

EXPLORATEUR DU CERVEAU

La genèse de NeuroSpin et du projet Iseult

Imagerie du cerveau à très haut champ magnétique

Denis LE BIHAN

Directeur-Fondateur de NeuroSpin, Membre de l'Institut NeuroSpin

Résumé

Denis Le Bihan, médecin et physicien, est un chercheur internationalement reconnu pour ses travaux concernant le développement et l'application de méthodes très innovantes d'imagerie biomédicale. Il est l'inventeur de l'IRM de diffusion. Denis Le Bihan a fondé et dirigé NeuroSpin. Il témoigne ici du lancement et de la réalisation de NeuroSpin et du projet Iseult.

Au début des années 2000 le CEA s'est lancé dans un programme d'une envergure exceptionnelle pour concevoir et construire un scanner IRM « explorateur du cerveau humain » d'une puissance inégalée opérant à 11,7 teslas. Pour héberger cet instrument hors-norme un centre de recherche dédié, NeuroSpin, a été créé sur le campus du CEA-Saclay. Le concept de NeuroSpin est de mettre à disposition de la communauté scientifique française et internationale un « grand instrument de biologie » offrant une plateforme d'instruments exceptionnels, de matériels et d'expertises nécessaires pour comprendre le fonctionnement du cerveau. L'originalité de NeuroSpin réside dans son organisation interdisciplinaire et multi-organismes (CEA, Inserm, INRIA, CNRS, Université Paris-Saclay), visant à regrouper sous un même toit des acteurs du plus haut niveau international, tant méthodologiques que neurobiologiques. Le scanner IRM 11,7 teslas, intégré au projet Iseult, une joint-venture franco-allemande réunissant des acteurs industriels et académiques autour de l'imagerie moléculaire à ultra-haut champ, a été livré à NeuroSpin en 2017 et a atteint le record mondial de 11,7 teslas en juillet 2019.

Mots-clés : NeuroSpin, IRM, CEA, cerveau, Saclay, physique, neurobiologie

Abstract The Genesis of NeuroSpin and the Iseult Project

Denis Le Bihan, physician and physicist, is an internationally renowned researcher in the development and application of highly innovative biomedical imaging methods. He is the inventor of diffusion MRI. Denis Le Bihan founded and directed NeuroSpin. Here, he describes the launch and implementation of NeuroSpin and the Iseult project.

In the early 2000s, the CEA embarked on a program of exceptional scope to design and build an MRI scanner "explorer of the human brain" of unrivalled power, operating at 11.7 teslas. To house this extraordinary instrument, a dedicated research center, NeuroSpin, was created on the CEA-Saclay campus. The concept behind NeuroSpin is to provide the French and international scientific community with a "grand instrument of biology", offering a platform of exceptional instruments, equipment and expertise to help them to understand how the brain works. NeuroSpin's originality lies in its resolutely interdisciplinary and multi-organizational (CEA, Inserm, INRIA, CNRS, Université Paris-Saclay) organization, aimed at bringing together under one roof players of the highest international level, both methodological and neurobiological. The 11.7 tesla MRI scanner, part of the Iseult project, a Franco-German joint venture bringing together industrial and academic players around ultra-high-field molecular imaging, was delivered to NeuroSpin in 2017 and reached the world record of 11.7 teslas in July 2019.

Keywords: NeuroSpin, MRI, CEA, brain, Saclay, physics, neurobiology

L'objectif de cet article est de présenter l'histoire de NeuroSpin et du projet Iseult, du mariage de la physique et des neurosciences, histoire qui commence en 2001¹. Une question majeure qu'on se posait alors, et elle se pose toujours évidemment, est de comprendre le fonctionnement de notre cerveau : comment structure et fonction cérébrale sont-elles liées ? Cette connaissance nous aiderait beaucoup pour comprendre certaines maladies, en particulier mentales, pour les diagnostiquer et, mieux, les traiter. Il s'agit aussi au niveau sociétal de comprendre nos interactions sociales, nos interfaces avec les machines, l'éducation, l'apprentissage. Pour cela, nous avons recours à des méthodes de neuroimagerie qui permettent d'investiguer de manière non invasive le cerveau de patients ou de sujets bien portants, de n'importe quel âge. Au premier rang de ces méthodes, figure l'imagerie par résonance magnétique, IRM, qui n'utilise aucune radiation ionisante. Avec l'IRM, on obtient des images d'une très grande précision de l'anatomie du cerveau. Avec l'IRM dite fonctionnelle, on peut voir le cerveau à l'œuvre, c'est-à-dire voir les différentes régions du cerveau qui s'activent quand nous parlons, écoutons, lisons cette page, par exemple. Et, on peut, avec l'IRM de diffusion, méthode que j'ai inventée dans les années 1980 et 1990, obtenir des images extraordinaires, en trois dimensions et en couleurs, des connexions qui existent au sein du cerveau, du câblage intracérébral. Dès lors, avons-nous besoin de plus ?

Pour répondre à cette question, il faut comprendre que le cerveau a en fait une organisation multi-échelle : du neurone, qui est le constituant élémentaire du tissu cérébral, avec ses synapses et son fonctionnement à la fois électrique (potentiels d'action) et chimique (neuro-transmetteurs), avec une organisation en réseaux, jusqu'à l'aspect macroscopique avec les fameuses régions cataloguées par Brodmann en 1908, qu'on utilise toujours aujourd'hui, chaque région ayant une structure microscopique différente (nombres, et formes des neurones) et un rôle fonctionnel plus ou moins spécifique, comme pour la vision, la motricité ou encore, le langage. Entre les deux, l'échelle mésoscopique garde encore beaucoup de secrets, à part pour certaines régions comme le cortex visuel primaire dont on connaît bien l'organisation en couches et en colonnes corticales. Si l'IRM permet aujourd'hui de disposer d'images magnifiques, nous restons aveugles à cette échelle mésoscopique. Pourtant, c'est peut-être là que se cache un Code Neural, dans l'organisation spatiale des neurones et des cellules gliales qui les accompagnent, comme le code génétique qui est lié à l'organisation dans l'espace de la molécule d'ADN (double hélice). Potentiellement, l'IRM peut atteindre cette échelle, en particulier avec l'IRM de diffusion qui reflète la structure microscopique des tissus, mais nous n'y sommes pas car les systèmes d'IRM disponibles ne sont pas assez puissants. Le champ magnétique des scanners IRM qu'on trouve en milieu médical est en général de 1,5 ou 3 teslas, ce qui correspond tout de même à 30 000 ou 60 000 fois le champ magnétique terrestre. Une centaine de sites dans le monde sont aujourd'hui équipés d'aimants opérant à 7 teslas (140 000 fois le champ terrestre), permettant d'atteindre des résolutions spatiales de l'ordre du demi-millimètre. Pour atteindre une résolution du 1/10^e de millimètre il faudrait « prendre la pose » pendant plusieurs heures afin d'obtenir une grande quantité de signaux. Cette précision peut pourtant être atteinte en quelques minutes chez l'animal pour lequel nous disposons de scanners IRM dédiés (de petite taille) opérant à des champs de 11,7 teslas (voire aujourd'hui 17 teslas à NeuroSpin). C'est ainsi qu'on disposait en 2000 d'images impressionnantes obtenues à 11,7 teslas, 223 000 fois le champ magnétique terrestre, de l'embryon de souris, ou encore d'images de connexions cérébrales de petites dimensions à partir de l'IRM de diffusion.

¹ Nous renvoyons le lecteur aux références suivantes : Le Bihan D, Schild T. Human brain MRI at 500MHz, scientific perspectives and technological challenges. *Supercond. Sci. Technol.* 2017 30 033003 ; Le Bihan D. *L'Erreur d'Einstein : Aux confins du cerveau et du cosmos*. Paris : Odile Jacob, 2022.

La genèse de Neurospin

C'est dans ce contexte que NeuroSpin et le projet Iseult sont nés, dans une première phase entre 2001 et 2004, avec l'idée d'obtenir chez l'homme des images pour explorer cette échelle mésoscopique, dixième de millimètre, de façon non invasive, afin de mieux comprendre les maladies comme par exemple la maladie d'Alzheimer dont on sait qu'elle touche l'hippocampe, structure impliquée dans la mémoire, à un stade très précoce, et, au-delà, découvrir les secrets du Code Neural.

Tout a commencé lors de la visite d'un dignitaire au service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) à Orsay. Nous disposions du premier scanner IRM 3 teslas en France, et j'osais dire que nous pourrions faire bien mieux compte tenu de l'expertise du CEA en magnétisme. J'étais convaincu et j'affirmais que le CEA pourrait être en mesure de construire un scanner IRM pour l'homme opérant à 11,7 teslas. Cette idée provoqua alors l'incrédulité, et aussi, plus tard à l'étranger, de la part de collègues américains ou d'industriels comme chez Bruker, fabricant de scanners IRM. Mais, je m'appuyais sur le savoir-faire de mes collègues physiciens et ingénieurs du CEA qui ont une expertise mondialement reconnue pour faire des aimants extraordinaires, comme ceux du CERN pour la physique des particules, ou encore les aimants pour la fusion thermonucléaire du projet Iter. Je suis donc allé les voir, en leur demandant s'ils ne pourraient pas concevoir et construire un aimant de 11,7 teslas destiné à l'exploration du cerveau humain. D'abord stupéfaits, mes collègues ont accepté le défi, et ils ont participé à une aventure de plus de 20 ans dont je sais qu'ils sont très fiers. Après tout, le cerveau humain vaut bien le boson de Higgs².

Dans ce contexte, en 2001, j'ai rédigé un premier document, détaillant ma vision, celle de la création d'un institut de neuroimagerie en champ magnétique intense. L'appellation de « NeuroSpin » est venue quelque temps après, après une séance de brainstorming, illustrant le mariage de la « neuro » avec la physique, le « spin » étant une propriété quantique des noyaux atomiques utilisés en IRM. Ce rapport montrait l'importance de regarder le cerveau tant de l'homme que de l'animal, avec des instruments alors uniques au monde, 11,7 teslas pour l'homme, 17 teslas pour le rongeur, 340 000 fois le champ terrestre. Le CEA nous a généreusement donné un terrain sur le site du CEA Saclay, près du golf de Saint-Aubin, du synchrotron SOLEIL qui n'était pas encore construit. Une équipe projet fut constituée autour de Xavier Charlot. L'architecte sélectionné, après concours, fut Claude Vasconi qui a eu une vision époustouflante de ce qui allait devenir la signature du bâtiment, à savoir une série d'arches, pièces cylindriques épousant la géométrie cylindrique de chaque aimant, eux-mêmes cylindriques, ce qu'il y a de mieux en termes de magnétisme, « à la frontière de la physique et de l'art architectural ». La construction a débuté en 2005 avec les fondations, puis l'ossature du bâtiment a pris corps avec les futures arches qui, bien avant qu'elles ne soient terminées, donnaient déjà le sens donné à l'architecture avec les jeux de lumière changeant au fil des saisons, recouvertes de neige l'hiver, scintillantes l'été. La construction s'est achevée avec la fermeture de la galerie centrale, espace central sur tout le long du bâtiment, lui donnant un caractère magique, si ce n'est mystique. À une extrémité du bâtiment, se trouvent un espace pour les patients, une sorte de micro-hôpital avec des chambres d'examen et d'hospitalisation ainsi qu'une salle de réanimation prévue pour les études sur la conscience. À l'autre extrémité, se trouve, par symétrie, un espace dédié à l'hébergement des animaux.

Après la cérémonie de la première pierre avec les élus locaux et les représentants du gouvernement (le ministre de la Recherche François Goulard, le président de la Région Jean-Paul Huchon, l'administrateur général et haut-commissaire du CEA Alain Bugat et Bernard Bigot) les instruments ont été livrés et installés : d'abord le scanner IRM 3 teslas, puis le scanner 7 teslas avec les équipes de Siemens, enfin le scanner 17 teslas (340 000 fois le champ terrestre) de chez Bruker pour les études

² Dans le courant des années 1960 François Englert et Peter Higgs (prix Nobel de physique, 2013) élaborent une théorie pour expliquer les masses des particules élémentaires : le boson de Higgs. Les équipes du CERN ont démontré par l'expérience son existence, grâce au Large Hadron Collisionneur (LHC), en juillet 2012.

sur le cerveau du rongeur. L'installation de l'aimant à l'origine du projet, le scanner IRM corps entier de 11,7 T viendra bien plus tard (2017) car il fallait d'abord le construire.

L'ouverture de NeuroSpin s'est faite en 2006. L'exploitation a commencé en 2007. Le bâtiment, avec ses bureaux, ateliers, laboratoires, salles de réunion et de conférence, dont une pouvant accueillir le public, se remplit peu à peu, jusqu'à accueillir 200 chercheurs, techniciens et administrateurs, personnel médical et paramédical, recouvrant un grand nombre de disciplines, physiciens, électroniciens, neurologues, neuroradiologues, physiologistes, cognitivistes, mathématiciens, etc. NeuroSpin a été inauguré par Dominique de Villepin. Le président Nicolas Sarkozy est venu en visite en 2010 avec nombre de ministres, Valérie Pécresse, Martin Hirsch, Luc Chatel, Nathalie Kosciusko-Morizet. À chaque fois, je montrais la maquette de notre scanner 11,7 teslas qui n'était toujours pas là. Puis ce fut le tour du Premier ministre Jean-Marc Ayrault. Des artistes célèbres sont aussi venus comme Thierry Lhermitte et Virginie Efira, parrain et marraine de la Fondation pour la Recherche médicale.

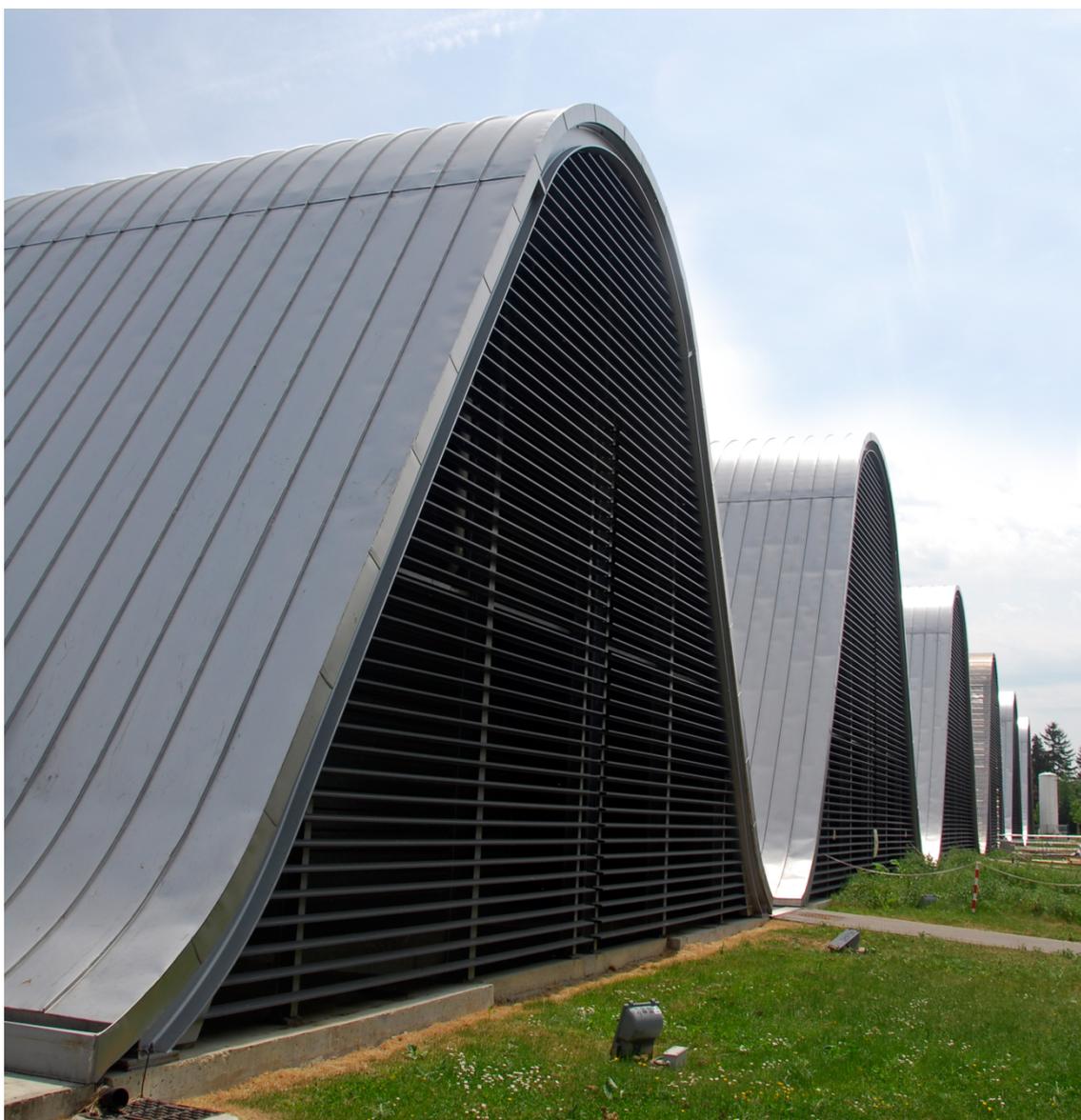


Figure 1. Les Arches de Neurospin © Neurospin

Le projet Iseult : réalisation de l'aimant 11,7 T et installation à NeuroSpin

Restaient alors à finaliser les plans de notre scanner 11.7, T à le faire construire, le livrer, l'installer et le mettre en fonctionnement. Cela a pris du temps : l'aimant n'a été livré qu'en 2017, avec une mise en service du scanner prévue pour 2023. Un appel d'offres avait été lancé au début du projet (2002). Aucun des constructeurs de systèmes IRM n'accepta de relever le défi (trop compliqué, trop risqué). Restait alors le département d'Astrophysique, physique nucléaire et de l'instrumentation associée (DAPNIA) devenu depuis Irfu (Institut des lois fondamentales de l'univers) du CEA, internationalement reconnu pour son expertise en magnétisme et cryogénie avec la conception et la réalisation des aimants supraconducteurs du CERN à Genève. Nos collègues physiciens ont immédiatement répondu à notre demande, produisant un document complet décrivant la faisabilité du projet et donnant tous les détails de cet aimant révolutionnaire. Il faut souligner que si les aimants d'IRM sont en général constitués de solénoïdes (enroulement d'un fil supraconducteur en alliage de Niobium-Titane) dans lequel un courant circule ad aeternam quand l'aimant est refroidi à -269° (principe de la supraconductivité), l'aimant 11.7T de NeuroSpin est fait d'un assemblage de 168 « double galettes », disques en Nobium-Titane, comme pour les aimants du CERN. L'avantage est que le fil conducteur peut être « imprégné » dans de l'hélium liquide suprafluide, garantissant sa stabilité. Il a fallu 182 km afin de réaliser 170 galettes de 2 mètres de diamètre afin d'atteindre la cible de 11.7 teslas, ce n'est pas rien. La difficulté était de garantir l'homogénéité du champ magnétique (de l'ordre de quelques parties par million³ sur la taille d'un cerveau), ce qui est nettement plus facile avec un aimant de type solénoïde. Cela impliquait aussi, du fait de la présence de soudures non supraconductrices entre les galettes, de mettre l'aimant sur une alimentation externe, source potentielle d'instabilité du champ (qui doit aussi être de l'ordre de quelques parties par million le temps d'un examen). De nouveaux concepts, à l'origine de brevets, et des études de faisabilité appuyées par une série de tests préliminaires à l'aide de prototypes ont montré que c'était possible.

Une autre étape essentielle a été d'en trouver le financement. Celui-ci fut obtenu le 30 avril 2004, dans le cadre un partenariat franco-allemand, mi-public, mi-industriel, signé par le Président Chirac et le Chancelier Schröder. Du côté français la société Guerbet (fabricant de produits de contraste pour l'IRM, intéressé par le potentiel de l'IRM à très haut champ) fut le pilote du projet, en partenariat avec Alstom (fabrication de l'aimant) et bien sûr le CEA (NeuroSpin et DAPNIA). Du côté allemand, nous avions pour industriels Siemens et Bruker (fabricants de scanners IRM) et l'Université de Fribourg intéressée par les hauts champs. Le financement public fut assuré en France par l'AII, devenue Oséo puis BPI, et, en Allemagne, le ministère de la Recherche. Le projet, destiné à l'exploration de « l'imagerie moléculaire à ultra-haut champ magnétique », financé à hauteur de 215 millions euros (la plus grande partie étant destinée à la partie « moléculaire » et non à l'aimant qui a coûté, au final, environ 75 millions euros) prit le nom de projet « Iseult », suite à ma suggestion, sans doute inspirée de ses racines franco-germaniques. Nos collègues allemands s'inquiétèrent de l'issue tragique d'Isolde et proposèrent l'acronyme INUMAC, ce qui avait pour nous avec une connotation « inhumaine ».

C'est donc à Belfort, sur le site d'Alstom qu'a été fabriqué notre aimant, à côté des hangars où les premiers trains français ont vu le jour, et où aujourd'hui certaines rames de TGV sont construites (ce qui m'a souvent fait dire dans mes présentations en anglais « from train to brain »). Les ingénieurs et techniciens d'Alstom, en partenariat avec mes collègues du DAPNIA, ont dû recourir à des trésors d'imagination pour fabriquer chaque élément de l'aimant avec une précision diabolique et manipuler l'ensemble faisant plusieurs mètres de dimensions (les doubles galettes devant être empilées les unes sur les autres avec une précision de quelques épaisseurs de cheveux). L'aimant fut achevé en avril 2017 et il a fallu ensuite l'acheminer à NeuroSpin. Ce ne fut pas une mince affaire : il a fallu trois

³ millionnièmes

semaines. L'aimant de 150 tonnes, de 5 mètres de long et de 5 mètres de diamètre du fait des bobines externes ajoutées pour contenir et renforcer le champ magnétique, était trop volumineux (passage sous les ponts en particulier) et trop fragile (sensible aux vibrations) pour être transporté par la route jusqu'à Saclay. Il fut donc d'abord remorqué de Belfort jusqu'à Strasbourg par un acheminement balisé (Alstom ayant l'habitude de transports exceptionnels pour des turbines sur ce tronçon quasiment dédié) et installé sur un bateau, remontant ensuite le Rhin par l'Allemagne et les Pays-Bas, passant ensuite par la mer du Nord et la Manche, puis sur la Seine, sous les ponts de Paris, jusqu'au port d'Ivry, le tout sous l'œil attentif de collègues du CEA. Remis ensuite sur la remorque équipée d'une cabine motrice à chaque extrémité (la remorque étant à la fois poussée et tractée), le convoi est passé sous la caténaire du RER qu'il a fallu soulever en pleine nuit, non loin d'Orsay, pour finalement arriver devant l'arche de NeuroSpin qui lui était destinée le 9 juin 2017. Il a fallu encore plusieurs semaines pour amener l'aimant dans la position finale, au centre de l'arche, après rotation de 90° et descente sur une dalle en béton coulée sur mesure selon la méthode « égyptienne », c'est-à-dire gauche droite gauche droite, petit à petit avec des cales.



Figure 2. Aimant 11,7 teslas du projet Iseult dans son arche © Neurospin

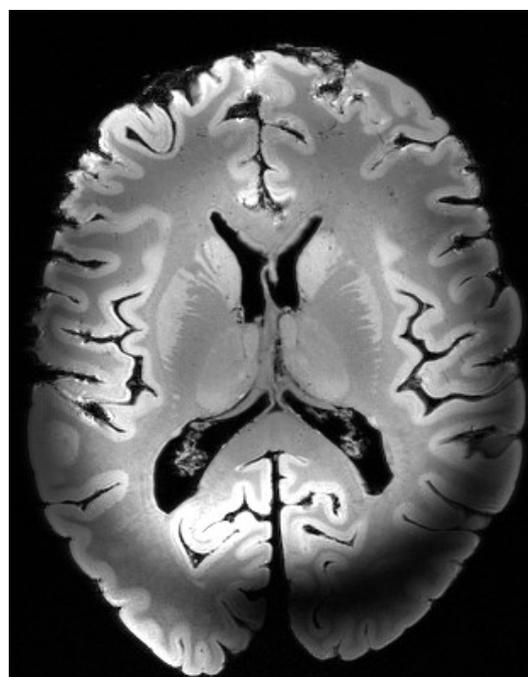


Figure 3. Première image d'un cerveau humain ex vivo © N. Boulant et C. Lerman (NeuroSpin), L. Quettier (Irfu), Mathieu Santin (Museum National d'Histoire Naturelle, ICM Paris)

Une fois l'aimant livré, la mise en fonctionnement s'est faite prudemment par étapes afin de minimiser tout risque d'endommagement. La température de fonctionnement de l'aimant n'est pas de -269° comme pour les aimants IRM standards, mais de -271° (soit 1,8 degré au-dessus du zéro absolu, plus froide encore que celle du fond de l'univers qui est à 3 degrés au-dessus du zéro absolu) afin de garantir les propriétés quantiques non seulement de supraconductivité du conducteur, mais aussi de suprafluidité de l'hélium liquide qui le baigne. Cette suprafluidité permet d'évacuer instantanément toute production anormale de chaleur qui serait nuisible voire fatale à l'aimant, comme nos collègues des National Institutes of Health à Bethesda en font fait la cruelle expérience plus tard. Il a fallu installer dans le sous-sol de NeuroSpin une véritable usine cryogénique pour produire de l'hélium liquide à cette température. C'est finalement le 19 juillet 2019, avec la température, donc de 1,7 Kelvin, que le champ magnétique nominal de 11,7 teslas fut atteint, une première mondiale pour un aimant IRM destiné à un usage clinique. Bien sûr, il faut plus qu'un aimant pour avoir un système

IRM complet, il a donc fallu installer le matériel de Siemens pour les bobines de gradient, l'électronique, le lit pour placer les patients, et l'habillage de l'ensemble qui, pour les sujets qui passeront à l'intérieur sera tout à fait semblable à celui des scanners IRM hospitaliers.

Les premières images ont finalement été obtenues en octobre 2021, soit 4 ans après la livraison de l'aimant à NeuroSpin, après de nombreux tests pour vérifier tous ces montages. Comme c'était la période d'Halloween, une citrouille a eu l'honneur de cette fête. La tradition est de passer en premier des légumes ou des fruits en IRM. Le contenu en eau de la citrouille et ses structures internes ne sont pas sans rappeler celles qu'on trouvera chez l'homme, montrant des détails extraordinaires. C'est ensuite le cerveau de la collection du Muséum d'histoire naturelle qui a été imagée grâce aux collaborations avec nos collègues de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) et de ce musée, révélant des détails incroyablement fins. Nous avons commencé à passer les premiers volontaires durant l'été 2023, après que nous eûmes obtenu les autorisations des autorités compétentes (ANSM, CPP).

Pendant ce temps-là, nos collègues internationaux se sont investis dans ce domaine. Et si, en 2001 le projet paraissait complètement fou, la situation a considérablement progressé. Outre notre aimant, il y a un scanner IRM clinique fonctionnel opérant à 10,5 teslas à Minneapolis aux États-Unis, et deux autres systèmes 11,7 teslas, plus petits que le nôtre, ce qui pose un certain nombre de problèmes techniques. L'un d'eux est installé aux NIH, l'autre en Corée, mais aucun n'est encore opérationnel à ce jour. D'autres projets sont en cours, notamment en Chine et à Nottingham au Royaume-Uni. Il y a aussi à Nijmegen aux Pays-Bas un projet national en cours et financé pour un champ encore plus élevé, 14 teslas, utilisant du fil supraconducteur fonctionnant à haute température (sans hélium). Finalement, je n'étais pas si fou que cela en lançant le projet Iseult et NeuroSpin, ce en quoi certains de mes collègues internationaux me répondent que je le suis toujours furieusement mais qu'en plus je suis devenu contagieux.

Conclusion : une aventure collective qui ne fait que commencer

NeuroSpin et Iseult, ce très grand instrument destiné à l'exploration du cerveau grâce à la neuroimagerie, a été une aventure exceptionnelle. Il faut remercier bien sûr tous ceux qui ont œuvré pour ce projet extraordinaire (environ 200 personnes ont contribué à un moment ou un autre à ce succès): d'abord la direction du CEA, et en particulier Bernard Bigot qui nous a quittés récemment, Pascal Colombani, Alain Bugat, André Syrota qui a tout fait bien sûr pour que ce projet se fasse à tous les niveaux possibles de l'État et du CEA, les ingénieurs et techniciens de l'Irfu qui ont conçu et réalisé l'aimant chez Alstom, l'Institut Joliot où se trouve NeuroSpin avec les collègues qui m'ont succédé après 20 ans pour la suite du projet, Cécile Lerman, Nicolas Boulant, Alexandre Vignaud, Alexis Amadon, Patrick Mauconduit, Vincent Gras, Caroline Le Ster, et puis les unités logistiques du site de Saclay, le support financier énorme du CEA et de Bpifrance. C'est maintenant au tour des équipes qui travaillent à NeuroSpin de prendre le relai dans l'exploitation de l'instrument, équipes financées par le CEA, l'Inserm, l'Inria, le CNRS, l'Université Paris-Saclay, l'AP-HP, sans compter les financements Européens (en particulier le FET-Open Aroma piloté par Nicolas Boulant et regroupant 6 équipes de 5 pays européens). Après deux décennies d'attente, les prochaines années devraient être fécondes, nous donnant enfin un accès à notre cerveau, à sa structure dans les moindres détails, et à son fonctionnement, jusqu'aux mystères de notre conscience.