–12069.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Desmond, J.E., Glover, G.H., Goode, R.L, Sullivan, E.V. & Gabrieli, J.D. (1998). Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature*, 392: 282–286.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Zhao, Z., Desmond, J.E., Glover, G.H., Sullivan E.V., & Gabrieli, J.D. (2000). Time course of odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 83:537–551.
- Tabert, M.H., Steffener, J., Albers, M.W., Kern, D.W., Michael, M., Tang, H., Brown, T.R. & Devanand, D.P. (2007). Validation and optimization of statistical approaches for modeling odorant-induced fMRI signal changes in olfactory-related brain images. *Neuroimage*, 34: 1375-1390.
- Veldhuizen, M.G., Nachtigal, D., Teulings, L., Gitelman, D.R. & Small, DM. (2010). The insular taste cortex contributes to odor quality coding. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4. pii:58.
- Wilson, D.A., Best, A.R. & Sullivan, R.M., (2004). Plasticity in the olfactory system: lessons from the neurobiology of memory. *The Neuroscientist*, 10: 513-524.
- Zatorre, R.J., Jones-Gotman, M., Evans, A.C. & Meyer, E. (1992). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360:339–340
- Zellner, D.A., Bartoli, A.M. & Eckard, R. (1991). Influence of color on odour identification and liking ratings. *American Journal of Psychology*, 104:547-561.

- Zelano, C., Bensafi, M., Porter, J., Mainland, J., Johnson, B., Bremner, E., Telles, C., Khan, R., Sobel, N. (2005). Attentional modulation in human primary olfactory cortex. *Nature Neuroscience*, 8: 114-120.
- Zhou, W., Jiang, Y., He, S. & Chen, D. (2010). Olfaction modulates visual perception in binocular rivalry. *Current Biology*, 20: 1356-1358.

Table 1. List of ROIs with stereotactic coordinates

	side	radius	MNI		
			coordinates	x	y
	L/R	(mm)	x	y	z
<i>Primary Olfactory Areas</i>					
Amygdala/piriform cx	R	5	18	-1	-17
	L	5	-18	-1	-17
Entorhinal cx	R	5	39	-1	-17
	L	5	-39	-1	-17
<i>Higher Order Olfactory Areas</i>					
Anterior insula	R	5	27	20	-5
	L	5	-27	20	-5
Posterior insula	R	5	36	-10	-2
	L	5	-36	-10	-2
Medial orbitofrontal cx		8	3	41	-17
Lateral orbitofrontal cx	R	8	23	34	-12
	L	8	0.03	34	-12
Anterior cingulate cx		8	3	53	10
Posterior cingulate cx		8	3	-43	52
Mediodorsal thalamus	R	5	9	-13	-2
	L	5	-9	-13	-2
Hippocampus	R	5	24	-17	-17
	L	5	-24	-17	-17
<i>Visual Areas</i>					
V1	R	8	9	-97	7
	L	8	-9	-97	7
V2	R	8	30	-80	8
	L	8	-30	-80	8
V3	R	8	51	-67	-8
	L	8	-51	-67	-8
V4	R	8	41	-84	4
	L	8	-41	-84	4
MT	R	8	51	-64	4
	L	8	-51	-64	4

Table 2. BOLD signal increases in the odor condition

Anatomical area	Side	Congenitally blind			Sighted controls		
		Cluster size	P	T	Cluster size	P	T
<i>Primary Olfactory Areas</i>							
Amygdala/piriform cx	R	10	0.028	2.81	10	<0.001	4.34
	L	5	0.001	3.83	5	<0.001	4.05
Entorhinal cx	R	19	0.011	3.23	19	<0.001	4.76
	L	11	0.002	4.00	10	<0.001	4.41
<i>Higher Order Olfactory Areas</i>							
Anterior insula	R	19	0.029	2.79	16	0.005	3.56
	L	19	0.003	3.75	19	0.001	4.27
Posterior insula	R	13	0.042	2.60	19	0.002	4.00
	L	11	0.028	2.81	19	<0.001	6.68
Medial orbitofrontal cx		60	0.006	3.85	62	0.002	4.30
Lateral orbitofrontal cx	R	72	0.001	4.45	60	0.003	4.09
	L	19	0.025	3.45	78	0.003	4.14
Anterior cingulate cx		81	0.009	3.67	81	0.005	3.88
Posterior cingulate cx		81	0.001	4.71	81	<0.001	7.42
Mediodorsal thalamus	R	19	<0.001	5.23	19	<0.001	4.50
	L	19	<0.001	5.88	19	<0.001	6.32
Hippocampus	R	19	<0.001	4.87	19	0.008	3.35
	L	19	0.002	4.00	19	0.001	4.20
<i>Visual areas</i>							
V1	R	54	0.002	4.23	54	0.001	4.62
	L	72	<0.001	5.73	72	<0.001	5.60
V2	R	69	0.004	3.99	63	0.007	3.78
	L	60	0.001	4.55	37	0.008	3.72
V3	R	64	<0.001	5.01	64	0.001	4.50
	L	55	<0.001	6.37	55	0.003	4.09
V4	R	55	0.001	4.74	55	0.004	4.00
	L	56	<0.001	4.95	54	0.019	3.34
MT	R	81	0.001	4.55	81	0.002	4.24
	L	81	<0.001	5.09	81	<0.001	5.21

Table 3. Group comparison (congenitally blind > sighted controls)

Anatomical area	Side	Odor			Odorless		
		cluster size	P (FWE)	T value	cluster size	P (FWE)	T value
<i>Primary olfactory areas</i>							
		-	-	-	-	-	-
<i>Higher order olfactory Areas</i>							
Lateral orbitofrontal cx	R	28	0.010	3.6	-	-	-
Mediodorsal thalamus	R	11	0.035	2.7	-	-	-
	L	7	0.049	2.5	-	-	-
Hippocampus	R	14	0.027	2.8	-	-	-
<i>Visual areas</i>							
V1	L	23	0.039	3.0	36	0.023	3.3
V2	L	37	0.025	3.2	35	0.014	3.5
V3	L	27	<0.001	3.7	18	0.041	3.0
V4	R	35	0.049	2.9	-	-	-
	L	50	0.033	3.1	43	0.046	3.0

P(FWE): the probability of the peak voxel corrected for multiple comparisons using the family-wise error algorithm.

Table 4. BOLD signal increases in the odorless condition

Anatomical area	Side	Congenitally blind			Sighted controls		
		Cluster size	P	T	Cluster size	P	T
<i>Primary Olfactory Areas</i>							
Amygdala/piriform cx	R	10	0.018	3.01	10	<0.001	4.22
	L	5	<0.001	3.58	5	<0.001	4.27
Entorhinal cx	R	18	0.016	3.06	18	<0.001	5.85
	L	14	<0.001	4.45	12	<0.001	6.05
<i>Higher Order Olfactory Areas</i>							
Anterior insula	R	19	<0.001	4.67	19	<0.001	7.28
	L	19	<0.001	4.72	19	<0.001	6.56
Posterior insula	R	19	<0.001	3.94	19	<0.001	6.55
	L	19	<0.001	4.98	19	<0.001	7.83
Medial orbitofrontal cx		25	0.03	3.15	58	<0.001	5.04
Lateral orbitofrontal cx	R	74	<0.001	5.11	73	<0.001	5.81
	L	80	0.025	4.10	80	<0.001	5.98
Anterior cingulate cx		80	0.047	2.94	81	<0.001	4.31
Posterior cingulate cx		81	0.019	3.35	81	<0.001	7.73
Mediodorsal thalamus	R	19	<0.001	6.27	19	<0.001	9.08
	L	19	<0.001	7.08	19	<0.001	10.05
Hippocampus	R	19	<0.001	3.72	19	<0.001	3.59
	L	17	0.014	3.13	19	<0.001	5.21
<i>Visual areas</i>							
V1	R	54	<0.001	4.32	54	<0.001	6.51
	L	72	<0.001	6.60	72	<0.001	6.95
V2	R	64	0.008	3.72	66	0.014	3.48
	L	57	<0.001	5.11	55	0.006	3.84
V3	R	64	0.014	3.49	64	<0.001	4.23
	L	55	<0.001	5.47	55	<0.001	5.24
V4	R	55	0.007	3.76	55	0.009	3.68
	L	56	<0.001	5.36	56	0.015	3.46
MT	R	76	0.016	3.42	81	<0.001	4.95
	L	81	<0.001	4.45	81	<0.001	6.64

P(FWE): the probability of the peak voxel corrected for multiple comparisons using the family-wise error algorithm.

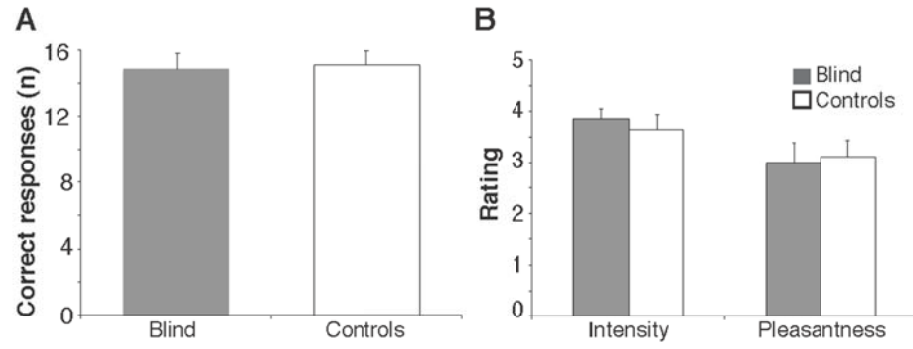


Figure 1

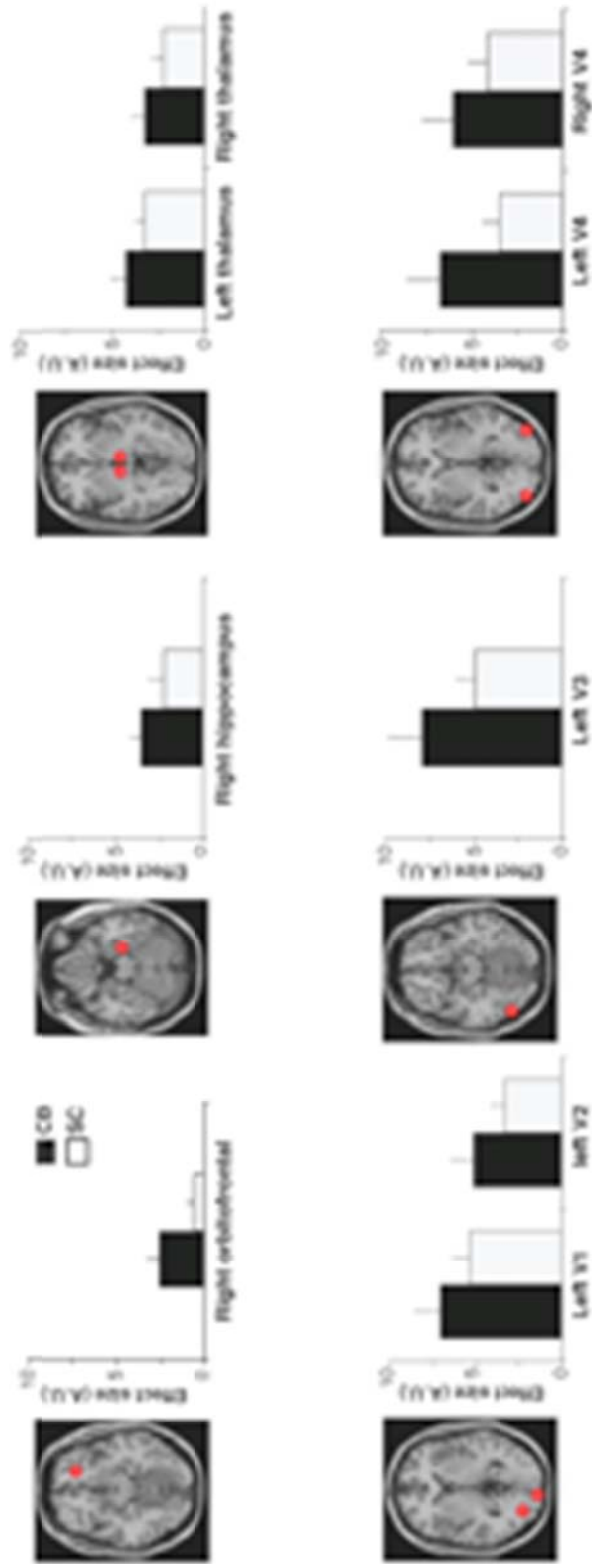


Figure 2

Figure Legends

Figure 1. Odor perception within the fMRI scanner for blind and control subjects. A. Odor detection performance scores. N refers to the number of correctly detected odors. The maximum possible score is 16. B. Rating scores for odor intensity and pleasantness.

Figure 2. BOLD signal changes in higher olfactory areas and visual cortices of congenital blind and blindfolded sighted controls. Coordinates for the spherical ROIs (shown in red) were derived from regions with increased BOLD responses in the odorless condition. Note that the effect size is always higher for the blind

Discussion Générale et Conclusion

1- Discussion des résultats comportementaux

Les résultats de l'étude comportementale confirment en partie les hypothèses de départ. Les aveugles congénitaux ne performant pas mieux que les contrôles voyants aux yeux bandés dans les tâches de discrimination et d'identification d'odeurs. Cependant, une différence significative entre les deux groupes a été trouvée pour la tâche de seuils de détection. Cela signifie que les non-voyants sont plus sensibles que les voyants, c'est-à-dire qu'ils ont de meilleures aptitudes à détecter des concentrations plus faibles de butanol. Ce résultat concorde avec ceux de Rokem et Ahissar (2009) et Goldreich et Kanics (2003) qui ont trouvé, respectivement, des seuils de détection auditifs et tactiles plus bas. Cependant, la littérature concernant les aptitudes olfactives des aveugles ne comporte aucun rapport décrivant des seuils de perception olfactive plus bas chez les aveugles (Murphy et Cain, 1985; Smith et al., 1993; Rosenbluth et al., 2000; Wakefield et al., 2004; Cuevas et al., 2009). Cette divergence s'explique probablement par la méthode d'échantillonnage. En effet, les résultats comportementaux présentés dans ce mémoire sont ceux de participants qui ont complété l'examen d'IRM. Afin de pouvoir comparer le groupe d'aveugles au groupe contrôle, nous devons avoir des participants dont le cerveau était normal, nous avons donc retiré 2 participants aveugles de l'étude pour cause d'anomalies cérébrales (hydrocéphalie). Il est intéressant de noter que lorsque les résultats comportementaux de ces deux participants sont inclus dans les analyses, il n'y a pas de différence significative au niveau du seuil de détection entre les deux groupes, c'est-à-dire que le seuil olfactif du groupe d'aveugle augmente. Ce résultat concorde avec ce qui est décrit dans la littérature.

Cela signifie que les participants aveugles hydrocéphaliques ont un seuil de détection olfactif plus élevé que les autres participants aveugles, donc qu'ils ont besoin de concentrations d'odeurs plus fortes pour les détecter. Il est probable que les études précédemment publiées sur ce sujet n'aient pas contrôlé pour le facteur « anomalies cérébrales », leur but n'étant que d'évaluer les habiletés olfactives des aveugles au niveau comportemental. L'inclusion de tous les aveugles dans leurs études crée donc plus de variabilité dans l'échantillon et cela réduit la chance de détecter une différence statistiquement significative entre les voyants et les aveugles. L'étiologie de la cécité est souvent la rétinopathie du prématuré et la prématurité engendre parfois des anomalies cérébrales comme l'hydrocéphalie, ce qui rend la comparaison entre les deux groupes de participants biaisée dans certains cas. Cela pourrait expliquer la divergence entre nos résultats et ceux relatés dans la littérature. De plus, cet argument peut être mis en relation avec des études comportementales chez les aveugles pour d'autres modalités (tactile et auditive) où l'on a trouvé qu'un sous-groupe d'aveugles performait de façon supérieure aux voyants (Lessard et al., 1998; Chebat et al., 2007). Ce sous-groupe représente peut-être les aveugles sans anomalie cérébrale.

1.1 Conscience des odeurs et plasticité du système olfactif

La dominance de la vision sur l'olfaction n'étant pas présente chez les aveugles, cela laisse plus de place à l'attention qui peut être dirigée sur les stimuli olfactifs. Les résultats présentés dans le premier article suggèrent que les aveugles sont plus conscients de l'environnement olfactif que les voyants. Tel que mentionné dans l'introduction, nous savons que le système olfactif est incroyablement plastique. Certains mécanismes de plasticité du système olfactif pourraient expliquer le fait que les aveugles de naissance

soient plus conscients de leur environnement olfactif que les voyants. En fait, des phénomènes de potentialisation à long terme (PLT) ont été décrits à tous les niveaux du système olfactif puisque les cellules réceptrices, les cellules mitrales, les neurones pyramidaux dans le cortex piriforme et les circuits corticaux de rétroaction vers le bulbe olfactif sont tous glutamatergiques et que la plupart des neurones postsynaptiques expriment des récepteurs NMDA (Shiple et Ennis, 1996). Ces phénomènes seraient en partie responsables du changement de statut d'une odeur non-familière à une odeur familière. Ils pourraient également contribuer à l'apprentissage perceptuel et joueraient un rôle dans les processus attentionnels envers les odeurs (Shiple et Ennis, 1996). Si les aveugles utilisent plus leur odorat que les voyants, il est juste de croire que ces mécanismes de PLT soient plus actifs. De plus, une augmentation de l'excitabilité des cellules pyramidales dans le cortex piriforme des rats a été enregistrée suite à l'apprentissage d'une tâche de discrimination d'odeur (Saar et Barkai, 2003). Ce changement, induit par l'apprentissage, interagit avec le PLT et semble faciliter les apprentissages subséquents, permettant ainsi « d'apprendre à apprendre ». Puisque la cécité engendre une utilisation compensatrice des sens résiduels (Pietrini et al., 2009), on peut penser que les aveugles apprennent plus tôt dans la vie à discriminer des objets basés sur des caractéristiques odorantes (des études sont encore nécessaires pour prouver cette idée). Ils ont plus de facilité à apprendre à associer des nouvelles odeurs à de nouveaux objets et à les discriminer (Cuevas et al., 2009).

La sensibilité améliorée ainsi que la conscience de l'environnement olfactif accrue trouvés chez les aveugles peuvent aussi être expliquées par des mécanismes de plasticité intra- et intermodale tel que démontré dans l'étude d'imagerie présentée dans ce mémoire

où les cortex olfactif et visuel étaient recrutés de façon plus importante durant une tâche de détection d'odeur.

2 Discussion des résultats d'imagerie

Les résultats de l'étude d'imagerie cérébrale confirment les hypothèses de départ. Le cortex olfactif, le cortex visuel et les zones d'intégration multisensorielles étaient activés de façon plus importante chez les aveugles de naissance que chez les voyants lors d'une tâche de détection d'odeur.

Un signal BOLD plus important dans le thalamus médiodorsal bilatéral et dans le cortex orbitofrontal droit a été enregistré au sein du groupe d'aveugle. Le relais trans-thalamique entre les cortex olfactif primaire et secondaire n'est pas nécessaire au transfert de l'information. Cependant, Plailly et collègues (2008) ont démontré que la voie trans-thalamique était impliquée dans les processus attentionnels conférés aux fragrances. En fait, l'attention renforce la connectivité entre ces deux structures et la voie trans-thalamique joue un rôle modulateur actif dans l'analyse consciente des odeurs. La conscience accrue qu'ont les aveugles pour l'environnement olfactif peut être mis en relation avec cette idée. Donc, le thalamus médiodorsal et le cortex orbitofrontal droit, ou la connectivité entre ces deux structures, sont des substrats neuronaux potentiellement responsables du résultat comportemental rapporté ci-haut.

De plus, le cortex orbitofrontal droit est reconnu pour être impliqué de façon plus importante dans le traitement d'information olfactive que son homologue controlatéral (Zatorre et al., 1992; Malaspina, 1998). Nous avons vu que, suite à une privation visuelle à long terme, le COF droit est recruté de façon significativement plus importante, suggérant une sur-spécialisation de cette région en olfaction. Le COF est également impliqué dans les

tâches de jugement de familiarité et l'évaluation de la qualité des odeurs (Royet et al., 2001). Il semble être le site de la perception consciente des arômes et est impliqué dans l'évaluation de plus haut niveau des stimuli olfactifs. À la lueur des résultats comportementaux présentés ci-haut, nous pouvons croire que, de par leur plus grande attention portée aux odeurs, les aveugles ont évalué les stimuli présentés dans le scanner de façon plus complexe ce qui a engendré une activité plus grande dans le COF droit.

Tel qu'énoncé dans l'introduction, l'intégration multisensorielle est altérée chez les aveugles, puisqu'il n'y a pas d'information visuelle à intégrer, ce qui produit un débalancement en quelque sorte. Deux des zones identifiées comme étant impliquées dans l'intégration visuelle et olfactive, l'hippocampe et le COF, était plus activées chez les aveugles que chez les voyants. Cela démontre que la privation visuelle dès la naissance engendre des changements plastiques dans les zones polymodales.

Des activations dans le cortex occipital des deux groupes ont été enregistrées. Cependant la réponse BOLD était significativement plus grande pour le groupe d'aveugles. Le recrutement du cortex visuel chez les sujets voyants lors de l'exécution de tâches olfactives n'est pas une surprise (Plailly et al., 2008; Cerf-Ducastel et Murphy, 2006; Royet et al., 2000; Queshry et al., 2000; Lundstrom et al., 2008). Certains expliquent cette activité cérébrale par des mécanismes d'imagerie mentale (Royet et al., 2000). Pourtant, si tel était le cas, des activations occipitales devraient être systématiquement rapportées lors de tâches olfactives permettant l'évocation d'images mentales, ce qui n'est pas concordant avec la littérature présentement. Des activations occipitales ont été trouvées lors de jugements d'hédonicité et de comestibilité (Royet et al, 2000) mais pas lors de jugements

de familiarité (Royet et al., 1999). De plus, des odeurs non-familiales ne pouvant pas être associées à des objets élicitent de l'activité occipitale (Queshry et al., 2000). Il semblerait donc que le cortex occipital soit impliqué dans le traitement olfactif pour d'autres raisons que l'imagerie mentale, son rôle précis demeure indéterminé à ce jour. Néanmoins, des connexions entre le système olfactif et le cortex visuel existent chez les voyants et sont démasquées chez les aveugles. Cela explique les réponses BOLD plus fortes dans la région occipitale chez les non-voyants.

Les résultats de l'étude d'imagerie présentés dans ce mémoire démontrent pour la première fois que le cortex visuel des aveugles de naissance peut être recruté par des stimuli olfactifs. Ainsi, l'odorat s'ajoute aux modalités assujetties aux lois de plasticité intermodale dans le cortex « visuel » des aveugles.

3 Conclusion

Notre étude confirme 3 des 4 hypothèses de départ. Au niveau comportemental, aucune différence entre les voyants et les aveugles n'a été trouvée lors de l'exécution de tâches de discrimination et d'identification. Contrairement à nos attentes, une différence (avantage aux aveugles) au niveau du seuil de détection a été trouvée. De plus, les aveugles de naissance sont plus conscients de l'environnement olfactif, ce qui suggère que ce groupe utilise l'information olfactive de façon plus efficace. Du point de vue anatomo-fonctionnel, le cortex olfactif de plus haut niveau et d'intégration multisensorielle (COF droit, thalamus bilatéral, hippocampe droit) ainsi que le cortex visuel (comme il arrive dans les autres modalités sensorielles) des aveugles sont activés de façon plus importante que celui des

voyants lors de l'exécution d'une tâche de détection d'odeur. Ces résultats démontrent que, comme les autres sens résiduels des aveugles, le sens de l'odorat est altéré par l'absence de vision. L'utilisation compensatoire (comportement) de cette modalité est reflétée par des changements neuroanatomiques.

3.1 Perspectives futures

3.1.1 Substitution sensorielle

Puisque l'odorat est la modalité qui a reçu le moins d'attention dans le cadre des recherches effectuées auprès des aveugles de naissance, il reste encore beaucoup de travail à faire afin de cerner la problématique. Pour les autres modalités, des systèmes de substitution sensorielle, tels que le TDU (substitution visuo-tactile) et le Voice (substitution visuo-auditive) ont été mis au point. Par contre, pour plusieurs raisons, nous serions dupes de croire que l'olfaction pourrait un jour substituer la vision. Premièrement, la transduction du signal olfactif est faite par des neurones non-myélinisés, ce qui rend le processus assez lent comparativement aux autres sens. Par exemple, la détection d'odeurs s'effectue en moyenne en 400 ms, ce qui est environ 10 fois plus lent que la détection d'un stimulus visuel (Hertz et Engen, 1996). Deuxièmement, la résolution d'images olfactives est plutôt faible. En effet, le bulbe olfactif humain comporte approximativement 50 000 cellules mitrales, ce qui est très pauvre en comparaison aux millions de pixels représentés par les cellules rétinienne pour une seule image (Holley et Mac Loed, 1977). Troisièmement, les humains sont incapables d'identifier plus de 3 ou 4 odeurs présentées simultanément (Livermore et Laing, 1996). Cela limite considérablement la représentation mentale d'une scène complexe qui comporte plusieurs éléments. D'un autre côté, la vue donne une

représentation globale d'une situation en permettant de discriminer plusieurs objets présents dans une scène de par leur contour défini.

De façon générale, la vision et même l'audition priment sur l'olfaction. Malgré cela, il n'en reste pas moins que les odeurs sont des informations importantes qui aident la formation d'une représentation mentale adéquate du monde extérieur. Ainsi, sachant que les aveugles portent plus attention aux stimuli odorants, il serait impératif d'introduire des techniques basées sur les odeurs lors de l'établissement de programmes de déplacement pour cette population. En effet, si on porte bien attention, on se rend compte que chaque commerce, chaque maison et chaque individu possède une odeur particulière et cela est un point de repère fiable qui ne présente que des avantages à être utilisé.

3.1.2 L'adaptation

Le phénomène d'adaptation en olfaction est bien connu et il implique l'épithélium, le bulbe et le cortex olfactif. En effet, malgré une stimulation constante la détection d'un stimulus olfactif décroît assez rapidement. Cela se reflète par une diminution de l'activité dans le cortex piriforme, mais pas dans les autres régions responsables du traitement de l'information odorante (Sobel et al., 2000). Le phénomène d'adaptation rapide pourrait être en partie responsable du niveau d'attention assez bas que nous avons pour l'environnement olfactif. À la lueur des résultats de recherche mentionnés dans le présent mémoire, il serait intéressant d'investiguer les mécanismes d'adaptation olfactive chez une population d'aveugles en comparaison à un groupe contrôle aux yeux bandés. Cela pourrait fournir des indices supplémentaires sur les mécanismes qui sous-tendent les différences comportementales rapportées ici.

3.1.3 Neuroanatomie

Étant donné les changements plastiques engendrés par la cécité et la plasticité incroyable du système olfactif mis en relation avec les résultats comportementaux de la présente étude, deux expériences seraient impératives. Premièrement, la volumétrie du bulbe olfactif devrait être investiguée, puisque la morphologie de cette structure varie en fonction des habiletés olfactives. Deuxièmement, une étude devrait être conduite afin de vérifier l'hypothèse du renforcement de la connectivité entre le thalamus et le COF. Cela pourrait expliquer les processus attentionnels impliqués dans la perception olfactive des aveugles.

Références

Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G., Gabrieli, J. D., Sobel, N. (2003). Dissociated representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6, 196–202.

André, P., Aubert, S., Pelisse, C. (1970). Contribution aux études sur les vins rosés méridionaux. *Annales de Technologie Agricole*, 19, 323–340.

Amedi, A., Floel, A., Knecht, S., Zohary, E., Cohen, L. G. (2004). Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. *Nature Neuroscience*, 7, 1266–1270.

Barbas, H. (1988). Anatomic organization of basoventral and mediodorsal visual recipient prefrontal regions in the rhesus monkey. *Journal of Computational Neurology*, 276, 313–342.

Begley S. (2007). *Train your mind. Change your brain*. Ballantine Books (NY), p.5.

Bende, M., Nordin, S. (1997). Perceptual learning in olfaction: professional wine tasters versus controls. *Physiology and Behavior*, 62, 1065–070.

- Bertolini, G. M. (1942). La capacita olfattoria nei ciechi. *Marginalia Otolaryngologica*, 43,135–138
- Bocuzzi, V. (1962). Ricerche sulla soglia olfattiva nei ciechi. Bollettina Della Malattie dell'orecchio, *Della Gola e del Naso*, 80, 445–467.
- Bronchti, G., Heil, P., Sadka, R., Hess, A., Scheich, H., Wollberg, Z. (2002). Auditory activation of the “visual“ cortical areas in the blind mole rat (*Spalax Ehrenbergi*). *European Journal of Neuroscience*, 16, 311–329.
- Buchel, C. (1998). Functional neuroimaging studies of Braille reading: cross-modal reorganization and its implications. *Brain*, 121, 1193–1194.
- Buck, L., Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65, 175–187.
- Burton, H., Snyder, A. Z., Conturo, T. E., Akbudak, E., Ollinger, J. M., Raichle, M. E. (2002). Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of Braille reading. *Journal of Neurophysiology* 87, 589–607.
- Buschhuter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*, 42, 498–502.

Cain, W. S. (1979). To know with the nose: keys to odor and identification. *Science*, 203, 468–470.

Cain, W. S., Gent J. F. (1991). Olfactory sensitivity: reliability, generality, and association with aging. *Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performance* 17, 382–391.

Castiello. U., Zucco, G. M., Parma, V., Ansuini, C., Tirindelli, R. (2006). Cross-modal interactions between olfaction and vision when grasping. *Chemical Senses*, 31, 665–671.

Cerf-Ducastel, B., Murphy, C. (2006). Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *NeuroImage*, 31, 386-396.

Chebat, D. R., Rainville, C., Kupers, R., Ptito, M. (2007). Tactile-'visual' acuity of the tongue in early blind individuals. *Neuroreport*, 18, 1901-1904

Cherubino, M., Salis, B. (1957). Valutazione dell'acuita olfattiva nel cieco e nel sordomuto: Ulteriore contributo al sinergismo funzionale intersensorial. Bollettino Della Malattie dell'orecchio, *Della Gola e del Naso*, 75, 239–251.

Christensen, C. (1983). Effects of color on aroma, flavor and texture judgments of foods. *Journal of Food Science*, 48, 787–790.

Cohen, L. G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosi, J., Hond, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catala, M. D., Hallett, M. (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, 389, 180–183.

Collignon, O., Lassonde, M., Lepore, F., Bastien, D., Veraart, C. (2007). Functional cerebral reorganization for auditory spatial processing and auditory substitution of vision in early blind subjects. *Cerebral Cortex*, 17, 457–465.

Cooper H., Parvopassu F., Herbin M., Magnin M. (1994). Neuroanatomical pathways linking vision and olfaction in mammals. *Psychoneuroendocrinology* 19, 623–639.

Cuevas I., Plaza I., Rombaux P., De Volder A. G. (2009). Odour discrimination and identification are improved in early blindness, *Neuropsychologia*, 47, 3079–3083.

Curtis, V., Biran, A. (2001). Dirt, disgust and disease. *Perspective in Biology and Medicine* 44, 17–30.

Curtis, M. A., Kam, M., Nannmark, U. (2007). Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension, *Science* 315, 1243–1249

Dalton, P., Doolittle, N., Breslin, P. A. (2002). Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nature Neuroscience* 5, 199–200.

Desor, J. A., Beauchamp, G. K. (1974). The human capacity to transmit olfactory information. *Perception & Psychophysics*, 16, 551–556.

De Volder, A. G., Bol, A., Blin, J., Arno, P., Gradin, C., Michel, C., Veraart, C. (1997). Brain energy metabolism in early blind subjects: neural activity in the visual cortex. *Brain Research*, 750, 235–244.

de Wijk, R. A., Schab, F. R., Cain, W.S. (1995). Odour identification. In F.R. Schab (Ed.), *Memory for Odours* (pp. 21–37). Mahwah, NJ: Erlbaum.

Doucet, M. E., Guillemot, J. P., Lassonde, M., Gagne, J. P., Leclerc, C., Lepore, F. (2004). Blind subjects process auditory spectral cues more efficiently than sighted individuals. *Experimental Brain Research*, 160, 194–202.

Elbert T., Sterr A., Rockstroh B., Pantev C., Muller M. M., Taub E. (2002) Expansion of the tonotopic area in the auditory cortex of the blind. *Journal of Neuroscience*, 22, 9941–9944.

Engen T. (1987). Remembering odors and their names. *American Scientist*, 75, 497–456.

Engen, T., Ross, B. M. (1973). Long-term memory of odours with and without verbal descriptions. *Journal of Experimental Psychology*, 100, 221–227.

Eskenazi, B., Cain W. S., Novelly, R. A., Friend, K. B. (1983). Olfactory functioning in temporal lobectomy patients. *Neuropsychologia* 21, 365–374.

Gaser, C., Schlaug, G. J. Brain structures differ between musicians and non-musicians (2003). *Journal of Neuroscience*. 23, 9240–9245.

Gilad, Y., Lancet, D. (2003). Population differences in the human functional olfactory repertoire. *Molecular Biology and Evolution*, 20, 307–314.

Gilbert, A. N., Martin, R., Kemp, S. E. (1996). Cross-modal correspondence between vision and olfaction: The color of smells. *American Journal of Psychology*, 109, 335–351.

Gizewski E. R., Gasser T., de Greiff A., Boehm A., Forsting M. (2003). Cross-modal plasticity for sensory and motor activation patterns in blind subjects. *Neuroimage*, 19, 968–975.

Goldreich, D., Kanics, I. M. (2003). Tactile acuity is enhanced in blindness. *Journal of Neuroscience*, 23, 3439–3445.

Gottfried, J. A., Dolan, R. J. (2003). The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. *Neuron*, 39, 375–386.

Grant A. C., Thiagarajah M. C., Sathian K. (2000). Tactile perception in blind Braille readers: A psychophysical study of acuity and hyperacuity using gratings and dot patterns. *Perception and Psychophysics*, 62, 301–312.

Griesbach, H. (1889). Vergleichende Untersuchung über die sinnesschaerfe Blinder und Sehender. *Archiv für die Gesame Physiologie*, 74, 577–638.

Heilmann, S., Hummel, T. (2004). A new method for comparing orthonasal and retronasal olfaction. *Behavioral Neuroscience*, 118, 412–419.

Hertz, R., Egen, T. (1996). Odor memory: Review and analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 3, 300–313.

Herz, R. S., Inzlicht, M. (2002). Sex differences in response to physical and social factors involved in human mate selection: the importance of smell for women. *Evolution and Human Behavior*, 23, 359–364.

Holley, A., Mac Loed, P. (1977). Transduction and coding of olfactory information. *Journal de Physiologie*, 73, 725–848.

Hummel T., Sekinger B., Wolf S. R., Pauli E., Kobal G., (1997). ‘Sniffin’ sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odour identification, odour discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22, 39–52.

Hummel, T., Guel, H., Delank, W. (2004). Olfactory sensitivity of subjects working in odorous environments. *Chemical Senses* 29, 533–536.

Jehl, C., Royet, J. P., Holley, A. (1995). Odor discrimination and recognition memory as a function of familiarization. *Perception and Psychophysics*, 57, 1002–1011.

Johansson, B. B., Belichenko, P. V (2002). Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 22, 89–96.

Kawakami, K., Takai-Kawakami, K., Okazaki, Y., Kurihara, H., Shimizu, Y., Yanaihara, T. (1997). The effect of odors on human newborn infants under stress. *Infant Behavior and Development*, 20, 531–535.

Kemp, S. E., Gilbert, A. N. (1997). Odor intensity and color lightness are correlated sensory dimensions. *American Journal of Psychology*, 110, 35–46.

Kujala, T., Huotilainen, M., Sinkkonen, J., Ahonen, A. I., Alho, K., Hamalainen, M. S., Ilmoniemi, R. J., Kajola, M., Knuutila, J. E., Lavikainen, J. (1995). Visual cortex activation in blind humans during sound discrimination. *Neuroscience Letters*, 183, 143–146.

Kujala, T., Alho, K., Naatanen, R. (2000). Cross-modal reorganisation of human cortical functions. *Trends in Neurosciences*, 23, 115–120.

Kupers, R., Pappens, M., de Noordhout, A. M., Schoenen, J., Ptito, M., Fumal, A. (2007). rTMS of the occipital cortex abolishes Braille reading and repetition priming in blind subjects. *Neurology*, 68, 691–693.

Laska, M., Liesen, A., Teubne, P. (1999). Enantioselectivity of odor perception in squirrel monkeys and humans. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 277, 1098–1103.

Laska, M., Ayabe-Kanamura, S., Hubener, F., Saito, S. (2000). Olfactory discrimination ability for aliphatic odorants as a function of oxygen moiety. *Chemical Senses*, 25, 189–197.

Leclerc, C., Saint-Amour, D., Lavoie, M. E., Lassonde, M., Lepore, F. (2000). Brain functional reorganization in early blind humans revealed by auditory event-related potentials. *Neuroreport* 11, 545–550.

Léon, F., Couronne, T., Marcuz, M., Köster, E. (1998). Effects of color and flavor on food judgements in children. The 3rd Pangborn Sensory Science Symposium, 164.

Lessard, N., Pare, M., Lepore, F., Lassonde, M. (1998). Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature*, 395, 278–280.

Livermore, A., Laing, D. (1996). Influence of training and experience on the perception of multi-component odor-mixtures. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 22, 267–277.

Lledo, P. M., Gheusi, G. (2003). Olfactory processing in a changing brain. *Neuroreport*, 14, 1655–1663.

Lorig, T. (1992.) Cognitive and ‘non-cognitive’ effects of odor exposure: electrophysiological and behavioral evidence. In: Van Toller S, Dodd G (eds) *The psychology and biology of perfume*. Elsevier, Amsterdam, 161–173.

Lundström, J. N., Boyle, J. A., Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M. (2008). Functional neuronal processing of body odors differs from that of similar common odors. *Cerebral Cortex*, 18, 1466–1474.

Mainland, J. D., Bremner, E. A., Young, N., Johnson, B. N., Khan, R. M., Bensafi, M., Sobel, N. (2002). Olfactory plasticity: one nostril knows what the other learns. *Nature*, 419, 802.

Mainland, J., Sobel, N. (2006). The sniff is part of the olfactory percept. *Chemical Senses*, 31, 181–196.

Malaspina, D., Perera, G. M., Lignelli, A., Marshall, R. S., Esser, P.D. (1998). SPECT imaging of odour identification in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 82, 53–61.

Morrot, G., Brochet, F., Dubourdieu, D. (2001). The color of odors. *Brain and Language*, 79, 309–320.

Murphy, C., Cain, W. S. (1985). Odor identification: the blind are better. *Physiology and Behavior*, 37, 177–180.

Nagata, Y., Takeuchi, N. (1990). Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. *Bulletin of Japan Environmental Sanitation Center*, 17, 77–89.

Noppeney U., Friston K.J., Ashburner J., Frackowiak R., Price C. J. (2005). Early visual deprivation induces structural plasticity in grey and white matter. *Current Biology*, 15, 488–490.

Noppeney U. (2007). The effects of visual deprivation on functional and structural organization of the human brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31, 1169–1180.

Nordin, S., Brämerson, A. (2008). Complaints of olfactory disorders: Epidemiology, assessment and clinical implications. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 8, 10–15.

Ober, C., Aldrich, C. L., Chervoneva, I., Billstrand, C., Rahimov, F., Gray H. L., Hyslop, T. (2003). Variation in the HLA-G promoter region influences miscarriage rates. *The American Journal of Human Genetics*, 72, 1425–1435.

Osterbauer, R. A., Matthews, P. M., Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Hansen, P. C., Calvert, G. A. (2005). Color of scents: Chromatic stimuli modulate odor responses in the human brain. *Journal of Neurophysiology*, 93, 3434–3444.

Pascual-Leone, A., Torres, F. (1993). Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*, 116, 39–52.

Parr, W. V., Heatherbell, D., White, K. G. (2002). Demystifying wine expertise: olfactory threshold, perceptual skill and semantic memory in expert and novice wine judges. *Chemical Senses*, 27, 747–755.

Pietrini, P., Furey, M. L., Ricciardi, E., Gobbini, M. I., Wu, W. H., Cohen, L., Guazzelli, M., Haxby, J. V. (2004). Beyond sensory images: object-based representation in the human ventral pathway. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 101, 5658–5663.

Pietrini, P., Ptito, M., Kupers, R. (2009). New light from the dark! In: *The Neurology of Consciousness* (Laureys, S., Tonini, G., Eds) Elsevier, 360–374.

Plailly, J., Howard, J. D., Gitelman, D. R., Gottfried, J. A. (2008). Attention to odours modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 28, 5257–5267.

Ptito, M., Desgent, S. (2006). Sensory input-based adaptation and brain architecture. In: Baltes P, Reuter-Lorenz P, Rösler F (eds) *Lifespan development and the brain: the perspective of biocultural co-constructivism*. Cambridge University Press, Cambridge, 111–133.

Ptito, M., Kupers, R. (2005.) Cross-modal plasticity in early blindness. *Journal of Integrative Neuroscience*, 4, 479–488.

Ptito M., Matteau M. I., Gjedde A., Kupers R. (2009). Recruitment of the middle temporal area by tactile motion in congenital blindness, *Neuroreport*, 22, 543–547.

Ptito, M., Moesgaard, S. M., Gjedde, A., Kupers, R. (2005). Cross-modal plasticity revealed by electrotactile stimulation of the tongue in the congenitally blind. *Brain*, 128, 606–614.

Ptito, M., Fumal, A., de Noordhout, A. M., Schoenen, J., Gjedde, A., Kupers, R. (2008a). TMS of the occipital cortex induces tactile sensations in the fingers of blind Braille readers. *Experimental Brain Research*, 184, 193–200.

Ptito M., Schneider F. C. G., Paulson O. B., Kupers R. (2008b). Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Experimental Brain Research*, 187, 41–49.

Purves D., Augustine C. J., Fitzpatrick D., Katz L. C., LaMantia A. S., McNamara J. O., Williams S. M. (2001). *Neuroscience, 2dn Edition*. Sunderland (MA):Sinauer Associates

Qureshy A, Kawashima R, Imran M. B., Sugiura M., Goto R., Okada K., Inoue K., Itoh M., Schormann T., Zilles K. (2000). Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *Journal of Neurophysiology*, 84, 1656–1666.

Ramirez-Amaya, V., Bermudez-Rattoni, F. (1999). Conditioned enhancement of antibody production is disrupted by insular cortex and amygdala, but not hippocampal lesions. *Brain Behavior and Immunity*, 13, 46–60.

Rauschecker, J. P. (1995). Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends in Neurosciences*, 18, 36–43.

Rockland, K.S., Van Hoesen, G.W. (1999). Some temporal and parietal cortical connections converge in CA1 of the primate hippocampus. *Cerebral Cortex*, 9, 232–237.

Roder, B., Teder-Salejarvi, W., Sterr, A., Rosler, F., Hillyard, S. A., Neville, H. J. (1999). Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature*, 400, 162–166.

Röder, B., Stick, O., Bien, S., Neville, H., Rösler, F. (2002). Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *European Journal of Neuroscience*, 16, 930-936.

Rokem A., Ahissar M. (2009). Interactions of cognitive and auditory abilities in congenitally blind individuals. *Neuropsychologia*, 47, 843–848.

Rolls E. T., Bayliss, L. L. (1994). Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 14, 5437–5452.

Rosenbluth, R., Grossman, E. S., Kaitz, M. (2000). Performance of early-blind children on olfactory tasks. *Perception*, 29, 101–110.

Royet, J. P., Koenig, O., Gregoire, M. C., Cinotti, L., Lavenne, F., Le Bars, D., Costes, N., Vigouroux, M., Farget, V., Sicard, G. (1999). Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odours. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11, 94–109.

Royet, J. P., Hurdy, J., Zald, D. H., Godinot, D., Grégoire, M. C., Lavenne, F., Costes, N., Holley, A. (2001). Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *Neuroimage*, 13, 506–519.

Royet, J. P., Zald, D., Versace, R., Costes, N., Lavenne, F., Koenig, O., Gervais, R. (2000). Emotional responses to pleasant olfactory, visual and auditory stimuli: A positron emission tomography study. *The Journal of Neuroscience*, 20, 7752–7759.

Saar, D., Barkai, E. (2003). Long-term modifications in intrinsic neuronal properties and rule learning in rats. *European Journal of Neuroscience*, 17, 2727–34.

Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Ibanez, V., Deiber, M. P., Dold, G., Hallett, M. (1996). Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*, 380, 526–528.

Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Deiber, M. P., Ibanez, V., Hallett, M. (1998). Neural networks for Braille reading by the blind. *Brain*, 121, 1213–1229.

Sadato, N., Okada, T., Honda, M., Yonekura, Y. (2002). Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study. *Neuroimage*, 16, 389–400.

Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M., Roland, P. (2000). Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26, 735–745.

Sela, L., Sobel, N. (2010). Human olfaction: a constant state of change-blindness. *Experimental Brain Research*, 205, 13–29.

Schwerdtfeger, W. K., Buhl, E. H., Germroth, P. (1990). Disynaptic olfactory input to the hippocampus mediated by stellate cells in the entorhinal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 292, 163–177.

Shiple, M. T., Ennis, M. (1996). Functional organization of olfactory system. *Journal of Neurobiology*, 30, 123–76.

Smeets M. A. M., Schifferstein H. N. J., Boelema S. R., Lensvelt-Mulders G. (2008). The Odor Awareness Scale (OAS): A new scale for measuring positive and negative odour awareness. *Chemical Senses*, 33, 725–734.

Smith, R. S., Doty, R. L., Burlingame, G. K., McKeown, D.A. (1993). Smell and taste function in the visually impaired. *Perception & Psychophysics*, 54, 649–655.

Sobel, N., Prabhakaran, V., Zhao, Z., Desmond, J. E., Glover, G. H. (2000). Time course odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex. *Journal of Neurobiology*, 83, 537–571.

Starlinger, I., Niemeyer, W. (1981). Do the blind hear better? Investigations on auditory processing in congenital or early acquired blindness. *I. Peripheral functions. Audiology*, 20, 503–509.

Stevenson, R. J. (2010). An initial evaluation of the functions of the human olfaction. *Chemical Senses*, 35, 2–20.

Stillman, J. (1993). Color influences flavor identification in fruit-flavored beverages. *Journal of Food Science*, 58, 810–812.

Suzuki, W. A., Amaral, D. G. (1994). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *The Journal of Comparative Neurology*, 350, 497–533.

Toldi, J., Farkas, T., Volgyi, B. (1994). Neonatal enucleation induces cross-modal changes in the barrel cortex of rat: A behavioural and electrophysiological study. *Neuroscience Letters*, 167, 1–4.

Van Boven R. W., Hamilton R. H., Kauffman T., Keenan J. P., Pascual-Leone A. (2000). Tactile spatial resolution in blind Braille readers. *Neurology*, 54, 2230–2236.

Varendi, H., Porter, R. (2001). *Acta Paediatrica*, 90, 372–375.

Wakefield, C. E., Homewood, J., Taylor, A. J. (2004). Cognitive compensations for blindness in children: An investigation using odour naming. *Perception*, 33, 429–442.

Wang, L., Chen, L., Jacob, T. (2004). Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *The Journal of Physiology*, 554, 236–244.

Wedekind C, Furi S (1997). Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simple heterozygosity? *Proceedings of the Royal Society*, 264, 1471–1479.

Weeks, R., Horwitz, B., Aziz-Sultan, A., Tian, B., Wessinger, C. M., Cohen, L. G., Hallett, M., Rauschecker, J.P. (2000). Positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *The Journal of Neuroscience*, 20, 2664–2672.

Wilson, D. A., Best, A. R., Sullivan, R. M. (2004) Plasticity in the olfactory system: lesson for the neurobiology of memory. *The Neuroscientist*, 10, 513–524.

Wysocki, C. J., Dorries, K. M., Beauchamp, G. K. (1989). Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proceedings of the National Sciences Academy of Science of the United States of America*, 86, 7976–7978.

Zasler, N. D., McNeny, R., Heywood, P. G. (1992). Rehabilitative management of olfactory and gustatory dysfunction following brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 7, 66–77.

Zatorre, R. J., Jones Gotman, M., Evans, A. C., Meyer, E. (1992) Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360, 339–340.

Zavazava, N., Westphal, E., Muller-Ruchholtz, W. (1990). Characterization of soluble HLA molecules in sweat and quantitative HLA differences in serum of healthy individuals. *International Journal of Immunogenetics*, 17, 387–394.

Zellner, D. A., Bartoli, A. M., Eckard, R. (1991). Influence of color on odor identification and liking ratings. *American Journal of Psychology*, 104, 547–561.

Zellner, D. A., Kautz, M. A. (1990). Color affects perceived odor intensity. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 16, 391–397.

Zellner, D. A., Whitten, L. A. (1999). The effect of color intensity and appropriateness on color-induced odor enhancement. *American Journal of Psychology*, 112, 585–604.