



HAL
open science

Etude anatomo-fonctionnelle par IRM de la mémoire de travail chez des enfants traités pour un médulloblastome

Duc Ha Hoang

► **To cite this version:**

Duc Ha Hoang. Etude anatomo-fonctionnelle par IRM de la mémoire de travail chez des enfants traités pour un médulloblastome. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENS017 . tel-01557488

HAL Id: tel-01557488

<https://theses.hal.science/tel-01557488>

Submitted on 6 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Biotechnologie, Instrumentation, Signal et Imagerie pour la Biologie, la Médecine et l'Environnement (BIS)**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Duc Ha HOANG

Thèse dirigée par **Alexandre KRAINIK**

et codirigée par **Anne PAGNIER**

Préparée au sein de l'**Institut des Neurosciences de Grenoble**
dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

Étude anatomo-fonctionnelle par IRM de la mémoire de travail chez des enfants traités pour un médulloblastome

Thèse soutenue publiquement le **30 septembre 2014** à **Grenoble**,
devant le jury composé de :

Mme. Lucie HERTZ-PANNIER

Docteur, HDR INSERM U663, Neurospin-UNIACT Rapporteur

M. Michel ZERAH

Professeur Hôpital Necker-Enfants Malades Rapporteur

Mme. Christine DELMAIRE

Docteur CHRU de Lille Examineur

M. Jean-Guy PASSAGIA

Professeur CHU de Grenoble Examineur

M. Alexandre KRAINIK

Professeur CHU de Grenoble Directeur

Mme. Anne PAGNIER

Docteur CHU de Grenoble Co-Directeur



À ma chérie et mes deux petits enfants.

Remerciements

Le seul moyen de se délivrer d'une tentation, c'est d'y céder paraît-il! Alors j'y cède en disant un grand Merci aux personnes qui ont cru en moi et qui m'ont permis d'arriver au bout de cette thèse.

Tout d'abord, je tiens à remercier sincèrement mon directeur de thèse, Monsieur le professeur Alexandre KRAINIK, de sa confiance, sa gentillesse, son optimisme et ses conseils qui m'ont permis de réaliser ce travail de thèse dans les meilleures conditions possibles. J'ai énormément appris et apprécié de travailler à son côté. Je le remercie également de m'avoir fait partager sa passion pour l'imagerie en neurosciences.

Je remercie également mon co-directeur de thèse, Madame le docteur Anne PAGNIER, de sa gentillesse et de ses disponibilités malgré ses nombreuses charges, qui m'ont permis de bien avancer dans ce travail.

Je remercie Monsieur le professeur Michel ZERAH et Madame le docteur Lucie HERTZ-PANNIER d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse. Je remercie Monsieur le professeur Jean-Guy Passagia d'avoir accepté de présider le jury. Je tiens à remercier également le docteur Christine Delmaire d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie Monsieur le professeur François LE BAS de m'avoir accueilli et m'avoir ouvert les portes de son service et de sa gentillesse pour m'avoir permis de travailler au centre de l'unité d'IRM 3T – Recherche.

Je remercie monsieur le professeur Emmanuel BARBIER, madame Chantal REMY et tout le personnel de l'équipe 05 du Grenoble Institute des Neurosciences (GIN) pour leurs sourires, leurs gentillesse, qui ont toujours été très accessibles et avec lesquels j'ai beaucoup appris.

Un grand merci à Karine GUICHARDET, Isabelle SCHIFF et Fanny DUBOIS-TEKLALI sans qui ce travail n'aurait jamais pu être mené à bien. Karine, Isabelle, merci de votre disponibilité et de votre gentillesse qui ont permis de créer une belle collaboration que je n'oublierai jamais.

J'adresse aussi mes remerciements à Arnaud ATTYE, Adrian KASTLER, Sylvie GRAND et tout le personnel du service de Neuroradiologie du CHU de Grenoble, pour leurs sourires, leur gentillesse et leur disponibilité, qui ont grandement contribué à l'avancement de ce travail.

Un grand merci à Laurent LAMALLE, Irène TROPES, Emilie COUSIN et tout le personnel de l'unité 3T Recherche de Grenoble (IRMaGe) pour leurs aides en informatique, synchronisation, utilisation de la machine et les outils concernant ce travail, ainsi que pour leur gentillesse et disponibilité.

Je remercie chaleureusement les enfants témoins, patients ainsi que leurs parents qui, malgré plusieurs difficultés dans lesquelles ils se trouvaient, ont si gentiment accepté que leurs enfants participent.

Je tiens à remercier le service de l'Éducation et de la Formation du Vietnam, la Structure Fédérative de Recherche N°1 (SFR1), la Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) et le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national, qui ont financé ce travail de thèse (étude MEDIR).

Je remercie Monsieur François ROSANVALLON pour ses relectures orthographiques et corrections du français.

Un grand merci à tous mes collègues et amis doctorants, anciens et actuels, pour tous les bons moments passés ensemble dans une ambiance empreinte de solidarité, d'entraide et de bonne humeur.

Un grand merci à mes parents qui ont toujours cru en moi et qui m'ont donné les moyens de faire les études que je souhaitais, aussi longues soient-elles. Malgré mon éloignement depuis de (trop) nombreuses années, leur intelligence, leur confiance, leur tendresse, leur amour me portent et me guident tous les jours. Grand merci à ma belle-mère, mes frères Duc Hinh HOANG et Van Hung PHAM et tous les membres de la famille pour leur soutien, leurs aides à mes enfants, ma maison pendant le temps où je n'étais pas là.

Enfin, je remercie tout particulièrement ma chérie Thi Nga PHAM, ma petite fille Phuong Linh et mon petit garçon Duc Dung qui ont toujours été là pour moi, qui m'ont soutenu sans faillir et qui m'ont tant apporté.

Résumé

Les enfants traités pour un médulloblastome cérébelleux peuvent présenter des troubles cognitifs, en particulier de la mémoire de travail, qui entravent les apprentissages et la scolarité. Une meilleure compréhension des bases anatomo-fonctionnelles du cervelet et de son engagement dans la mémoire de travail est essentielle pour minimiser les effets secondaires du traitement et améliorer la qualité de vie des patients. Pour cela, une étude multicentrique française a été conduite. Les objectifs de cette thèse étaient de : (i) mener une étude clinico-radiologique chez les patients en confrontant les résultats des tests neuropsychologiques avec les lésions cérébelleuses macroscopiques identifiées par IRM anatomique; (ii) cartographier par IRMf BOLD l'engagement du cervelet dans la MDT chez les sujets sains ; (iii) cartographier par IRMf BOLD la réorganisation corticale chez les patients lors des mêmes tâches de MDT. Des tâches de n-back ont été utilisées selon un plan factoriel modulant la modalité sensorielle (visuelle ou auditive) et la nature (non-verbale ou verbale) de l'information à mémoriser.

L'introduction est une revue exhaustive de la littérature sur les apports des nouvelles méthodes d'IRM dans l'exploration des troubles cognitifs chez les enfants pris en charge pour un médulloblastome cérébelleux.

Deux études comparatives cas-témoins multicentriques ont été réalisées chez des sujets droitiers en combinant les données des explorations cliniques, neuropsychologiques et d'imagerie. La 1^{ère} étude a été conduite sur des IRM 1.5T avec des tâches n-1 back. Douze sujets sains et 9 patients ont été inclus mais 4 patients et 4 sujets sains ont secondairement exclus, principalement à cause de mouvements excessifs et de problèmes techniques. Les analyses des IRMf ont donc porté sur 8 sujets sains (4 garçons de $11,1 \pm 1,9$ ans) et 5 patients (5 garçons de $11,9 \pm 1,0$ ans). La 2^{ème} étude a été conduite sur des IRM 3T avec des tâches n-2 back. Quinze sujets sains et 3 patients ont été inclus mais 6 sujets sains ont été exclus à cause d'une anxiété, une précocité et des problèmes techniques. Les analyses des IRMf ont donc porté sur 9 sujets sains (7 garçons de $11,6 \pm 2,2$ ans) et 3 patients (1 garçon de $14 \pm 0,6$ ans).

Les résultats montrent : (i) l'existence de troubles de la mémoire de travail visuo-spatiale chez les patients ; (ii) l'existence de lésions macroscopiques du lobe postérieur gauche du cervelet chez les patients ; (iii) l'engagement du lobe postérieur gauche du cervelet lors des tâches de MDT non-verbale et l'engagement du lobe postérieur droit du cervelet lors des tâches de MDT verbale chez les sujets sains ; (iv) l'engagement cérébral (cortex préfrontal, pariétal et temporo-occipital) lors des tâches de MDT chez les patients suggérant l'existence d'une réorganisation corticale.

Pour conclure, ce travail souligne l'importance du lobe postérieur gauche du cervelet pour la MDT non-verbale chez les enfants droitiers. Cette information devrait être prise en compte lors de la planification opératoire des enfants opérés pour un médulloblastome cérébelleux.

Mots clés : Médulloblastome, Enfant, Cervelet, Troubles cognitifs, Mémoire de travail, IRM fonctionnelle

Title

**Anatomo-functional MRI study of working memory in
children treated for medulloblastoma**

Summary

Children treated for cerebellar medulloblastoma may have cognitive impairment, particularly in working memory, perturbing their school performance.

A better understanding of anatomo-functional background of the cerebellum and its involvement in working memory are essential to minimize side effects of treatment and to improve the quality of patient life, a French multicenter study was therefore conducted.

In the introduction of this thesis, the cognitive disorders in children treated for medulloblastoma was documented in the comprehensive review of the literature on the contributions of new MRI methods.

The objectives of this thesis were: (i) To conduct a clinico-radiological study in the patients by comparing the neuropsychological data with resected cerebellar lesions identified by anatomical MRI; (ii) To map the involvement of the cerebellum in working memory by fMRI BOLD; (iii) To map cortical reorganization of patients at the same working memory tasks by fMRI BOLD. For the objectives, N-back tasks, following a factorial design modulated by sensory modality (visual or auditory) and by nature of information (verbal or nonverbal) to memorize, were used.

Two comparative case-control phases of this study were performed upon right-handed subjects:

- The first study was conducted by 1.5T MRI with n-1 back tasks. Twelve healthy subjects and 9 patients were included, but after that 4 patients and 4 healthy subjects were excluded, mainly because of excessive movement and technical problems. FMRI analysis was therefore focused on 8 healthy subjects (4 boys, 11.1 ± 1.9 year olds) and 5 patients (5 boys, 11.9 ± 1.0 year olds).

- The second study was carried out by 3T MRI with n-2 back tasks. Fifteen healthy subjects and 3 patients were included, however, 6 healthy subjects were excluded due to anxiety, precocity and technical problems. FMRI analysis was applied in 9 healthy subjects (7 boys, 11.6 ± 2.2 year olds) and 3 patients (1 boy, 14 ± 0.6 year olds).

The results demonstrated:

(i) the existence of visuo-spatial WM disorders in the patients;

(ii) the existence of macroscopic lesions in the left posterior cerebellar lobe in patients;

(iii) the involvement of the left posterior cerebellar lobe during nonverbal WM tasks and the involvement of the right posterior cerebellar lobe during verbal WM tasks in healthy subjects;

(iv) the cerebral implication (prefrontal cortex, parietal and temporo-occipital) during WM tasks in the patients suggests there is a recovery of cortical reorganization.

To conclude, this work highlights the importance of the left posterior cerebellar lobe in non-verbal WM of right-handed children. This information should be taken into account for planning procedures in children to be operated for cerebellar medulloblastoma.

Key words: Medulloblastoma, Children, Cerebellum, Working Memory, Functional MRI

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	17
PARTIE THÉORIQUE.....	21
CHAPITRE 1 : MÉDULLOBLASTOME CHEZ L'ENFANT	21
1. Généralités.....	22
2. Présentation clinique	22
3. Aspect radiologique du médulloblastome chez l'enfant	23
4. Pronostic.....	25
5. Traitement et séquelles après le traitement	26
5.1. Traitement chirurgical	26
5.1.1. Traitement d'une hydrocéphalie.....	26
5.1.2. Exérèse chirurgicale	27
5.2. La radiothérapie.....	28
5.3. La chimiothérapie.....	29
5.4. Séquelles après le traitement	30
CHAPITRE 2 : MEMOIRE DE TRAVAIL	32
1. Le concept de la mémoire de travail	32
2. Les composants de la mémoire de travail	33
2.1. La boucle phonologique	33
2.2. Le calepin visuo-spatial.....	35
2.3. Buffer épisodique	37
2.4. Administrateur central.....	37
CHAPITRE 3 : ASPECT ANATOMO-FONCTIONNEL DU CERVELET	39
1. Anatomie descriptive du cervelet	39
1.1. Morphologie externe.	39
1.2. Morphologie interne	41
2. Rôle fonctionnel du cervelet	43
2.1. Fonctions motrices du cervelet.....	43
2.2. Fonction cognitive supérieure du cervelet	46
2.2.1. Fonction linguistique.....	46
2.2.2. Fonction mnésique du cervelet.....	48
2.2.3. Fonction émotionnelle du cervelet	49
CHAPITRE 4 : APPORTS DE L'IMAGERIE A L'ETUDE DE LA MEMOIRE DE TRAVAIL	51

1. Connectivité anatomique - DTI.....	51
2. Connectivité fonctionnelle au repos	55
3. Relation entre la connectivité anatomique (CA) et fonctionnelle (CF).....	59
4. La tomographie par émission de positons (TEP)	61
5. Magnétoencéphalographie	63
6. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.....	65
CHAPITRE 5 : IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE FONCTIONNELLE .	66
1. Généralités.....	66
2. Principes de l'IRMf – signal BOLD	67
3. Limites de l'IRM fonctionnelle.....	69
4. Tâches utilisées lors des études IRMf	71
5. Interprétation de l'IRM fonctionnelle	74
6. Application de l'IRMf en Clinique et en Neurosciences	76
6.1. Rôle de l'IRMf dans la planification préopératoire chirurgicale	76
6.2. L'IRMf en évaluant le rôle cognitif du cerveau et du cervelet	80
6.2.1. Au niveau du cerveau	80
6.2.2. Au niveau du cervelet.....	82
CHAPITRE 6 : READAPTATION FONCTIONNELLE A LONG TERME.....	86
1. Rééducation cognitive	86
2. Rééducation physique	87
PARTIE EXPERIMENTALE.....	89
CHAPITRE 1 : SUJETS et METHODES	90
1. Contexte de l'étude.....	90
2. Objectifs et hypothèses de recherche	90
2.1. Objectifs	90
2.2. Hypothèses de recherche	90
3. Critères de sélection des sujets.....	91
3.1. Critères d'inclusion	91
3.1.1. Patients	91
3.1.2. Témoins	91
3.2. Critères d'exclusion des sujets	92
4. Evaluation neuropsychologique des sujets.....	92
4.1 Tests neuropsychologiques	92
4.2. Analyse statistique des données neuropsychologiques et comportementales	93
5. Etude d'imagerie	94

5.1. Etude anatomique	94
5.1.1. Acquisition des images anatomiques	94
5.1.2. Analyse des images anatomiques	94
5.2. Etudes fonctionnelles	94
5.2.1. Paradigmes de stimulation	94
5.2.1.1. Généralités.....	94
5.2.1.2. Installation du sujet et présentation des stimuli	95
5.2.1.3. Stimuli	95
5.2.1.4. Rythme des stimuli.....	96
5.2.2. Acquisition des images.....	98
5.2.2.1. Acquisitions n-1 back à 1,5T.....	98
5.2.2.2. Acquisitions n-2 back à 3T.....	98
5.2.3. Analyse des données fonctionnelles.....	98
5.2.3.1. Analyse des réponses	98
5.2.3.2. Analyse des images	98
CHAPITRE 2 : RESULTATS.....	100
1. Participants	100
1.1. Etude n-1 back à 1,5T	100
1.2. Etude n-2 back à 3T	100
2. Etude neuropsychologique pour l'ensemble des sujets	101
2.1. Echelle de quotient intellectuel Weschler (IQ)	101
2.2. Tests de mémoire de travail.....	104
2.2.1. Boucle phonologique.....	104
2.2.2. Test de la CSVI (Compound Stimuli Visual Information)	104
2.2.3. Administrateur central.....	105
3. Etude morphologique des lésions des patients	105
4. IRMf : Etude n-1 back à 1,5T.....	107
4.1. Etude comportementale n-1 back.....	107
4.2. Activations cérébelleuses	108
4.2.1. Activations cérébelleuses chez les témoins.....	108
4.2.2. Activations cérébelleuses chez les patients	112
4.3. Activations cérébrales	112
4.3.1. Activations cérébrales chez les témoins.....	112
4.3.1.1. Tâche visuelle verbale (VIVE) et visuelle non-verbale (VINV).....	112

4.3.1.2. Tâche auditive verbale (AUVE) et tâche auditive non-verbale (AUNV)	113
4.3.1.3. Effet principal de la modalité de présentation (visuelle/auditive).....	115
4.3.1.4. Effet principal de la nature de l'information (verbale / non-verbale)....	115
4.3.2. Activations cérébrales chez les patients	116
5. IRMf : Etude n-2 back à 3T.....	119
5.1. Etude comportementale n-2 back	119
5.1.1. Exactitude de réponse.....	119
5.1.2. Temps de réponse	120
5.2. Activations cérébelleuses	120
5.2.1. Activations cérébelleuses chez les témoins.....	120
5.2.2. Activations cérébelleuses chez les patients	123
5.3. Activations cérébrales	123
5.3.1. Activations cérébrales chez les témoins	123
5.3.1.1. Tâches visuelle verbale (VIVE) et visuelle non-verbale (VINV)	123
5.3.1.2. Tâches auditive verbale (AUVE) et auditive non-verbale (AUNV)	125
5.3.1.3. Effet principal de la modalité de présentation (visuelle / auditive).....	126
5.3.1.4. Effet principal de la nature de l'information (verbale / non-verbale)....	128
5.3.2. Activations cérébrales chez les patients	130
CHAPITRE 3 : DISCUSSION GENERALE.....	131
1. Performances neuropsychologiques et rôle du cervelet	131
1.1. Troubles neuropsychologiques et performances comportementales lors des tâches de n-back	131
1.2. Rôle du cervelet dans la mémoire de travail	132
2. Régions cérébrales spécifiques impliquées dans la mémoire de travail.....	136
2.1. Modalité de présentation visuelle et auditive	136
2.2. Modalité de présentation verbale et non-verbale	139
3. Existence de réseaux cérébro-cérébelleux et réorganisation corticale	140
4. Difficultés et limites de l'étude	143
CHAPITRE 3: CONCLUSION et PERSPECTIVE.....	146
REFERENCES	148
ANNEXE	180
Annexe 1 : Protocole ONCORAP	181
Annexe 2 : liste des tests utilisés dans le protocole oncorap.....	184
Annexe 3 : Aires de Brodmann	186

Annexe 4. Données démographiques des sujets de l'expérience No1	188
Annexe 5. Données démographiques des sujets de l'expérience No2	189
Annexe 6. Article concernant la partie théorique	190
Annexe 7. Article concernant l'étude « n-1 back » à 1,5T.....	199
Annexe 8. Article concernant les données neuropsychologiques et anatomiques	206
Annexe 9. Article concernant les données neuropsychologiques et fonctionnelles	223

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Images d'IRM du médulloblastome pré et post traitement	24
Figure 2 : Représentation du modèle de Baddeley and Hitch 1974	32
Figure 3 : Structure de la MDT d'après Baddeley 2000	33
Figure 4 : Modèle fonctionnel de la boucle phonologique	34
Figure 5 : Le calepin visuo-spatial	36
Figure 6 : Illustration du cervelet humain	39
Figure 7 : Parcellisation du cervelet en lobules individuels	40
Figure 8 : Topographie anatomique du cervelet sur l'IRM	42
Figure 9 : Division fonctionnelle du cervelet	43
Figure 10 : Modèle de la commande motrice	45
Figure 11 : Extraction des réseaux anatomiques cérébraux	53
Figure 12 : Images d'IRM de diffusion avec la carte FA	54
Figure 13 : Régions activées par la connectivité fonctionnelle au repos	57
Figure 14 : Connectivité fonctionnelle reflète la connectivité structurelle dans le réseau de mode par défaut	60
Figure 15 : Image des activations en PET pour les tâches de mémoire	62
Figure 16 : Régions activées enregistrées en MEG	64
Figure 17 : Principe physiologique de l'IRM fonctionnelle	68
Figure 18 : Evolution du signal BOLD selon un stimulus chez sujet humain	68
Figure 19 : Réponse de l'IRM fonctionnelle BOLD à l'activité neuronale	69
Figure 20 : Principe du signal BOLD basé sur plusieurs facteurs	71
Figure 21 : Exemple de la tâche de Sternberg pour MDT	73
Figure 22 : Système de neuronavigation utilisé dans la neurochirurgie	77
Figure 23 : IRMf pré- et poste-opérative d'une tumeur cérébrale avec la protection de la zone fonctionnelle	78
Figure 24 : IRMf avant de l'intervention chez des patients avec épilepsie	79
Figure 25 : Activations BOLD pour la condition auditive et visuelle	81
Figure 26 : Images de l'IRMf pour la nature de tâche à exécuter	83
Figure 27 : Activations BOLD pour la nature de tâche à exécuter dans le cervelet	84
Figure 28 : Exemple d'un paradigme « n-1 back » de la tâche visuelle non-verbale	97
Figure 29 : Exemple d'un paradigme « n-2 back » pour la tâche visuelle non-verbale	97
Figure 30 : Performances moyennes à l'indice de compréhension verbales pour le groupe « Patients » et le groupe « Témoins »	101
Figure 31 : Performances moyennes à l'épreuve des patterns visuels pour le groupe « Témoins » et le groupe « Patients »	104
Figure 32 : Performances moyennes à l'épreuve d'empan transposé selon le groupe.	105
Figure 33 : Cartographie des lésions anatomiques chez le groupe des patients	106
Figure 34 : Exactitude de réponse des tâches n-1 back pendant l'IRMf	107
Figure 35 : Temps de réponse des tâches n-1 back pendant l'IRMf	108

Figure 36 : Activations cérébelleuses pour les contrastes de la modalité sensorielle	110
Figure 37 : Activations cérébelleuses pour les contrastes de la nature des informations	111
Figure 38 : Activations cérébrales pour la modalité de présentation	115
Figure 39 : Activations cérébrales pour la nature de l'information	116
Figure 40 : Activations cérébrales pour les contrastes « visuel vs auditif » et « auditif vs visuel » chez les patients	117
Figure 41 : Activations cérébrales pour les contrastes « verbal vs non-verbal » et « non-verbal vs verbal » chez les patients.	117
Figure 42 : Activations cérébrales individuelles des 5 patients et du groupe « Témoins »	118
Figure 43 : Exactitude de réponse des tâches « n-2 back » pendant l'IRMf	119
Figure 44 : Temps de réponse des tâches n-2 back pendant l'IRMf	120
Figure 45 : Activations cérébelleuses selon la modalité sensorielle	122
Figure 46 : Activations cérébelleuses selon la nature des informations	123
Figure 47 : Activations cérébrales pour les contrastes « auditif vs visuel » et « visuel vs auditif »	128
Figure 48 : Activations cérébrales pour les contrastes « verbal vs non-verbal » et « non-verbal vs verbal »	130
Figure 49 : Activations cérébrales individuelles chez les patients	130

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification de risque chez des patients avec médulloblastome traité	26
Tableau 2. Comparaison des techniques en neuroimagerie	66
Tableau 3. Caractéristiques de 11 patients	102
Tableau 4. Données des tests neuropsychologiques pour 11 patients	103
Tableau 5 : Résultats statistiques de l'exactitude de réponse : tâches n-1 back	107
Tableau 6 : Résultats statistiques du temps de réponse : tâches n-1 back	108
Tableau 7 : Activations cérébelleuses pour les tâches de MDT	109
Tableau 8 : Activations cérébelleuses selon la modalité sensorielle	110
Tableau 9 : Activations cérébelleuses selon nature de l'information	111
Tableau 10 : Activations cérébrales pour la tâche VIVE	112
Tableau 11 : Activations cérébrales pour la tâche VINV	113
Tableau 12 : Activations cérébrales pour la tâche AUVE	114
Tableau 13 : Activations cérébrales pour la tâche AUNV	114
Tableau 14 : Résultats statistiques de l'exactitude de réponse : tâches « n-2 back »	119
Tableau 15 : Résultats statistiques du temps de réponse : tâches n-2 back	120
Tableau 16 : Activations cérébelleuses selon la modalité sensorielle	121
Tableau 17 : Activations cérébelleuses selon la nature de l'information	122
Tableau 18 : Activations cérébrales pour la tâche VIVE	124
Tableau 19 : Activations cérébrales pour la tâche VINV	124
Tableau 20 : Activations cérébrales pour la tâche AUVE	125
Tableau 21 : Activations cérébrales pour la tâche AUNV	126
Tableau 22 : Activations cérébrales pour le contraste « visuel vs auditif »	127
Tableau 23 : Activations cérébrales pour le contraste « auditif vs visuel »	127
Tableau 24 : Activations cérébrales pour le contraste « verbal vs non-verbal »	129
Tableau 25 : Activations cérébrales pour le contraste « non-verbal vs verbal »	129
Tableau 23 : Exemples des tâches de MDT entraînant des activations dans le cervelet rapportés dans la littérature.	135

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
AUNV	: Auditif Non-Verbal
AUVE	: Auditif Verbal
BA	: Brodmann Area (aire de Brodmann)
BOLD	: Blood Oxygenation Level Dependent
D	: Droit(e)
DTI	: Diffusion Tensor Imaging (imagerie du tenseur de diffusion par IRM)
EFS	: Event-Free Survival (survie sans évènement)
G	: Gauche
IRMf	: Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
LCR	: Liquide Crânio-Rachidien
MDT	: Mémoire De Travail
MEG	: MagnétoEncéphaloGraphie
MNI	: Montreal Neurological Institute
OS	: Overall Survival (survie globale)
QI	: Quotient Intellectuel
rCBV	: ratio Cerebral Blood Volume (ratio de volume sanguin cérébral)
TDM	: TomoDensitoMétrie
TEP	: Tomographie par Emission de Positrons
VINV	: Visuel Non-Verbal
VIVE	: Visuel Verbal

INTRODUCTION

Le médulloblastome est la tumeur maligne neuro-épithéliale primitive la plus fréquente chez l'enfant (Sümer-Turanlıgil et al. 2013 ; Eran et al. 2010 ; Yazigirivard et al. 2008). Il représente 40% des tumeurs cérébelleuses (Taillandier et al. 2011) et 18 à 26% de l'ensemble des tumeurs encéphaliques pédiatriques (Louis et al. 2007) avec un pic de fréquence entre 5 et 7 ans (Roberts et al. 1991 ; Bartlett et al. 2013). Cette tumeur est rarement observée chez l'adulte, où elle représente seulement de 0,4 à 1,0% des tumeurs encéphaliques (Koeller & Rushing 2003 ; Massimino et al. 2011). L'incidence pédiatrique de cette tumeur est approximativement de 2 cas pour 100 000 enfants vivants, soit environ 150 nouveaux cas par an en France (Bauchet et al. 2009). Cette pathologie est classiquement traitée par une combinaison de chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie (Massimino et al. 2011). La résection chirurgicale est indispensable pour supprimer la tumeur primitive et rétablir la circulation du liquide crânio-rachidien (LCR). Cependant, le médulloblastome infiltre souvent tissus sains au contact. Par conséquent, son exérèse peut s'accompagner de lésions des régions fonctionnelles au sein et à proximité de la tumeur. La radiothérapie est ensuite systématiquement appliquée même dans le cas où la tumeur a été entièrement réséquée. Le traitement complémentaire par chimiothérapie est utilisé pour retarder la radiothérapie chez les très jeunes enfants et diminuer la dose de radiothérapie dans le groupe des patients à haut-risque (Taillandier et al. 2011).

Grâce aux progrès thérapeutiques, la survie a été très significativement améliorée ces dernières années. Chez les patients atteints de médulloblastome de risque standard, la survie sans évènement (event-free survival ou EFS) est de 80% versus 50% et la survie globale (overall survival ou OS) est de 85% versus 70% (Packer et al. 2013 ; Bartlett et al. 2013). Pour les patients avec médulloblastome à haut risque, l'EFS est variable de 20 à 70% (Bartlett et al. 2013). Par ailleurs, les survivants présentent fréquemment des séquelles neurocognitives à long terme, telles que les troubles de l'attention et de la mémoire (Padovani et al. 2009 ; Massimino et al. 2011). Ces déficits sont liés aux nombreux facteurs comme l'hydrocéphalie, l'irradiation, la chimiothérapie (en particulier, le méthotrexate) ainsi que le jeune âge au moment du traitement (Duffner 2010 ; Cantelmi et al. 2008). Ces troubles s'accompagnent d'une chute de la qualité de vie ainsi que des performances scolaires. L'évaluation de la MDT de ces enfants permet en partie de mieux comprendre le dysfonctionnement neuropsychologique, voire de limiter ces séquelles cognitives.

Le cervelet ne représente que 10% du volume total du cerveau mais il contient environ 80% de tous les neurones de l'encéphale humain (Azevedo et al. 2009). Le cervelet est bien connu pour son rôle dans le contrôle moteur, la coordination physique et l'équilibre. Plus récemment, il est établi qu'il contribue au traitement cognitif supérieur, la mémoire de travail, l'émotion et

le langage (Schmahmann & Caplan 2006 ; Stoodley 2012). Cependant, la maturation de fonction cognitive spécifique du cervelet reste moins claire chez l'enfant. Une étude de la contribution cognitive du cervelet est cruciale pour mieux connaître et appréhender les troubles cognitifs et en particulier de la mémoire de travail chez les enfants traités pour une tumeur cérébelleuse.

La mémoire de travail (MDT) est un système de stockage et de traitement de l'information à court terme, essentiel dans la vie quotidienne comme pour la pensée, l'apprentissage et la communication. Elle se compose de trois processus principaux : l'encodage des informations, le maintien actif de cette information dans la mémoire, et enfin, l'utilisation de l'information pour guider le comportement (van den Bosch et al. 2012). Le modèle de la MDT le plus couramment utilisé est le modèle tripartite de Baddeley et Hitch (Baddeley & Hitch 1974 ; Zimmer 2008). Selon ce modèle, le MDT se compose de trois éléments : l'administrateur central, la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial. Dans la littérature, l'implication du cervelet dans la boucle phonologique ou MDT verbale est largement étudiée, notamment par l'imagerie fonctionnelle. Cependant, le rôle du cervelet dans le calepin visuo-spatial ou MDT non-verbale reste discutable. Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé des tâches concernant principalement la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial en évaluant la capacité cognitive des enfants traités pour un médulloblastome. De plus, on a aussi étudié le rôle du cervelet dans le trouble de la mémoire de travail chez les patients.

L'IRM fonctionnelle (IRMf) en contraste BOLD (blood oxygenation level dependent) est la technique d'imagerie encéphalique fonctionnelle la plus utilisée en pratique clinique et en neurosciences cognitives. Avec de nombreux avantages, elle permet de mieux comprendre les bases neuro-anatomiques macroscopiques de la cognition, notamment pour chez l'enfant car cette technique est complètement non-invasive.

En pratique clinique, de nombreuses études ont montré l'intérêt de l'IRMf dans la prise en charge neurochirurgicales des patients suivis pour une tumeur cérébrale (Krainik 2012) ou une épilepsie pharmaco-résistante (Hertz-Pannier et al. 2013 ; Caballero-Gaudes et al. 2013) mais également dans la maladie d'Alzheimer (Grossman et al. 2013), la schizophrénie, l'autisme (Carter et al. 2001), etc ...

En neurosciences cognitives, plusieurs études ont mis en évidence l'implication de sous-régions encéphaliques dans les fonctions cognitives supérieures. Par exemple, les tâches de MDT visuelle pourraient évoquer les activations neuronales du cortex occipital (Ress et al. 2000). Les tâches de MDT auditive activent le cortex temporal bilatéral, notamment le gyrus temporal supérieur (Linke et al. 2011). L'engagement du calepin visuo-spatial s'accompagne d'activations dans les régions fronto-pariétales droites (Myatchin & Lagae 2013).

L'engagement de la boucle phonologique s'accompagne d'activations dans le cortex pariéto-temporal gauche (Brahmbhatt et al. 2008).

L'étude en IRMf de la MDT chez les animaux montre que le gyrus temporal supérieur et le cortex préfrontal ventro-latéral seraient responsables de la MDT auditive (Rauschecker & Scott 2009); les régions frontales postérieures seraient responsables de la MDT visuo-spatiale (Bremmer et al. 2001). Chez l'homme, la boucle phonologique engageait souvent le lobule pariétal inférieur gauche et le gyrus frontal inférieur - moyen gauche (Logie et al. 2003) ainsi que les lobules cérébelleux HVI / Crus I hémisphériques (Kirschen et al. 2005 ; (Thürling et al. 2012). La MDT visuo-spatiale est souvent mise en œuvre dans le cortex frontal et le lobule pariétal inférieur (Spencer-Smith et al. 2013 ; Klingberg et al. 2002) avec la prédominance à droite (Smith & Jonides 1998 ; Ebner et al. 2011).

Dans ce travail de thèse, nous présentons des études cliniques, neuropsychologiques et en IRM chez les enfants atteints d'un médulloblastome traités par chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie en comparaison avec des enfants sains. Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) National conduit par le Dr Anne Pagnier (CHU Grenoble). Il s'est déroulé dans les unités d'oncologie pédiatrique et de neuroimagerie à Grenoble, Lyon, Paris, Bordeaux et Saint-Etienne. Ce projet a eu deux phases, de juillet 2008 à décembre 2011 sur des IRM 1,5 Tesla avec des tâches n-1 back et de janvier 2012 à juillet 2014 sur des IRM 3 Tesla avec des tâches n-2 back. Le but était d'étudier l'engagement spécifique du cervelet dans les tâches de mémoire de travail selon la modalité sensorielle de présentation (visuelle ou auditive) et la nature des informations (verbale ou non-verbale) à traiter. La meilleure compréhension des bases anatomo-fonctionnelles qui sous-tendent leurs déficits cognitifs est indispensable pour développer des nouvelles stratégies de traitement et de rééducation.

Les objectifs de cette thèse étaient de :

- (i) mener une étude clinico-radiologique chez les patients en confrontant les résultats des tests neuropsychologiques avec les lésions cérébelleuses macroscopiques identifiées par IRM anatomique ;
- (ii) cartographier par IRMf BOLD l'engagement du cervelet et du cerveau dans la MDT chez les enfants sains ;
- (iii) cartographier par IRMf BOLD la réorganisation cérébrale chez les patients lors des mêmes tâches de MDT.

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE 1 : MÉDULLOBLASTOME CHEZ L'ENFANT

1. Généralités

Le médulloblastome est une tumeur cérébrale maligne, d'origine neuroépithéliale, la plus fréquente chez l'enfant (David et al. 1997). Il représente 10-20% des tumeurs primaires du système nerveux central et environ 40% de toutes les tumeurs de la fosse postérieure (Tobey et al. 2009). Selon le rapport du projet : système automatisé d'informations sur les cancers de l'enfant (ACCIS) (Peris-Bonet et al. 2006), le taux d'incidence annuel en Europe était de 6,5 par million d'enfants (âge 0-14 ans) pour la période 1988-1997, sans différence substantielle entre les régions européennes. Ce taux était significativement plus élevé chez les garçons que chez les filles (environ 60% chez les garçons). Le taux d'incidence annuel était plus élevé chez les enfants entre 1 et 9 ans (8 par million), légèrement réduite chez les nourrissons (6 par million), et le plus bas entre 10-14 enfants ans (4 par million). En France, ce taux est près de 2 cas pour 100 000 enfants vivants, soit environ 150 nouveaux cas par an (Bauchet et al. 2009).

Le médulloblastome est une tumeur de grade IV selon l'OMS (Louis et al. 2007). Il est situé dans la fosse postérieure dans la majorité des cas, puis envahit latéralement les structures anatomiques de voisinage (Boring et al. 1991). De plus, il s'accompagne fréquemment une dissémination méningée par le LCR provoquant des lésions nodulaires méningées et parfois intraparenchymateuses (Koral et al. 2008 ; Eran et al. 2010). Le traitement de cette tumeur associe classiquement la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Les patients avec médulloblastome présentent donc plusieurs facteurs de risque pour le devenir à long terme tels que la malignité, la localisation cérébelleuse, l'hydrocéphalie, l'envahissement et la dissémination à distance, le traitement multimodal ainsi que leur jeune âge au diagnostic (Cantelmi et al. 2008). De plus, les enfants guéris d'un médulloblastome souffrent souvent d'un taux élevé de troubles cognitifs.

2. Présentation clinique

Les manifestations cliniques sont les conséquences de trois causes principales telles que l'atteinte cérébelleuse directe, l'hydrocéphalie obstructive secondaire à la compression tumorale des voies d'écoulement du LCR (le quatrième ventricule, l'aqueduc de Sylvius, les trous de Magendi et Luschka), ainsi qu'une dissémination métastatique méningée (Taillandier et al. 2011). L'hypertension intracrânienne est caractérisée par des céphalées, des vomissements avec ou sans nausées survenant essentiellement le matin (50 % des cas), une diplopie en rapport le plus souvent avec une atteinte de la sixième paire nerveuse crânienne, une baisse de l'acuité visuelle et des signes moins fréquents comme un œdème papillaire ou une ataxie cérébelleuse. Ces signes sont donc variables et souvent tardifs. Les autres

manifestations possibles sont une irritabilité, une perte d'appétit, un nystagmus, et d'autres signes en rapport avec l'hydrocéphalie secondaire (Dhall 2009 ; Taillandier et al. 2011). Une étude sur 166 patients avec un médulloblastome détaille les manifestations les plus fréquentes telles que vomissements (88%), céphalées (79%), régression psychomotrice (60% des enfants de moins de 3 ans), symptômes psychologiques (27%), strabisme (26%) et asthénie (25%) (Brasme et al. 2012).

Chez les petits enfants, l'extensibilité de la boîte crânienne, la plasticité du parenchyme cérébral ainsi que la largeur des espaces arachnoïdiens peuvent expliquer la découverte plus tardive du médulloblastome (Padovani et al. 2009). Ces enfants ne parlent pas encore, présentent des troubles du comportement, une irritabilité, une baisse de l'interactivité, une hypotonie, des vomissements et une macrocraînie, suggérant souvent le diagnostic (Brasme et al. 2012). La combinaison de maux de tête et de vomissements est inconstante ou apparaît tardivement, surtout chez les jeunes enfants. Parfois, les symptômes gastro-intestinaux mènent au diagnostic (Brasme et al. 2012). Les autres manifestations pourraient être le retard de croissance, la perte de poids et l'incapacité de lever les yeux vers le haut.

Les patients avec un médulloblastome vermien présentent souvent des troubles de l'équilibre et de la marche (syndrome cérébelleux statique) ou des troubles de la coordination motrice (syndrome cérébelleux cinétique). Dans 20 % des cas est notée une atteinte des paires crâniennes (par ordre de fréquence VI, V, VII, VIII, III) ; il y a aussi des signes comme une raideur de nuque, un hoquet, une survenue de syncopes ou une perte pondérale progressive (Taillandier et al. 2011). La dissémination méningée se traduit cliniquement par des signes généraux (troubles cognitifs, raideur de nuque) ou focaux (déficits variés, crises épileptiques). Les localisations spinales peuvent se manifester par des signes médullaires et/ou des symptômes en rapport avec une atteinte radiculaire (Yazigirivard et al. 2008).

3. Aspect radiologique du médulloblastome chez l'enfant

Le médulloblastome se situe principalement dans la région du cervelet (94,4%), le plus souvent sur la ligne médiane (75%) du vermis inférieur (Eran et al. 2010) et se développe vers le quatrième ventricule. L'imagerie permet de préciser la topographie de la tumeur et ses rapports avec les structures de voisinage. Dans sa forme typique, il s'agit d'une masse solide, arrondie, bien limitée dans plus de deux cas sur trois, homogène ou finement hétérogène, située au centre de la fosse postérieure (vermis) chez l'enfant et partiellement cernée par le liquide cébrospinal (LCS). En revanche, cette masse est plutôt latéro-cérébelleuse (hémisphère cérébelleux) chez l'adulte (Ferrante et al. 1991).

En tomodensitométrie (TDM), le médulloblastome est une masse souvent spontanément hyperdense dans deux tiers des cas et isodense dans un quart des cas, calcifiée avec un aspect

« poivre et sel » dans moins de 10 % des cas, entourée d'un œdème périlésionnel dans deux tiers des cas et presque toujours rehaussée après injection de produit de contraste (Taillandier et al. 2011 ; Packer 1999).

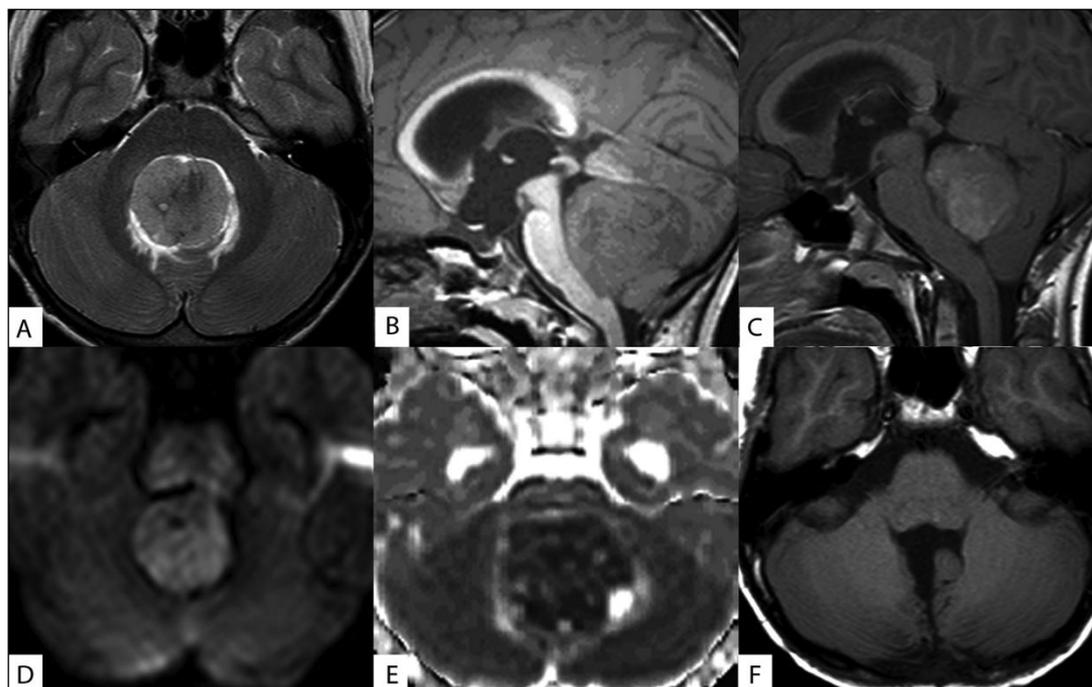


Figure 1 : Images d'IRM du médulloblastome pré et post traitement¹

Le diagnostic de médulloblastome a été considérablement simplifié avec l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM montre que le médulloblastome est hypo ou iso intense en pondération T1, hétérogène, iso ou hyper intense en pondération T2 ou FLAIR (figure 1). La tumeur est classiquement rehaussée de façon assez homogène après injection de produit de contraste paramagnétique (Taillandier et al. 2011 ; Haque et al. 2008). Parfois, il existe une extension vers les citernes principales de la fosse postérieure (Eran et al. 2010), une forme kystique ou hémorragique. L'IRM de diffusion montre une diminution caractéristique du coefficient de diffusion apparent (CDA) de la masse, probablement due à une augmentation de la densité cellulaire (Eran et al. 2010 ; Kotsenas et al. 1999 ; Erdem et al. 2001 ; Rumboldt et al. 2006 ; Martínez 2011). L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) pourrait être utile pour repérer le tractus cortico-spinal avant l'opération des tumeurs cérébrales (Smits et al. 2007), permettant d'évaluer la relation entre la masse et les tractus de substance blanche afin de limiter les lésions peropératoires. Cependant, à notre connaissance, cette technique n'est pas encore appliquée pour la chirurgie du médulloblastome.

¹ A- Pondération T2 axial; B- Pondération T1 sagittal ; C- T1 axial post-injection de gadolinium; D- Diffusion b 1000 ; E- Carte ADC ; F- Après résection de la tumeur.

La spectroscopie par résonance magnétique est une méthode qui peut explorer de façon non invasive et *in vivo* la composition moléculaire des tissus et identifier certains constituants moléculaires, les métabolites, impliqués dans des processus physiologiques ou pathologiques. Dans le médulloblastome, elle présente une nette élévation du taux Choline/N-acétyl aspartate (NAA) et Choline/créatine (Cr) par rapport aux autres masses de la fosse postérieure (Dhall 2009). Une élévation de la taurine par rapport à d'autres tumeurs a été notée, ce qui pourrait témoigner de l'agressivité de cette tumeur (Panigrahy et al. 2006). Le pic de lipides est aussi fréquemment présent témoignant d'une nécrose tumorale. La spectroscopie peut aider à différencier la nécrose induite par l'irradiation et la récurrence tumorale car la nécrose post-radique présente un faible taux de Choline et un taux normal de NAA (Chernov et al. 2006). L'IRM de perfusion est utile pour évaluer la vascularisation d'une région d'intérêt, notamment l'angiogenèse tumorale pour grader la tumeur (Lev et al. 2004 ; Panigrahy & Blüml 2009). Avec cette méthode, on peut aussi différencier le médulloblastome de la nécrose radique en montrant une augmentation de rCBV dans le médulloblastome avec une angiogenèse versus une diminution de rCBV dans la nécrose post-radique sans angiogenèse. Cette tumeur maligne a un fort potentiel de dissémination au niveau de l'axe spinal et à l'étage supratentorial (souvent la méninge et parfois dans le parenchyme cérébral) (Koral et al. 2008). La dissémination présente environ 30% chez des enfants atteints d'un médulloblastome au moment du diagnostic et est plus élevée chez les enfants de moins de 3 ans (Packer et al. 1985). L'IRM de la colonne vertébrale avec injection des produits de contraste est donc indispensable en détectant une dissémination tumorale de ce niveau.

4. Pronostic

Le pronostic chez les patients avec médulloblastome est basé sur plusieurs facteurs tels que les caractéristiques tumorales initiales (la localisation, la taille, l'extension locale et à distance, l'histologie), la qualité de l'exérèse chirurgicale, la réponse au traitement et certains facteurs associés comme l'hydrocéphalie (Brandes & Paris 2004 ; Cantelmi et al. 2008). L'âge des patients au moment du traitement est aussi un facteur important, le pronostic est moins bon chez les enfants jeunes (Duffner 2010 ; Massimino et al. 2011). Une récente étude montre que l'histologie du médulloblastome est le facteur pronostique le plus important et il conditionne la stratégie de traitement (Massimino et al. 2013). On définit 3 principaux types histologiques de médulloblastome : classiques, desmoplasiques et anaplasiques / à grandes cellules (Yazigirivard et al. 2008). Le médulloblastome desmoplasique a un meilleur pronostic par rapport au type classique (McManamy et al. 2003) et anaplasique (Yazigirivard et al. 2008). Le pronostic des médulloblastomes est actuellement classé en deux groupes (tableau 1) (Ellison et al. 2003 ; Packer et al. 2003) :

Tableau 1 : Classification de risque chez des patients avec médulloblastome traité

Les médulloblastomes de risque standard	Les médulloblastomes à haut risque
<ul style="list-style-type: none"> - Résection totale (absence de reliquat tumoral identifiable) ou subtotale (résidu d'une surface < 1,5 cm²) en imagerie postopératoire précoce (< 72 heures) et ; - Absence de métastase supratentorielle ou le long de l'axe spinal et ; - Liquide cébrospinal sans cellule tumorale identifiable. 	<ul style="list-style-type: none"> - Reliquat tumoral mesurable en imagerie postopératoire précoce > 1,5 cm² et/ou ; - Existence de métastase(s) sus-tentorielle(s) et/ou le long de l'axe spinal et/ou ; - Présence de cellules tumorales au sein du LCR

Grâce aux progrès thérapeutiques associant la chirurgie, l'irradiation cranio-spinale et la chimiothérapie, le taux de survie après 5 ans a été significativement amélioré. Une étude récente de Packer et al. en 2013 sur 379 enfants avec médulloblastome a rapporté que le taux de survie globale (OS) à 5 ans et à 10 ans était environ de 80% et 75% pour le groupe à risque standard (Packer et al. 2013). Ces résultats sont également trouvées dans une étude récente de (Rao et al. 2014). Pour le groupe à haut risque, le taux de survie globale (OS) à 5 ans est de 55% à 76% (Padovani et al. 2009) et le taux de survie sans évènement à 5 ans est de 50% (Verlooy et al. 2006).

5. Traitement et séquelles après le traitement

Le protocole actuel de traitement est composé de 3 méthodes : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie (Massimino et al. 2011 ; Martínez León 2011 ; Padovani et al. 2012).

5.1. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est la première étape indispensable dans le processus de traitement du médulloblastome, comprenant un traitement d'une hydrocéphalie et une exérèse chirurgicale.

5.1.1. Traitement d'une hydrocéphalie

Les patients atteints d'un médulloblastome présentent fréquemment une hydrocéphalie (Lee et al. 1994). Conformément à la localisation et de la taille de la tumeur, une dérivation ventriculaire externe ou une ventriculostomie peut être appliquée comme un traitement d'urgence avant la résection tumorale. Ce traitement améliore rapidement l'état du patient et

diminue des complications per et postopératoires car les déficits cognitifs sont significativement corrélés avec l'état de l'hydrocéphalie (Hardy et al. 2008).

La ventriculostomie endoscopique de troisième ventricule a plusieurs avantages en comparaison avec la dérivation ventriculo- péritonéale et la dérivation ventriculaire externe en traitant en urgence l'hydrocéphalie sévère causée par les tumeurs de la fosse postérieure, y compris le médulloblastome (Ruggiero et al. 2004). Cette méthode peut éliminer rapidement les symptômes, et donc, peut retarder la planification de la chirurgie si nécessaire. En outre, elle réduit les risques de dissémination et d'infections par le LCR d'une dérivation ventriculo-péritonéale des infections et minimise la perte de LCR physiologique par rapport aux autres procédures (Ruggiero et al. 2004). Les objectifs de traitement d'une hydrocéphalie sont donc de rétablir la circulation du liquide céphalorachidien proche de la normale (Padovani et al. 2009).

5.1.2. Exérèse chirurgicale

Le but de la résection tumorale est de combiner une résection maximale avec le minimum de séquelles neurologiques. Les stratégies plus récentes tendent à épargner le vermis par une approche du quatrième ventricule en utilisant l'endoscopie (Approche Endoscopique Telovelar) afin de minimiser le risque de complications neurologiques (Deshmukh et al. 2006). Une autre technique fréquemment utilisée est l'opération endoscopique grâce à une vision précise et linéaire (Gangemi et al. 2001). Pourtant, cette tumeur infiltre souvent les structures au contact, en particulier le tronc cérébral (33 % de 144 cas publiés par Park et al. (Park et al. 1983) gênant fortement la possibilité de résection complète.

Voie d'abord :

Classiquement, la craniotomie d'une tumeur situant dans le vermis et le quatrième ventricule est réalisée par une séparation du vermis inférieur ou avec enlèvement partiel de l'hémisphère cérébelleux. La voie d'abord commune est la ligne médiale sous-occipitale (El-Bahy 2005). Les différentes positions opératoires peuvent être discutées en fonction du siège de la tumeur, des particularités du patient et de la préférence du neurochirurgien.

- La position assise du patient pendant l'opération était classiquement recommandée. En effet cette position a pour avantages : (i) d'empêcher une accumulation sanguine au fond de la cavité opératoire ; (ii) de limiter une augmentation de la pression intracrânienne ; (iii) d'observer directement les réactions motrices aux stimulations des nerfs crâniens ; (iv) de faciliter l'accès à la paroi thoracique antérieure en cas de collapsus cardiovasculaire (Cunningham & Hourihan 2007) ; (v) de diminuer significativement du volume de transfusion sanguine, de diminuer la durée de l'intubation trachéale, des soins intensifs et de l'hospitalisation (Orliaguet et al. 2001). Par contre, la position assise porte potentiellement

plusieurs risques tels que : (i) une embolie gazeuse veineuse ; (ii) une instabilité hémodynamique accompagnée d'hypotension ; (iii) une complication anesthésique et une quadriplégie après la chirurgie (Cunningham & Hourihan 2007). Cette position est donc actuellement moins appliquée.

- La position du patient en décubitus ventral est préférée actuellement puisqu'elle permet une installation facile du patient, un contrôle de la tension artérielle et d'éviter un déplacement des hémisphères cérébelleux après résection d'une tumeur volumineuse. Cette position limite aussi le risque d'embolie gazeuse. Pourtant, il reste potentiellement quelques inconvénients comme une accumulation du sang dans la cavité opératoire, un risque de troubles respiratoires et d'œdème cérébelleux (Yassine 2011).

Après l'intervention chirurgicale, le bilan d'IRM est nécessaire pour différencier les prises de contraste lésionnelles résiduelles des aspects cicatriciels. Ce bilan doit être réalisé au plus tard dans les 72 heures suivant l'intervention si l'état clinique l'autorise, permettant la détection optimale des reliquats tumoraux avant l'apparition des phénomènes inflammatoires gênant l'interprétation (Taillandier et al. 2011).

5.2. La radiothérapie.

Le médulloblastome est une tumeur hautement radiosensible et présente très souvent une dissémination dans l'ensemble du système nerveux central (plus de 75 % d'atteintes leptoméningées) (Taillandier et al. 2011). La radiothérapie est donc le traitement complémentaire le plus important alors même que la résection est complète (Massimino et al. 2011). La dose de radiothérapie utilisée dépend du groupe de risque standard ou de haut risque.

Pour le groupe de risque standard : classiquement, la dose conventionnelle de radiothérapie est autour de 36 Gy au niveau de l'axe craniospinal avec un complément de 18-20 Gy à la fosse postérieure (dose totale 54-56 Gy) (Karajannis et al. 2008 ; Massimino et al. 2011). L'utilisation de ces modalités de radiothérapie, Packer et al. (Packer et al. 2013) ont montré une progression importante de l'EFS à 5 ans qui est de plus de 80% versus de 55% à 70% dans années 1990 (Packer et al. 1994). Cependant, cette irradiation entraîne des séquelles neuropsychologiques, endocrinologiques, auditives et musculosquelettiques à long terme chez l'enfant (Padovani et al. 2009 ; Massimino et al. 2011). Pour diminuer les troubles neurocognitifs, une réduction de la dose d'irradiation craniospinale de 36 à 23,4 Gy est suggérée en ajoutant la chimiothérapie (cisplatine, vincristine et lomustine ou cyclophosphamide) (Packer et al. 2006). De la même façon, Karajannis et al. (Karajannis et al. 2008) ont trouvé une amélioration de l'état cognitif et du taux de survie pour les patients à risque standard (plus 80%). Chez les jeunes enfants atteints de maladie localisée, l'irradiation

est retardée autant que possible et limitée à la fosse postérieure (Grill et al. 2005). Une autre méthode, la radiothérapie hyperfractionnée, délivre une dose en deux ou trois fractions en diminuant la taille de la fraction de 1,8 Gy (taille de la fraction conventionnelle) à 1 Gy. La radiothérapie hyperfractionnée consiste à donner une dose plus faible par fraction bien que la dose totale de radiothérapie soit augmentée. La durée totale du traitement reste approximativement la même. Cette technique permet théoriquement d'augmenter les effets sur le tissu tumoral sans augmenter la toxicité sur le tissu sain (Yazigirivard et al. 2008). La radiothérapie hyperfractionnée exploite la différence dans la capacité de réparation entre la tumeur et la réponse tardive des tissus normaux tels que le système nerveux central. Ainsi, le but de la radiothérapie hyperfractionnée est d'améliorer le rapport thérapeutique, soit par l'amélioration de l'effet anti-tumoral, sans une augmentation des effets tardifs, ou en maintenant le même niveau d'effet anti-tumoral et mais en réduisant la morbidité tardive (Massimino et al. 2011). Cette méthode, au moins théoriquement, peut détruire plus de cellules tumorales avec les mêmes effets sur les tissus normaux critiques, ou réduire les effets sur les tissus normaux, sans réduction de la capacité de destruction des cellules tumorales. En tout cas, la qualité de la radiothérapie joue un rôle pronostique majeur : l'irradiation craniospinale doit impérativement être complète, couvrant bien toutes les zones critiques.

Pour le groupe à haut risque : l'existence de métastases est le facteur pronostique le plus important (Jakacki 2005). Les patients doivent être traités par une combinaison de radiothérapie et chimiothérapie adjuvante. Une étude sur 188 patients avec médulloblastome de haut risque, traités par radiothérapie (dose totale) et chimiothérapie, a montré un taux de survie à 5 ans de 69% pour les patients sans métastases et de 44% pour les patients avec métastases (Yao et al. 1997). Malgré les progrès thérapeutiques, l'EFS à 5 ans du groupe à haut risque reste encore faible.

5.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée afin d'éviter ou retarder la radiothérapie chez les très jeunes enfants et diminuer la dose d'irradiation, enfin de réduire les séquelles et d'améliorer la qualité de vie à long terme pour les patients à risque standard. Par exemple, la chimiothérapie a permis une réduction de la dose conventionnelle de radiothérapie (de 36 à 24 Gy) avec une amélioration probable des résultats neurocognitifs (Packer 2008). Pour le groupe à haut risque, elle est systématiquement utilisée.

Le médulloblastome est une des tumeurs du système nerveux le plus chimio-sensible après les tumeurs germinales et les lymphomes (Rood et al. 2004). Les agents cytotoxiques souvent utilisés en monothérapie sont les dérivés du platine, l'étoposide, le méthotrexate, le cyclophosphamide, la vincristine, la procarbazine, ou les nitrosourées. Une étude européenne

a rapporté une augmentation du taux de survie à 5 ans, de 75 % pour les patients traités par une combinaison de chimiothérapie et radiothérapie versus 60 % pour les patients traités par radiothérapie seule (Taylor et al. 2003). L'utilisation de la chimiothérapie (avec la vincristine, le cisplatine et le CCNU-lomustine ou le cyclophosphamide) permet d'obtenir un taux de survie à cinq ans de plus 80 % pour le groupe à risque standard (Packer et al. 1999). Pour le groupe à haut risque, le traitement combiné avec la chimiothérapie a été appliqué dans l'étude multicentrique en utilisant la lomustine et la vincristine pendant et après la radiothérapie. Chez les patients, on observe une augmentation de la survie sans récurrence en comparaison avec la radiothérapie seule (Evans et al. 1990). Pourtant, la chimiothérapie présente également des risques de toxicité cellulaire pouvant entraîner des effets secondaires cognitifs ou autres chez les survivants (Duffner 2010).

5.4. Séquelles après le traitement

Les patients atteints de tumeurs de la fosse postérieure peuvent présenter des séquelles en raison des dommages du cervelet pendant la croissance de la tumeur, en raison de la résection chirurgicale de la tumeur, en raison des effets de la chimiothérapie et de la radiothérapie, ou d'une combinaison de tous ces facteurs (Cantelmi et al. 2008 ; Massimino et al. 2011).

Rôle de la chirurgie : la résection chirurgicale peut entraîner des complications aux patients comme une encéphaloméningite, des troubles cognitifs, des troubles de la mémoire verbale ou visuo-spatiale (Duffner 2010), etc. Une complication précoce et grave comme le mutisme akinétique, peut apparaître généralement un ou deux jours après la résection d'une tumeur médiane de la fosse postérieure, et une dysarthrie d'une durée de 1 à 3 mois (Tasdemiroğlu et al. 2011). Levisohn et collègues (Levisohn et al. 2000) ont étudié 19 patients atteints de tumeurs de la fosse postérieure qui n'avaient pas encore reçu la radiothérapie. Ces auteurs ont noté des dysfonctionnements exécutifs, comme des déficits de MDT, des troubles cognitifs et affectifs, ce qui sont également rapportés par Riva et Giorgi (Riva & Giorgi 2000). Les patients peuvent présenter un déficit intellectuel ou un syndrome de la fosse postérieure (Tasdemiroğlu et al. 2011). Les dommages causés au cervelet peuvent entraîner non seulement des troubles moteurs mais aussi des troubles neurocognitifs, notamment de la mémoire de travail. Ceci est présenté en détail dans la rubrique 2 de la partie 3.

Rôle de la radiothérapie : bien que certains de ces effets tardifs soient liés à la tumeur elle-même, l'hydrocéphalie et les complications de la chirurgie, il est probable que le facteur le plus important dans la pathogenèse de ces séquelles est la dose d'irradiation crânio-spinale nécessaire pour traiter cette maladie (Massimino et al. 2011). La radiothérapie endommage l'axe hypothalamo – hypophysaire causant des déficits endocriniens, notamment une diminution de la croissance des enfants (Paulino 2002 ; Laughton et al. 2008 ; Frange et al.

2009). Les troubles cognitifs se composent principalement de difficultés attentionnelles, de troubles de la mémoire, de déficits visuo-spatial et exécutifs qui se traduisent par des déficiences significatives dans l'emploi, la capacité de conduire, la socialisation (Frange et al. 2009). La radiothérapie a aussi diminué le quotient intellectuel (Duffner 2010). En conséquence, la qualité de vie à long terme de ces patients peut être sévèrement altérée. Les patients peuvent également avoir des troubles concomitants, y compris une déficience intellectuelle, des convulsions, et une anxiété.

Rôle de la chimiothérapie : des effets secondaires de la chimiothérapie dépendent de l'âge du patient, de la combinaison avec radiothérapie, de la dose et de la combinaison entre des médicaments utilisés. La chimiothérapie peut être délétère lorsqu'elle est administrée à des doses élevées et/ou en combinaison avec la radiothérapie (Spreafico et al. 2008). L'âge jeune et le sexe féminin présentent plus de risques (Buizer et al. 2005). Une neurotoxicité aiguë y compris des convulsions, des accidents ischémiques transitoires et des altérations de l'état mental peuvent être observés (Mahoney et al. 1998). De plus, des déficiences de l'attention, du traitement de l'information, de la fonction visuo-motrice, visuo-spatiales, de la compréhension verbale et de la mémoire sont également démontrées chez les patients traités par chimiothérapie (Buizer et al. 2009). Ces problématiques sont souvent décrites également dans les études chez l'enfant avec leucémie lymphoblastique aiguë (Duffner 2010). Or, chaque méthode de traitement a ses effets secondaires, il est nécessaire d'obtenir une efficacité thérapeutique élevée et une meilleure maîtrise des séquelles dans le traitement multimodal chez l'enfant avec médulloblastome. Dans ce travail, nous avons étudié des altérations neuropsychologiques, notamment des troubles de la mémoire de travail chez l'enfant traité pour un médulloblastome.

CHAPITRE 2 : MEMOIRE DE TRAVAIL

1. Le concept de la mémoire de travail

La mémoire de travail pourrait être définie comme l'ensemble des processus cognitifs permettant de maintenir temporairement une information disponible pour toute tâche comportant un traitement mental. Il s'agit d'un système de traitement de l'information « en ligne », en temps réel, dont le rôle est prépondérant dans la plupart des activités quotidiennes et dont les dysfonctionnements peuvent engendrer des troubles cognitifs plus larges ainsi qu'une désadaptation sociale et professionnelle. Au milieu de nombreux modèles de la MDT, le modèle le plus utilisé est le modèle tripartite de Baddeley et Hitch (figure 2) décrit pour la première fois en 1974 (Baddeley & Hitch 1974). Ce modèle concerne à la fois le stockage et le traitement des informations. Il se compose de deux systèmes esclaves : la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial. Chaque système joue un rôle spécifique dans le maintien de l'information en MDT, qui eux même sont gérés par une composante appelée l'administrateur central.



Figure 2 : Représentation du modèle de Baddeley and Hitch 1974²

Plus récemment, un troisième système appelé « le buffer épisodique » (figure 3) a été ajouté en 2000 (Baddeley 2000). Ce composant permettrait de faire d'une part le lien entre les informations multidimensionnelles et d'autre part d'avoir une fonction de stockage assurant le maintien de ces informations en MDT tant qu'elles sont utiles pour la tâche en cours de réalisation. Il serait un lieu de stockage à la capacité limitée permettant de regrouper les informations provenant de différentes sources (phénomène de « binding »). Ce serait également une mémoire tampon, une interface entre deux autres systèmes mnésiques, la mémoire à long terme et la mémoire épisodique. Il serait fonctionnel dès l'âge de 4 ans (Alloway et al. 2004).

Maintenant que la structure de la MDT est définie, nous pouvons examiner le rôle de la MDT en spécifiant le rôle de chacun de ses composants pendant la mise en œuvre des tâches cognitives.

² La figure est redessinée à partir de l'étude de Baddeley and Hitch 1974 (Baddeley & Hitch 1974).

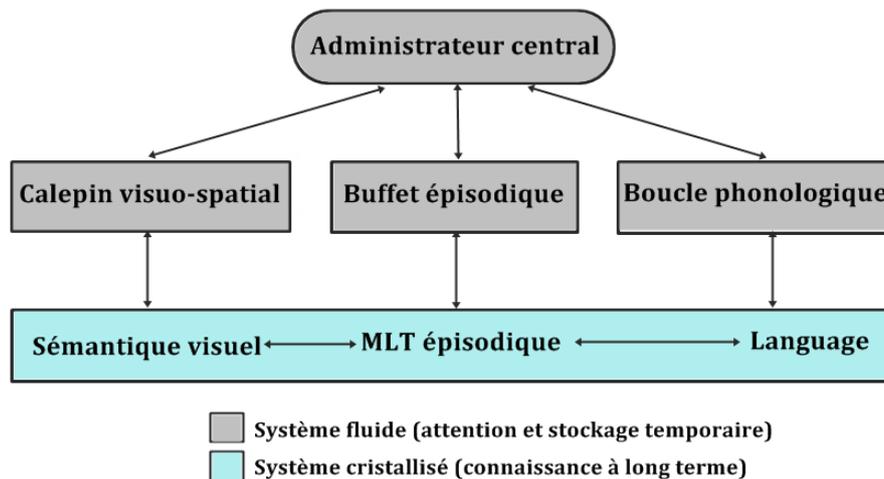


Figure 3 : Structure de la MDT d'après Baddeley 2000³

2. Les composants de la mémoire de travail

2.1. La boucle phonologique

Ce sous-système permet un stockage limité des éléments langagiers sous leur forme phonologique (un codage phonétique automatique si le matériel est oral, ou un recodage phonétique si le matériel est visuel et verbalisable). La boucle phonologique est destinée au stockage temporaire de l'information verbale présentée auditivement ou visuellement. D'après Baddeley (Baddeley 2000), la boucle phonologique est constituée de deux sous-composantes, une composante passive « le stockage phonologique » et une composante active « le processus articulatoire » (ou le mécanisme d'autorépétition subvocale).

Le stockage phonologique, un composant passif, recevrait directement l'information verbale présentée auditivement. Lorsque l'information auditive apparaît, elle fait l'objet d'une analyse phonologique dont le résultat est stocké sous forme de codes phonologiques. La compréhension des phrases, *a fortiori* longues et complexes, s'appuie sur ce mécanisme. L'information est maintenue pendant une durée très brève (1,5 à 2 secondes). L'information peut être réintroduite et maintenue dans le stock grâce au mécanisme d'autorépétition subvocale.

Le processus d'autorépétition subvocale : il est un composant actif de récapitulation qui permet de maintenir l'information en mémoire à court terme, ainsi que le transfert de l'information verbale présentée visuellement vers le système de stockage phonologique (figure 4).

La fonctionnalité de la boucle phonologique a été mise en évidence grâce à l'étude de 2 effets (Baddeley 1992) :

³ La figure est redessinée à partir de l'étude de Baddeley (Baddeley 2000).

L'effet de similarité phonologique : le rappel de mots ou de lettres proches phonologiquement est moins bon que le rappel de mots ou de lettres qui diffèrent phonologiquement et ceci aussi bien en modalité verbale que visuelle. Effectivement, l'écoute et la répétition des mots différents comme "pit, day, cow, pen, rig," sont plus faciles par rapport à celle des items phonologiquement proches comme "man, cap, can, map, mad."

Sur le plan expérimental on le met en évidence par : *L'effet de la parole non-pertinente et l'effet d'écoute inattentive*. Les participants essayaient de répéter des séries de nombres présentés visuellement. Dans l'une des situations étudiées, le rappel sériel immédiat était accompagné par le bruit d'une personne en train de lire un passage en langue non comprise par les participants. Cette écoute inattentive, c'est-à-dire l'audition d'un langage auquel on ne prête pas attention, a provoqué une baisse sensible des performances sur la tâche de rappel immédiat.

L'effet de longueur de mots : le rappel immédiat de mots courts est meilleur que celui de mots longs, ces derniers prenant plus de temps à être articulés par la procédure de répétition subvocale. Sur le plan expérimental, on réalise des tâches de suppression articulatoire pour le mettre en évidence. *L'effet de suppression articulatoire* : elle consiste à introduire une tâche supplémentaire (pendant la présentation auditive des mots à retenir) essentiellement de type répétition à haute voix d'un même son ou syllabe comme « the, the, the ». Aucune mémorisation n'est nécessaire mais la répétition mentale du matériel à mémoriser est gênée.

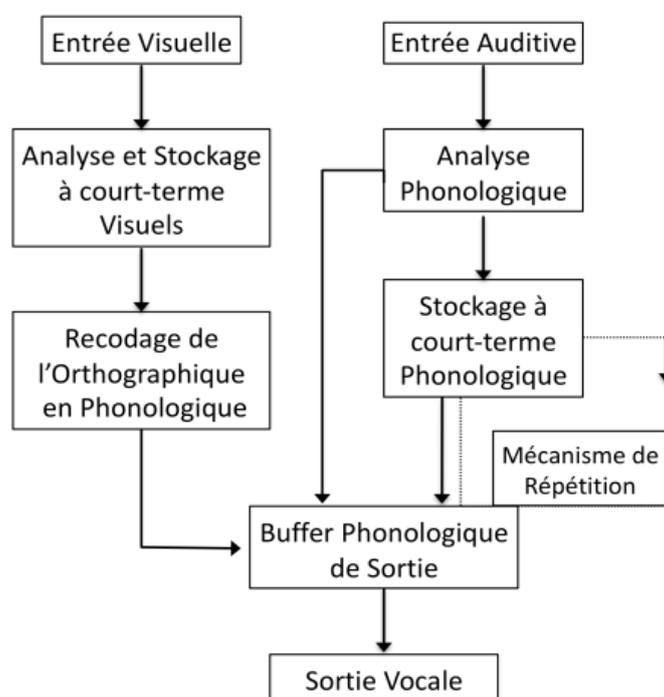


Figure 4 : Modèle fonctionnel de la boucle phonologique⁴

⁴ La figure est redessinée à partir de l'étude de Baddeley (Baddeley 2003).

La capacité de la boucle phonologique serait un prédicteur de la capacité des enfants (Service 1992) et des adultes (Atkins & Baddeley 1998) dans l'apprentissage d'une deuxième langue. L'efficacité de la boucle phonologique serait un bon prédicteur de l'acquisition du vocabulaire maternel et de la capacité d'entendre et de répéter un pseudo-mot inconnu chez les enfants (Gathercole & Adams 1994). Ces observations seraient des arguments pour affirmer que la boucle phonologique participe à l'acquisition langagière.

La boucle phonologique est la plus facile et la plus étudiée par rapport aux autres éléments du modèle de Baddeley (Baddeley 1992). Elle implique la région temporo-pariétale gauche (Warrington et al. 1971 ; Vallar et al. 1997) avec un stockage des éléments de la boucle phonologique dans l'aire BA40 et une récupération au niveau de l'aire de Broca (BA6/44). Ces aires sont reliées aux régions frontales antérieures, postéro-inférieures et moyennes, par les faisceaux longitudinaux supérieurs (Baddeley 2003 ; Müller & Knight 2006). Le lobule pariétal inférieur gauche participe au stockage phonologique et la région frontale inférieure gauche engage le système de contrôle articulatoire (Kirschen et al. 2010). Le lobe inférieur hémisphérique du cervelet pourrait également être engagé dans cette fonction, en particulier le lobule VIII (Kirschen et al. 2008).

2.2. Le calepin visuo-spatial

Ce sous-système joue un rôle dans le stockage à court terme des informations spatiales et visuelles ainsi que la formation et la manipulation des images mentales (Roulin & Monnier 1994). Grâce à ce système, on peut effectuer des tâches différentes comme la rotation mentale, la localisation et la mémorisation d'objets non verbalisables. Comme la MDT verbale, la MDT visuo-spatiale a une capacité limitée, généralement à environ trois ou quatre objets qui sont caractéristiques par la couleur, la localisation et la forme. En effet, on est capable d'imaginer un objet, qui a trois dimensions, en mouvement même si celui-ci est à l'origine une illustration plane et fixe. D'après Logie (Logie 1995), il y aurait alors deux composantes selon le type d'informations à traiter (figure 5) : Le « inner scribe » (processus de répétition active), mesurée par les tâches de Corsi, traitant les informations dynamiques (l'information spatiale et le mouvement). Le « visual cache » fournit les informations visuelles comme la couleur et la forme et sa capacité est mesurée par l'épreuve d'empan visuel. Les informations sont maintenues temporairement dans le stockage visuel. Elles sont sujettes au déclin et à l'interférence, mais peuvent être réintroduites dans le stockage visuel grâce au mécanisme de récapitulation spatiale. En cas de lésion du « visual cache » ou du « inner scribe », la construction visuo-spatiale ne serait pas réalisée (Papagno 2002). Dans les évaluations neuropsychologiques de type de MDT visuo-spatiale, les sujets doivent mémoriser des localisations d'objets dans l'espace (composante spatiale - inner scribe) et mémoriser des

configurations ou des patterns, le plus souvent sur des matrices (composante visuelle - visual cache).

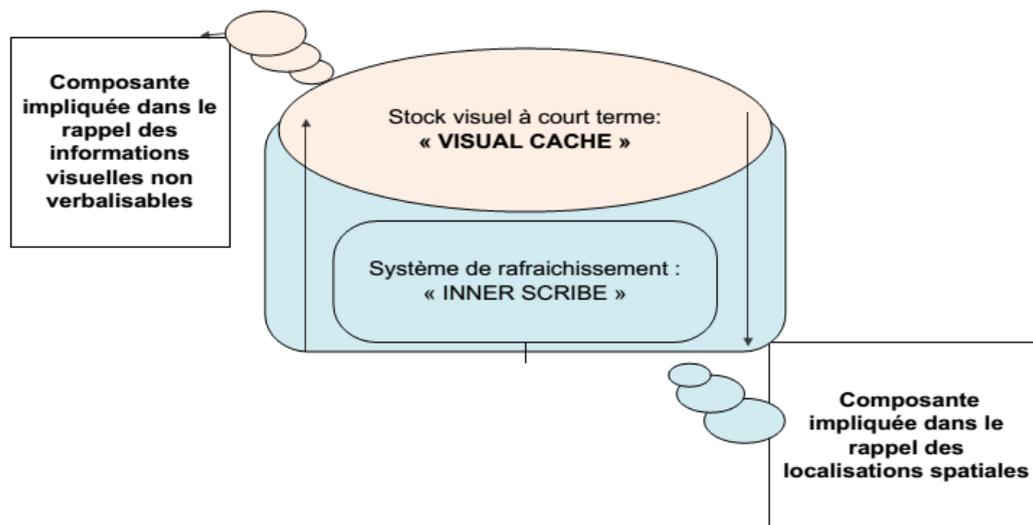


Figure 5 : Le calepin visuo-spatial⁵

La capacité du calepin visuo-spatial reste moins claire, puisque ce point ne fait l'objet d'aucun consensus dans la littérature. Il se dégage deux sortes d'approches : une première visant à estimer la capacité en termes de nombre d'items mémorisés et une deuxième qui aborde la capacité non plus de manière quantitative mais en termes de complexité des items. Il dépend de la méthodologie utilisée qui s'appuie sur une présentation des items à mémoriser de façon séquentielle ou simultanée. La nature du matériel utilisé est également un aspect important à prendre en compte que l'on soit dans une approche quantitative ou plus qualitative. Lorsque la capacité est estimée en termes de nombre d'items mémorisés (par analogie avec la boucle phonologique), le matériel bénéficie d'une présentation séquentielle. Lorsque la capacité est abordée en tenant compte de la complexité des items, c'est-à-dire le nombre d'unités ou de traits constitutifs pouvant être dégagés du stimulus, la présentation du matériel est simultanée.

Apport de la neuroimagerie :

Le calepin visuo-spatial serait localisé principalement dans l'hémisphère cérébral droit (le cortex pariétal inférieur droit - BA 40, le cortex prémoteur droit - BA 6 et le cortex frontal inférieure droit - BA 47) (Hanley et al. 1991) ou dans la région dorsolatérale médiane du cortex préfrontal chez le primate non-humain (Petrides 1995), le cortex dorsolatéral médian et ventrolatéral frontal chez l'humain (Stern et al. 2000). Dumontheil et Klingberg (Dumontheil & Klingberg 2012) ont rapporté que la MDT visuo-spatiale est fortement corrélée avec les capacités de raisonnement mathématique et peut prédire le développement de la performance arithmétique chez les enfants et les aires situées autour du sillon intra-pariétal seraient

⁵ La figure est redessinée à partir de l'étude de Logie (Logie 1995).

engagées dans cette MDT. Van Ewijk et al. (van Ewijk et al. 2013) ont insisté sur le fait que la MDT visuo-spatiale est très utile pour évaluer l'état neurocognitif chez les enfants avec trouble déficit de l'attention / hyperactivité TDAH). Au niveau du cervelet, Par une étude de 26 patients avec des lésions cérébelleuses gauche, Hokkanen et al. (Hokkanen et al. 2006) ont suggéré que le lobe cérébelleux gauche pourrait occuper cette fonction.

2.3. Buffer épisodique

Le buffer épisodique est décrit comme un système de maintien temporaire et de capacité limitée qui permet l'intégration d'informations de différentes modalités (verbale, visuelle et spatiale) provenant des systèmes esclaves. On parle de « buffer » car il constitue une interface temporaire entre les systèmes esclaves (la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial) et la mémoire à long terme (Baddeley 2000) (figure 3). Il est « épisodique » car il stocke des « épisodes » dans lesquels l'information peut être intégrée dans la mémoire à long terme. Il constitue une étape essentielle dans l'apprentissage en mémoire épisodique car il joue un rôle important dans l'encodage et la récupération d'informations en mémoire épisodique. Brièvement, la mémoire épisodique est un processus mnésique qui permet de se souvenir des événements autobiographiques vécus avec leurs contextes (dates, lieux, états émotionnels,...). D'après Baddeley (Baddeley 2000), le buffer épisodique permet les interactions avec la mémoire à long terme et de ce fait des regroupements en unités plus larges qu'un simple mot isolé, en faisant référence aux connaissances sémantiques et syntaxiques présentes en mémoire à long terme. Cette composante constitue une interface avec la mémoire épisodique à long terme et serait aussi impliquée dans l'expérience consciente que nous avons de nous-mêmes, du monde qui nous entoure, et des épisodes que nous avons vécus dans le passé. Par conséquent, le buffer épisodique ne fournit pas seulement un mécanisme pour la modélisation de l'environnement, mais aussi pour la création des nouvelles représentations cognitives, ce qui pourrait facilement régler des problèmes.

Pour la localisation anatomique du buffer épisodique, Berlingeri et al. (Berlingeri et al. 2008) ont montré que l'hippocampe antérieur gauche contribue au buffer épisodique. Ce résultat était en accord avec ceux de Rudner et al. (Rudner et al. 2007). Le cortex pariétal inférieur latéral joue aussi un rôle dans ce composant de MDT (Vilberg & Rugg 2008). Pourtant, ce composant n'est pas encore suffisamment étudié pour que son existence soit encore validée.

2.4. Administrateur central

Ce composant est un système de gestion et de contrôle des opérations de traitement. Il gère les trois sous-systèmes : la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et le buffer épisodique (Baddeley 2000). L'administrateur central aurait cinq fonctions (Baddeley & Hitch 1974 ; Baddeley 2003 ; Dubois-Teklali 2010) :

(i). Une capacité à coordonner la performance dans deux tâches séparées et permettrait le partage des ressources attentionnelles. Cette capacité fait intervenir l'attention divisée et s'observe dans des paradigmes de double tâche où l'on demande au sujet de réaliser deux tâches en même temps (par exemple, réaliser une tâche de poursuite de cibles et une tâche d'empan mnésique de chiffres) ;

(ii). Une capacité à alterner entre des stratégies de récupération : on est alors proche de la notion de flexibilité mentale et donc d'une fonction très exécutive. Elle serait associée au cortex préfrontal. On peut la tester par des paradigmes de génération au hasard. Le sujet doit donner des lettres au hasard à un rythme d'intervalle que l'on fait varier. On mesure alors la fréquence de génération de lettres et la présence de stéréotypes (exemple : SNCF...). Plus le rythme est rapide, plus le sujet a tendance à produire des stéréotypes ;

(iii). Une capacité à attendre sélectivement un stimulus et à inhiber ceux qui ne sont pas pertinents pour la réalisation de la tâche en cours. On se rapproche alors de la notion d'attention sélective.

(iv). Une capacité à maintenir et à manipuler l'information en MLT.

(v). Une cinquième fonction (Morris et Jones 1990) a été ajoutée. Il s'agit de la capacité de remise à jour des informations contenues dans la MDT permettant d'éliminer les informations non-pertinentes pour une tâche en cours (et donc une fonction d'inhibition) et de remettre à jour le contenu de la MDT. Cette fonction peut alors être testée par des tâches de type n-back. Ces tâches consistent à présenter des séquences d'informations au sujet (par exemple, des lettres). Le sujet doit réagir, par exemple, pour une condition « n-1 back », lorsque la lettre présentée est la même que celle présentée un rang auparavant. Plus on augmente la charge en mémoire de travail (n-2 et -3 back) plus l'administrateur central serait impliqué.

L'administrateur central est la partie du système de MDT la plus importante, mais aussi la moins bien comprise (Baddeley 2003). Il repose en grande partie, mais pas exclusivement, sur les lobes frontaux (Stuss & Knight 2002). L'administrateur central serait le module qui se développe le plus tardivement chez l'enfant (en rapport avec les deux sous-systèmes de la MDT). Par l'IRMf, on trouve que ce composant serait dépendant du cortex préfrontal (D'Esposito et al. 1995 ; Goldman-Rakic 1995 ; Wagner et al. 2001). Bien que le cortex frontal semble avoir un rôle important dans la MDT, les rôles des lobes pariétaux et du cervelet sont de plus en plus étudiés (Ravizza et al. 2006 ; (Thürling et al. 2012) ; O'Reilly et al. 2010).

CHAPITRE 3 : ASPECT ANATOMO-FONCTIONNEL DU CERVELET

1. Anatomie descriptive du cervelet

1.1. Morphologie externe.

Le cervelet se situe dans l'étage inférieur du crâne, en arrière du tronc cérébral et sous les hémisphères cérébraux dont il est séparé par la tente cérébelleuse. Il comporte trois faces : la face antérieure surplombant le toit quatrième ventricule ; la face supérieure en rapport avec les hémisphères cérébraux séparés par la tente du cervelet ; la face inférieure qui repose dans les fosses cérébelleuses de l'os occipital.

Le cervelet est formé d'une partie étroite, le vermis, et de deux parties latérales volumineuses, les hémisphères cérébelleux (droit et gauche). Le vermis est séparé des hémisphères cérébelleux par les sillons paramédians. L'ensemble du cervelet (le vermis et les hémisphères cérébelleux) est divisé en trois lobes, antérieur, postérieur et flocculo-nodulaire. La fissure primaire sépare les lobes antérieur et postérieur. La fissure postéro-latérale sépare le lobe postérieur et flocculo-nodulaire. Chaque lobe cérébelleux est subdivisé en lobules qui sont numérotés de I à X selon Larsell et ajoutés le préfix « H » en distinguant avec les lobules du vermis (Larsell O. & Jansen J. 1972 ; O'Reilly et al. 2010).

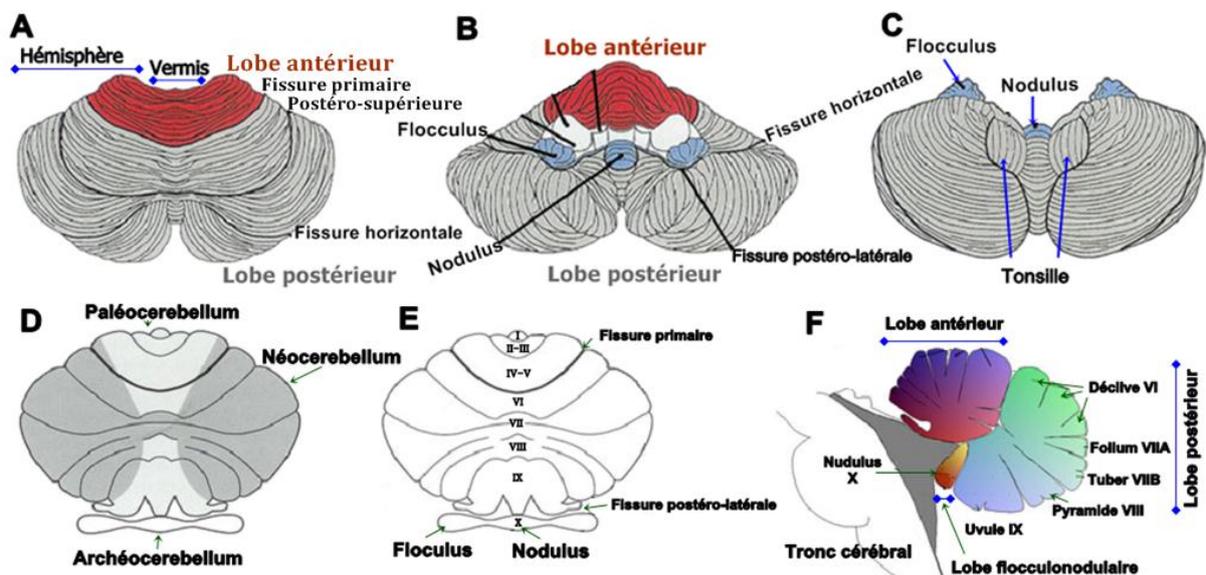


Figure 6 : Illustration du cervelet humain⁶

⁶ La figure est redessinée à partir de l'étude de Grimaldi & Manto (Grimaldi & Manto 2012). A- Vue supérieure et B- Vue antéro-inférieure (le lobe antérieur est illustré en rouge et le reste est le lobe postérieur) ; C- Vue inférieure ; D- Division phylogénétique du cervelet ; E- Division du cervelet en dix lobules ; F- Division du vermis sur une vue sagittale.

L'hémisphère, droit et gauche, se compose trois lobes (figure 6 et 7) :

✓ **Le lobe antérieur** comprend cinq lobules cérébelleux situés en avant de la fissure primaire : la lingula (HI), le lobule central avec partie ventrale (HII) et postérieure (HIII), le lobule quadrangulaire antérieur du culmen qui est formé par la partie antérieure (HIV) et postérieure (HV).

✓ **Le lobe postérieur** comprend tous quatre lobules situés en arrière de la fissure primaire : le lobule quadrangulaire postérieur (HVI), le lobule semi-lunaire supérieur (HVIIA), le lobule semi-lunaire inférieur (HVIIA), le lobule gracile (HVIIB), le lobule digastrique (HVIII) avec deux parties, latérale (HVIIIA) et médiale (HVIIIB), l'amygdale ou la tonsille cérébelleuse (HIX).

✓ **Le lobe flocculo-nodulaire** se situe vers le bas et l'arrière du cervelet. Il compose le flocculus (HX) et prolonge le nodule du vermis.

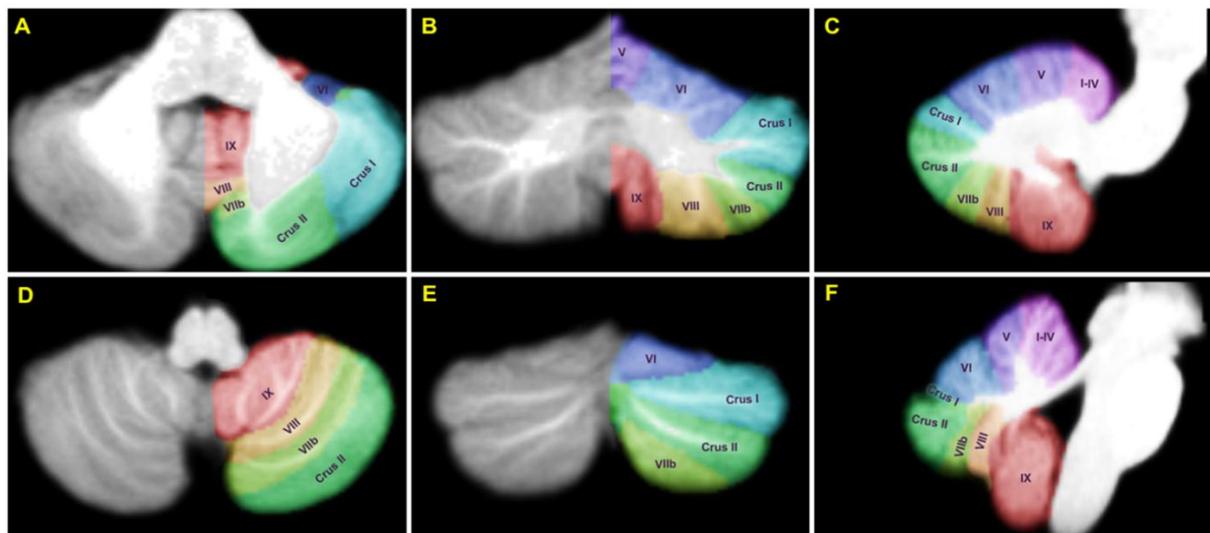


Figure 7 : Parcellisation du cervelet en lobules individuels⁷

Le vermis du cervelet, se situe dans la région médiane entre deux hémisphères du cervelet, comprend deux lobes antérieur et postérieur. Il est divisé en dix parties limitées par des fissures. Ces parties sont numérotées de I à X par Larsell (Larsell O. & Jansen J. 1972). Dans le lobe antérieur du vermis sont situés : la lingula du cervelet (I), le lobule central avec partie ventrale (II) et partie dorsale (III), le culmen avec partie ventrale (VI) et partie dorsale (V). Dans le lobe postérieur du vermis sont situés : le déclive (VI), le folium du vermis (VIIA), le tuber du vermis (VIIB), la pyramide du vermis (VIII), l'uvule du vermis (IX) et le nodule (X)

⁷ La figure est extraite de l'étude de Hoang et al. (Hoang et al. 2014). Les lobules du cervelet sont montrés dans le plan axial, sagittal et coronal selon modèle SUIT.

(Le Minor 2012). Ces subdivisions correspondent à des lobules hémisphériques de même niveau. Il s'agit donc chaque lobule vermien correspond à un lobule hémisphérique (Rouvière et al. 2002 ; Schmahmann et al. 1999). Par contre, il existe très souvent des variantes normales, dans ce cas, le vermis est présent de lobules VI à X (Schmahmann et al. 1999). La distinction d'une vingtaine de lobules hémisphériques et vermiens du cervelet a un intérêt du point de vue anatomo-fonctionnelle et clinique (de figure 6-8).

1.2. Morphologie interne

La substance grise et blanche du cervelet constitue trois couches :

La substance grise périphérique, ou le cortex ou l'écorce cérébelleuse, contient des grandes cellules en forme de poire, appelées cellules de Purkinje. Elles sont en relation synaptique avec les fibres nerveuses afférentes au cervelet et avec des cellules d'association.

La substance blanche est située sous le cortex du cervelet, elle forme le centre médullaire d'où partent les axones des cellules de Purkinje vers le cortex cérébelleux et les noyaux gris centraux. Trois grands faisceaux de fibres (pédoncules) de chaque côté connectent le cervelet et le cerveau : le pédoncule supérieur connecte le cervelet au mésencéphale, contient surtout les axones efférents ; le pédoncule moyen relie le cervelet à la protubérance ; ne contient que des axones afférents de noyaux pontiques ; le pédoncule inférieur connecte le cervelet à la moelle rachidienne, contient les axones afférents et efférents.

La substance grise centrale comprend quatre noyaux gris situés dans chaque côté de la ligne médiane (Marsot et al. 2002) : le noyau du toit ou noyau fastigial est proche de la ligne médiane et à proximité de l'arête du toit (il appartient au système de l'archécerebellum) ; le noyau globuleux se situe latéralement par rapport au noyau fastigial ; le noyau emboliforme se situe latéralement par rapport aux noyaux globuleux et fastigial et juste en avant du hile du noyau dentelé (le noyau globuleux et emboliforme et l'embolus sont des noyaux gris qui appartiennent au système du palécerebellum) ; le noyau dentelé (appelé aussi noyau denté) situé au milieu de chaque hémisphère cérébelleux (il appartient au système du néocerebellum) (figure 6, 8) (Le Minor 2012).

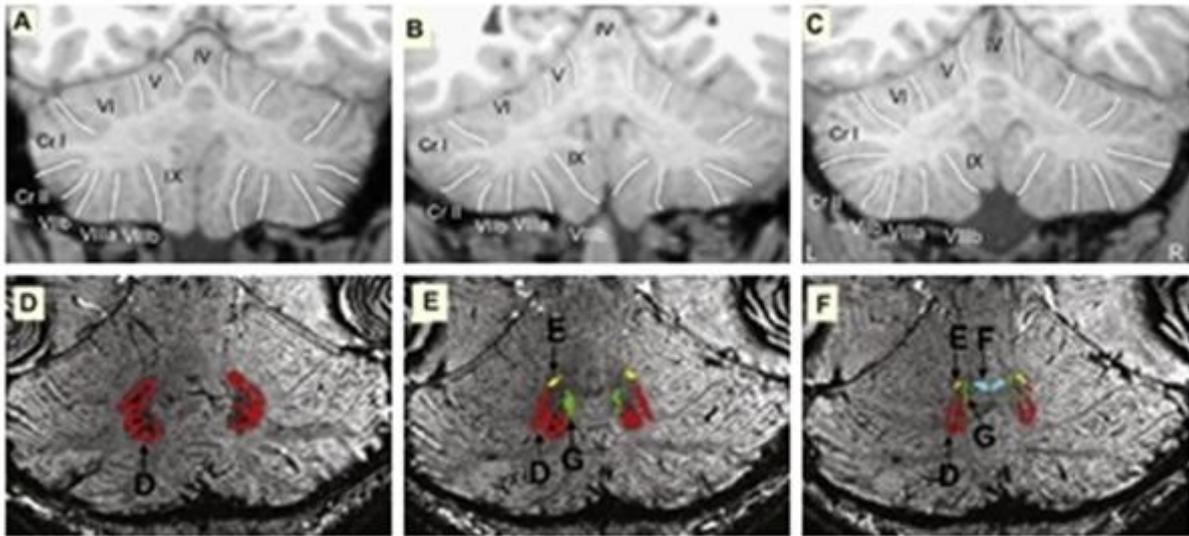


Figure 8 : Topographie anatomique du cervelet sur l'IRM⁸

Bien que le cervelet ne représente que 10% du poids total du cerveau il contient environ 80% de tous les neurones de l'encéphale humain (Azevedo et al. 2009), , signifiant un rôle crucial de cet organe. Le cervelet a trois divisions fonctionnelles principales (figure 9) (Houk & Mugnaini 2003) :

Le vestibulocérébellum se situe dans le lobe flocculonodulaire. Il contrôle l'équilibre, le mouvement des yeux et la coordination du mouvement œil-tête. De système cochléo-vestibulaire, des impulsions se déplacent à la fois directement et indirectement (par l'intermédiaire des noyaux vestibulaires) au cortex vestibulocérébelleux, et vers le noyau fastigial. Le cortex vestibulocérébelleux transmet des impulsions vers les noyaux vestibulaires, ainsi que de la formation réticulée. Les voies vestibulospinales, réticulospinales et les faisceaux longitudinaux médiaux entrent dans le tronc cérébral et la moelle épinière pour contrôler le moteur spinal et la fonction oculomotrice.

Le spinocérébellum se situe dans la partie centrale des lobes antérieur et postérieur. Il se compose du vermis et la zone intermédiaire. Il gère l'équilibre et le contrôle moteur proximal (projette vers le noyau fastigial), le contrôle moteur distal (projette vers les noyaux globuleux et emboliformes).

Le cérébrocérébellum se situe dans les parties latérales des lobes antérieur et postérieur. Il joue un rôle dans la coordination des mouvements des membres, reçoit des efférences du cortex sensori-moteur primaire et secondaire qui projettent sur les noyaux dentelés. Des efférences retournent vers les noyaux thalamiques et le cortex cérébral.

⁸ La figure de la parcellisation des lobules cérébelleux (A, B, C) selon Diedrichsen et al. (Diedrichsen et al. 2009) et des noyaux gris du cervelet selon Diedrichsen et al. (Diedrichsen et al. 2011): les noyaux dentelés en rouge ; les noyaux globuleux en vert ; les noyaux emboliformes en jaune ; les noyaux fastigiaux en bleu.

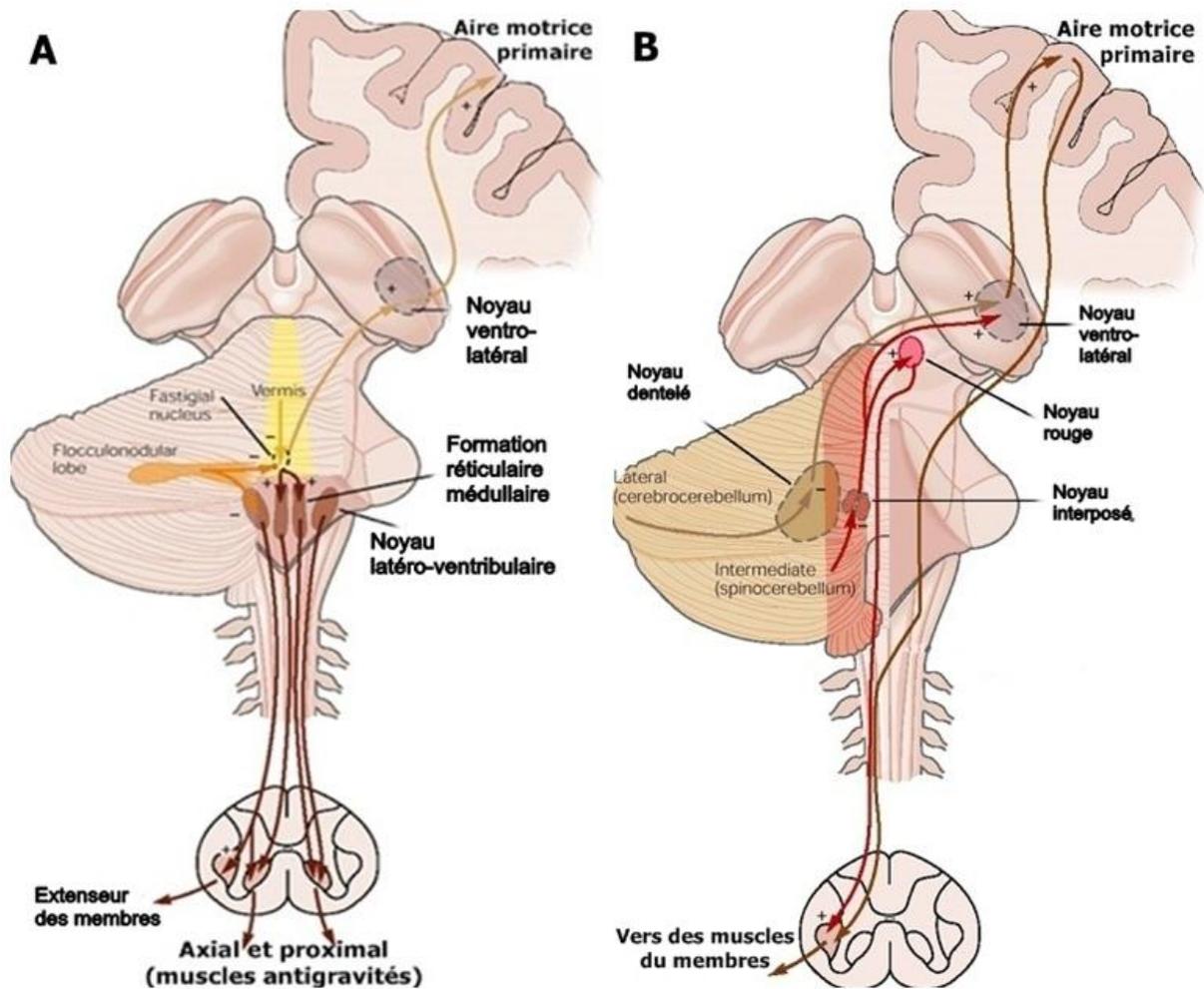


Figure 9 : Division fonctionnelle du cervelet⁹

2. Rôle fonctionnel du cervelet

Le cervelet joue classiquement un rôle dans la fonction motrice et sa participation dans les fonctions cognitives supérieures est de plus en plus claire.

2.1. Fonctions motrices du cervelet

Le cervelet joue un rôle important dans l'apprentissage moteur (Raymond et al. 1996), la coordination des mouvements (Topka et al. 1998), la coordination entre l'œil et la main (Miall et al. 2000), ainsi que dans le contrôle de synchronisation de la fonction motrice des membres (Penhune et al. 1998).

⁹ La figure est redessinée selon Ghez et William (Chez & William 2000) :

A : le vestibulocérébellum (lobe flocculonodulaire) reçoit les efférences du labyrinthe vestibulaire via noyaux vestibulaires

B : les neurones de la partie intermédiaire (spinocérébellum) et latérale (cérébrocérébellum) du cervelet projettent vers le noyau rouge controlatéral et le cortex moteur via le thalamus

Dans une revue de Habas (Habas 2001), il a montré l'existence de trois syndromes selon la localisation des lésions du cervelet, y compris l'hypotonie, l'incoordination statique et l'incoordination cinétique : (i)- l'hypotonie est une diminution de la résistance des muscles lors d'un étirement passif et plus flaccides au repos, liée à une absence de contraction de leurs homologues, antagonistes ; (ii)- l'incoordination (ou ataxie) statique se traduit par des troubles de l'équilibre ou de la coordination ou les deux, mais l'atteinte est stable. Ces anomalies apparaissent dans le cas d'atteinte des voies spino-cérébelleuses, du vestibulo-cérébellum ou du spino-cérébellum vermien (figure 9) ; (iii)- l'incoordination cinétique comprend : dysmétrie, asynergie, tremblement, adiadicocinésie et dyschronométrie. La dysmétrie correspond soit à une hypermétrie, soit à l'exagération de l'amplitude des mouvements, plutôt rapides, qui dépassent le but assigné. Elle est mise en évidence par l'épreuve doigt-nez, doigt-oreille, talon-genou opposé, présentant une direction conservée ; l'asynergie se réfère à une perte de l'enchaînement harmonieux et de la fluidité des mouvements volontaires ; le tremblement se présente comme une discontinuité de la contraction intentionnelle statique ou cinétique ; l'adiadicocinésie se caractérise par l'impossibilité de réaliser rapidement des mouvements alternés ; la dyschronométrie, consiste en un retard dans l'initiation et la cessation d'un mouvement, est mise en évidence par l'épreuve doigt-nez, par exemple.

Bien que les symptômes de la dysfonction cérébelleuse motrice soient incontestables, le rôle précis du cervelet sur le contrôle de la fonction motrice n'est pas encore bien clair (Gowen & Miall 2007). Chez les patients avec des lésions cérébelleuses, les déficits cliniques sont caractérisés par des perturbations de la précision et de la coordination tels qu'un trouble des mouvements oculaires, de la parole, des mouvements des membres, de la posture, de la démarche ainsi qu'un déficit cognitif (Manto et al. 2012). Les structures du cervelet qui contrôlent les mouvements oculaires comprennent le vermis oculomoteur (lobules VI et VII), l'uvula, le noyau fastigial, les régions Crus I/II, le flocculus et nodulus (lobule X) (Baier et al. 2009). En clinique, l'analyse des troubles des mouvements oculaires permettent d'établir des modèles de dysfonction cérébelleuse et de donner des nouvelles informations dans les domaines spécifiques impliqués du cervelet. Dans une étude concernant des lésions du cervelet, Fahn et al. (Fahn et al. 1985) ont trouvé que les lésions de la zone médiane du cervelet, le vermis, sont associées à des troubles du mouvement du corps, alors que les lésions des zones latérales, les hémisphères, entraînent une asynergie des membres. Par des examens cliniques, ces auteurs ont aussi montré que les lésions du lobe flocculonodulaire provoquent un déséquilibre avec une démarche ataxique et un nystagmus; les lésions des lobes antérieurs causent des difficultés de mouvement par des membres inférieurs en raison d'une asynergie ; les lésions des lobes latéraux postérieurs sont associées à une hypotonie, une dysmétrie, une

parole dysarthrique et une adiadococinésie (Fahn et al. 1985). Chez les enfants qui ont été opérés d'une tumeur de la fosse postérieure, des troubles de la motricité du membre supérieur ont été identifiés chez 50% des patients, avec une décélération anormale pendant les tâches de pointage 3D (Konczak et al. 2005).

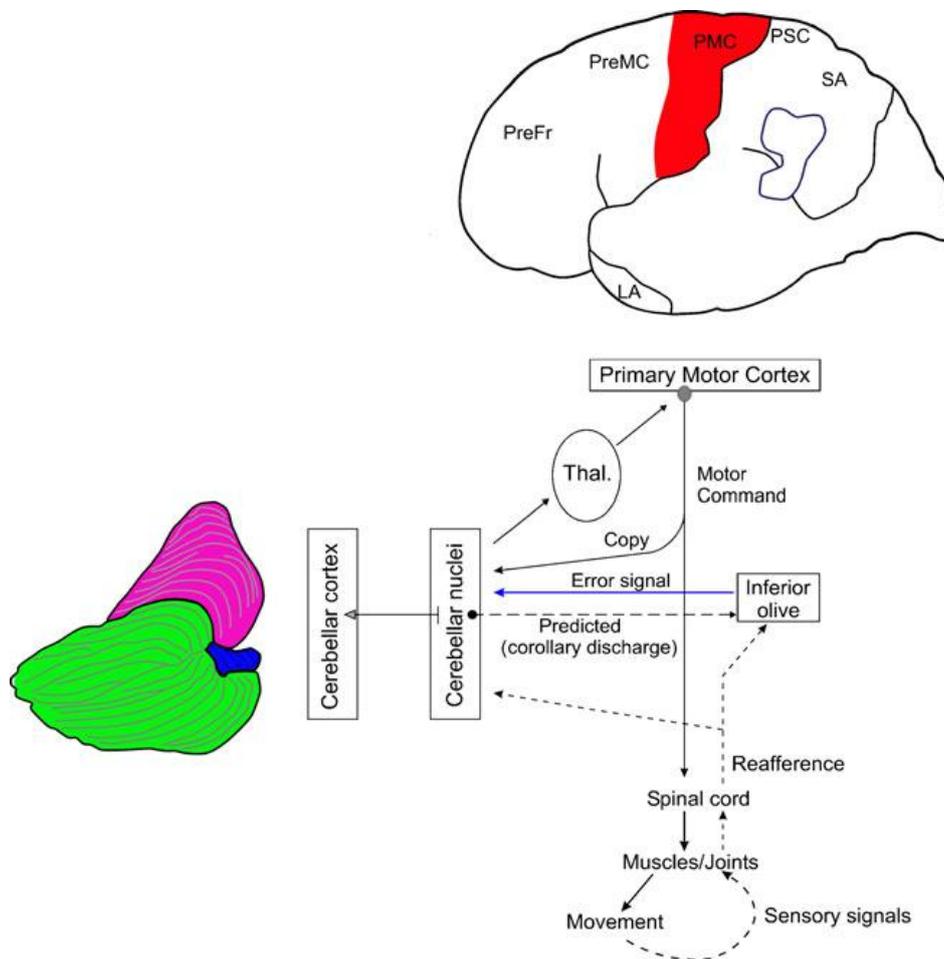


Figure 10 : Modèle de la commande motrice (Grimaldi & Manto 2012) et (Manto 2009)

Avec le cortex moteur primaire, le tractus cortico-ponto-cérébelleux et les olives bulbaires, le cervelet peut traiter des informations et prévoir les actions imminentes (figure 10). Les signaux de réafférence et des décharges corollaires atteignent l'olive inférieure qui compare et génère des signaux d'erreur. Les résultats attendus sont acheminés vers le cortex moteur primaire via des connexions excitatrices et à l'olive inférieure par des voies inhibitrices (Grimaldi & Manto 2012; Manto 2009).

Par une étude chez les primates non-humains, Kelly & Strick (Kelly & Strick 2003) ont montré qu'il existe des connexions afférentes et efférentes entre les régions A4 et A46 avec le cervelet. Le cortex moteur connecte avec lobules HV, HVI, HVIIB et HVIII du cortex cérébelleux, et avec des parties dorsales du noyau dentelé. Le cortex préfrontal connecte principalement avec Crus II et lobules HVII et HIX du vermis cérébelleux, et avec les parties ventrales du noyau dentelé. Des études en neuroimagerie montrent des activations

cérébelleuses pendant les tâches de l'apprentissage moteur (Bernard & Seidler 2013), les tâches de la coordination de multiples mouvements (Thach et al. 1992) ou les tâches de la coordination entre les yeux et des membres supérieurs (Miall & Jenkinson 2005). Le lobe cérébelleux gauche pourrait participer à la fonction de détection et de correction des erreurs pendant l'apprentissage moteur (Van Mier & Petersen 2002) tandis que le lobe opposé participe à la fonction de génération verbale (Raichle et al. 1994). Par contre, Schubotz et al. (Schubotz et al. 2000) ont rapporté que le vermis pourrait jouer un rôle dans la fonction motrice mais sans arguments en faveur de la participation des hémisphères du cervelet dans cette fonction. Stoodley & Schmahmann (Stoodley & Schmahmann 2010) ont suggéré que le lobe antérieur correspond au cervelet sensorimoteur qui joue un rôle principal dans le contrôle du mouvement; le lobe postérieur participerait principalement dans la fonction cognitive et la partie postérieure du vermis correspondrait au cervelet limbique. L'ensemble de ces données permet de mettre en évidence que le cervelet est impliqué dans de nombreuses parties de la fonction motrice.

2.2. Fonction cognitive supérieure du cervelet

Le cervelet ne joue pas seulement un rôle dans la coordination motrice, mais il intervient également dans des opérations cognitives. Pourtant, le rôle du cervelet dans les fonctions cognitives supérieures reste encore peu clair (Beaton & Mariën 2010 ; Koziol et al. 2013). Les études neuropsychologiques, de l'imagerie anatomo-fonctionnelle chez les patients et les sujets sains nous permettent de mieux comprendre progressivement le rôle du cervelet dans la cognition.

2.2.1. Fonction linguistique

Dans la littérature, on trouve des études en clinique et en neuroimagerie qui présentent le rôle du cervelet dans la fonction linguistique.

Par une méta-analyse, De Smet et al. (De Smet et al. 2007) montrent que le cervelet est impliqué dans une variété de fonctions linguistiques telles que la production et génération des mots (lésions cérébelleuses affectent spécifiquement les performances de règles phonologiques et la fluidité verbale) ; la compétence de sortie des mots ou des noms de personnes (cette compétence est faible dans le syndrome cérébelleux cognitif affectif (Schmahmann & Sherman 1998)) ; le trouble grammatical comme un agrammatisme causé par des lésions cérébelleuses droites ; la difficulté de la lecture (le déficit de traitement phonologique, sémantique, de la compréhension orale) ; la difficulté de l'écriture ; le déficit de langage supérieur. Dans plusieurs études, on a prouvé que le cervelet a un lien avec le cerveau et il est impliqué dans le contrôle de la fonction linguistique supérieure (Middleton &

Strick 1994). De même, Silveri (Silveri MC 2000) a rapporté que les patients avec des lésions cérébelleuses focales présentent des déficits langagiers comme l'agrammatisme, une diminution de la fluence verbale, et l'incapacité à détecter ses propres erreurs dans les tâches telles que le paradigme de la génération verbe-pour-nom. L'agrammatisme est un trouble de production de la parole caractérisé par une simplification des structures syntaxiques, une longueur de la phase réduite, une omission et une substitution des morphèmes grammaticaux (Silveri MC 2000). Ainsi, chez les patients cérébello-lésés, l'agrammatisme serait la conséquence d'un découplage entre l'application des règles syntaxiques et les opérations de la MDT nécessaires pour l'utilisation en ligne de morphèmes grammaticaux. Les lésions vasculaires et les tumeurs qui endommagent le cervelet peuvent perturber les connexions réciproques entre le cervelet et le cortex frontal et pariétal (Gordon 2007).

Dans l'étude de Schmahmann (Schmahmann 2004), il a été suggéré que le lobe cérébelleux postérieur droit pourrait être impliqué dans les fonctions linguistiques. Une lésion cérébelleuse peut entraîner plusieurs symptômes différents dépendants de la localisation et du volume de la lésion. En général, on a trois groupes de patients, y compris les patients avec des lésions focales dues à un AVC (les signes et symptômes varient selon le territoire vasculaire) (Diener & Dichgans 1992), les patients avec des lésions focales dues à des tumeurs (les symptômes dépendent de l'effet de masse, de la localisation, des complications et de l'efficacité du traitement de la tumeur) (George et al. 2003), et les patients atteints de maladies dégénératives progressives (Werner et al. 2009). Ces lésions du cervelet peuvent causer des troubles cognitifs tels que le déficit du langage, de la mémoire (Desmond & Fiez 1998) et d'autres signes neuropsychologiques présentés sous une forme ou une amplitude différente.

A court terme, les enfants opérés d'une tumeur du cervelet peuvent présenter un mutisme akinétique qui est caractérisé par une difficulté à initier un comportement complexe de type verbal et non-verbal, suivi d'une dysarthrie et pouvant influencer ultérieurement les capacités d'apprentissage (Pollack et al. 1995 ; Grill et al. 2004). Ce symptôme est souvent associé avec d'autres troubles comportementaux survenant d'un à plusieurs jours après l'intervention chirurgicale. En plus, le mutisme transitoire a également été observé chez les patients souffrant d'un traumatisme ou une inflammation virale du cervelet. Chez les adultes, le mutisme a été plutôt décrit lors des lésions cérébelleuses latérales (Coplin et al. 1997). Les lésions dans les structures adjacentes, principalement dans le noyau dentelé et les noyaux interposés, seraient également importantes pour la fonction langagière (Esposito et al. 1999).

Une dysarthrie chez des patients avec des lésions cérébelleuses partagent certains caractères avec des troubles articulatoires causés par des lésions des zones périssylvienne antérieures, comme ceux qui étaient observés dans l'apraxie de la parole et l'aphasie de Broca. Ces

observations permettent de conclure qu'il existe une coopération significative entre ces régions et le cervelet pour le timing de la parole (Silveri MC 2000). Il semble exister une connexion étroite entre le cervelet droit et l'hémisphère cérébral gauche (aire de Broca) dans la fonction linguistique (Bellebaum & Daum 2007). Un autre trouble du langage est la dysarthrie liée à certaines lésions du cervelet ou des voies cérébelleuses, surtout la lésion de la partie supérieure de l'hémisphère cérébelleux gauche (Lechtenberg & Gilman 1978). L'ataxie dysarthrique est plus fréquente chez les survivants avec médulloblastome traité et un bégaiement existe à long terme chez ces patients (Huber et al. 2007). En outre, le rôle du cervelet est aussi suggéré dans les capacités de lecture (Moretti et al. 2002 ; Ben-Yehudah & Fiez 2008). L'ensemble de ces données suggère que le cervelet joue un rôle important dans la fonction linguistique.

2.2.2. Fonction mnésique du cervelet

De nombreuses études anatomiques et fonctionnelles chez les humains et les primates non-humains suggèrent que le cervelet joue un rôle non seulement dans le traitement des informations du cortex moteur primaire, mais encore dans le traitement des informations non-motrices provenant des cortex préfrontal et pariétal postérieur (Strick et al. 2009 ; Ramnani 2012). Des troubles de la MDT ont été rapportés au décours d'une lésion cérébelleuse avec une altération de la MDT verbale la plus souvent décrite. Silveri et al. (Silveri et al. 1998) ont rapporté le cas d'un patient opéré d'une tumeur située dans l'hémisphère droit du cervelet. Il présentait une réduction de la mémoire verbale, mais sans réduction de la capacité spatiale après deux semaines de la chirurgie. Ces auteurs ont suggéré que la région lésionnelle du cervelet droit pourrait être responsable de ce trouble et que le cervelet est impliqué dans la mémoire verbale. Dans une autre étude, Kish et al. (Kish et al. 1988) ont trouvé que des patients avec un accident vasculaire cérébelleux ou une dégénérescence cérébelleuse présentent souvent un trouble cognitif ou des troubles de la fonction exécutive lors de l'exécution du test de la Tour de Hanoï (Grafman et al. 1992). Peterburs et al. (Peterburs et al. 2010) ont aussi montré que les patients avec une lésion cérébelleuse focale présentent des déficits en MDT et fluidité verbale.

En revanche, il existe beaucoup moins d'études concernant la fonction du cervelet dans la mémoire visuo-spatiale par rapport à celles concernant la MDT verbale. Pourtant en étudiant les patients après résection d'une tumeur de l'hémisphère cérébelleux gauche, Wallesch & Horn (Wallesch & Horn 1990) et Levisohn et al. (Levisohn et al. 2000) ont montré le lien entre cette région et des troubles visuo-spatiaux. Par la stimulation magnétique transcrânienne répétitive, Torriero et al. (Torriero et al. 2007) ont objectivé la connexion entre l'hémisphère gauche du cervelet et le cortex préfrontal dorsolatéral droit, ce réseau serait impliqué dans la

mémoire visuo-spatiale. Des lésions du territoire de l'artère cérébelleuse postérieure inférieure entraînent des déficits cognitifs et affectifs, mais pas sur le territoire de l'artère cérébelleuse supérieure, suggérant un rôle dominant pour les régions postérieures du cervelet dans le traitement cognitif et affectif (Exner et al. 2004). Le déficit fonctionnel dépend significativement du dommage anatomique.

Une altération globale de la MDT avec des troubles de la mémoire visuelle et/ou auditive sans prédominance fonctionnelle a été décrite chez des enfants opérés d'une tumeur cérébelleuse (Castro-Sierra et al. 2003). Après un traitement de tumeur cérébelleuse chez l'enfant, les troubles cognitifs sont davantage induits par la combinaison de la chimiothérapie et la radiothérapie que par la chirurgie seule. Ces patients ont une MDT verbale normale alors que la MDT visuelle était réduite de 30% (Konczak et al. 2005). Ainsi, il existe une hétérogénéité de la mémoire verbale et non-verbale du cervelet et aussi la latéralisation droite - gauche pour ces fonctions. Dans une étude chez des patients avec lésions cérébelleuses, Baillieux et al. (Baillieux et al. 2010) montrent que le trouble de mémoire, de l'attention et de la fonction cognitive sont les signes les plus courants chez ces patients.

Au total, le cervelet jouait un rôle crucial dans la fonction cognitive, notamment la MDT mais son rôle dans les composants de la MDT comme la boucle phonologique (MDT verbale) ou calepin visuo-spatial (MDT non-verbale) reste discuté. On a besoin de plus d'investigations expérimentales cliniques et para-cliniques, y compris par le biais de la contribution importante de la neuro-imagerie, pour mieux élucider la fonction cognitive du cervelet.

2.2.3. Fonction émotionnelle du cervelet

L'émotion est un état affectif impliquant des activations de haut niveau dans les réponses adaptatives évolutives qui permettent aux gens et aux animaux de faire face de manière adéquate à l'événement avec des raisonnements conscients très limités (Strata et al. 2011). Pour cette fonction, on insiste sur le rôle du vermis. Le vermis connecte avec le tronc cérébral, la moelle, les amygdales temporales et les hippocampes. Ces régions sont impliquées dans la fonction émotionnelle (Sacchetti et al. 2005 ; Sierra-Mercado et al. 2011). Grâce à ses connexions anatomiques étendues, le cervelet pourrait participer à la fonction sensorielle ainsi que la fonction émotionnelle (Sacchetti et al. 2005). Timmann et al. (Timmann et al. 2010) ont montré que le cervelet, notamment le vermis, contribue probablement aux différents types de la peur. Dans des études non-humaines : Schmahmann (Schmahmann 1991) a également présenté ce rôle du cervelet chez des animaux ; Gianlorenço et al. (Gianlorenço et al. 2011) ont montré l'implication du vermis cérébelleux dans la mémoire émotionnelle. Par une étude en neuroimagerie fonctionnelle, Baumann & Mattingley (Baumann & Mattingley 2012) ont montré le rôle du cervelet dans le traitement des émotions primaires : la peur et la colère

(lobules paravermien VI et Crus I), la colère et le dégoût (lobule vermien IX), le bonheur et la tristesse (lobule vermien VIII). De la même façon, Sacchetti et al. (Sacchetti et al. 2009) ont aussi montré le rôle du vermis dans la fonction émotionnelle.

En résumé, les données de la littérature ont mis en évidence l'implication du cervelet dans les fonctions motrices et ont suggéré son rôle dans plusieurs fonctions cognitives supérieures comme le traitement de langage, de la mémoire et de l'émotion. Dans ce travail, nous avons essayé de préciser l'implication du cervelet dans la mémoire de travail en combinant une approche lésionnelle et une étude par IRMf.

CHAPITRE 4 : APPORTS DE L'IMAGERIE A L'ETUDE DE LA MEMOIRE DE TRAVAIL

1. Connectivité anatomique - DTI

Depuis longtemps, la mise en évidence de la fonction du système nerveux central est toujours un défi pour les scientifiques. Une des approches est d'étudier les voies neuronales ou la connectivité anatomique entre des neurones du cerveau. Traditionnellement, la connectivité anatomique est étudiée par la méthode de traçage des voies nerveuses par une substance marqueur telle que des virus, un colorant fluorescent, ou une enzyme, injecté dans une zone d'intérêt chez un animal vivant. Pour le traçage rétrograde, la substance est absorbée par les terminaisons axonales et transportée vers le corps cellulaire. Ces trajets (le long des axones) peuvent être visualisés. Par injection des acides aminés marqués par des isotopes (tritium) dans l'amygdale cérébrale chez le rat, Kelley et al. (Kelley et al. 1982) ont pu suivre le trajet du système limbique, la projection striato-amygdalienne et la projection cortico-striatale du cortex sensorimoteur. Dans une autre étude utilisée des traceurs fluorescents rétrogrades chez les primates, Parent et al. (Parent et al. 1983) ont montré que les afférences corticales au noyau caudé et au putamen surviennent principalement des différents neurones dans le thalamus et le mésencéphale. Par cette méthode, on trouve aussi la relation structurelle dans des régions cérébrales telles que la connectivité interrégionale entre le cortex préfrontal et pariétal du néocortex chez des macaques (Honey et al. 2007), la connectivité entre les régions corticales frontales ventro-latérales et les régions temporo-pariétales périsylviennes (Petrides & Pandya 2009). Une autre méthode d'étude des axones *in vitro* est l'injection de virus rabiques tracés dans le système nerveux central, ces virus se déplacent de neurones en neurones. On observe ainsi la connectivité anatomique entre le cervelet et les ganglions basaux (Bostan & Strick 2010), entre le vermis cérébelleux et le cortex moteur primaire (Coffman et al. 2011). On a aussi utilisé une technique expérimentale par coloration de la myéline des axones nerveuses dans certains tractus principaux comme les radiations optiques, acoustiques, les tractus cortico-spinaux, fornix, corps calleux ou régions occipitales pour étudier la connectivité anatomique entre les régions cérébrales chez l'homme post-mortem (Bürgel et al. 1997 ; Bürgel et al. 2006). Ces techniques montrent une organisation topologique du système traité des informations du cortex chez des animaux, la position et l'organisation des régions individuelles.

Actuellement, l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) avec la tractographie est le seul outil permettant d'accéder aux trajets des fibres nerveuses *in vivo* de manière non-invasive. Elle peut reconstruire les fibres de substance blanche et permettre de visualiser la communication

entre des régions différentes du cerveau (Jbabdi et al. 2004), elle nous permet donc de mieux comprendre les connectivités cérébrales. Le principe de la tractographie est basé sur la diffusion des molécules d'eau entre les axones de la substance blanche cérébrale qui est limitée par les membranes cellulaires et les gaines de myéline. Il existe ainsi un lien étroit entre la diffusion de l'eau, l'orientation et l'intégrité axonale. En effet, lorsque l'imagerie de diffusion est réalisée sur un ensemble compact d'axones comme le faisceau cortico-spinal, le tenseur de diffusion est fortement anisotrope et son vecteur propre principal peut être assimilé à la direction locale du faisceau de fibres. C'est à partir de ces observations que l'on développe la méthode de tractographie cérébrale qui permet de visualiser en trois dimensions le trajet des faisceaux principaux (Johansen-Berg et al. 2004). Néanmoins, la tractographie par DTI garde quelques limitations : son incapacité de différencier les connexions antérogrades et rétrogrades ou de déterminer si une voie est fonctionnelle ; sa faible résolution spatiale de 2-2.5 mm, un grand bruit de fond et des artefacts (Jones et al. 2002 ; Johansen-Berg & Behrens 2006 ; Jones et al. 2013). Lorsque des nombreux axones se croisent dans un voxel, la construction de la trajectoire réelle des fibres est difficile. La quantification des fibres reste également difficile. Cela étant, la combinaison des données d'imagerie structurelle et fonctionnelle du cerveau permettra de construire des modèles plausibles de la connectivité fonctionnelle dans le cerveau (Rykhlevskaia et al. 2008).

De nombreuses études ont montré la relation entre des troubles cognitifs et des modifications des voies de communications intra-encéphaliques telles qu'une perturbation de la connectivité anatomique dans la région cingulaire antérieure dans la schizophrénie (Wang et al. 2004), des anomalies du fornix chez les patients avec des troubles de la mémoire sémantique (Takei et al. 2008). On trouve aussi des anomalies de la connectivité anatomique chez les patients dépressifs (Fang et al. 2012) (figure 11) ; des perturbations de la connectivité anatomique du réseau fronto-pariétal et fronto-temporal (Burns et al. 2003) ; ainsi que du réseau cortico-thalamo-corticocérébelleux expliquent certaines manifestations cliniques dans la schizophrénie (Magnotta et al. 2008).

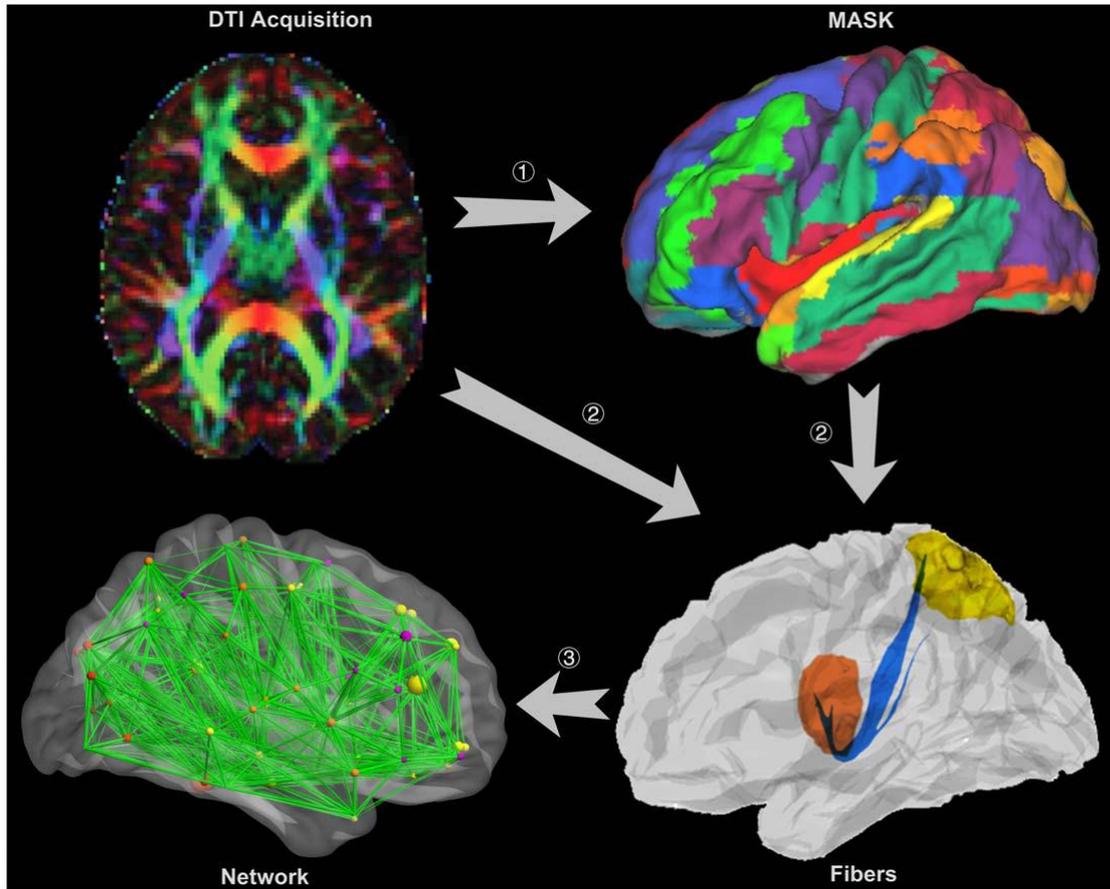


Figure 11 : Extraction des réseaux anatomiques cérébraux¹⁰

L'étude de la connectivité structurelle entre des noyaux sous-corticaux peut fournir une évaluation de l'intégrité de substance blanche tandis que l'intégrité de la connectivité fonctionnelle corticale peut refléter le vieillissement cognitif (van Wijk et al. 2010). Par une étude basée sur la connectivité anatomique cérébrale chez l'homme et le primate non-humain, Iturria-Medina et al. (Iturria-Medina et al. 2011) ont mis en évidence une asymétrie structurelle interrégionale entre les deux hémisphères cérébraux : l'hémisphère droit est nettement interconnecté que l'hémisphère gauche. La compréhension de la connectivité anatomique pourrait nous aider à comprendre les dissociations neuro-anatomiques en clinique (Thiebaut de Schotten et al. 2012).

¹⁰ Carte de diffusion couleur montre la direction de l'axe principal des fibres : le bleu (l'axe supérieur-inférieur), le rouge (l'axe gauche-droit), le vert (l'axe antérieur - postérieur). (1)- Parcellisation corticale (les images DTI sont mappées avec un atlas AAL dans l'espace d'IRM de diffusion natif). (2)- Tractographie des fibres entre ROI (tractographie probabiliste est réalisée entre deux régions d'intérêt définies dans l'étape (1), avec seulement des connexions directes étant retenues). (3)- La construction totale du réseau anatomique cérébral (toutes les connexions dans l'étape (2) constituent la totalité du réseau anatomique cérébral) (Fang et al. 2012).

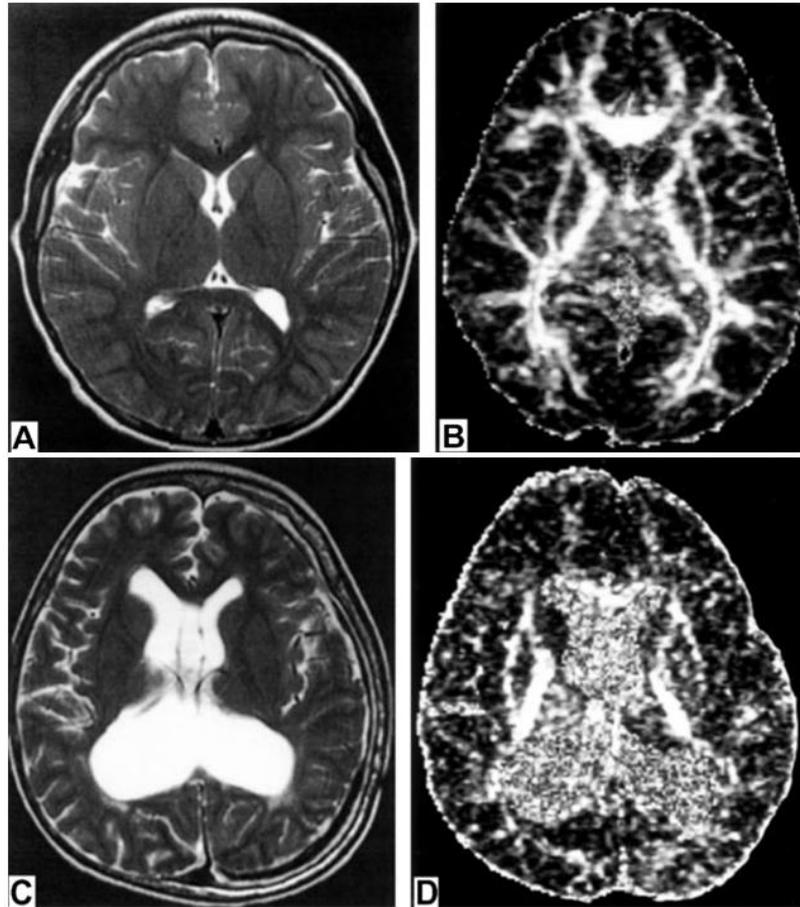


Figure 12 : Images d'IRM de diffusion avec la carte FA¹¹

On a aussi trouvé des études considérant que la DTI est une technique efficace pour étudier la connectivité anatomique entre les régions cérébelleuses et le cortex cérébral afin de mieux comprendre la fonction du cervelet, en particulier la fonction cognitive. Avec la tractographie par DTI, l'implication du cervelet dans la cognition pourrait être illustrée par les connexions entre certaines structures cérébelleuses et d'autres régions du système nerveux central comme le circuit thalamo-cérébelleux et cortico-ponto-cérébelleux (Doron et al. 2010), le cortex préfrontal latéral qui est responsable de la mémoire de travail (Ramnani et al. 2006) (D'Ardenne et al. 2012). La fraction anisotrope (FA) extraite de la DTI témoigne de l'intégrité des faisceaux des fibres de substance blanche. En utilisant la DTI chez un groupe d'enfants traités pour différents types de tumeurs de la fosse postérieure versus un groupe d'enfants sains, Law et al. (Law et al. 2011) ont observé une baisse de la FA dans les régions cérébelleuses lésionnelles et dans la voie ponto-thalamo-cérébrale, notamment chez des

¹¹ Figure selon l'étude de Khong et al. (Khong et al. 2003). Chez un témoin sain, séquence T2 pondération (A), diffusion b1200 avec carte de fraction anisotrope-FA (B). Chez un patient traité pour un médulloblastome, séquence T2 pondération (C), diffusion avec carte FA (D), montrant une réduction de FA de substance blanche par rapport à celle des témoins.

patients traités par radiothérapie et chimiothérapie. Ces auteurs ont suggéré que la baisse de FA est corrélée à la baisse de MDT du groupe de patients. Ils ont confirmé que la DTI combinée avec la FA est efficace pour évaluer l'intégrité de la substance blanche et que le cervelet et la voie ponto-thalamo-cérébrale jouent un rôle dans la MDT. Chez les enfants atteints d'un médulloblastome, la substance blanche est reconnue comme l'élément le plus vulnérable à l'irradiation dans le cerveau. La DTI avec l'indice FA est potentiellement utile pour détecter plus tôt et surveiller le dommage de la substance blanche induit par le traitement chez les enfants atteints d'un médulloblastome (Khong et al. 2003) (figure 12). La réduction de FA est associée avec altération de l'intégrité de la substance blanche et des déficits neurocognitif (Brinkman et al. 2012). Les progrès de cette technique nous permettent d'espérer de comprendre plus profondément la fonction du système nerveux central et de ses altérations chez ces patients.

2. Connectivité fonctionnelle au repos

Le cerveau humain est un système précis qui fonctionne toute la vie, même pendant le sommeil ou à l'état de repos. Il existe un grand nombre de réseaux entre des différentes régions qui échangent en permanence des informations les uns avec les autres. L'information est continuellement traitée et transportée entre ces régions cérébrales par le biais d'une relation structurelle et fonctionnelle (van den Heuvel & Hulshoff Pol 2010). La connectivité fonctionnelle se réfère au concept de corrélation temporelle des signaux qui existe entre des unités neuronales distinctes (Friston 2011). Alors que les méthodes principales d'imagerie fonctionnelle sont basées sur le principe de la soustraction cognitive qui estime le contraste entre deux ou plusieurs conditions cognitives dont le repos, le réseau par défaut est accessible en IRMf lorsque le sujet est à l'état de repos en fermant les yeux ou en regardant passivement (Gusnard et al. 2001), sans stimulus ni réponse demandée. Elle permet d'analyser la connectivité fonctionnelle entre différentes régions cérébrales organisées en réseau, lorsque le cerveau n'est pas engagé dans une tâche cognitive spécifique. L'IRM de l'activité cérébrale au repos progresse rapidement en neurosciences cognitives depuis 15 ans. L'étude de la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales nous permet de mieux comprendre la communication neuronale et ses fonctions en traitant des informations liées au comportement humain dans l'état normal et pathologique (van den Heuvel & Hulshoff Pol 2010). Plusieurs réseaux ont été identifiés, le principal est le « réseau en mode par défaut » ou « default mode network ». Greicius et al. en 2003 (Greicius et al. 2003) ont montré que les régions « activées » dans l'état de repos sont le cortex cingulaire antérieur ventral, le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal médial et qu'il existe une connectivité fonctionnelle à l'état de repos entre ces régions. Les régions activées en l'IRMf à l'état de repos sont variables

selon des études mais en général il se compose de 12 foyers principaux dont le cortex cingulaire postérieur/précunéus, cortex rétro-splénial, cortex préfrontal médian, cortex cingulaire antérieur, régions corticales pariétales inférieures et lobe temporal médian de façon bilatérale (Greicius et al. 2003 ; van den Heuvel et al. 2008 ; Habas et al. 2009 ; Sang et al. 2012). Les théories sur une existence du réseau fonctionnel entre certaines régions du système nerveux central deviennent plus convaincantes lorsque la connectivité anatomique entre eux est visualisée par la DTI tractographie (van den Heuvel et al. 2009 ; Greicius et al. 2009 ; Damoiseaux & Greicius 2009).

Quel est le lien entre des régions fonctionnelles du réseau à l'état de repos et la cognition ? La majorité des études sont fondées sur la comparaison statistique entre un état « actif » dans lequel le cerveau est sollicité pour accomplir une tâche expérimentale et un état de contrôle ou «baseline» dans lequel il est maintenu dans un état neutre. Cette comparaison permet alors de montrer des régions cérébrales « activées » durant la réalisation de la tâche expérimentale. Greicius et al. en 2003 (Greicius et al. 2003) ont suggéré que les régions activées dans la connectivité fonctionnelle comme le cortex préfrontal médial et le cortex cingulaire antérieur jouent un rôle dans le traitement émotionnel et cognitif. Di Martino et al. (Di Martino et al. 2008) ont trouvé des connectivités fonctionnelles entre la partie inférieure du striatum ventral avec le cortex orbito-frontal et la partie supérieure du striatum ventral avec la partie médiale et latérale de ces noyaux gris centraux et que ces structures sont impliquées dans le traitement cognitif, moteur et le système limbique. Avec l'IRMf au repos, Song et al. (Song et al. 2008) ont supposé que le cortex préfrontal dorso-latéral pourrait être impliqué dans la performance intellectuelle et que la connectivité fonctionnelle dans le lobe frontal et entre le lobe frontal et le lobe pariétal serait importante dans la prévision de la performance intellectuelle. La majorité des études suggèrent que cette technique pourrait probablement prédire la performance cognitive (le quotient intellectuel) (van den Heuvel & Hulshoff Pol 2010).

Au niveau du cervelet, il existe très peu d'études qui décrivent la participation du cervelet dans la connectivité fonctionnelle au repos. En utilisant l'IRMf au repos, Habas et al. (Habas et al. 2009) ont montré que le néocérébellum (particulier Crus I et II) participe au réseau du contrôle exécutif ; le lobule VI est impliqué dans le réseau de salience (un réseau de flexibilité attentionnelle ou un système réticulé activateur) ; le lobule IX (figure 13) est impliqué dans le réseau du mode par défaut. La fonction cognitive du cervelet est habituellement évaluée par sa connexion fonctionnelle vers le cerveau, en particulier le cortex préfrontal et pariétal. Allen et al. (Allen et al. 2005) ont confirmé que l'IRMf au repos est une technique efficace pour étudier la relation fonctionnelle entre le cervelet et des régions du cerveau telle que la connectivité fonctionnelle cérébello-pariétale et cérébello-préfrontale est impliquée dans la

cognition supérieure. Ceux-ci sont compatibles avec les résultats de l'étude de Fox & Raichle (Fox & Raichle 2007) ou de Krienen et Buckner (Krienen & Buckner 2009). O'Reilly et al. (O'Reilly et al. 2010) ont montré le réseau cérébro-cérébelleux au repos avec deux zones dont une est la zone sensorimotrice primaire (lobules V, VI et VIII) ayant une connectivité fonctionnelle avec le cortex moteur, somatosensoriel, visuel, auditif et l'autre est la zone supra-modale (lobules VIIa, Crus I/II) ayant une connectivité fonctionnelle avec le cortex préfrontal et le cortex pariétal postérieur. Ceci pourrait expliquer le rôle du cervelet dans plusieurs fonctions non-motrices. Une étude récente par Bernard et al. (Bernard et al. 2012) a trouvé que les lobules du lobe cérébelleux antérieur étaient fortement corrélés avec les cortex moteurs, tandis que ceux du cervelet postérieur étaient corrélés avec le cortex préfrontal et pariétal. Or, ces données ont suggéré que l'IRMf au repos est un outil puissant pour étudier les réseaux cortico-cérébelleux chez l'homme.

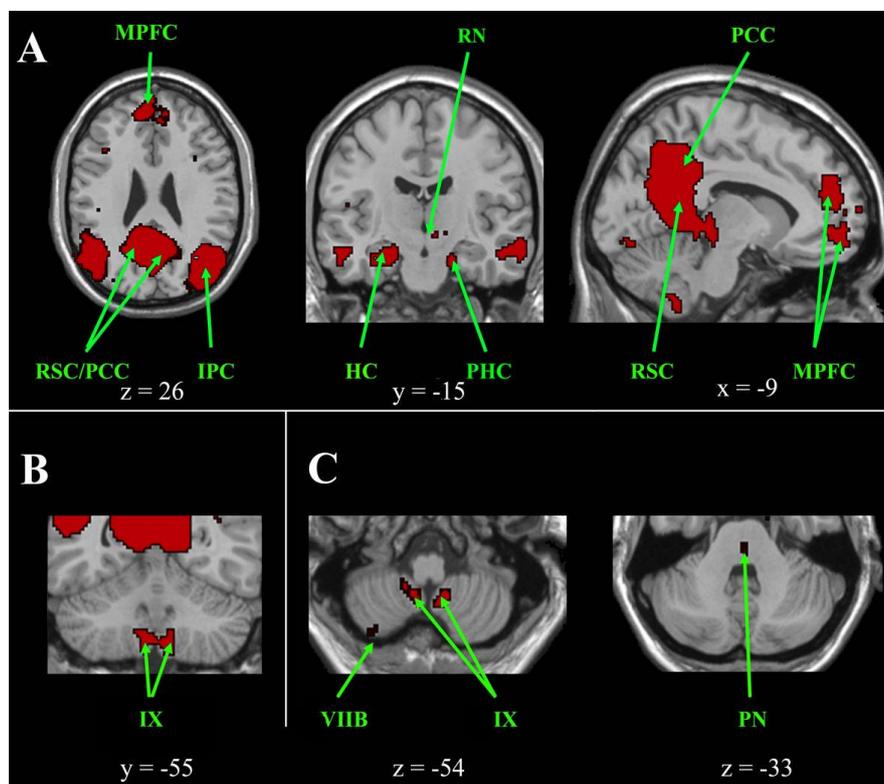


Figure 13 : Régions activées par la connectivité fonctionnelle au repos¹²

¹² La figure selon l'étude de Habas et al. (Habas et al. 2009) : étage supérieur (A) et inférieur (B). HC : hippocampus ; IPC : cortex pariétal inférieur ; MPFC : cortex préfrontal médian ; PCC : cortex cingulaire postérieur ; PHC : cortex parahippocampique ; PN : noyau pontique ; RN : noyau rouge ; RSC : cortex rétrospécial.

L'IRMf de repos permettrait d'évaluer l'intégrité du réseau fonctionnel au repos et d'étudier des anomalies chez des patients. Alalade et al. (Alalade et al. 2011) ont réalisé une étude d'IRMf au repos chez des patients gériatriques déprimés, ils ont trouvé une réduction de la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal ventro-médial et certaines régions cérébelleuses (Crus I bilatéral, Crus II droit et lobule VI droit), ceux qui sont impliqués dans le réseau exécutif et affectif limbique. De plus, la connectivité fonctionnelle vermis – cortex cingulaire postérieur était positivement corrélée avec la sévérité de la dépression, signifiant l'implication du cervelet dans la fonction émotionnelle (Alalade et al. 2011). Cette diminution est corrélée avec la chute de performance de mémoire chez ces patients, signifiant la contribution du cervelet dans le trouble cognitif et le rôle de la connectivité vermis – cortex cingulaire postérieur dans le traitement émotionnel chez les patients gériatriques déprimés. Une étude récente de la connectivité fonctionnelle au repos sur 228 jeunes adultes a montré en détail des réseaux fonctionnels entre les sous-régions vermiennes, hémisphériques du cervelet et des sous-régions du cerveau : entre les lobules HI-VI et VIIb, IX vermiens et le réseau visuel ; entre les lobules HVI, HVIIb, HVIII et le réseau auditif ; entre les lobules HI-VI, HVIII et le réseau sensori-moteur, entre les lobules HVIIIb et IX vermiens et le réseau par défaut ; entre les Crus I, II et le réseau fronto-pariétal ; entre les lobules HVI, HVIIb, HVIII et le réseau de salience; entre la plupart des sous-régions cérébelleuses et le thalamus ; entre les lobules HV, HVIIb et les noyaux rouges mésencéphaliques ; entre Crus I, II, lobule VIIIb, IX vermien et les noyaux caudés ; entre les lobules HV, HVI, HVIIb, HVIII et le pallidum et le putamen ; entre les lobules HI-V, HVIII, HIX et l'hippocampe et l'amygdale (Sang et al. 2012).

Cruz-Gómez et al. (Cruz-Gómez et al. 2013) ont suggéré que l'IRMf au repos appliquée chez des patients avec une sclérose en plaques permettrait de prévoir leurs troubles cognitifs en raison des dommages et de l'atrophie de la substance blanche. En utilisant cette technique pour évaluer la connectivité fonctionnelle entre le cervelet et le cerveau chez les patients atteints de schizophrénie, Collin et al. (Collin et al. 2011) ont trouvé une altération de la connectivité fonctionnelle entre le cervelet et certaines régions cérébrales du côté gauche, y compris l'hippocampe, le thalamus, le gyrus cingulaire médial, une partie triangulaire du gyrus frontal inférieur, l'aire motrice supplémentaire et le gyrus lingual. L'IRMf au repos a été également appliquée afin d'étudier le rôle du cervelet chez les enfants atteints de troubles du développement tels que l'autisme. Effectivement, Paakki et al. (Paakki et al. 2010) ont montré, une connectivité fonctionnelle anormale entre le Crus I cérébelleux bilatéral et plusieurs sous-régions cérébrales chez les patients atteints d'autisme. Cela permet à ces auteurs de suggérer le rôle du cervelet dans des déficits fonctionnels non-moteurs. L'ensemble de ces résultats nous

permet d'illustrer des connexions fonctionnelles entre le cervelet et le cortex cérébral. Cette méthode semble prometteuse comme un outil pour des investigations *in vivo* de la fonction du réseau cérébro-cérébelleux humain. Plusieurs études ont mis en évidence les réseaux fonctionnels à l'état de repos au niveau du cerveau. Par contre, ces réseaux au niveau cérébelleux restent moins clairs, notamment chez des patients avec troubles cognitifs. A notre connaissance, il n'existe actuellement aucune étude en IRMf sur les séquelles cognitives chez les enfants traités pour un médulloblastome.

3. Relation entre la connectivité anatomique (CA) et fonctionnelle (CF)

En général, la DTI pourrait étudier la connectivité anatomique et de l'IRMf au repos serait capable d'analyser la connectivité fonctionnelle. De toute évidence, l'intégration des méthodes de neuroimagerie non-invasive telles que la DTI et l'IRMf semble être une approche très pratique pour aborder les relations anatomo-fonctionnelles. Une combinaison des études sur la connectivité anatomique et fonctionnelle permet d'améliorer la compréhension sur l'état fonctionnel cérébral (Gong et al. 2009). Elle offre aussi une explication des symptômes neuropsychologiques et sa répartition chez les malades, de caractériser les lésions structurelles et ses conséquences fonctionnelles, ce qui pourrait être utile pour adopter la meilleure stratégie neurochirurgicale et thérapeutique (Rykhevskaja et al. 2008). De même, Greicius et al. (Greicius et al. 2009) ont bien montré la connectivité anatomique entre des régions robustes de la connectivité fonctionnelle comprenant le cortex préfrontal médial, les lobes temporaux médiaux et le cortex cingulaire postérieur, ceux qui sont impliqués dans la fonction de mémoire épisodique (figure 14).

Les résultats de l'étude par Cabral et al. (Cabral et al. 2012) montrent que la connectivité fonctionnelle dépend forcément de l'intégrité de connectivité anatomique : une perturbation de la connectivité anatomique ou une déconnexion produite entre les régions lésionnelles cérébrales focales, pourrait entraîner des altérations dans le réseau fonctionnel chez des patients atteints de la schizophrénie. Les déconnexions pathologiques entre les régions spécifiques cérébrales causent des symptômes fonctionnels différents en fonction de la localisation perturbée. Par une étude de combinaison de connectivité anatomique et fonctionnelle chez des patients avec schizophrénie, Camchong et al. (Camchong et al. 2011) ont trouvé des altérations de la connectivité anatomique, en particulier la région frontale médiale et le gyrus cingulaire antérieur menant à une anomalie de la connectivité fonctionnelle correspondant au déficit cognitif (la pensée, l'émotion et le comportement) chez ces patients. Dans l'autre étude, Liu et al. (Liu et al. 2011) trouvent une réduction de la connectivité fonctionnelle cérébelleuse bilatérale et une altération de l'intégrité de pédoncule cérébelleux supérieur et moyen chez les patients avec schizophrénie. La réduction de

l'interaction fonctionnelle et la connectivité anatomique entre le cervelet et les autres régions apportent une preuve supplémentaire sur l'implication du cervelet dans cette pathologie. Venkataraman et al. (Venkataraman et al. 2012) ont proposé un nouvel algorithme probabiliste pour l'analyse multimodale basé sur la connectivité anatomique et la connectivité fonctionnelle. Il pourrait définir un réseau de connectivités anormales entre des régions lésionnelles pour isoler les foyers causant le trouble neurologique. Cette méthode permet d'identifier des foyers pathologiques causant probablement la schizophrénie tels que le cortex cingulaire postérieur droit et le gyrus temporal supérieur bilatéral, ou au niveau du cortex cingulaire antérieur. Ces résultats étaient aussi compatibles avec ceux de Yan et al. (Yan et al. 2012). Pour l'autisme, cette combinaison est aussi efficace. Une altération de connectivité fonctionnelle entre des régions corticales chez les patients avec l'autisme est corrélée avec celle de la connectivité anatomique de ces régions (Just et al. 2007). Une atrophie du genou de corps calleux entraînant des altérations de la connectivité structurelle inter- et intra-hémisphérique pourrait être l'origine des anomalies comportementales chez les patients avec l'autisme (Thomas et al. 2011).

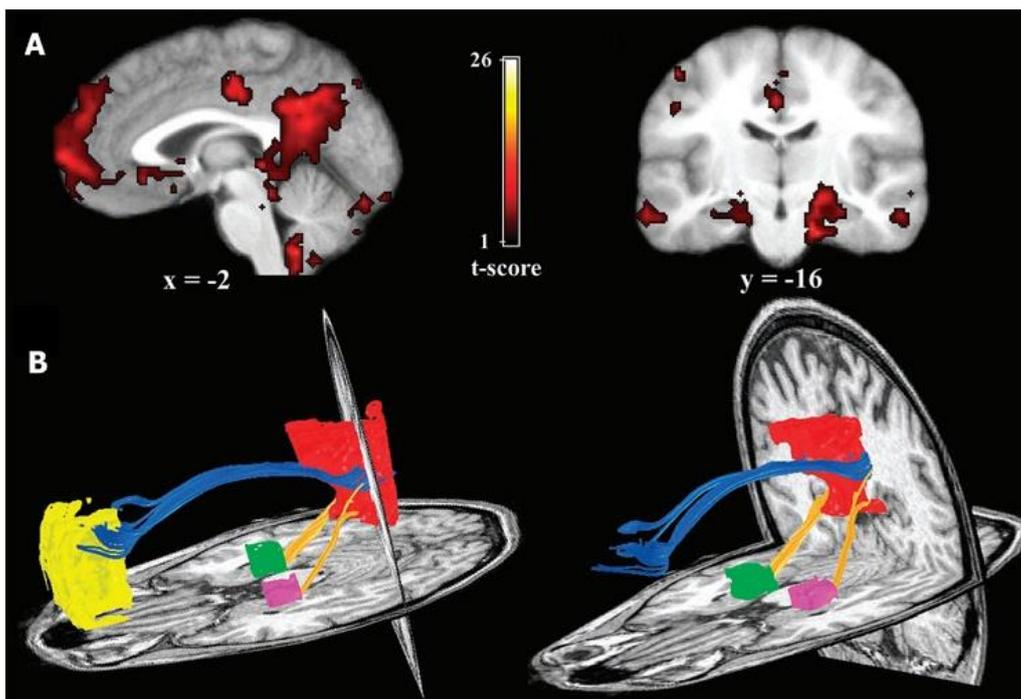


Figure 14 : Connectivité fonctionnelle reflète la connectivité structurelle dans le réseau de mode par défaut¹³

¹³ La figure de l'étude de Greicius et al. (Greicius et al. 2009) avec des activations en IRMf à l'état de repos (A) et la connectivité anatomique en IRM de diffusion (B) : réseau entre le faisceau cingulaire, le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal médial (tracts bleu) et réseau entre le cortex cingulaire postérieur et les lobules temporaux médiaux (tract jaune).

En recherche clinique, la relation anatomo-fonctionnelle pourrait être reformulée comme le lien entre les lésions cérébrales structurales et ses conséquences fonctionnelles. Saur et al. (Saur et al. 2010) montrent que la combinaison de la connectivité fonctionnelle et la connectivité anatomique est capable de décrire le réseau cognitif entre des régions cérébrales et pourrait expliquer le déficit cognitif (déficit langagier sévère) causé par des lésions cérébrales focales. On pourrait donc prédire les déficits cognitifs en raison d'anomalie de cette connectivité anatomique. La connectivité anatomique (intégrité de la substance blanche) est fortement corrélée avec le QI (Stam 2010).

Un autre intérêt de la relation de connectivité anatomo-fonctionnelle est l'application dans la planification préopératoire et l'orientation d'une intervention neurochirurgicale. L'objectif est de fournir au chirurgien des informations fonctionnelles sur les zones au contact de la tumeur et les liens de la tumeur avec les zones adjacentes afin de limiter possiblement des complications neurologiques après la résection des lésions tumorales cérébrales (Berntsen et al. 2010 ; Rasmussen et al. 2007). Malgré des progrès dans les techniques de neuroimagerie, il n'y a pas à ce jour d'étude dans la littérature portant la connectivité anatomique chez des patients présentant des troubles cognitifs après la chirurgie d'une tumeur cérébelleuse afin d'expliquer les déficits fonctionnels concernant probablement avec la perturbation du réseau anatomique.

4. La tomographie par émission de positons (TEP)

Le principe de la tomographie par émission de positons (TEP) est de mesurer la concentration d'un élément radioactif (carbone, fluor, azote, oxygène,...) dans l'ensemble des régions de l'organe. Puis, ces informations quantitatives sont calculées par l'ordinateur et sont transformées sous la forme d'une image faisant apparaître en couleurs les zones de forte concentration du traceur. Cette technique permet de diagnostiquer et mieux comprendre les mécanismes d'apparition des symptômes neuropsychologiques chez les patients dans le cadre des démences, des accidents vasculaires cérébraux, des tumeurs cérébrales, des troubles du mouvement, des crises épileptiques, ainsi qu'un certain nombre de troubles psychiatriques, y compris la schizophrénie, les troubles de l'humeur, l'anxiété et la dépression (Newberg et al. 2002). La TEP est aussi un outil permettant d'étudier le rôle du cervelet. Pour comprendre mieux le rôle du cervelet dans le réseau cérébro-cérébelleux, Cho et al. (Cho et al. 2011) ont réalisé une étude utilisant la TEP combinée avec la stimulation magnétique transcrânienne répétitive. Ils ont mis en évidence des activations de certaines régions (image indirecte du métabolisme régional du glucose) situées dans les hémisphères cérébelleux et l'aire motrice supplémentaire, le cortex pariétal postérieur droit (zones connues pour la fonction motrice), et le cortex du gyrus orbitofrontal, frontal médial, et cingulaire antérieur du côté gauche (zones

connues pour la cognition et l'émotion). Ces résultats leur permettent d'affirmer que le cervelet est impliqué non seulement dans la fonction motrice, mais aussi dans la fonction cognitive et l'émotion à travers le réseau neuronal cérébello-cérébral. Schumacher et al. (Schumacher et al. 1996), ont réalisé une étude sur la MDT par la TEP et des stimuli visuels et auditifs de type 3-back, montrent que les activations se situent dans la zone frontale dorsolatérale, l'aire de Broca, l'aire motrice supplémentaire, et le cortex prémoteur (hémisphère gauche), les cortex pariétaux supérieurs, postérieurs, les cortex cingulaires antérieurs bilatéraux, et l'hémisphère droit du cervelet. Ceux-ci leur permettent de conclure que le cervelet et certaines régions à l'étage sus-tensoriel participent à la MDT (figure 15).

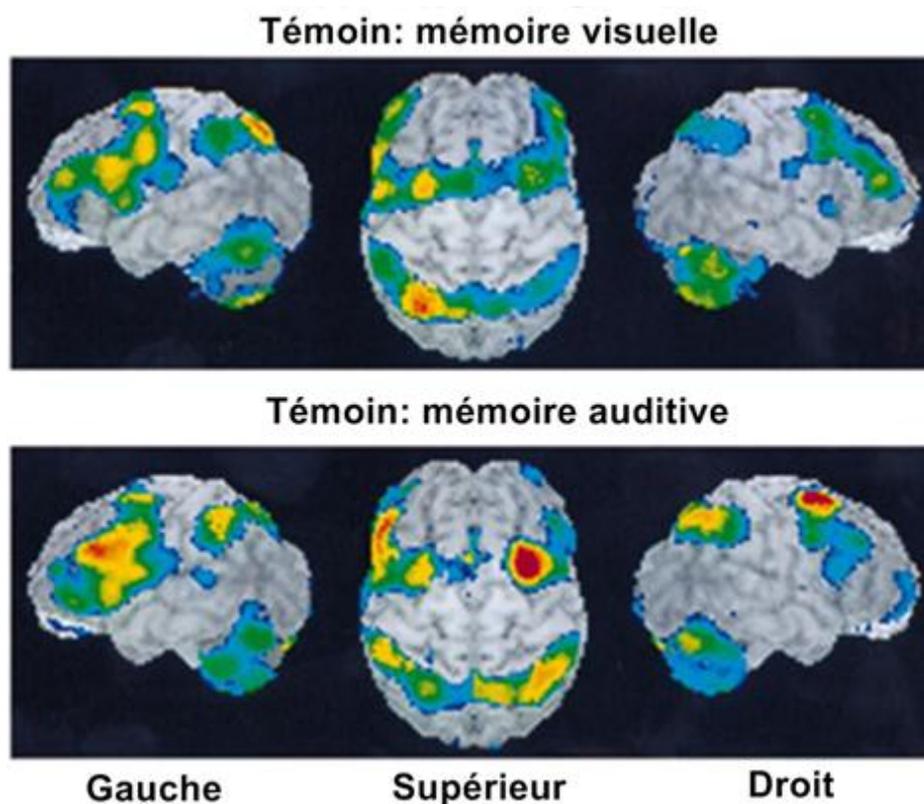


Figure 15 : Image des activations en PET pour les tâches de mémoire¹⁴

Utilisant la TEP et des tâches de discrimination auditive pour étudier la fonction non-motrice du cervelet, Petacchi et al. (Petacchi et al. 2011) ont montré pour la condition du langage passif, qu'il existe une augmentation significative du débit sanguin cérébral (DSC) dans le cervelet postérieur, notamment le lobule HIX et plusieurs régions corticales cérébrales. Pour la condition de discrimination sonore, les régions les plus activées se localisent dans le Crus I, Crus II, et le lobule VI du cervelet. Ces résultats renforcent le rôle du cervelet dans la

¹⁴ La figure des activations en TEP selon l'étude de Schumacher et al. (Schumacher et al. 1996) : activations pour la condition visuelle ; activations pour la condition auditive (z score $\geq 1,65$).

discrimination de hauteur tonale ou le système auditif (Petacchi et al. 2011). De même, Timmann et al. (Timmann et al. 1998) ont suggéré le rôle du cervelet dans l'habituation du réflexe de sursaut. De toute évidence, la recherche en TEP continuera d'élargir nos connaissances sur les troubles du système nerveux et celle-là sera encore renforcée par la machine TEP à haute résolution qui permet de plus évidemment étudier des structures anatomo-fonctionnelles du cerveau et du cervelet. Par contre, l'utilisation de la substance radioactive est bien évidemment indispensable pour cette technique et cette limite reste donc toujours.

5. Magnétoencéphalographie

La magnétoencéphalographie (MEG) est aussi une technique non-invasive pour étudier l'activité neuronale du cerveau humain vivant, a été appliquée pour la première fois en 1968 (Cohen 1968). La machine utilise des magnétomètres très sensibles pour enregistrer des champs magnétiques fabriqués par les courants électriques qui se produisent naturellement dans le cerveau. Basée sur une technologie de susceptométrie biomagnétique qui mesure la susceptibilité magnétique des tissus par le biais d'un dispositif supraconducteur à interférences quantiques (SQUIDS) fonctionnant à la température de l'hélium liquide (4K). La MEG présente une résolution temporelle et spatiale excellente des sources sélectionnées, en complétant des informations obtenues par une combinaison avec l'électroencéphalogramme (EEG) et des autres techniques d'imagerie fonctionnelle.

Des courants neuronaux synchronisés induisent des champs magnétiques faibles : un 10 femtotesla (fT) pour l'activité corticale et 10^3 fT pour le rythme alpha humain, le champ magnétique du cerveau est beaucoup plus faible que le bruit magnétique ambiant dans un environnement urbain. Il est de l'ordre de 10^8 fT ou $0,1 \mu\text{T}$. Les détecteurs de l'appareil doivent être très sensibles à de faibles signaux. Le principe de la MEG n'est pas loin de l'électroencéphalogramme (EEG). Cependant, une carte spatiale MEG est tout à fait différente de la carte spatiale EEG correspondant. La carte MEG peut fournir des informations sur différentes sources électriques du cerveau que ne le fait le plan EEG. La MEG est plus sensible aux courants corticaux tangentiels au crâne sur les surfaces des fissures corticales, alors que les EEG captent plus facilement les signaux cérébraux profonds (Hämäläinen et al. 1993). La MEG mesure des activations électriques des régions d'intérêt du cerveau lorsque le sujet est dans l'état de repos.

Deux applications les plus connues de MEG sont de localiser des foyers épileptiques et d'établir une cartographie préopératoire du cortex sensoriel avant l'intervention neurochirurgicale (Widjaja et al. 2013 ; Kim et al. 2012 ; Ibrahim et al. 2012 ; Reite et al. 1999). La MEG pourrait être aussi utilisée pour localiser les zones concernées par la fonction

du langage réceptif ou des foyers causant des troubles du développement langagier chez les enfants (Wheless et al. 2004). Selon Taylor et al. (Taylor et al. 2012), la combinaison de la MEG et l'IRMf présente une bonne résolution spatiale et temporelle. Elle est efficace en étudiant de façon dynamique la fonction cognitive, particulière chez l'enfant. L'utilisation de ces techniques avec les tâches de MDT permet d'évaluer l'état neuropsychologique, psychologique et comportemental chez l'enfant. La MEG pourrait devenir un outil d'investigation important en neuropsychiatrie (Williams & Sachdev 2010). La MEG est capable de fournir des informations sur le fonctionnement du cervelet dans le domaine à la fois temporel et spatial en montrant des activations du cortex cérébelleux pour une série de tâches comme les tâches motrices et cognitives. La MEG permet de cartographier les régions activées du cervelet pour les fonctions émotionnelle, sensorielle et cognitive chez les humains sains et également l'altération de ces activations cérébelleuses chez les sujets avec des troubles neuropsychologiques comme la schizophrénie. Utilisant la MEG, Ioannides & Fenwick (Ioannides & Fenwick 2005) ont trouvé des différenciations des activations neuronales du cervelet entre les patients avec schizophrénie et les sujets sains pour les tâches émotionnelles et cognitives (figure 16).

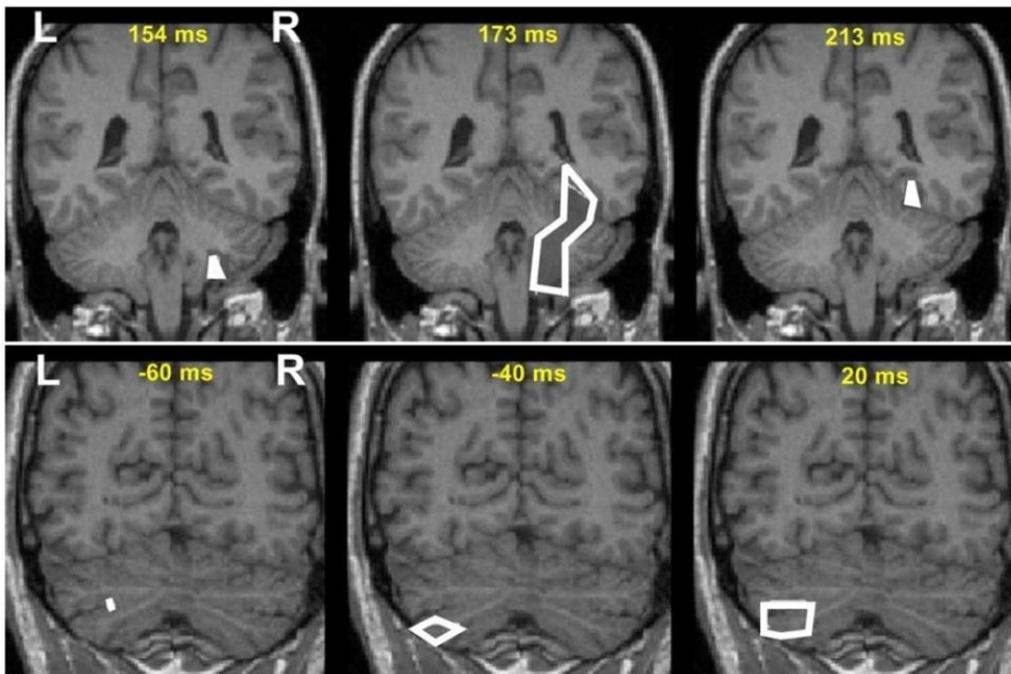


Figure 16 : Régions activées enregistrées en MEG¹⁵

¹⁵ La figure montre des régions activées en MEG selon l'étude de Ioannides & Fenwick (Ioannides & Fenwick 2005) : activations pour le contraste post-stimulus vs pré-stimulus l'activité chez les sujets sains (A) ; activations pour le contraste reconnaissance des visages vs reconnaissance des objets chez les patients avec schizophrènes (fenêtre de 20 ms).

Bien que la MEG et l'IRMf aient un mécanisme différent (la MEG est basée sur l'activité neuroélectrique tandis que l'IRMf est basée sur le métabolisme de l'oxygène), une combinaison entre deux techniques permet d'avoir plus d'informations : la MEG est plus pertinente dans la résolution temporelle alors que l'IRMf a une meilleure résolution spatiale. La combinaison de ces techniques peut donc obtenir une haute résolution spatiale et temporelle (Mathiak & Fallgatter 2005). Cependant, la MEG garde quelques limites telles que la complexité de l'interprétation de ses données (Reite et al. 1999), une présentation indirecte des signaux de la localisation des générateurs neuronaux (Hartmann et al. 2009) et des difficultés dans l'évaluation du signal neuronal des structures cérébrales ou cérébelleuses profondes (Ioannides & Fenwick 2005).

6. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

Cette technique est présentée dans le Chapitre 5.

CHAPITRE 5 : IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE FONCTIONNELLE

1. Généralités

En 1990, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) avec des tâches cognitives a été appliquée pour la première fois chez des volontaires sains pour cartographier des activations cérébrales par 3 groupes indépendants : une équipe des chercheurs de l'hôpital général de Massachusetts (Etats-Unis) dirigée par Ken Kwong ; par Sieji Ogawa et David Tank du Laboratoire AT & T Bell ; par Kamil Ugurbil, Ravi Menon et leurs collègues de l'Université du Minnesota (Raichle 2009). Elle devient actuellement une technique très fréquemment utilisée dans la recherche en neuroscience et en clinique.

Tableau 2. Comparaison des techniques en neuroimagerie¹⁶

Technique d'imagerie	Les paramètres hémodynamiques mesurés	Produit de contraste	Résolution spatiale (mm)	Résolution temporelle (s)
TEP	VSCr, DSCr, CMRO2	Traceur radioactif ¹⁵ O ou ¹⁸ F	10-30	60-120
TEMP	DSCr	Traceur radioactif ^{99m} Tc ou ¹²³ I	10-20	-
Imagerie proche infrarouge	Oxygénation sanguine	Hémoglobine et dHb	2-10	< 1
IRMf	Oxygénation sanguine, DSCr	dHb	2-4	0.1-3

L'IRM fonctionnelle est basée sur l'effet de BOLD (blood oxygenation level dependent) en mesurant la concentration de désoxyhémoglobine (dHb) qui agit comme un agent de contraste paramagnétique endogène. Elle, est une technique non-invasive et non-irradiante, permet d'étudier des activités fonctionnelles du cerveau telles que la fonction visuelle, motrice, langagière ou la cognition. L'IRMf a plusieurs avantages par rapport aux autres méthodes en neuroimagerie étudiant la fonction cérébrale (Song & Jiang 2012 ; Detre et al. 2001 ; Culham et al. 2001 ; Sereno 1998) notamment (tableau 2) : une haute résolution spatiale (1-4 mm dans le plan résolution) ; une résolution temporelle élevée (1-3 s) ; l'obtention d'images fonctionnelles et anatomiques lors d'une même étude. Elle peut être réalisée en utilisant des

¹⁶ Le tableau montre quelques points principaux des techniques en neuroimagerie selon l'étude de Mao & Berns (Mao & Berns 2002) : DSCr : débit sanguin cérébral régional ; VSCr : volume sanguin cérébral régional ; TEP : tomographie par émission de positons ; TEMP : La tomographie d'émission monophotonique.

imageurs cliniques sans ajouter un surcoût important. Enfin, des résultats statistiquement significatifs entre des régions peuvent être obtenus chez des sujets individuels.

Pour toutes ces raisons, l'IRMf est rapidement devenue la modalité d'imagerie fonctionnelle cérébrale la plus fréquemment utilisée et grâce à l'IRMf, de nombreux progrès dans le domaine clinique et de la recherche en neurosciences ont été faits depuis 25 ans.

2. Principes de l'IRMf – signal BOLD

L'IRMf en contraste BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) est basée sur un principe biophysique associant : un principe physique basé sur le caractère paramagnétique de la déoxyhémoglobine (dHb) et un principe physiologique basé sur la relation entre le métabolisme de l'oxygène (CMRO₂) et la perfusion cérébrale.

Le principe physique : dans le sang artériel, l'hémoglobine transporte de l'oxygène sous forme d'oxyhémoglobine qui est diamagnétique. Dans le compartiment capillaire, la consommation neuronale d'oxygène par son métabolisme aérobie extrait l'oxygène de l'hémoglobine qui se transforme en dHb qui est paramagnétique. La dHb est responsable d'un effet de susceptibilité magnétique qui raccourcit la relaxation transversale de l'aimantation (baisse du signal T₂* et T₂) (Shah et al. 2010).

Le principe physiologique : lorsqu'une stimulation, une tâche ou une activité cognitive, l'activité neuronale entraîne des activités synaptiques et électriques locales et nécessite plus de glucose et d'oxygène (figure 17). Cette réponse métabolique précoce s'accompagne d'une augmentation de la consommation de glucose (CMRglu) et d'oxygène (CMRO₂). Cette réponse métabolique initiale peut être détectée précocement par une petite chute de signal (initial dip) (figures 18 et 19). Ensuite, une réponse hémodynamique est induite par le couplage neurovasculaire qui est responsable d'une vasodilatation artériolaire, capillaire et veineuse. Cela entraîne une augmentation du débit sanguin cérébral (CBF). Par des raisons partiellement comprises, la réponse hémodynamique est plus importante que la réponse métabolique. Par conséquent, on observe une diminution de la fraction d'extraction d'oxygène (FEO). Le dHb est diluée ce qui entraîne une diminution relative de la dHb dans le lit capillaire et les veines de drainage et se traduit par une élévation du signal de 0,5 à 5% détectée 1 à 2 secondes après le stimulus neuronal (figures 18 et 19). Ensuite, l'élévation du volume sanguin cérébral (CBV) persiste quelques secondes après la fin du stimulus, en particulier au niveau veineux. Cette augmentation du CBV entraîne une augmentation de la concentration en dHb dans le voxel et une chute du signal (post-stimulus undershoot) (Figures 18 et 19). Le retour à la ligne de base est observé environ 10 secondes plus tard (figure 17) (Pike 2012 ; Krainik 2012 ; Buxton 2010 ; Delmaire et al. 2007 ; Shah & Marsden 2004 ; Malonek & Grinvald 1996 ; Bandettini et al. 1993 ; Kwong et al. 1992 ; Ogawa et al. 1990).

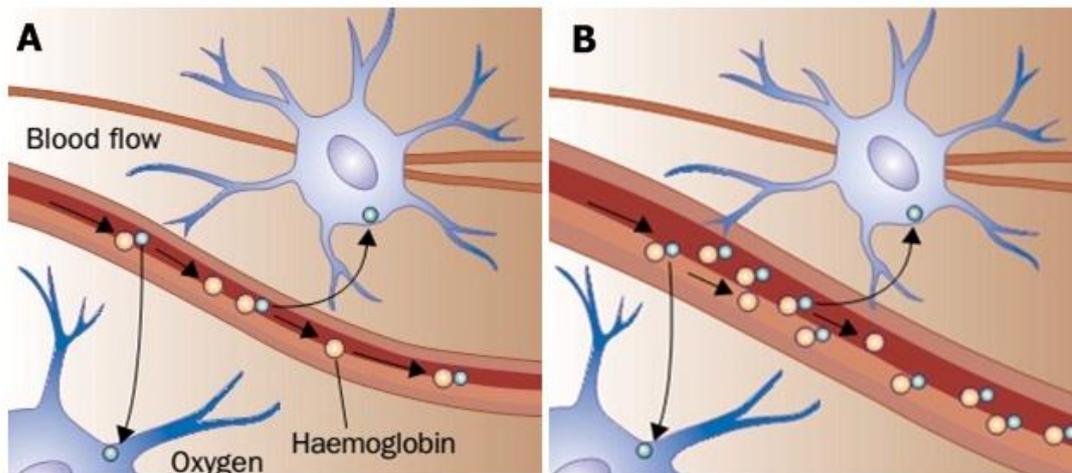


Figure 17 : Principe physiologique de l'IRM fonctionnelle¹⁷

Pour mesurer les variations de la concentration vasculaire en dHb, on utilise des séquences sensibles aux artefacts de susceptibilité magnétique telles que le T2* en écho de gradient. Pour disposer d'acquisitions rapides, l'encodage en écho planar (EPI) est le plus communément utilisé (Ogawa et al. 1990).

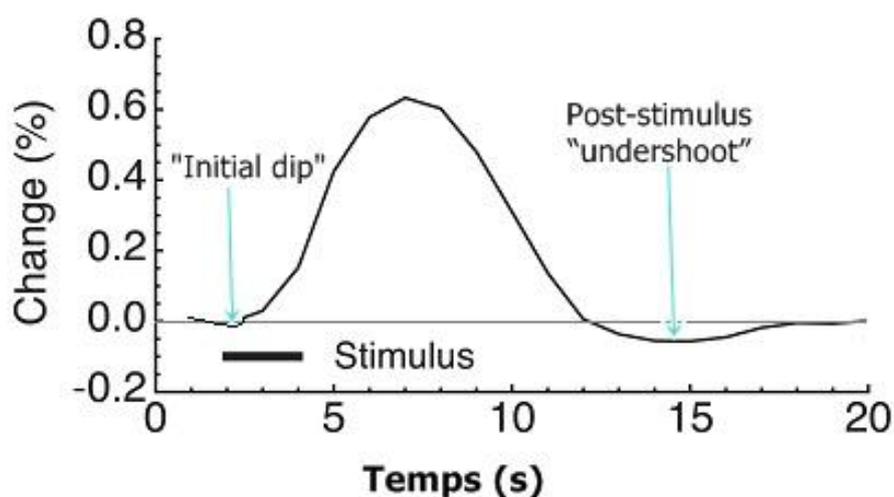


Figure 18 : Evolution du signal BOLD selon un stimulus chez sujet humain (Buxton 2010)

¹⁷ La figure illustre le principe physiologique à la base de la génération de signaux d'IRMf selon Rossini et al. (Rossini et al. 2003) : les neurones activent et augmentent également la consommation d'oxygène (A) ; la réponse hémodynamique aux neurones activés par une augmentation de la circulation sanguine permettant de surmonter le besoin d'oxygène.

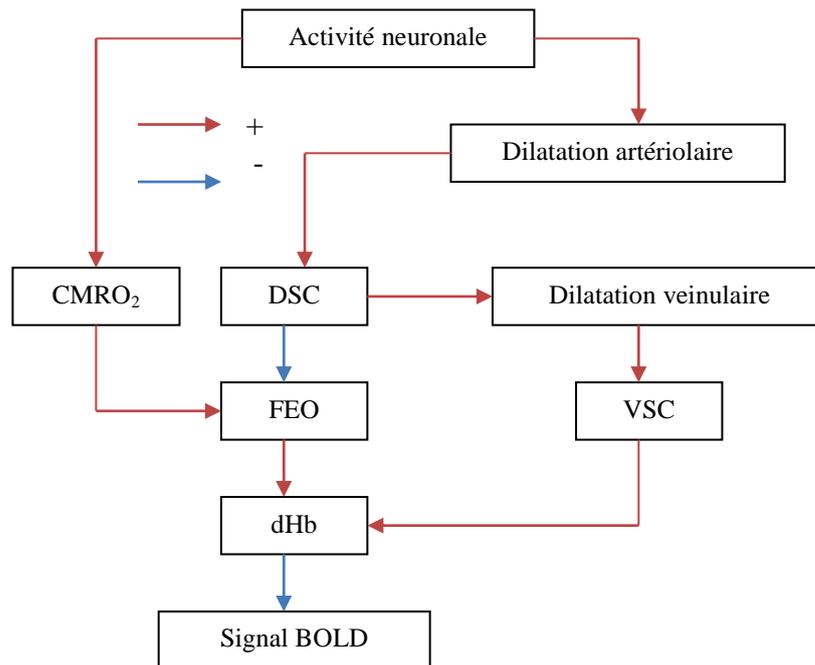


Figure 19 : Réponse de l'IRM fonctionnelle BOLD à l'activité neuronale¹⁸

La capacité de détection des changements de l'activité neuronale est aussi prouvée lorsque le sujet répond aux tâches auditives, visuelles ou motrices (D'Esposito et al. 1998). L'amplitude de signal BOLD est affectée par la durée et l'amplitude de ces stimuli. Par exemple, Savoy et al. (Savoy et al. 1995) ont montré que la stimulation visuelle de 34 ms était courte, mais les changements de signal pouvaient être détectables. L'amplitude du signal BOLD mesurée dans le cortex visuel était descendue lors que la durée du stimulus a diminué de 1000 à 34 ms. Cependant, l'amplitude du signal BOLD n'est pas linéaire avec la durée des stimuli (Buxton 2010).

Au total : le signal BOLD est créé par plusieurs étapes et dépend de plusieurs facteurs (figure 17-20). L'interprétation des résultats de signal BOLD reste difficile et il faut prendre en compte plusieurs facteurs qui peuvent induire la variation du signal BOLD.

3. Limites de l'IRM fonctionnelle

Comme les autres techniques basées sur la modalité hémodynamique, l'IRMf mesure une substitution de signal dont la spécificité spatiale et la réponse temporelle présentent des

¹⁸ La figure est redessinée à partir de A. Krainik 2012 : la consommation cérébrale d'oxygène (cerebral metabolic rate of oxygen-CMRO₂) ; DSC : débit sanguin cérébral ; FEO : fraction d'extraction d'oxygène ; VSC : volume sanguin cérébral.

contraintes physiques et biologiques. Le signal BOLD dépend de nombreux paramètres (figure 20), il est par conséquent très indirect (Arthurs & Boniface 2002 ; Delmaire et al. 2007). Évidemment, tout changement physiopathologique qui affecte ces facteurs peut également induire la variation du signal BOLD ultérieurement (Krainik et al. 2013).

L'IRMf BOLD est actuellement une méthode qui offre le meilleur compromis entre les résolutions spatiale, temporelle et de contraste pour cartographier l'engagement encéphalique lors de l'exécution d'une tâche motrice, sensorielle ou cognitive. Avec une résolution spatiale infracentimétrique, l'IRMf BOLD permet d'étudier l'engagement de très grandes populations de neurones (Scannell & Young 1999). La résolution temporelle est également une limite de l'IRMf, car le principe de l'IRMf en détectant l'activité neuronale est indirect à travers une détection des changements hémodynamiques. Le décalage temporel entre la réponse vasculaire et l'activité neuronale est de 2 à 5 secondes. Par conséquent, la mesure de traitement cognitif qui se produit en millisecondes ne peut pas être réalisée par l'IRMf (Logan 1999).

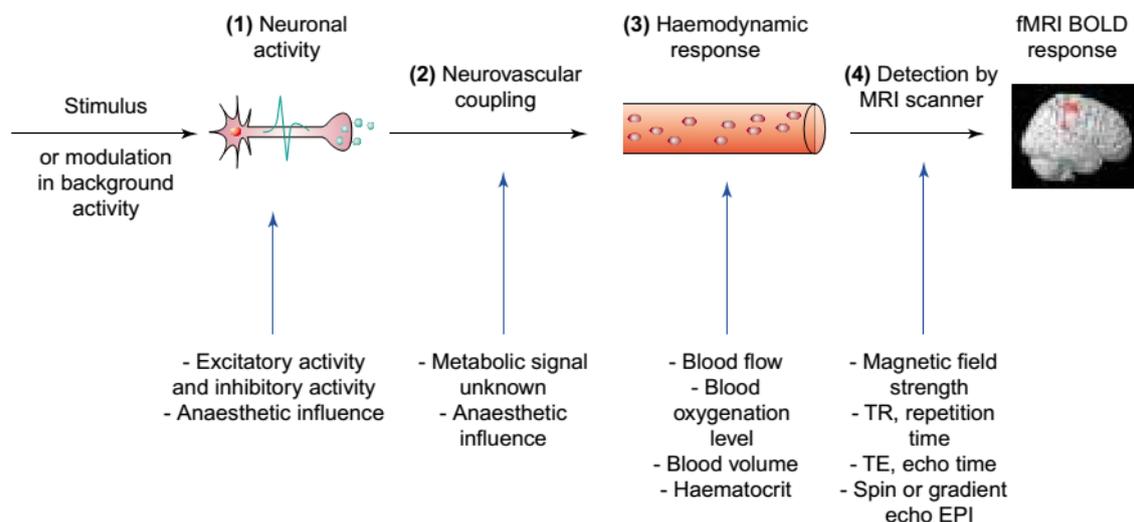
L'exposition aux stimuli est également délicate dans l'environnement de l'IRM qui est contraint par l'utilisation de matériels non ferromagnétiques et pendant l'acquisition des images qui s'accompagne d'un important bruit de fond.

Pour les stimuli visuels, il faut utiliser des systèmes de projection avec un miroir. Pour les stimuli auditifs, les sujets doivent porter des protections acoustiques et parfois avoir recours à des acquisitions espacées par des périodes silencieuses (il est possible de bien synchroniser entre le logiciel enregistré les réponses du sujet et les acquisitions de la machine pour que le bruit de fond ne coïncide pas avec la présentation des stimuli auditifs). Par ailleurs, il existe des contre-indications classiques pour entrer dans l'enceinte de l'IRM telles que un pacemaker, des clips anévrysmaux, des prothèses métalliques, etc... (Dill 2008).

Comme il s'agit d'une acquisition dynamique répétée au cours du temps, il est important de réduire les mouvements de la tête du sujet afin de s'assurer que le contenu du voxel est identique au cours du temps. C'est une limite importante, surtout chez les patients avec des mouvements involontaires et ceux qui ne sont pas pleinement coopératifs, comme certains enfants. Comme le temps d'acquisition d'une image est très court (<100ms), les artefacts de mouvements sont rares.

Le signal est aussi perturbé dans les régions où les différences de propriétés magnétiques sont très grandes, comme des interfaces entre l'air et l'os, à proximité des sinus de la face et de la base crânienne (Delmaire et al. 2007). Un autre type d'artefact intrinsèque peut être induit par les pulsations cérébrales causées par l'activité périodique cardiaque et respiratoire. C'est un problème pour toutes les méthodes d'IRMf, même si certains peuvent être plus sensibles que

les autres. Le signal BOLD est aussi varié par les autres facteurs comme l'âge (D'Esposito et al. 2003), le sexe (Kastrup et al. 1999), la caféine (Liu et al. 2004) ou l'alcool (Seifritz et al. 2000). On dispose de plusieurs techniques de prétraitement des images afin de limiter les effets des artefacts avant l'analyse statistique.



TRENDS in Neurosciences

Figure 20 : Principe du signal BOLD basé sur plusieurs facteurs (Arthurs & Boniface 2002)

Le signal BOLD est obtenu au niveau du compartiment capillaire et veineux de la région activée. La systématisation de la vascularisation veineuse cérébrale diffère de celle de la vascularisation artérielle. Le signal BOLD pourrait être influencé non seulement par l'activité neuronale mais aussi par la concentration des petits vaisseaux (Segebarth et al. 1994). En condition pathologique, les variations du signal BOLD peuvent également être modifiées par des altérations de la fonction vasculaire (couplage neurovasculaire, vasoréactivité, autorégulation) en raison d'une sténose artérielle (Hamzei et al. 2003), une maladie d'Alzheimer (Restom et al. 2007 ; Rombouts et al. 2007), un foyer ischémique (Krainik et al. 2005), ainsi que une tumeur cérébrale (Amiez et al. 2008 ; Fujiwara et al. 2004 ; Jiang et al. 2010). La prise en compte de ces altérations fonctionnelles de la vascularisation cérébrale devrait être réalisée pour mieux analyser l'engagement cérébral (Krainik et al. 2013).

Dans ce travail, une étude de la vasoréactivité cérébrale à l'hypercapnie a été envisagée car la radiothérapie est responsable d'altérations de la microvascularisation qui peut altérer la qualité des activations détectées (Zou et al. 2005).

4. Tâches utilisées lors des études IRMf

Le signal BOLD est mesuré en se basant sur le changement des conditions de stimuli selon des repos ou des tâches. Le paradigme expérimental est indispensable dans les études de

neuroimagerie fonctionnelle. Le but est de capter la réponse hémodynamique afin de mettre en évidence l'activité cérébrale liée à un processus mental (cognitif, sensori-moteur, etc...). Les stimuli peuvent être présentés selon des paradigmes en bloc (block design) ou évènementiel (event-related design).

Les paradigmes évènementiels « event-related design » sont composés des stimulations uniques, brèves et espacées dans le temps. Les réponses individuelles obtenues seront moyennées en fonction de la condition puis comparées entre elles. L'avantage principal de cette approche est qu'elle est plus écologique car il s'apparente davantage à l'activité cognitive et elle est plus sensible à la composante temporelle de la variation du signal. Néanmoins, les variations de signal sont faibles et il faut présenter un grand nombre d'évènements pour atteindre la sensibilité statistique nécessaire.

Les paradigmes en bloc « block design » exigent un maintien prolongé de chaque condition pendant une durée suffisante pour permettre au signal BOLD d'atteindre un plateau. Pour chaque condition, le nombre de stimuli, la durée des blocs, et le nombre des blocs doivent être déterminés. Ce modèle est basé sur l'engagement cognitif du maintien dans la mémoire à court terme pendant la présentation des tâches de manière séquentielle dans une condition et entre des différentes conditions présentées. Malgré quelques points faibles, cette approche offre une puissance statistique aux variations du signal BOLD plus importante (Buxton et al. 1998).

Les paradigmes de type « block design » sont plus puissants que les paradigmes « event-related design » par identifier l'amplitude de la réponse BOLD mais ils sont moins efficaces pour estimer la forme de la réponse hémodynamique (Liu et al. 2001 ; Brown et al. 2007).

Pour évaluer la MDT, deux types de tâches les plus utilisées sont la tâche de n-back et la tâche de Sternberg :

Tâche de n-back : les tâches n-back sont classiquement utilisées dans les examens neuropsychologiques et les plus fréquemment utilisées en neuroimagerie fonctionnelle (Owen et al. 2005 ; Miller et al. 2009). Il est présenté au sujet une série de stimuli et le sujet doit indiquer si le stimulus qui lui est présenté est identique à celui qui lui a été présenté n essais précédemment. Il s'agit de n-1, 2, 3, 4 ou 5. La difficulté augmente avec n (le nombre d'items à maintenir et manipuler), fréquemment n=2. Dans la littérature, la grande majorité des études utilisent des stimuli visuels et auditifs qui ont deux modes dont des stimuli verbaux (lettres, chiffres, ...) et des stimuli non-verbaux (formes, visages, images, sonneries, mélodies, ...). La tâche n-back est utile pour l'évaluation de la capacité de la mémoire de travail dans le cadre de l'évaluation neuropsychologique clinique (Miller et al. 2009). Cette tâche peut être utilisée pour évaluer la performance neurocognitive, MDT chez un sujet individuel, un groupe de

sujets ou plusieurs groupes. Elle est récemment combinée avec autres tâches comme PASAT (Paced Auditory Serial Addition Task) dans l'évaluation de la fonction exécutive des patients avec troubles cognitifs (sclérose en plaque) en comparant aux sujets sains (Parmenter et al. 2006).

Tâche de Sternberg : La tâche de Sternberg, une tâche dite de balayage en mémoire ou « memory scanning », est utilisée pour évaluer le traitement de l'information en psychologie cognitive, publiée pour la première fois par Sternberg en 1966 (Sternberg 1966). Un exemple de cette tâche est illustré dans la figure 21. Le sujet encode le stimulus cible (lettre ou image). Puis, il parcourt dans sa MDT le liste des stimuli et les compare avec le stimulus cible pour la réponse. Le sujet doit répondre aussi vite que possible sans erreurs. Cette tâche pourrait nous aider d'évaluer la situation de MDT verbale et spatiale du sujet.

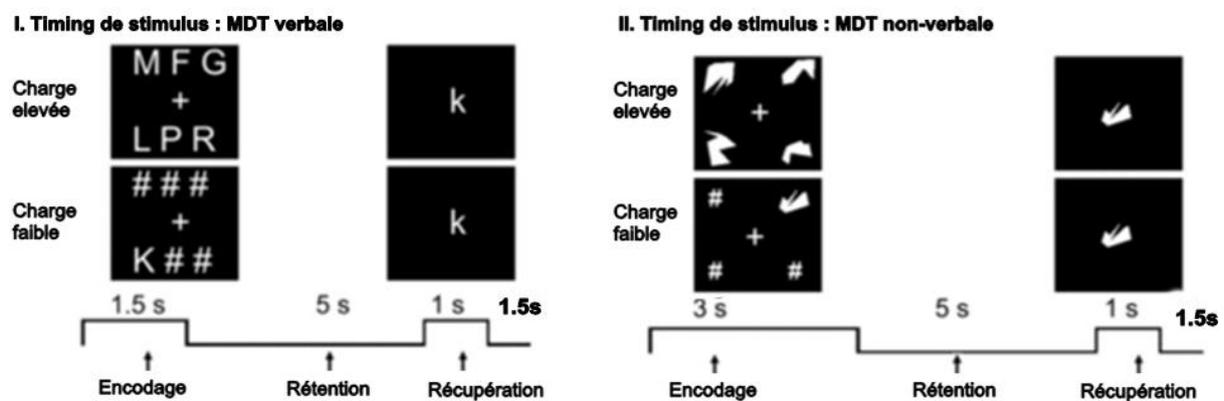


Figure 21 : Exemple de la tâche de Sternberg pour MDT¹⁹

Par exemple, deux études récentes (Chen & Desmond 2005 ; (Thürling et al. 2012) ont utilisé des tâches de répétition motrice et des tâches de MDT verbales basées sur le paradigme de Sternberg (figure 21). C'étaient des groupes de lettres (condition de charge élevée), une lettre avec des « # » (condition de faible charge) ou des images dont la position changeable ou non-changeable après chaque présence. L'utilisation de ces tâches permettant à ces auteurs d'étudier la boucle phonologique et le MDT verbal chez les participants. Cairo et al. (Cairo et al. 2004) ont montré que la phase d'encodage évoque des activations dans les régions occipitales et pariétales postérieures bilatérales ; la phase de récupération active principalement la région motrice supplémentaire antérieure et postérieure du cervelet droit. Ils ont donc suggéré que la tâche de Sternberg permet de définir plus en détail les phases de MDT qui sont appliquées en précisant des troubles de MDT. Quelques différences entre la tâche

¹⁹ La figure illustre un exemple de la tâche de Sternberg pour la mémoire de travail (MDT) verbale (I) et non-verbale (II), selon l'étude de Thürling et al. (Thürling et al. 2012a).

Sternberg et la tâche N-back ont également été observées, où il y avait une convergence plus forte pour les tâches N-back que les tâches Sternberg dans le cortex préfrontal dorsolatéral. Les auteurs suggèrent que cette différence reflète probablement les exigences sur la manipulation plus fortes pendant la tâche N-back que la tâche Sternberg, qui reflète les processus de stockage-extraction plus passifs (Cairo et al. 2004).

5. Interprétation de l'IRM fonctionnelle

On sait que l'IRMf est basée sur la réponse hémodynamique et qu'elle est très indirecte. Les résultats dépendent de multiples facteurs. L'interprétation de son signal est donc basée sur de nombreuses hypothèses. Tout d'abord, le signal IRMf est basé sur l'interaction complexe de l'activité neuronale, le métabolisme neuronal, le flux sanguin, et le volume de sang sur une échelle spatiale qui fusionnent des centaines de milliers de neurones dans chaque voxel d'IRM (Logothetis 2008). Ces facteurs peuvent varier non seulement entre les populations de sujets, entre les individus et entre les régions du cerveau mais aussi entre des voxels et même dans un voxel. Il est donc difficile de conclure qu'une région du cerveau active plus fortement que l'autre, simplement parce que le signal d'IRMf est plus important pour cette région par rapport à l'autre. Cette limite d'interprétation est souvent vue lorsque l'on compare une région d'intérêt avec l'autre pour un individu, entre les individus ou entre les groupes. Avant d'interpréter l'IRMf, on doit bien comprendre les principes et les limites de l'IRMf en évitant des confusions potentielles en méthodologie et physiologie. L'ensemble des procédures d'acquisition et d'analyse des données doit être vérifié avant de commencer la réalisation des examens.

Premièrement, la qualité des images doit être bonne. Cependant et contrairement à l'IRM conventionnelle, la vérification de la qualité de l'ensemble des données d'une IRMf est difficile à réaliser dans la pratique clinique. Par exemple, un examen de l'IRMf pour 4 tâches, chaque tâche comprend généralement 4 blocs avec 100 volumes et 50 coupes axiales. On a au total 20000 images à vérifier. La séquence EPI T2* est très sensible à l'effet de susceptibilité magnétique, elle présente donc des artefacts en raison de multiples raisons telles que non seulement l'hémorragie, la calcification, le métal, le mouvement du sujet mais aussi l'os et l'air de la base du crâne. Il est donc plus difficile d'examiner les régions orbito-frontales ou temporales inférieures.

Une question importante dans l'interprétation des études BOLD est la précision de la localisation du signal BOLD. L'effet de susceptibilité est obtenue d'une part de la lumière des veinules contenant des dHb et d'autre part de la susceptibilité autour de ces veinules (Lai et al. 1993). La question est de savoir si le signal BOLD trouvé dans de cette localisation est bien son activation neuronale ? Une IRM à haut champ magnétique et une stratégie expérimentale

avec un objectif clair pourraient améliorer cette limite (Buxton 2010). L'orientation droite-gauche doit également être vérifiée en mettant un marqueur sur la peau de la tête du sujet pendant l'examen. En dehors des limites méthodologiques connues, l'IRMf a été validé chez l'homme au niveau individuel en confrontant à d'autres techniques de cartographie tels que le TEP (Ramsey et al. 1996), la magnétoencéphalographie (Stippich et al. 1998), la stimulation électrique préopératoire (Lehéricy et al. 2000), la déficience fonctionnelle induite par test de Wada (Hertz-Pannier et al. 1997) et lésions (Krainik et al. 2004).

Est-ce que l'amplitude de la réponse BOLD reflète avec précision l'amplitude de la variation de l'activité neuronale ? et si une zone a un changement de signal BOLD plus grand que l'autre, alors le changement dans l'activité neuronale est aussi proportionnel ? La réponse est « oui » pour cette question grâce à plusieurs résultats des études chez des animaux et humains et en comparant avec les études utilisant l'électrode direct (Logothetis et al. 1999 ; Logothetis 2008). Cependant, Logothetis (Logothetis 2008) a aussi exprimé que la relation précise entre la réponse BOLD et l'activité neuronale reste une question fondamentale de l'IRMf.

Une autre question est que l'amplitude du signal BOLD est linéaire avec la durée des stimuli ? La réponse est plutôt « non ». Parce que la réponse neurale commence souvent avec un pic initial avant de descendre légèrement à un plateau plus stable et que le signal BOLD est transféré du DSC de façon non-linéaire en raison de l'aplatissement de la réponse BOLD en débit élevé (Buxton 2010). Cependant, les tâches de type événementiel (event-related design) sont plus affectées que le type en bloc (block design) (Buxton 2010).

D'autre part, l'amplitude de signal BOLD est liée à la performance du sujet individuel. Le signal BOLD pourrait être faible en raison de la performance médiocre, de l'état de fatigue mental du sujet (Krainik 2012). Le signal BOLD est aussi affecté par les facteurs tels que l'âge, les médicaments, la pathologie, la capnie, la nicotine ou la caféine (Haller & Bartsch 2009). Ces facteurs doivent être contrôlés dans les études comparatives entre les populations. Le signal BOLD pourrait être modifié par le changement local de perfusion, soit en raison de la vascularisation lésionnelle, soit en raison de la modification de structure des vaisseaux cérébraux. Par exemple, chez les patients avec une tumeur cérébrale ou une malformation artério-veineuse entraînant une augmentation du volume sanguin cérébral, le signal BOLD pourrait être diminué ou variable (Krainik 2012). Le signal BOLD est sensible aux variations de la perfusion tissulaire et de l'oxygénation sanguine, il est possible d'illustrer l'importante variabilité intra-tumorale, pourtant, l'évaluation de vasoréactivité après l'irradiation par carbogène et nicotinamide a été décevante (Krainik et al. 2013). Ceci nécessite une interprétation du signal BOLD dans le cadre d'une combinaison avec des facteurs physiopathologiques du sujet.

6. Application de l'IRMf en Clinique et en Neurosciences

6.1. Rôle de l'IRMf dans la planification préopératoire chirurgicale

Il existe en ce moment des techniques non invasives qui permettent de cartographier des zones fonctionnelles cérébrales essentielles avant l'intervention chirurgicale comme la TEP, l'IRM fonctionnelle, la magnétoencéphalographie (MEG), l'électroencéphalographie (EEG) et la stimulation magnétique transcrânienne (TMS).

Le but de l'utilisation de la neuroimagerie fonctionnelle avant la chirurgie est de localiser et de préserver les fonctions essentielles (motrice, langagière, auditive, visuelle) au contact de la région lésionnelle peropératoire (Gumprecht et al. 2002 ; Sunaert 2006). Grâce à une haute résolution spatiale et temporelle, l'IRMf permet de localiser, par exemple, des zones sensorielles et motrices primaires (Yousry et al. 1996 ; Pujol et al. 1998 ; Krainik 2012), ainsi que les régions impliquées dans les fonctions cognitives supérieures comme le langage (Hertz-Pannier et al. 1997), la mémoire (Richardson et al. 2004). Elle peut évaluer la latéralisation hémisphérique de ces fonctions. L'utilité de l'intervention peropératoire avec IRM fonctionnelle en temps réel a été montrée (Gering & Weber 1998). Ils ont suggéré que l'IRMf peropératoire pourrait localiser des aires corticales profondes qui ne sont pas facilement accessibles par des méthodes de stimulation directe (MEG, EEG) et que l'IRMf peut fournir une corrélation peropératoire des zones corticales essentielles par rapport à la pathologie ciblée et permettre de relocaliser interactivement la carte corticale. Dans la pratique, les deux maladies les plus fréquentes où l'IRMf préopératoire a été utilisée sont les tumeurs cérébrales et l'épilepsie :

Tumeur cérébrale : dans le cas de l'opération d'une tumeur cérébrale, l'objectif de la chirurgie est la résection maximale des tissus tumoraux pour soulager les symptômes, augmenter la survie, fournir un diagnostic histologique précis, ainsi qu'un dommage minimal des régions fonctionnelles essentielles comme la fonction sensorimotrice, langagière et cognitive. La balance entre ces objectifs est délicate. Les techniques en neuroimagerie ont été donc développées pour fournir au neurochirurgien la carte topographique entre la tumeur et ces zones fonctionnelles. Dans la littérature, quelques études ont présenté les avantages de cette technique en évaluant la corrélation entre la tumeur et les zones fonctionnelles (figure 22 et 23) (Gabriel et al. 2014 ; Amiez et al. 2008 ; Sunaert 2006 ; Roessler et al. 2005). Par exemple, Wilkinson et al. (Wilkinson et al. 2003) ont réalisé un bilan d'IRM anatomique et fonctionnelle pour 19 patients avec des lésions tumorales au contact du cortex moteur primaire. Avec une neuronavigation combinant avec les données d'IRMf, ces auteurs ont pu reséquer la quasi-totalité de la tumeur et minimiser des dommages des régions impliquées

dans la fonction motrice. Les patients n'avaient pas de déficits neurologiques permanents après la résection de tumeur cérébrale. Ces résultats permettent de suggérer que l'IRMf est un examen utile en faisant la planification préopératoire (Wilkinson et al. 2003 ; Baciou et al. 2003). Elle permet aussi de remonter les cortex fonctionnels lorsque ces cortex sont déplacés par la tumeur. Cependant, le signal BOLD local peut devenir faux-négatif en raison d'une hypoperfusion, les vaisseaux sont comprimés par tumeur (Roux et al. 2000) ou d'une altération du couplage neurovasculaire (Jiang 2010) ou faux-positif à cause d'une hyperperfusion, les vaisseaux sont dilatés pour la tumeur (Ulmer et al. 2004 ; Schreiber et al. 2000) ou perturbés à la suite d'une hémorragie, d'un œdème ou d'une calcification tumorale (Gabriel et al. 2014 ; Krainik et al. 2013 ; Krainik 2012).

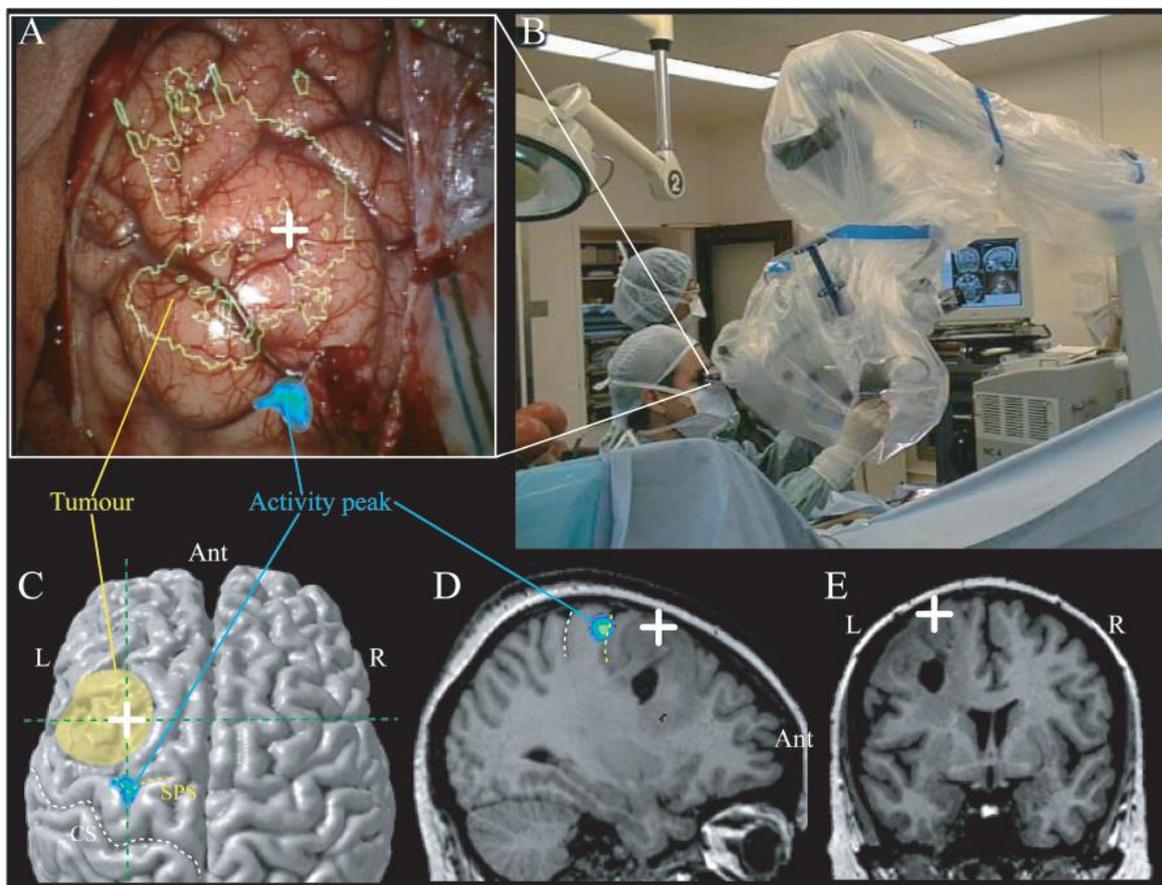


Figure 22 : Système de neuronavigation utilisé dans la neurochirurgie²⁰

Le test de Wada (test amobarbital intracarotidien) est actuellement le « gold standard » pour la latéralisation fonctionnelle préopératoire mais il est invasif et l'application est parfois délicate. Dans ce test, chaque hémisphère est sélectivement anesthésié, ce qui permet à la fonction de

²⁰ La figure illustre un système de neuronavigation dans la résection tumorale du cerveau en combinant l'IRMf : A-photo peropératoire par un microscope ; B-photo du système de neuronavigation ; C- E : localisation de la tumeur et la mise au point de des activations BOLD sur la surface corticale (C), la vue sagittale (D) et la vue coronale (E) de l'hémisphère gauche du patient (Amiez et al. 2008).

l'autre hémisphère à évaluer (Detre 2006). On peut combiner ce test et l'IRMf en évaluant la latéralisation fonctionnelle du cerveau par les tâches. Par exemple, par la tâche du mouvement des doigts, l'IRMf peut montrer des activations au niveau du cortex pré-moteur et de l'aire motrice supérieure (Moritz et al. 2000) ou par la tâche langagière, elle peut montrer les localisations correspondant à la fonction langagière telles que l'aire de Broca et l'aire de Wernicke (cortex préfrontal dorso latéral) (Stippich et al. 2007) ou gyrus frontal inférieur, moyen et cortex temporal avec la prédominance du côté gauche (Hertz-Pannier et al. 1997). Ceux-ci sont cohérents avec les résultats obtenus par le teste de Wada (Lehéricy et al. 2000).

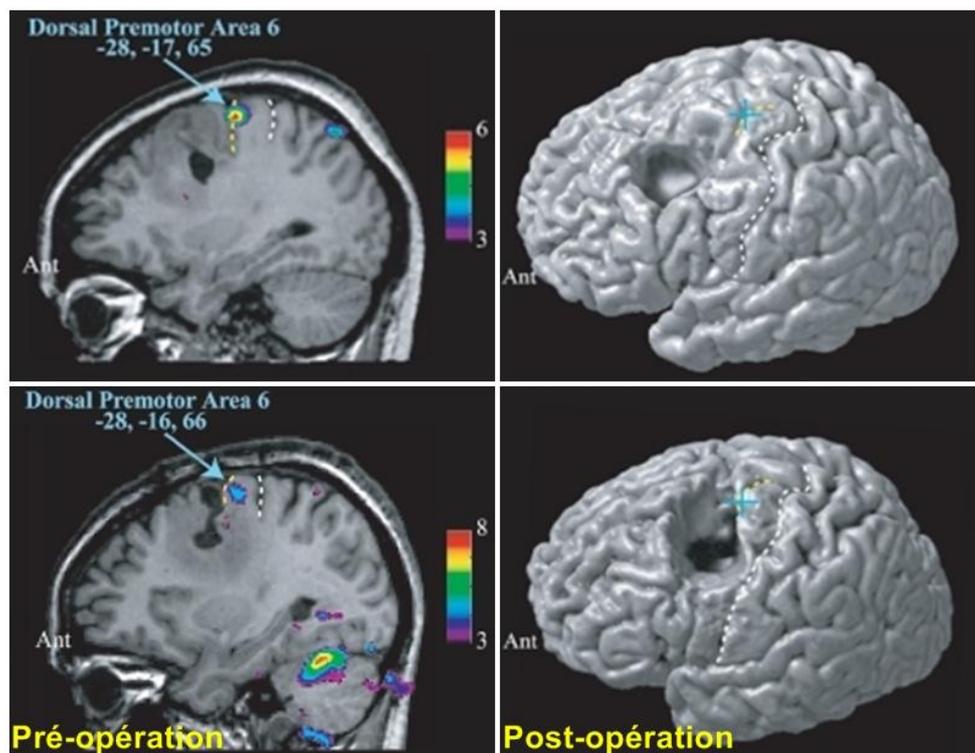


Figure 23 : IRMf pré- et poste-opérative d'une tumeur cérébrale avec la protection de la zone fonctionnelle (tête de flèche) (Amiez et al. 2008)

Epilepsie : l'IRMf est un outil efficace pour étudier la latéralisation du langage chez les patients atteints d'épilepsie. Le test Wada est considéré comme le « gold standard » pour cette latéralisation. L'IRMf a une très bonne concordance (près de 100%) avec ce test dans la latéralisation du langage (Worthington et al. 1997 ; Baxendale 2002 ; Hertz-Pannier et al. 2013). La détermination préopératoire de la prédominance langagière chez les patients avec épilepsie est nécessaire pour réduire les risques de déficit langagier postopératoire (Baxendale 2002), en particulier chez les enfants car cette technique est non-invasive (de Ribaupierre et al. 2012 ; Hertz-Pannier et al. 2013). L'évaluation de la fonction cognitive chez des patients épileptiques est aussi très importante car les troubles cognitifs sont fréquents et peuvent être considérés comme des marqueurs comportementaux de l'épilepsie. L'IRMf pourrait montrer

la topographie fonctionnelle du cerveau, en particulier les régions d'intérêt comme les hippocampes ou para-hippocampes chez les sujets sains et aussi chez les patients épileptiques, permettant d'éviter d'endommager des zones fonctionnelles importantes peropératoires (Detre et al. 1998 ; McDonald et al. 2013 ; Sidhu et al. 2013) (figure 24). La latéralisation et l'étendue du dysfonctionnement cérébral permettent d'anticiper les risques éventuels du traitement chirurgical sur la cognition (Samson 2008). La combinaison de l'IRMf avec la tractographie permettraient de mieux comprendre la fonction cognitive et la connectivité anatomique parmi des régions importantes impliquées dans l'épilepsie comme les hippocampes, des sous-régions du lobe temporal, insula, le cortex orbitofrontal et le cingulum antérieur (Sidhu et al. 2013).

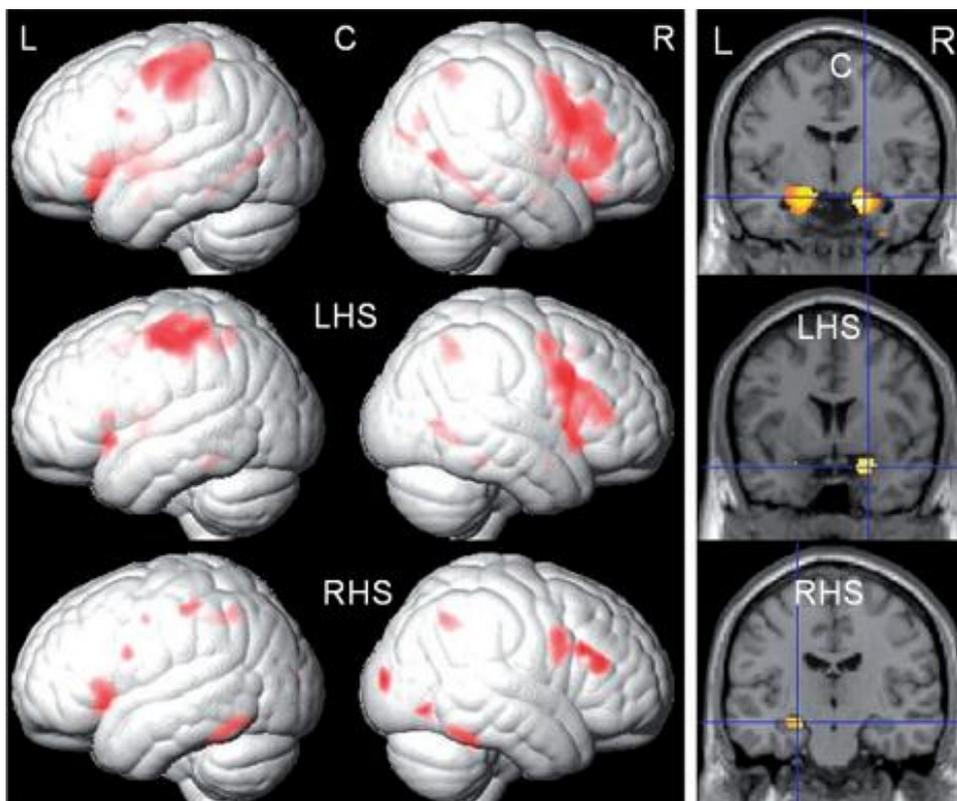


Figure 24 : IRMf avant de l'intervention chez des patients avec épilepsie²¹

²¹ La figure de l'étude de Sidhu et al. (Sidhu et al. 2013) illustre des activations BOLD dans lobe temporal pour la mémoire de travail chez des témoins (C-control), des patients avec sclérose hippocampique gauche (LHS-left hemispheric sclerosis) et sclérose hippocampique droite (RHS-right hemispheric sclerosis). Les témoins ont des activations BOLD dans le cortex préfrontal bilatéral et le lobe temporal médial. Les patients avec LHS ont des activations BOLD situant principalement dans le cortex préfrontal droit alors que les patients avec RHS ont des activations BOLD principalement situant dans le cortex préfrontal gauche. Les activations chez les patients sont moins importantes que celles chez les témoins.

Au total : l'objectif de localiser des régions fonctionnelles par l'IRMf préopératoire est de minimiser les complications fonctionnelles post-opératoires chez les patients traités par la chirurgie. Cette méthode est fréquemment utilisée dans la tumeur cérébrale (Krainik 2012; Amiez et al. 2008 ; Sunaert 2006 ; Roessler et al. 2005 ; Wilkinson et al. 2003), les malformations artério-veineuses (Baciu et al. 2003) et l'épilepsie (Hertz-Pannier et al. 2013 ; McDonald et al. 2013 ; Sidhu et al. 2013 ; Gur & Gur 2010 ; Samson 2008 ; Baxendale 2002 Bookheimer et al. 1999 ; Detre et al. 1998 ; Worthington et al. 1997). Cependant, elle garde quelques limites dans le cas où des tumeurs cérébrales présentent un grand œdème, effet de masse, des hémorragies ou des calcifications (Gabriel et al. 2014). De plus, l'IRMf est incapable de différencier entre les zones critiques et non-critiques qui sont au contact avec des lésions (Rutten & Ramsey 2010). Ceci rend difficile à choisir des régions lésionnelles moins importantes à enlever. Il faut donc être particulièrement prudent en interprétant des données d'IRMf pour planifier l'intervention chirurgicale.

6.2. L'IRMf en évaluant le rôle cognitif du cerveau et du cervelet

Par son accessibilité, sa capacité à couvrir tout l'encéphale et ses bons compromis en termes de résolution, l'IRMf est devenu la principale technique d'imagerie cérébrale fonctionnelle en neurosciences cognitives. Depuis son invention dans les années 1990 à la fin de 2007, plus de 12 000 articles, qui mentionnent IRMf dans l'abstract ou le titre (selon l'article de Poldrack 2008 qui a utilisé le *PubMed*), ont été publiés, et ce nombre augmente environ de 30-40 articles pour chaque semaine (Poldrack 2008). Cette technique pourrait potentiellement fournir des liens beaucoup plus forts entre des données de neuroimagerie, les théories cognitives et des modèles informatiques permettant de mieux comprendre le lien entre l'activité neuronale et les fonctions mentales (Poldrack 2012). Plusieurs études utilisant l'IRMf pour localiser des régions fonctionnelles compatibles avec des tâches spécifiques chez des sujets sains et également chez des patients portant des troubles neuropsychologiques (Filippi et al. 2012), l'épilepsie (Caballero-Gaudes et al. 2013), la maladie d'Alzheimer à la psychose (Restom et al. 2007), la schizophrénie (McDonald et al. 2013 ; Sidhu et al. 2013 ; Gur & Gur 2010 ; Samson 2008), l'autisme (Lai et al. 2012 ; Carter et al. 2001), etc...

6.2.1. Au niveau du cerveau

Deux tâches visuelle et auditive sont les plus fréquemment utilisées. En utilisant des tâches de MDT visuelle pendant l'acquisition de l'IRMf, on a bien mis en évidence le cortex visuel humain (V1) (Kamitani & Tong 2005 ; Belliveau et al. 1991) et l'amplitude du signal BOLD de ces régions visuelles pourrait prédire la performance de détection visuelle chez l'homme (Ress et al. 2000). Les régions activées pour cette tâche sont principalement le gyrus fusiforme et lingual, les aires occipitales et pariétales, l'aire (para) hippocampique et gyrus frontal inférieur (Machielsen et al. 2000). Également pour la tâche auditive, l'activation la plus robuste implique souvent le gyrus temporal supérieur (Suarez et al. 2008 ; Anderson et al. 2001 ; Binder et al. 1994), prédominant du côté gauche (Poldrack et al. 2001) (figure 25). En détail, Friederici (Friederici 2002) a analysé plusieurs études et a montré que le réseau

temporo-frontal bilatéral impliqué dans la compréhension de la phrase auditive ; l'information syntaxique et sémantique est principalement traitée par l'hémisphère gauche ; traitement de l'information prosodique se produit principalement dans l'hémisphère droit ; traitement syntaxique impliquant le gyrus temporal supérieur gauche ; traitement sémantique évoque le gyrus temporal médial ; traitement prosodique impliquant le gyrus temporal supérieur postérieur droit ; régions frontales soutiennent la formation de relations : la relation syntaxique impliquant BA 44 et le cortex operculaire frontal ; la relation sémantique recrute la BA45/47. En combinant deux tâches visuelle et auditive, Burton et al. (Burton et al. 2005) ont trouvé que la tâche visuelle évoque le gyrus lingual droit, la tâche auditive implique le gyrus temporal supérieur gauche et que les gyrus frontaux inférieur gauche et médial, et en particulier le cortex préfrontal ventrolatéral est impliqué dans la MDT verbale. Par une méta-analyse, Owen et al. (Owen et al. 2005) ont montré 6 régions impliquées dans la MDT : (i) cortex pariétal postérieur médial bilatéral comprenant précuneus et lobules pariétaux inférieurs (près de BA7/40) ; (ii) cortex prémoteur bilatéral (BA6/8) ; (iii) cortex cingulaire dorsal/prémoteur médial comprenant l'aire motrice supplémentaire (BA32/6) ; (iv) cortex préfrontal rostral bilatéral ou pôle frontal (BA10) ; (v) cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral (BA9/46), et (vi) cortex préfrontal ventrolatéral médial bilatéral et opercule frontal (BA45/47).

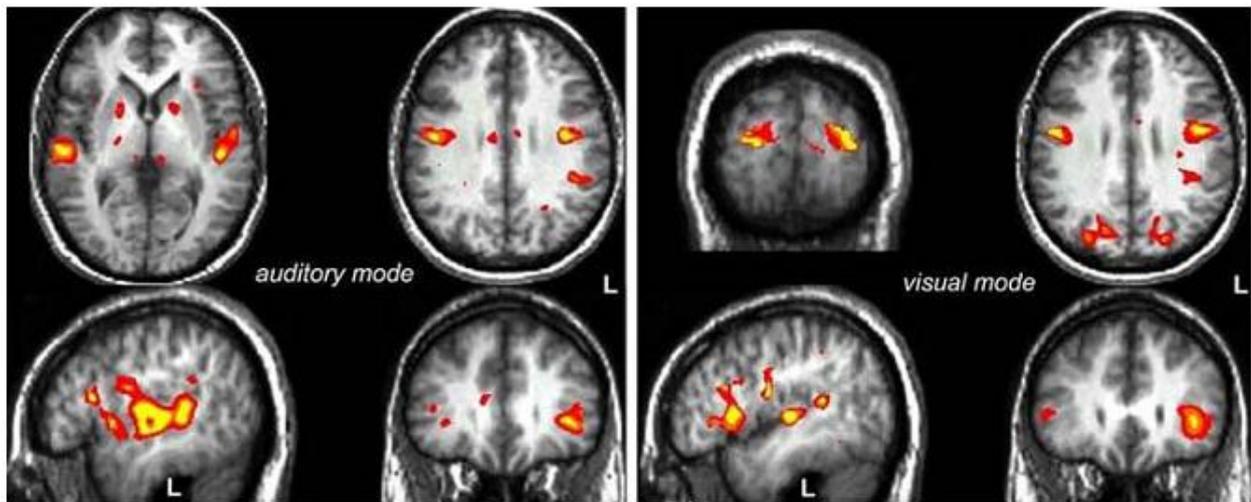


Figure 25 : Activations BOLD pour la condition auditive et visuelle²²

La répétition articulatoire implique le gyrus frontal inférieur gauche et le rôle inhibiteur géré par le gyrus frontal médial gauche (Kim et al. 2012). Dans la littérature, les auteurs

²² La figure de l'étude de Suarez et al. (Suarez et al. 2008) illustre des activations BOLD pour la condition auditive (auditory mode), situant principalement dans le gyrus précentral, le gyrus frontal inférieur et le gyrus temporal supérieur postérieure avec une prédominance à gauche. De même, pour la condition visuelle (visual mode), les activations BOLD sont trouvées dans le gyrus précentral, le gyrus occipital supérieur le gyrus temporal supérieur, prédominées à gauche.

mentionnent la latéralisation droite – gauche pour la MDT verbale et non-verbale. Ils ont suggéré que la MDT verbale implique les gyrus temporaux médial et supérieur et la région fronto-pariétale du côté gauche tandis que la MDT non-verbale évoque davantage la région préfrontale médiale et dorso-latérale du côté droit (Rothmayr et al. 2007 ; Golby et al. 2001).

6.2.2. Au niveau du cervelet

Dans ce travail, on s'intéresse considérablement aux activités neuronales du cervelet pour les tâches cognitives. Grâce à l'IRMf, le rôle du cervelet dans la fonction cognitive est de plus en plus clair.

En utilisant des tâches de MDT (tâche de n-back ou tâche de Sternberg), on trouve que les activations neuronales sont prédominantes dans l'hémisphère cérébelleux postérolatéral, notamment, le lobule VI, Crus I et moins important dans le Crus II, lobule VIIb, VIIa et IX signifiant que ces régions fonctionnent principalement pour la MDT (Cooper et al. 2012 ; (Thürling et al. 2012a) ; Chen & Desmond 2005a). Ces résultats sont aussi en bon accord avec ceux des autres auteurs dans la littérature (Hautzel et al. 2009 ; Kirschen et al. 2005). Ils ont suggéré que le cervelet contribue au système exécutif central (Hautzel et al. 2009). Ces auteurs affirment que le cervelet contribue au système exécutif central et aux systèmes esclaves (boucle phonologique), en particulier, le Crus I et le lobule VI bilatéral. De plus, Thürling et al. (Thürling et al. 2012), ont réalisé leur étude avec la machine d'IRM 7T ayant une bonne résolution spatiale, ont décrit que les noyaux dentelés sont impliqués dans la MDT, à la fonction motrice surtout ses parties caudales. Ces résultats sont cohérents avec l'étude anatomique de Strick et al. (Strick et al. 2009) et Küper et al. (Küper et al. 2011).

Le cervelet contribue aussi à la MDT visuo-spatiale de façon moins convaincante par rapport à la MDT verbale (Cooper et al. 2012 ; Frank et al. 2007). Avec le cortex préfrontal et pariétal, le cervelet engage dans la fonction exécutive et l'administrateur central (Ben-Yehudah et al. 2007 ; Bellebaum & Daum 2007). Une étude récente de Stoodley et al. (Stoodley et al. 2012) a montré que les régions différentes du cervelet sont engagées en fonction de la nature de la tâche à exécuter. Pour les tâches à taper du doigt, les lobules HIV, HV et HVIII homolatéraux au mouvement ont été engagés. Ces résultats correspondent également à des études de connectivité fonctionnelle à l'état de repos (Habas et al. 2009) (O'Reilly et al. 2010). Lors de tâches cognitives (n-2 back), des circuits cérébro-cérébelleux différents ont été engagés en comprenant des lobules cérébelleux HVI, HVII (Stoodley et al. 2012) (figure 26). Ceci est compatible avec les autres études montrant des activations dans le lobe postérieur cérébelleux engagé dans les tâches de MDT, le cervelet contribue donc à la fonction cognitive, à la MDT de type verbal et non-verbal (Thürling et al. 2012) ; Küper et al. 2011 ; Marvel & Desmond 2010 ; Hautzel et al. 2009 ; Chen & Desmond 2005b).

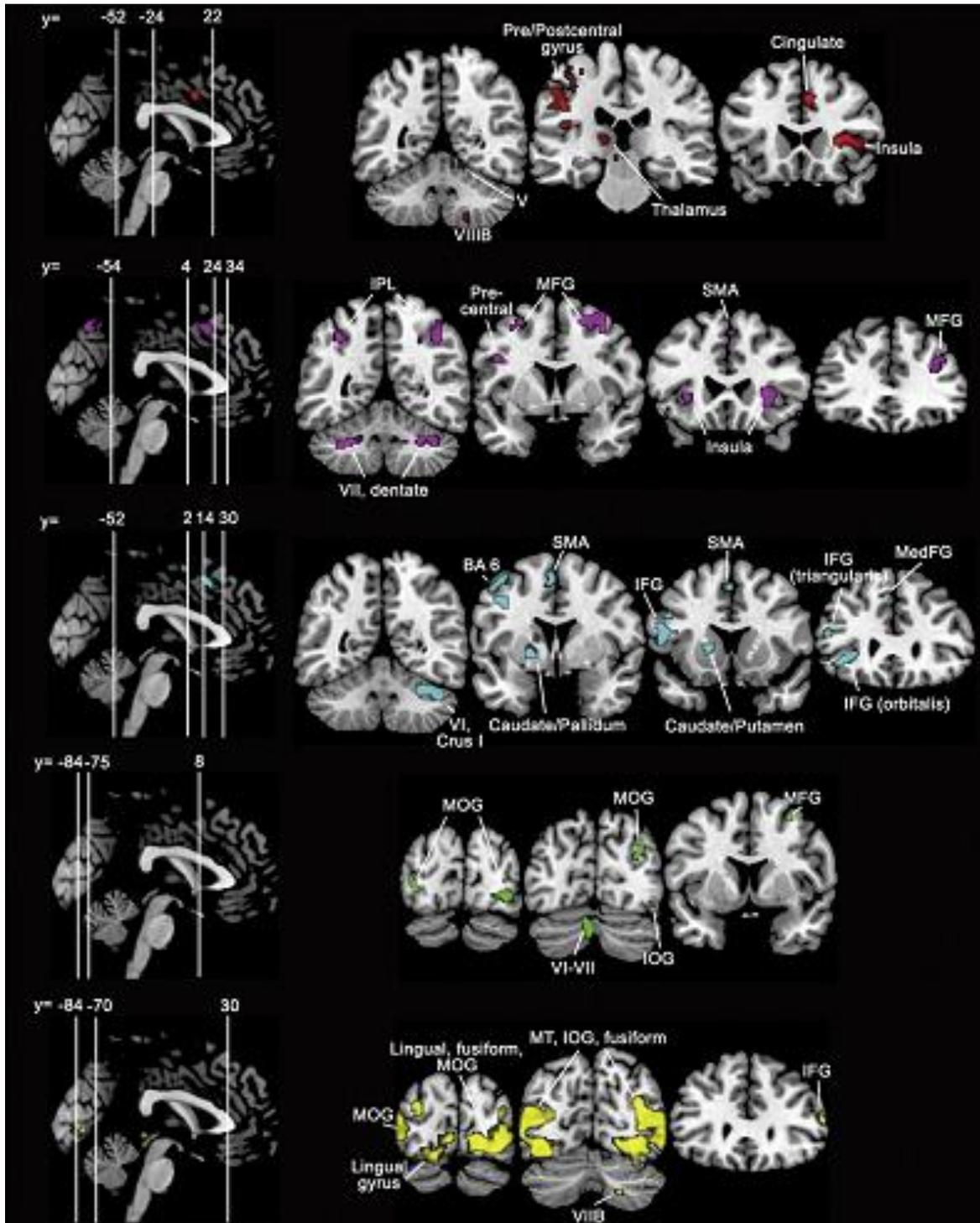


Figure 26 : Images de l'IRMf pour la nature de tâche à exécuter²³

Pour les tâches linguistiques, les activations se situent principalement dans les régions postérieures de l'hémisphère cérébelleux droit (des lobules HVI, Crus I et II) et pour la tâche

²³ La figure de l'étude de Stoodley et al. (Stoodley et al. 2012) illustre des activations BOLD pour la tâche tapping des doigts (rouge-traitement sensorimoteur), pour la tâche de n-back (violet-traitement de mémoire de travail) ; pour la tâche de génération verbale (cyan-traitement langagier) ; pour la rotation mentale (vert-traitement visuo-spatial), et pour la tâche des images (jaune-traitement affectif).

spatiale, les activations sont principalement latéralisées à gauche et localisées dans le lobule HVI (Stoodley et al. 2012). Ceci est concordant avec l'étude de Booth et al. (Booth et al. 2007), ils ont aussi trouvé que le cervelet est une partie du réseau langagier, le Crus I droit et le lobule HVI droit sont liés au réseau linguistique avec le gyrus frontal inférieur gauche et le cortex temporal latéral gauche (Booth et al. 2007). Les tâches de MDT impliquent les lobules HVI, Crus I, et HVIIIA alors que les tâches de fonctions exécutives évoquent les lobules HVI, Crus I et lobule HVIIb gauche ou les tâches de traitement émotionnel activent bilatéralement lobule HVI, Crus I et HVIIa (figure 27) (Stoodley et al. 2012).

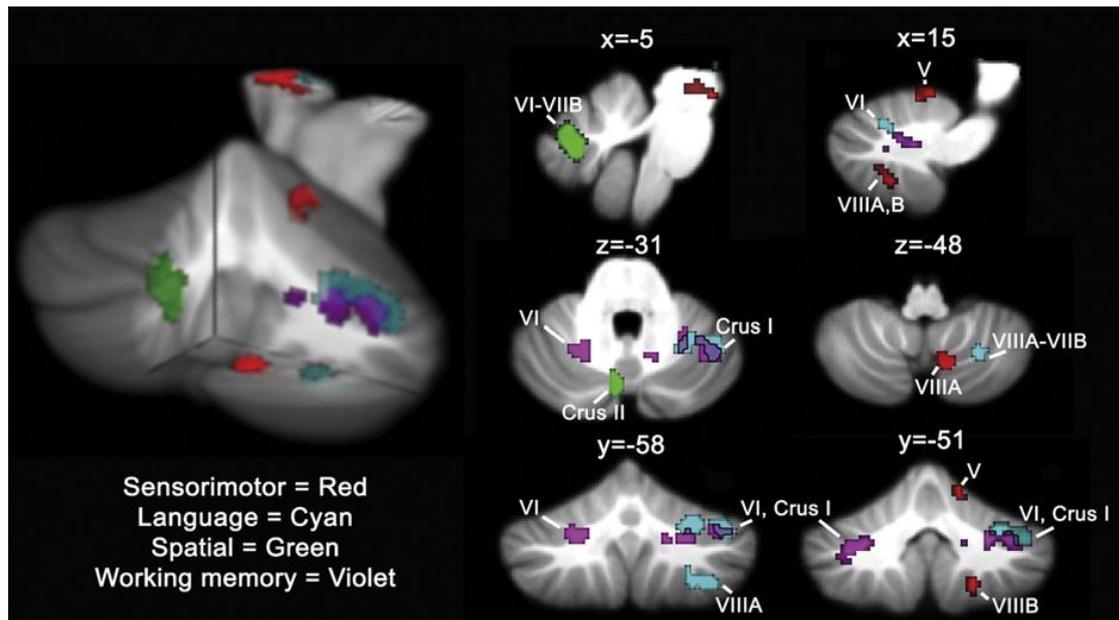


Figure 27 : Activations BOLD pour la nature de tâche à exécuter dans le cervelet²⁴

Le réseau cérébro-cérébelleux montré par l'IRM est également illustré par des études chez des animaux. Par exemple, les études utilisant des traceurs rétrogrades chez les primates ont été réalisées par Bates & Goldman-Rakic (Bates & Goldman-Rakic 1993) et Hoshi & Tanji (Hoshi & Tanji 2004), ils ont trouvé les régions cérébrales portant la fonction cognitive (région préfrontale – BA 9/46, cortex moteur primaire et l'aire motrice supplémentaire) ayant un lien avec le noyau dentelé du cervelet. Ces réseaux sont de plus en plus clairement identifiés grâce au progrès de l'IRMf. La région inférieure du cervelet a un lien avec la région temporo-pariétale impliquée dans le stockage phonologique (Kirschen et al. 2008). Cette organisation topographique suggère qu'il y a deux voies cérébro-cérébelleuses, une qui prend en charge la cognition, et l'autre qui tient la fonction motrice. Kirschen et al. (Kirschen et al. 2010) ont montré une existence d'une connectivité cérébro-cérébelleuse pour la MDT : la

²⁴ La figure de l'étude de Stoodley et al. (Stoodley et al. 2012) illustre des activations BOLD dans le cervelet pour tapping des doigts (rouge), la génération verbale (cyan), la rotation mentale (vert) et la tâche n-back (violet).

tâche auditive évoque le gyrus temporal bilatéral, gyrus supramarginal tandis que la tâche visuelle implique le gyrus fusiforme bilatéral, le gyrus occipital inférieur, gyrus pariétal supérieur et le lobe cérébelleux postérieur (lobule HVI et Crus I). Cette étude renforce le rôle du cervelet dans la MDT, en particulier dans la MDT verbale.

L'IRMf peut donc montrer le rôle du cervelet dans les fonctions cognitive, motrice et langagière. Elle nous permettrait d'expliquer le syndrome cérébelleux moteur classique ainsi que le syndrome cérébelleux cognitif affectif chez les patients avec des lésions du cervelet, en particulier chez l'enfant après le traitement d'une tumeur cérébelleuse. En outre, la compréhension de la topographie fonctionnelle du cervelet humain peut conduire à de nouvelles connaissances sur les fondements anatomiques, la physiopathologie et les manifestations cliniques des troubles cliniques concernant le cervelet. Avec la compréhension profonde de la topographie fonctionnelle du cervelet, le chirurgien pourrait mieux atteindre ses objectifs : résection maximale de tumeur cérébelleuse avec des lésions minimales du cervelet pour limiter les déficits neurocognitifs et améliorer la qualité de vie des patients.

A notre connaissance, il n'y a pas encore d'étude publiée en imagerie fonctionnelle dans la prise en charge des médulloblastomes du cervelet chez l'enfant.

CHAPITRE 6 : READAPTATION FONCTIONNELLE A LONG TERME

1. Rééducation cognitive

Avec les progrès thérapeutiques chez les enfants atteints d'un médulloblastome, le taux de survie à 5 ans de ces sujets a significativement augmenté (environ de 80%) (Packer et al. 2013). Le rôle de la rééducation est donc indispensable. Les objectifs de la rééducation sont d'obtenir le fonctionnement le plus optimal possible dans le contexte de la maladie et des traitements ainsi qu'une réduction de la douleur, la prévention des complications médicales, une amélioration de la qualité de vie et la prévention à long terme du handicap (Kirshblum et al. 2001).

Le trouble cognitif à long terme est le symptôme le plus souvent rencontré chez les enfants ayant survécu après traitement d'un médulloblastome. De nombreux aménagements dans les modalités thérapeutiques ont été appliqués afin de réduire ces déficits cognitifs. Une des méthodes est l'utilisation de la chimiothérapie, conventionnelle et à hautes doses pour réduire la dose de la radiothérapie chez ces patients et même éliminer complètement la radiothérapie encéphalique chez les nourrissons traités pour un médulloblastome. De nouvelles techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité et radiothérapie hyperfractionnée se sont développées dans le but de mieux protéger les tissus sains (Padovani et al. 2012 ; Packer et al. 2006). Nouveaux médicaments tels que l'indométhacine ou cyclo-oxygénase-1 (COX-1) pourraient être utilisés pendant et après la radiothérapie pour restaurer partiellement la neurogenèse et diminuer la réponse inflammatoire par des cellules microgliales (Padovani et al. 2012). L'amélioration dans les différentes stratégies thérapeutiques du médulloblastome nécessite encore la poursuite des recherches pour améliorer le pronostic et réduire les troubles neuropsychologiques chez des survivants.

Lors de la rééducation chez des survivants, une coordination entre l'école et la famille est indispensable afin de mettre en place des stratégies compensant les difficultés spécifiques cognitives mal connues des enseignants. Avec une étude pilote, Butler et Copeland (Butler & Copeland 2002) ont proposé le programme de remédiation cognitive pour les patients guéris d'un cancer dans l'enfance, par trois approches : la rééducation des troubles cognitifs et sensori-moteurs, la psychologie de l'éducation, la psychologie clinique. Selon ce programme, l'enfant doit se concentrer pendant 15 minutes sur une tâche d'apprentissage. Cette période d'apprentissage est ensuite alternée avec des activités intéressantes telles que des jeux de société ou des jeux informatiques. Cette alternance d'attention permet à l'enfant de maintenir l'endurance au cours des 20 séances de deux heures du programme de remédiation cognitive. Le programme de remédiation cognitive utilise également une règle «50% -80%», dans lequel

les enfants doivent obtenir un minimum de 50% de réponses correctes pour continuer à avancer. Si l'enfant n'est pas en mesure d'obtenir 50% de réponses correctes, des tâches plus aisées vont être proposées. En revanche, si 80% de réponses sont correctes, on passe à des tâches plus difficiles.

Pourtant, malgré les succès de cette méthode, ce programme n'est pas encore couramment validé car il y a eu peu d'études chez les patients traités pour des tumeurs cérébrales (Padovani et al. 2012). Dans une autre étude présentée par Callu et al. (Callu et al. 2008) après traitement d'un médulloblastome, les patients ont bénéficié d'un programme de rééducation adapté aux difficultés signalées par les enseignants ou par des évaluations neuropsychologiques. L'objectif de ce programme était de définir annuellement des difficultés spécifiques et des capacités spécifiques du patient telles que les compétences linguistiques, visuelles, spatiales, motrices, mathématiques, de l'écriture etc..., afin de les compenser. Grâce à 11 ans de rééducation, le QI et la mémoire verbale du patient étaient stables, permettant une amélioration de la qualité de vie et un cursus scolaire standard.

Le programme de rééducation cognitive nécessite l'intervention et la collaboration d'une équipe pluridisciplinaire : équipe de réadaptation, psychothérapeutes, parents et enseignants. La communication entre eux est très importante afin de remédier rapidement aux difficultés présentées chez ces enfants pour lesquels historiquement l'échec scolaire était très fréquent.

2. Rééducation physique

Les survivants après un traitement multi modal présentent non seulement des troubles cognitifs, mais aussi plusieurs autres déficits comme des déficits endocriniens et une diminution de la croissance (Laughton et al. 2008), des troubles moteurs, etc...

La rééducation consiste à aider les enfants à obtenir un fonctionnement physique, social, psychologique et professionnel de façon maximale possible dans les limites imposées par la maladie et son traitement. Pour une bonne rééducation, il faut bien identifier les troubles pour mieux les résoudre. Le déficit moteur peut résulter des lésions dans le territoire moteur du tronc cérébral ou cervelet. D'autre part, comme les survivants à d'autres pathologies néoplasiques qui vont souvent subir de multiples interventions médicales et des hospitalisations prolongées ou répétées, ils sont vulnérables à une diminution globale de l'activité. Ceci est aussi appelé syndrome d'inactivité ou syndrome de l'immobilité, caractérisé par la réduction de la capacité fonctionnelle du système corporel, les restrictions de mouvements, l'amyotrophie et la déformation des articulations (Fialka-Moser et al. 2003). L'inactivité se traduit par le catabolisme musculaire emmenant une perte rapide de la performance. La perte de la performance physique, la détresse psychologique, la fatigue, la perte de poids et des changements de l'image corporelle sont quelques-unes des séquelles à

long terme de cancer. Chaque cas devrait être évalué individuellement par une équipe de rééducation fonctionnelle, avec le patient, en ce qui concerne les objectifs de la réadaptation et de la durée d'hospitalisation de réadaptation requise pour atteindre les objectifs. L'avantage est que le patient participe activement à la décision et joue un rôle proactif dans sa réadaptation. En outre, travailler en équipe assure une approche holistique à la rééducation du patient et une coordination nécessaire aux différents aspects de ses thérapies. Le programme de rééducation englobe les problèmes liés à la mobilité, l'habillement, les besoins, et les compétences en matière d'hygiène, etc. L'évaluation complète de l'équipe et la formation pour la famille du patient est nécessaire pendant leurs séjours à l'hôpital et à l'extérieur.

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 1 : SUJETS et METHODES

1. Contexte de l'étude

Cette étude s'est déroulée dans le cadre d'un Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) national 2007-2014, dirigé par le Dr Anne Pagnier (Clinique de Pédiatrie, CHU Grenoble). Les centres partenaires faisaient partie du réseau ONCORAP comprenant les CHU Grenoble, Lyon et Saint-Etienne mais également le CHU de Bordeaux, l'Institut Gustave Roussy et l'Institut Curie. Ce projet a reçu l'autorisation du Comité pour la Protection des Personnes sud-est V et l'autorisation de la Direction générale de la santé, n° AFSSAPS : « 2007-A00516-47 ».

La diffusion des méthodes d'exploration neuropsychologique et par IRM fonctionnelle aux différents centres a été le principal défi pratique de ce projet. Par ailleurs, tous les centres n'avaient pas accès à des IRM 3T, connues pour fournir de meilleurs résultats en IRMf, lors de la mise en place du projet. Par conséquent, les premières acquisitions ont été réalisées sur des IRM 1,5T de 2008 à 2011, puis sur des IRM 3T de 2012 à 2014.

2. Objectifs et hypothèses de recherche

2.1. Objectifs

- ✓ Mener une étude clinico-radiologique chez les patients en confrontant les résultats des tests neuropsychologiques avec les lésions cérébelleuses macroscopiques identifiées par IRM anatomique;
- ✓ Cartographier par IRMf BOLD l'engagement du cervelet dans la MDT chez les sujets sains ;
- ✓ Cartographier par IRMf BOLD la réorganisation corticale chez les patients lors des mêmes tâches de MDT.

2.2. Hypothèses de recherche

Nous supposons que :

- ✓ les déficits de la MDT devraient être associés à des lésions macroscopiques du lobe postérieur du cervelet ;
- ✓ l'engagement du cervelet est influencé par la modalité sensorielle (visuelle, auditive) utilisée pour présenter les informations à mémoriser avec une participation du lobe cérébelleux postérieur gauche lors de la présentation visuelle et du lobe cérébelleux postérieur droit lors de la présentation auditive ;

- ✓ l'engagement du cervelet est influencé par la nature de l'information à mémoriser (verbale ou non-verbale) avec une participation du lobe cérébelleux postérieur gauche pour des informations non-verbales et du lobe cérébelleux postérieur droit pour des informations verbales ;
- ✓ un réseau cérébro-cérébelleux devrait être engagé et participer à la réorganisation fonctionnelle chez les patients.

3. Critères de sélection des sujets

3.1. Critères d'inclusion

3.1.1. Patients

- ✓ Age compris entre 8 à 14 ans 11 mois ;
- ✓ Traités pour un médulloblastome après l'âge de 6 ans dans les centres participants en rémission complète avec un délai minimum de 6 mois par rapport à la fin de tous les traitements ;
- ✓ Suivis dans le cadre d'un protocole d'évaluation des séquelles mnésiques et attentionnelles;
- ✓ Séquelles sensorielles compatibles avec la réalisation des tâches et bonnes performances lors de l'entraînement précédent l'IRM ;
- ✓ Absence de contre-indication à l'IRM (appareil dentaire ; pacemaker, clip vasculaire, valve cardiaque métallique, prothèse magnétisable, stimulateur cérébral ou cochléaire, présence d'éclats ou de corps intracorporels métalliques, claustrophobie rebelle) ;
- ✓ Absence de prise de méthylphénidate (Ritaline®) pour le traitement de troubles attentionnels 48h avant l'IRM ;
- ✓ Consentement éclairé signé par au moins un des deux parents ou titulaires de l'autorité parentale et par l'enfant.

3.1.2. Témoins

- ✓ Age compris entre 8 à 14 ans 11 mois ;
- ✓ Absence d'antécédents de pathologie neurologique, de troubles des apprentissages scolaires, de troubles du langage, de troubles sensoriels ;
- ✓ Absence de contre-indication à l'IRM (appareil dentaire ; pacemaker, clip vasculaire, valve cardiaque métallique, prothèse magnétisable, stimulateur cérébral ou cochléaire, présence d'éclats ou de corps intracorporels métalliques, claustrophobie rebelle) ;
- ✓ Consentement éclairé signé par au moins un des deux parents ou titulaires de l'autorité parentale et par l'enfant.

3.2. Critères d'exclusion des sujets

- ✓ QI global <70 ou > 130 et/ou âge développemental inférieur à 7 ans ;
- ✓ Gaucher
- ✓ Agitation ou mouvements de la tête lors l'IRM ;
- ✓ Artéfacts de susceptibilité magnétique en projection des régions d'intérêt (hémorragie intracrânienne, débris corticaux et/ou métalliques post-opératoires) ;
- ✓ Rechute tumorale en cours de protocole.

4. Evaluation neuropsychologique des sujets

4.1 Tests neuropsychologiques

Après la consultation d'inclusion réalisée par un médecin investigateur, les patients et les témoins ont passé un protocole standardisé d'évaluation neuropsychologique réalisé couramment au sein du réseau ONCORAP.

L'ensemble de l'évaluation comprend le test d'efficiences intellectuelle (Wechsler Intelligence Scale for Children, quatrième version – WISC IV) (Wechsler 2005). Les notes obtenues aux différents sub-tests permettent de calculer plusieurs indices :

- Indice de Compréhension verbale (ICV) : il regroupe les capacités de raisonnement, de compréhension et de conceptualisation des données verbales.
- Raisonnement perceptif (IRP) : capacités de raisonnement catégoriel, d'abstraction de raisonnement logico-déductif pour les données visuelles.
- Mémoire de travail (IMT) : évaluation par des techniques d'empan des capacités de mémoire à court terme et de mémoire de travail auditive.
- Vitesse de traitement (IVT) : capacité d'apprentissage incident, capacité graphomotrice et exploration visuelle.

L'évaluation neuropsychologique comprend également :

- La dominance manuelle a été déterminée par le test de latéralité de Dellatolas (Dellatolas & Agostini 1988) ;
- L'échelle de mémoire de l'enfant – Children's Memory Scale (récit d'histoires, localisation spatiale, en situation de rappel immédiat et différé) (Cohen 2011) ;
- La procédure de Grober et Buschke (apprentissage d'une liste de mots avec renforcement de l'encodage avec un rappel immédiat, différé et une phase de reconnaissance version 1)(Grober & Buschke 1987) ;
- Les épreuves de mémoire de travail selon le protocole de D'Albo (D'albo et al. 1998);
- La figure de Rey (Rey 1941) ;
- Le TMT (trail making test pour évaluer la flexibilité mentale).

La durée du bilan (incluant des phases de repos) était de 4 heures environ. Il devait être réalisé dans les deux mois précédant l'examen d'IRM.

4.2. Analyse statistique des données neuropsychologiques et comportementales

Les scores neuropsychologiques obtenus ont été comparés aux scores moyens et les écarts-types en fonction de l'âge des enfants (Wechsler 2005). Le sujet avait un déficit léger lorsque le score du sous-composant était inférieur à $-0,65\sigma$, ou un déficit sévère lorsque le score était inférieur à -2σ . Un composant (administrateur central, par exemple) a été considéré comme pathologique lorsque le sujet avait plus de 50% des sous-composants (comme empan transposé, empan de comptage, ordonnance de chiffres et empan de phrases) inférieur à $-0,65\sigma$.

Les données obtenues étaient non-paramétriques, le test Mann-Whitney U a été utilisé. Ce test, est disponible dans le logiciel SPSS 17.0, dont le principe se base sur les formules au-dessous :

On en déduit les quantités U_1 (pour le groupe 1 – témoins) et U_2 (pour le groupe 2 – patients) qui se calculent ainsi :

$$U_1 = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1$$

$$U_2 = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - R_2$$

n_1 : nombre des observations de l'échantillon 1

n_2 : nombre des observations de l'échantillon 2

R_1 : la somme des rangs pour l'échantillon 1

R_2 : la somme des rangs pour l'échantillon 2

Pour chaque tâche, le participant devait répondre 24 fois (4 blocs x 6 réponses). Donc, n_1 et n_2 étaient supérieurs à 20, la quantité U était décrite approximativement par une loi normale et on a utilisé alors le test de l'écart réduit :

$$Z = \frac{U - n_1 \cdot n_2 / 2}{\sqrt{\frac{1}{12} (n_1 \cdot n_2) (n_1 + n_2 + 1)}}$$

Le niveau significatif (p) était moins à 0.05 et le value «Asymp. Sig (2-Tailed) » a été choisi.

5. Etude d'imagerie

L'étude par IRM couvrait la totalité de l'encéphale. Elle comprenait une étude anatomique volumique T1 sans injection et en tenseur de diffusion (DTI), une étude fonctionnelle d'activation et une étude de la vasoréactivité. Le protocole complet durait environ 1 heure. Néanmoins, les premières acquisitions ont montré que la durée du protocole n'était pas compatible avec la coopération des enfants. L'expérience nous a également montré qu'il était très difficile de faire revenir un enfant lorsque l'acquisition initiale était incomplète. Par conséquent, nous avons limité les acquisitions à l'étude anatomique volumique T1 et à l'étude fonctionnelle de la mémoire de travail.

5.1. Etude anatomique

5.1.1. Acquisition des images anatomiques

A 1,5T et à 3T, une acquisition anatomique a été acquise en utilisant une séquence volumique pondérée T1 en écho de gradient avec une inversion-récupération. Les principaux paramètres géométriques de cette séquence étaient les suivants : FOV=256mm ; dimension des voxels = 1x1x1mm ; 128 coupes axiales couvrant la totalité de l'encéphale.

5.1.2. Analyse des images anatomiques

Tous les patients ont eu une IRM anatomique. Ultérieurement, les volumes cérébelleux ont été isolés et normalisés avec l'aide de modèle SUIT (spatial unbiased infratentorial and cerebellar template) (http://www.icn.ucl.ac.uk/motorcontrol/imaging/suit_fmri.htm) (Diedrichsen et al. 2009). Les lésions macroscopiques du cervelet ont été segmentées et superposées sur les images anatomiques en utilisant le logiciel MRIcron (<http://www.cabiatl.com/mricrogl/>).

5.2. Etudes fonctionnelles

5.2.1. Paradigmes de stimulation

5.2.1.1. Généralités

Les participants ont été invités à effectuer 4 tâches n-back classiques selon un plan factoriel 2x2 pour tester les effets et les interactions de la modalité de présentation (visuelle ou auditive) et la nature des informations à mémoriser (verbale / non-verbale).

Ainsi, 4 tâches expérimentales ont été réalisées pour évaluer la mémoire de travail : 1°) Visuelle Verbale (VIVE), 2°) Visuelle Non-Verbale (VINV), 3°) Auditive Verbale (AUVE), 4°) Auditive Non-Verbale (AUNV).

A 1,5T, nous avons utilisé des tâches de « n-1 back » car les examens pilotes n'avaient pas permis de mettre en évidence d'activation significative du cervelet à « n-2 back ». En

revanche à 3T, les tâches n-2 back ont permis d'obtenir des activations cérébelleuses lors des examens préliminaires. Or, comme les tâches « n-2 back » sont davantage susceptibles d'engager la mémoire de travail que les « n-1 back », nous avons poursuivi l'étude fonctionnelle des patients avec des paradigmes « n-2 back » quand les différents centres ont été en mesure d'examiner les patients sur des IRM 3T.

Bien que les caractéristiques techniques de l'acquisition des images et de la présentation des stimuli diffèrent sensiblement, le principe général des paradigmes de stimulation est le même.

5.2.1.2. Installation du sujet et présentation des stimuli

Les stimuli visuels et auditifs ont été présentés par ordinateur grâce à logiciel E-Prime® (E-Prime Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, USA). Ce logiciel permettait également de recueillir les réponses des sujets et de mesurer les temps de réponse et les pourcentages d'erreur.

Trente minutes avant le début de l'examen, le sujet était familiarisé et entraîné à exécuter les 4 tâches en dehors de l'IRM.

Ensuite, le sujet était installé dans l'IRM en décubitus dorsal, la tête immobilisée par des mousses dans l'antenne « tête » de réception à 8 canaux. Le sujet portait un casque audio compatible IRM pour écouter les stimuli auditifs et un miroir était installé sur l'antenne pour voir les stimuli visuels présentés sur un écran. Les sujets tenaient dans chaque main un boîtier compatible IRM pour recueillir les réponses. Les réponses manuelles ont été préférées aux réponses vocales pour réduire les mouvements générés par l'articulation.

5.2.1.3. Stimuli

Information verbale

Présentation visuelle

- ✓ Condition d'action : le sujet voit un chiffre ou un mot s'affiche au centre de l'écran. Il doit appuyer sur le boîtier qu'il tient dans sa main droite chaque fois que ce chiffre (ou ce mot) est identique au précédent (n-1 back) ou au 2^{ème} précédent (n-2 back). Si le chiffre (ou mot) diffère, le sujet appuie sur le boîtier qu'il tient dans la main gauche.
- ✓ Condition contrôle : une étoile (*) s'affiche au centre de l'écran. Il s'agit d'une phase de repos sans réponse attendue.

Présentation auditive

- ✓ Condition d'action : le sujet entend un chiffre (ou un mot) dans son casque. Il doit appuyer sur le boîtier qu'il tient dans sa main droite chaque fois que ce chiffre (ou ce mot) est identique au précédent (n-1 back) ou au 2^{ème} précédent (n-2 back). Si le chiffre (ou le mot) diffère, le sujet appuie sur le boîtier qu'il tient dans la main gauche.

- ✓ Condition contrôle : le sujet entend le mot « repos », il s'agit d'une phase de repos sans réponse attendue.

Information non-verbale

Présentation visuelle

- ✓ Condition d'action : le sujet voit un damier comportant 9 cases (3/3) au centre de l'écran. Il comporte des 6 cases blanches et 3 cases noires. Le sujet doit appuyer sur le boîtier qu'il tient dans sa main droite chaque fois que ce damier est identique au damier précédent (n-1 back) ou au 2^{ème} précédent (n-2 back). Si le damier diffère, le sujet appuie sur le boîtier qu'il tient dans sa main gauche.
- ✓ Condition contrôle : une étoile (*) s'affiche au centre de l'écran. Il s'agit d'une phase de repos sans réponse attendue.

Présentation auditive

- ✓ Condition d'action : le sujet entend un son dans son casque de fréquence variable mais d'intensité et de durée identique. Le sujet doit appuyer sur le boîtier qu'il tient dans sa main droite chaque fois que le son est identique au précédent (n-1 back) ou au 2^{ème} précédent (n-2 back). Si le son diffère, le sujet appuie sur le boîtier qu'il tient dans sa main gauche.
- ✓ Condition contrôle : le sujet entend le mot « repos », il s'agit d'une phase de repos sans réponse attendue.

5.2.1.4. Rythme des stimuli

Chaque tâche a été présentée une fois pendant l'examen. L'ordre des tâches était aléatoire.

Pour chaque tâche, les stimuli étaient présentés de façon pseudo-aléatoire par 4 blocs alternant les conditions d'action et de repos.

Chaque bloc en condition d'action comprenait 7 stimuli en « n-1 back », 8 stimuli en « n-2 back », permettant le recueil de 6 réponses.

Les stimuli étaient présentés toutes les 5000ms pendant le silence de 2000ms laissé après l'acquisition d'un volume d'images qui durait 3000ms.

Les figures 28 et 29 illustrent les paradigmes.

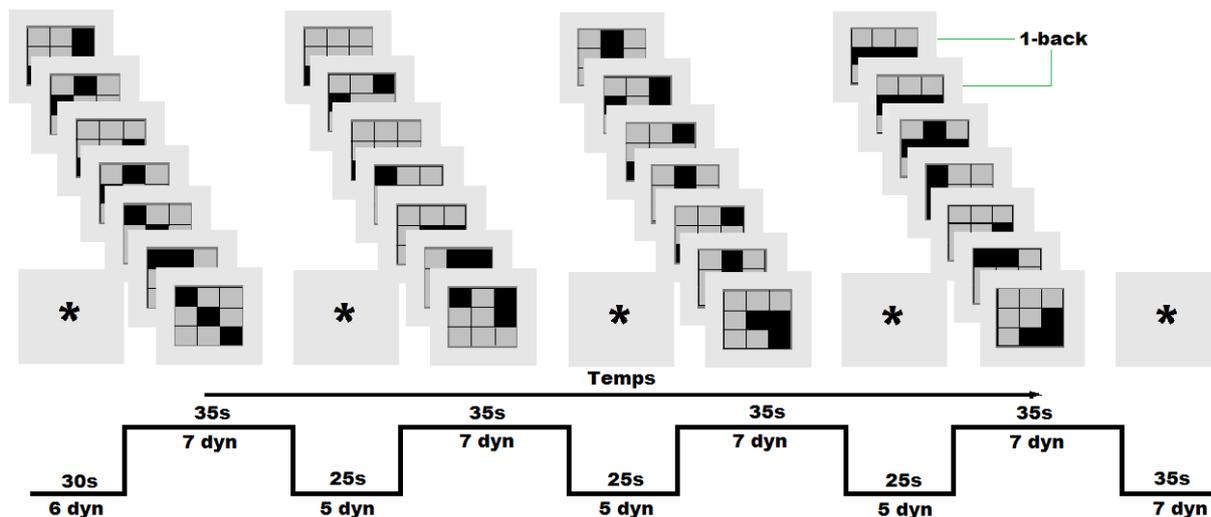


Figure 28 : Exemple d'un paradigme « n-1 back » de la tâche visuelle non-verbale²⁵

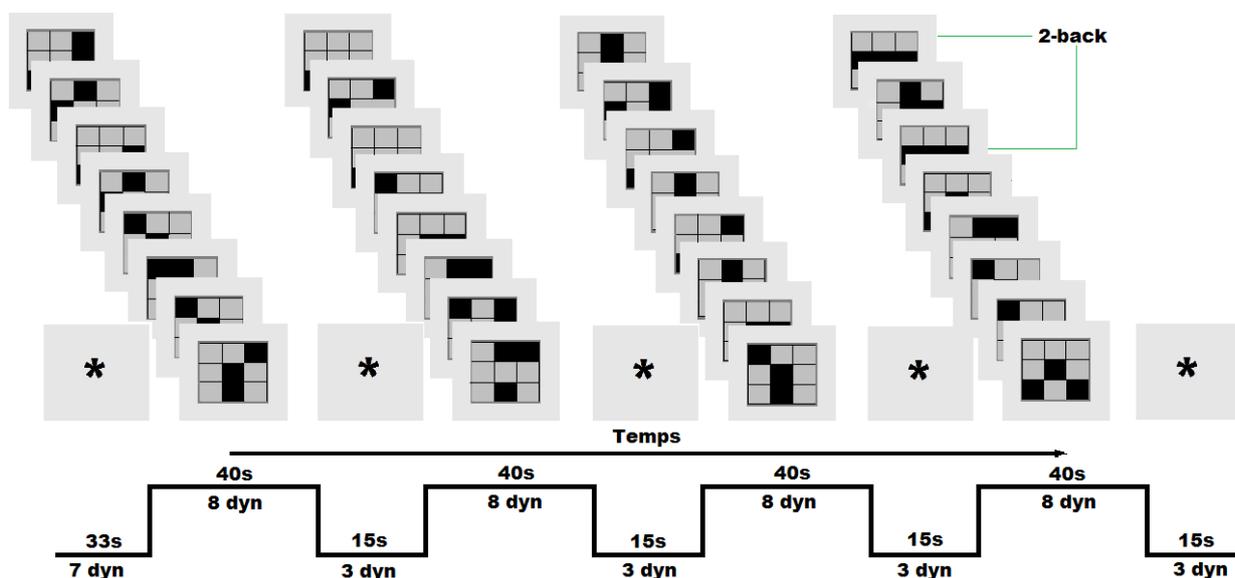


Figure 29 : Exemple d'un paradigme « n-2 back » pour la tâche visuelle non-verbale²⁶

²⁵ La figure illustre un paradigme « n-1 back » de la tâche visuelle non-verbale : temps de présentation d'un stimulus: 2000 ms ; temps entre deux stimuli pour la réponse : 3000 ms ; temps de repos initial: 30000 ms ; temps de repos entre les essais: 25 000 ms et final : 35000 ms.

²⁶ La figure illustre un paradigme « n-2 back » de la tâche visuelle non-verbale : temps de présentation d'un stimulus: 2000 ms ; temps entre deux stimuli pour la réponse : 3000 ms ; temps de repos initial : 30000 ms ; temps de repos entre les essais et final : 15 000 ms.

5.2.2. Acquisition des images

5.2.2.1. Acquisitions n-1 back à 1,5T

Les principaux paramètres de la séquence T2*-EG EPI sensible à l'effet BOLD étaient les suivants: TR=5000ms ; TE=45ms ; angle de bascule=90° ; FOV=256mm ; dimension des voxels = 4x4x4mm ; 32 coupes axiales jointives parallèles au plan bi-commissure CA-CP couvraient la totalité de l'encéphale. Les images ont été acquises au cours des 3 premières secondes de chaque TR, les 2 secondes suivantes étaient utilisées pour présenter les stimuli. Chaque séquence comprenait 56 volumes, pour une durée totale de 4 min 40.

5.2.2.2. Acquisitions n-2 back à 3T

Les principaux paramètres de la séquence T2*-EG EPI sensible à l'effet BOLD étaient les suivants: TR=5000ms ; TE=30ms ; angle de bascule=90° ; FOV=256mm ; dimension des voxels = 2.5x2.5x2mm ; 52 coupes axiales jointives parallèles au plan bi-commissure CA-CP couvraient la totalité de l'encéphale. Les images ont été acquises au cours des 3 premières secondes de chaque TR, les 2 secondes suivantes étaient utilisées pour présenter les stimuli. Chaque séquence comprenait 56 volumes, pour une durée totale de 4 min 17.

5.2.3. Analyse des données fonctionnelles

5.2.3.1. Analyse des réponses

Les réponses comportementales pendant l'IRMf ont été enregistrées par le logiciel E-prime. Si la réponse effective par le sujet (mot.RESP) est égale la réponse attendue (mot.CRESP), l'exactitude de réponse (ACC) est correcte (codée : 1), sinon l'exactitude de réponse (ACC) est incorrecte (codée : 0). Le temps de réponse a été aussi enregistré par ce logiciel. Ces données sont non-paramétriques, le test Mann Whitney U était utilisé. Lorsque le pourcentage de réponses correctes était inférieur à 70%, les données d'IRMf étaient exclues.

5.2.3.2. Analyse des images

Pré-traitements spatiaux

L'analyse des données a été réalisée en utilisant le logiciel SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm).

Tous les volumes fonctionnels ont été réalignés afin de réduire les mouvements de la tête du sujet. Le premier volume de la première session IRMf a été pris comme un volume de référence.

Le volume anatomique a été recalé sur les images fonctionnelles puis a été normalisé dans l'espace MNI. Les paramètres de normalisation anatomique ont ensuite été utilisés pour normaliser les volumes fonctionnels.

Enfin, chaque volume fonctionnel a été lissé par un filtre Gaussien de 8mm.

Analyses statistiques

Pour chaque paradigme, il y avait 2 conditions expérimentales : la condition d'action et la condition de repos. Le paradigme expérimental a été convolué avec la fonction de réponse hémodynamique canonique (HRF) pour obtenir un régresseur. Le modèle général linéaire permet de tester l'intensité de liaison statistique entre le régresseur et la variation temporelle du signal observé pour chaque voxel. En outre, les paramètres de mouvement provenant de la procédure de réalignement (3 translations et 3 rotations) ont également été pris en compte dans la matrice de conception, comme des facteurs supplémentaires.

Nous avons tout d'abord effectué une analyse statistique de 1^{er} niveau individuel pour chaque tâche (VIVE, VINV, AUVE et AUNV).pour obtenir des images de contraste entre les conditions d'action et de repos.

Ensuite, des études statistiques de 2^{ème} niveau à l'échelle des groupes de patients et des contrôles ont été conduites sur les images de contraste (con.img) pour faire une analyse factorielle 2x2 des effets principaux et des interactions entre les modalités de présentation (Visuelle-VI, Auditive-AU) et la nature des informations à mémoriser (Verbale-VE, Non-Verbale-NV) :

Effet principal de la modalité de présentation: Le contraste [A (VE + NV) vs V (VE + NV)] a été calculé afin d'identifier les activations spécifiques de la modalité. Le contraste opposé [V (VE + NV) vs A (VE + NV)] a été aussi calculé.

Effet principal de la nature de l'information: Le contraste [VE (A + V) vs NV (A + V)] a été calculé afin d'explorer les régions cérébrales nécessaires dans le traitement de la MDT en fonction de la nature de l'information. Le contraste inverse [NV (A + V) vs VE (A + V)] a également été calculé.

Les cartes des activations BOLD étaient visualisées par le logiciel MRIcron (<http://www.cabiatl.com/mricrogl/>) et xjview (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/>).

CHAPITRE 2 : RESULTATS

Les données ont été acquises au cours de 2 campagnes d'inclusion correspondant au recrutement des études en IRMf avec des tâches « n-1 back » à 1,5T et « n-2 back » à 3T.

Nous présentons les résultats selon le plan suivant. Tout d'abord, nous détaillons les caractéristiques des sujets inclus et exclus après avoir passé les tests neuropsychologiques et les IRMf. Ensuite, les caractéristiques morphologiques des lésions des patients sont détaillées. Enfin, les études IRMf sont présentées en précisant pour chaque étude, les performances comportementales, les activations cérébelleuses obtenues chez les témoins, les activations cérébrales chez les témoins et les patients.

1. Participants

Les caractéristiques de l'ensemble des patients analysés sont résumées dans les tableaux 2 et 3.

1.1. Etude n-1 back à 1,5T

De juillet 2008 à décembre 2011, nous avons inclus 9 patients (4 à Grenoble, 1 à Lyon, 1 à Saint Etienne et 3 à Paris) et 12 sujets sains (11 à Grenoble et 1 à Lyon).

Après le bilan neuropsychologique, 1 patient a été exclu de l'étude à cause d'un $QI < 70$. De même, 2 sujets sains ont été exclus à cause des problèmes techniques lors de l'enregistrement des données comportementales ($n=1$) et 1 sujet pour $QI > 130$ ($n=1$). Finalement, les analyses des données neuropsychologiques ont porté sur 8 patients (7 garçons, 1 fille moyenne d'âge : $12,3 \pm 1,2$ ans) et 10 sujets sains (5 garçons, 4 filles, moyenne d'âge : $11,4 \pm 2,1$ ans).

Après les IRMf, 3 patients ont été exclus, 1 patient pour valve de DVP responsable d'importants artéfacts de susceptibilité magnétique ($n=1$) et 2 patients pour des problèmes techniques lors de l'acquisition des données. Par ailleurs, 2 sujets sains ont été exclus à cause d'un problème technique ($n=2$). Finalement, l'analyse des données de l'IRMf ont porté sur 5 patients (5 garçons, moyenne d'âge : $11,9 \pm 1,0$ ans) et 8 sujets sains (4 garçons, 4 filles, moyenne d'âge : $11,1 \pm 1,9$ ans).

1.2. Etude n-2 back à 3T

De décembre 2012 à mai 2014, 15 enfants volontaires sains ont été inclus (12 enfants à Grenoble et 3 enfants à Bordeaux) et 3 patients (2 à Bordeaux et 1 à Lyon).

Aucun patient n'a été exclu. L'analyse des données comportementales et IRMf a porté sur les 3 patients inclus (1 garçon, 2 filles, moyenne d'âge : $14 \pm 0,6$ ans).

Après le bilan neuropsychologique, 2 volontaires sains ont été exclus à cause d'un $QI > 130$ et un autre n'a pas souhaité réaliser l'IRMf à cause d'une anxiété trop importante. Finalement, les analyses des données neuropsychologiques ont porté sur 13 sujets sains (9 garçons; $11,7 \pm 2,1$ ans)

Après les IRMf, 3 volontaires sains ont été exclus à cause de problèmes techniques lors de l'acquisition des données. Finalement, l'analyse des données de l'IRMf ont porté sur 9 sujets sains (7 garçons, 2 filles, moyenne d'âge : $11,6 \pm 2,2$ ans).

2. Etude neuropsychologique pour l'ensemble des sujets

2.1. Echelle de quotient intellectuel Weschler (IQ)

Dans le groupe « Témoins » et le groupe « Patients », les tests neuropsychologiques présentent des résultats normaux pour l'âge et pour le test de Weschler (ICV et IRP). Cependant, l'analyse statistique non-paramétrique (test Mann-Whitney U) rend compte d'une différence significative [$U=12,5$; $Z=-2,21$; $p=0,02$) entre les deux groupes pour l'indice de compréhension verbale (figure 30). Le groupe « Patient » ($m=98,37$; $et=13,85$) obtient en moyenne de moins bonnes performances que le groupe « Témoin » ($m=110,66$; $et=9,21$).

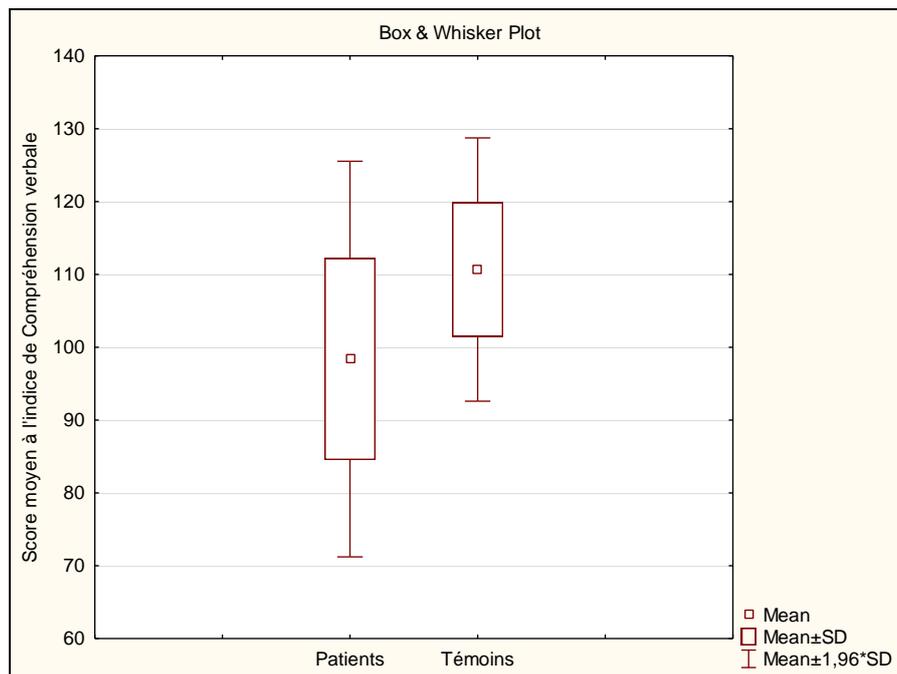


Figure 30 : Performances moyennes à l'indice de compréhension verbales pour le groupe « Patients » et le groupe « Témoins »

En revanche, il n'existe aucune différence entre les deux groupes ($U=18,5$; $Z=-1,63$; $p=0,10$) à l'échelle de raisonnement perceptif (IRP). Les deux groupes ont donc des performances comparables.

Tableau 3. Caractéristiques de 11 patients (patient de #1 à #8 : étude n-1 back ; patient de #9 à #11 : étude n-2 back)

Patients	Scolarité	Localisation tumorale	Type d'exérèse	Voie d'abord	Complication	Chimiothérapie	Radiothérapie		Séquelles neuropsychologiques
							FCP	CS	
# 1	2	Vermis	Totale	Décubitus dorsal	Non	HIT SIOP PNET 4	Monofractionné	25 Gy	Calepin visuo-spatial
# 2	2	Vermis	Totale		Non	HIT SIOP PNET 4	Monofractionné	25 Gy	Calepin visuo-spatial et exécutive centrale
# 3	3	Vermis	Totale	Décubitus ventral	Oui	M SFOP 93	Monofractionné	25 Gy	Calepin visuo-spatial et exécutive centrale
# 4	3	Vermis	Totale	Décubitus ventral	Non	M SFOP	Monofractionné	25 Gy	Calepin visuo-spatial et exécutive centrale
# 5	3	Vermis	Sub-totale	Décubitus ventral	Oui	HIT SIOP PNET 4	Monofractionné	25 Gy	Exécutive centrale
# 6	2	Hémisphère gauche	Sub-totale	Décubitus ventral	Non	HIT SIOP PNET 4	Monofractionné	25 Gy	Calepin visuo-spatial, boucle phonologique et exécutive centrale
# 7	2	Vermis	Totale		Non	Non	Bifractionné	Bifractionné	Calepin visuo-spatial
# 8	3	Vermis	Totale	Décubitus ventral	Non	Non	Bifractionné	35 Gy	Sans déficit de MDT
# 9	2	Vermis	Totale	Décubitus ventral	Non	PNET 4	Bifractionné	Bifractionné	Sans déficit de MDT
# 10	2	Hémisphère gauche	Totale	Position assise	Non	Non	Bifractionné	Bifractionné	Boucle phonologique
# 11	3	Hémisphère gauche	Totale	Non déterminé	Oui	PNET 4	Bifractionné	Bifractionné	Sans déficit de MDT

Tableau 4. Données des tests neuropsychologiques pour 11 patients (#1 à #8 : étude n-1 back ; #9 à #11 : étude n-2 back)

Test neuropsychologique	DONNÉES DES PATIENT											Groupe de Patient	Group de Témoin	Valeur P
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
Âge (ans)	14,5	12,3	12,9	12,8	12,7	11,8	11,3	10,5	13,3	14,6	14	12,8±1,3	11,5±2,0	
Sexe (H/F)	H	H	H	H	F	H	H	H	H	F	F	8H/3F	14H/9F	
WISC IV														
Indice de compréhension verbale	108	118	81	108	90	108	82	92	116	96	114	101,18±13,48	115,04±12,13	0.009
Indice de raisonnement perceptif	96	102	104	107	90	88	94	88	111	94	114	98,90±9,21	109,47±14,40	0.02
Indice de vitesse de traitement	88	83	64 [†]	96	62 [†]	96	93	78	106	96	69 [†]	84,63±14,67	105,43±16,29	0.002
Indice de MDT	103	103	97	97	94	106	109	97	109	97	103	101,09±5,24	104,69±13,74	NS
Procédure de Grober et Buschke														
Rappel libre	35	28 [†]	22 [†]	33	32	28 [†]	41	37	44	32	28	31±8,02	31,17±3,96	NS
rappel total	47	46	45 [†]	47	41 [†]	44 [†]	48	48	48	47	48	45,18±4,02	47,56±0,78	0.01
Teste de mémoire de travail														
Boucle phonologique														
						*					*			
- empan de chiffres	5	7	6	5.33	6	5.66	6.66	5.33	5	3.66	7	5,69±0,99	5,86 ± 1,07	NS
- Empan de mots monosyllabiques	4.66	5	4.66	4.66	4.33	2.66 [†]	4.66	4.33	3.66 [†]	2.66 [†]	4.66	4,17±0,82	4,67 ± 0,67	NS
- Empan de mots trisyllabiques	4.32	4.66	4	3.66	3.66	2.66 [†]	4.66	4.33	4	3 [†]	4.66	3,96±0,67	4,35±0,79	NS
- Mots monosyllabiques avec SA	3.33	4.32	4.33	4	4	2.33 [†]	4	4	4.66	2.33 [†]	3.33	3,69±0,78	3,93±0,61	NS
- Mots trisyllabiques avec SA	3.66	3.33	3.66	2.66	3	2.66	3.66	3.66	3.66	2 [†]	4	3,26±0,61	3,67±0,82	NS
- Répétition de non-mots	28 [†]	37	39	35	38	32 [†]	37	40	39	40	39	36,72±3,74	38,39±1,15	NS
Calepin visuo-spatial														
	*	*	*	*		*	*							
- Blocs de Corsi	5.99	6.66	6.66	6.66	5	5.66	5.66	5.66	6.32	4.66	6.99	5,99±0,74	5,63±0,88	NS
- Complétion de patterns	11.96 [†]	7.98 [†]	8.64 [†]	8.99 [†]	12.98	8.32 [†]	11.31 [†]	12.66	13.3	12.3	12.3	10,97±2,05	12,26±2,61	0.01
Exécutive central														
		*	*	*	*	*								
- Empan transposé	3.66	3.99	2.66 [†]	2.32 [†]	2 [†]	2 [†]	2.33 [†]	3.66	3	2 [†]	4	2,87±0,81	3,89±0,87	0.003
- Empan ordonné	4 [†]	4.66 [†]	4.66 [†]	4.66 [†]	4 [†]	5 [†]	6.66	5.66	4 [†]	6	6.33	5,05±0,96	5,83±0,96	0.04
- Empan de comptage	5.66	3 [†]	5	4	4	3.66	3.66	5.33	5	4	4.99	4,39±0,83	4,35±0,94	NS
- Empan de phrases	3.32	3.33	1.66 [†]	3	2.33	1 [†]	2.66	2.33	3	2	3	2,54±0,73	2,82 ± 0,77	NS

2.2. Tests de mémoire de travail

2.2.1. Boucle phonologique

Il n'existe aucune différence significative dans les performances entre le groupe « Témoins » et le groupe « Patients ». Quelle que soient les épreuves testant la boucle phonologique : en condition « sans suppression articulatoire » empan mots courts ($U=21$; $Z=-1,39$; $p=0,16$) et empan mots longs ($U=24,5$; $Z=-1,05$; $p=0,28$) mais également en condition « avec suppression articulatoire » mots courts ($U=32,5$; $Z=-0,28$; $p=0,77$) et mots longs ($U=33$; $Z=-0,24$; $p=0,80$), les enfants se comportent de la même façon. La boucle phonologique est opérationnelle chez les deux groupes.

2.2.2. Test de la CSVI (Compound Stimuli Visual Information)

A l'épreuve des blocs Corsi testant la composante spatiale du modèle de Baddeley, les deux groupes obtiennent des performances comparables. Aucune différence statistique n'a été observée ($U=34$; $Z=0,14$; $p=0,88$).

En revanche, on observe une différence significative à l'épreuve de complétion de pattern testant la composante visuelle du modèle ($U=13$; $Z=-2,16$; $p=0,03$). En moyenne, le groupe « Patients » ($m=10,35\pm 2,08$) obtient des performances inférieures au groupe « Témoins » ($m=12,38\pm 2,17$) (figure 31). Ainsi, la performance du calepin visuo-spatial chez les patients est significativement inférieure à celle chez les sujets sains.

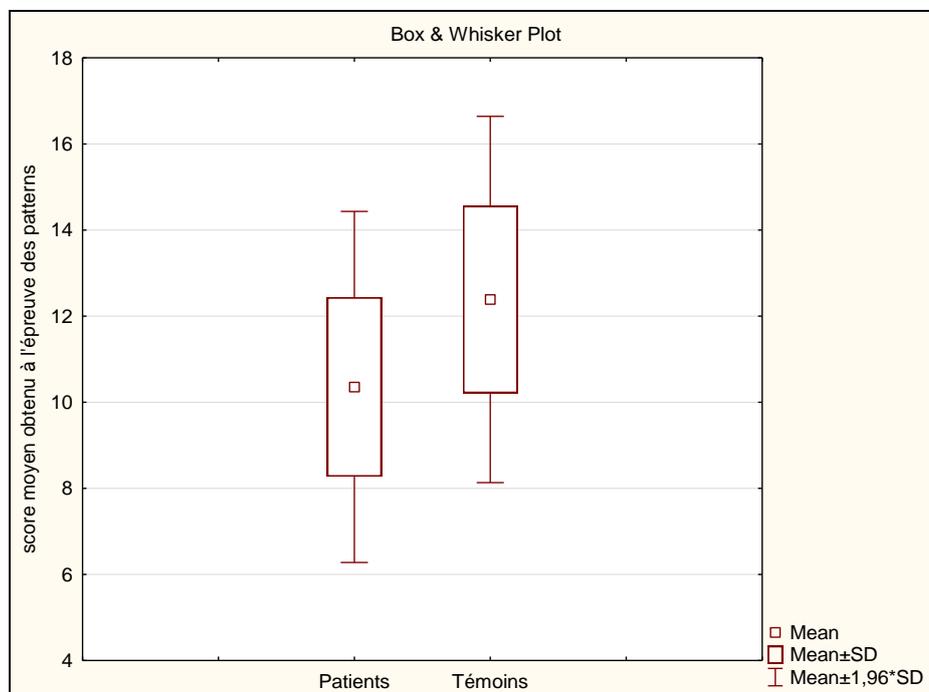


Figure 31 : Performances moyennes à l'épreuve des patterns visuels pour le groupe « Témoins » et le groupe « Patients »

2.2.3. Administrateur central

Sur les 4 épreuves proposées, seule l'épreuve de l'empan transposé rend compte d'une performance significativement différente entre les deux groupes ($U=9,5$; $Z=-2,51$; $p=0,01$) (figure 32). En moyenne, le groupe « Patients » ($m=2,87\pm 0,81$) obtient une performance inférieure au groupe « Témoins » ($m=3,99\pm 0,88$).

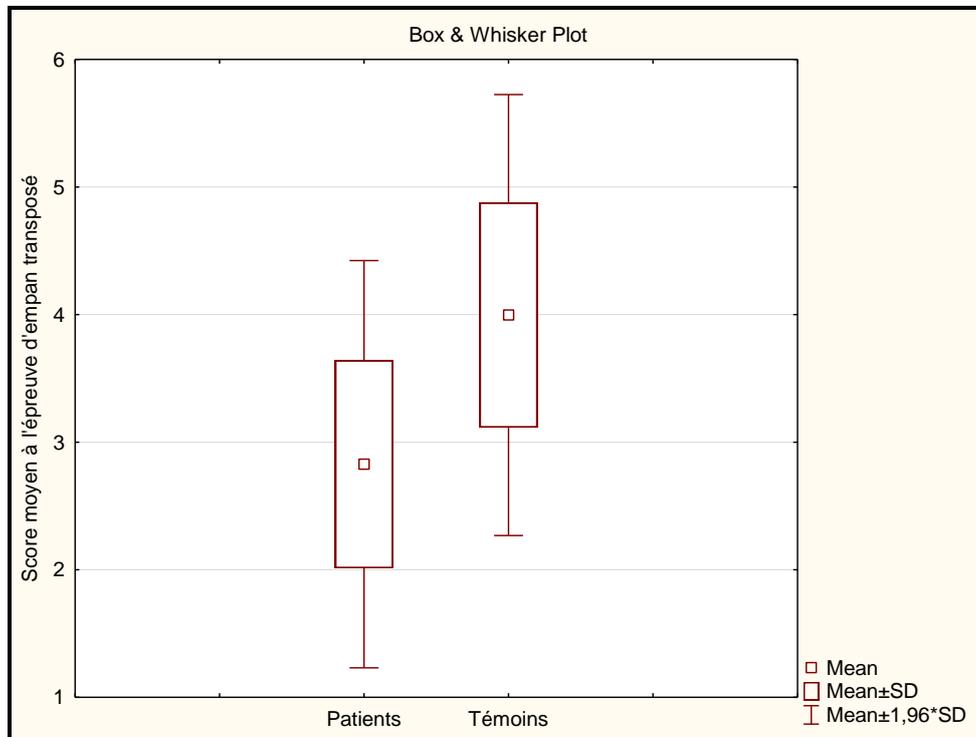


Figure 32 : Performances moyennes à l'épreuve d'empan transposé selon le groupe.

3. Etude morphologique des lésions des patients

Les lésions cérébelleuses des patients sont présentées dans la figure 33. Les résections se situent principalement dans le lobe postérieur de l'hémisphère cérébelleux gauche, notamment le lobule HVIIB, HVIII, HIX, Crus I et II. Les patients avec ces lésions avaient des troubles de mémoire de travail tels que le calepin visuo-spatial ($n=6$), le boucle phonologique ($n=2$) et l'exécutif central ($n=5$). Deux patients n'avaient pas de lésions hémisphériques du cervelet et ne présentaient pas de déficit de mémoire de travail lors du bilan neuropsychologique.

Patients	IRM T1-WI du cervelet		Lésions macroscopiques sur le modèle SUT		Localisation des lésions	Troubles de la MDT
	Axial	Coronal	Axial	Coronal		
# 1						CVP
# 2						CVP et EC
# 3					HVIIB, Cru II G et vermis	CVP et EC
# 4					HVIII, HIX bila., HVIIB, Cru I,II G et vermis	CVP et EC
# 5					HVIII, HIX G et vermis	EC
# 6					HVIIB, HVIII et Cru I G	CVP, BP et EC
# 7					HVIIB bila., HVIII, IX G et vermis	CVP et EC
# 8					Vermis	Sans déficit de MDT
# 9					Vermis	Sans déficit de MDT
# 10					HVIIB, HVIII, Cru I, II G et vermis	BP
# 11					HVIII, HIX, atrophie hemis. G et vermis	EC

Figure 33 : Cartographie des lésions anatomiques chez le groupe des patients²⁷

²⁷ La figure illustre des lésions anatomiques montrées par la séquence T1 pondération et segmentées en couleur violette sur le modèle SUT (the spatially unbiased infratentorial template), le modèle décrit par Diedrichsen (Diedrichsen 2006). Les déficits de la mémoire de travail (MDT) pour ces patients sont aussi présentés. CVP : calepin visuo-spatial ; EC : exécutive centrale ; BP : boucle phonologique ; G : gauche ; Cru : Crus ; bila. : bilatéral ; hemis. : hémisphérique.

4. IRMf : Etude n-1 back à 1,5T

4.1. Etude comportementale n-1 back

L'exactitude de réponse et le temps de réaction des 4 tâches (VIVE, VINV, AUVE et AUNV) ont été enregistrés pour chaque participant avec E-prime.

Tous les participants avaient un taux d'exactitude des réponses de plus de 90%, avec, néanmoins, un score plus bas pour la tâche AUNV (figure 34). Il n'y avait pas de différence significative pour l'exactitude des réponses entre le groupe « Témoins » et le groupe « Patients ». Les résultats obtenus par le test Mann-Whitney U sont présentés dans le tableau 5.

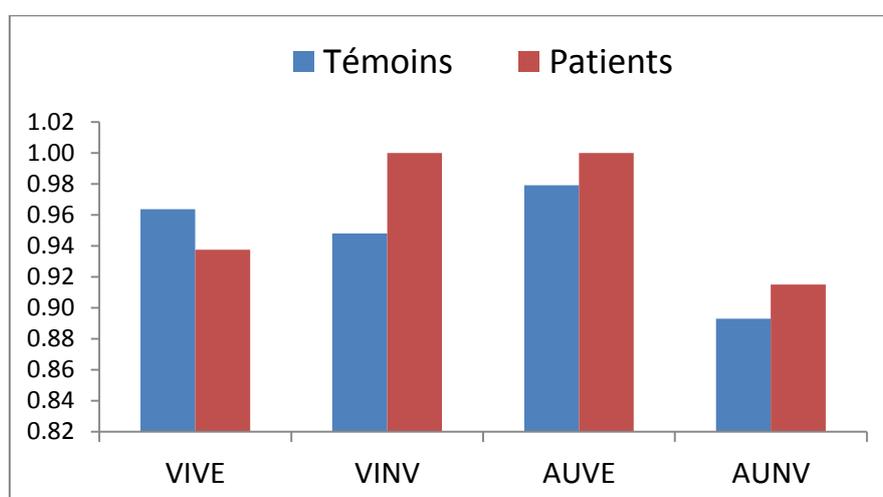


Figure 34 : Exactitude de réponse des tâches n-1 back pendant l'IRMf²⁸

Tableau 5 : Résultats statistiques de l'exactitude de réponse : tâches n-1 back²⁹

Test Statistics ^a				
	AUNV	AUVE	VINV	VIVE
Mann-Whitney U	3936.000	3936.000	3864.000	3924.000
Wilcoxon W	18132.000	18132.000	18060.000	5100.000
Z	-.480	-1.077	-1.434	-.817
Asymp. Sig. (2-tailed)	.631	.282	.151	.414

²⁸ La figure illustre le taux de l'exactitude de réponse pour les 4 tâches n-1 back (VIVE-visuelle verbale ; VINV-visuelle non-verbale ; AUVE-auditive verbale ; AUNV-auditive non-verbale) pendant l'IRMf : pour le groupe « Témoins » (bleu) et le groupe « Patients » (rouge).

²⁹ Le tableau illustre des résultats statistiques de l'exactitude de réponse obtenus par test Mann-Whitney U en comparant les données des 4 tâches n-1 back (VIVE-visuelle verbale ; VINV-visuelle non-verbale ; AUVE-auditive verbale ; AUNV-auditive non-verbale) entre les groupe « Témoins » et « Patients ».

Le temps des réponses pour chaque tâche était de 900 à 1400 ms et celui pour la tâche AUNV était le plus long (figure 35). Le test Mann-Whitney U a montré une différence significative du temps de la réponse pour la tâche VINV ($U=2984$; $Z= -2,38$; $p= 0,017$) entre le groupe « Témoins » et le groupe « Patients », mais pas de différence significative pour les autres tâches (tableau 6). Le groupe « Patient » présente en moyenne des temps de réaction plus longs que le groupe « Témoin ».

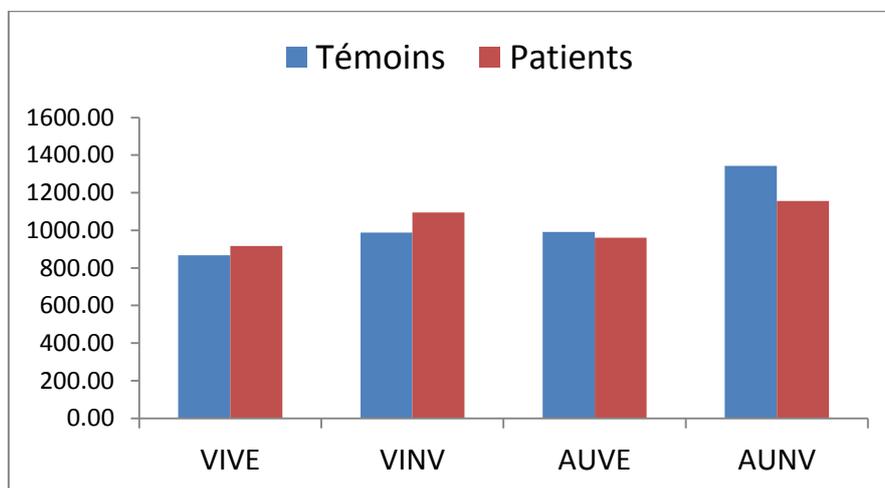


Figure 35 : Temps de réponse des tâches n-1 back pendant l'IRMf³⁰

Tableau 6 : Résultats statistiques du temps de réponse : tâches n-1 back³¹

Test Statistics ^a				
	AUNV	AUVE	VINV	VIVE
Mann-Whitney U	2919.500	3794.000	2987.000	3604.500
Wilcoxon W	3909.500	4970.000	16028.000	16807.500
Z	-1.162	-.380	-2.385	-.114
Asymp. Sig. (2-tailed)	.245	.704	.017	.909

4.2. Activations cérébelleuses

4.2.1. Activations cérébelleuses chez les témoins

Les activations spécifiques du cervelet sont résumées dans le tableau 7. On a trouvé que les régions impliquées pour les tâches de MDT étaient situées principalement dans les lobes postérieurs du cervelet.

³⁰ La figure illustre le taux du temps de réponse pour les 4 tâches n-1 back (VIVE-visuelle verbale ; VINV-visuelle non-verbale ; AUVE-auditive verbale ; AUNV-auditive non-verbale) pendant l'IRMf : pour le groupe « Témoins » (bleu) et le groupe « Patients » (rouge).

³¹ Le tableau illustre des résultats statistiques du temps de réponse obtenus par test Mann-Whitney U en comparant les données des 4 tâches n-1 back (VIVE-visuelle verbale ; VINV-visuelle non-verbale ; AUVE-auditive verbale ; AUNV-auditive non-verbale) entre les groupe « Témoins » et « Patients ».

Tableau 7 : Activations cérébelleuses pour les tâches de MDT (VIVE, VINV, AUVE et AUNV)

Tâches	Localisation des robustes activations	Taille de cluster (voxels)	P	T	Coordonnées de MNI		
					x	y	Z
VIVE	Lobule Crus I G	14	P=0,03	T=2,24	-44	-46	-31
	Lobule H IX G	7	P=0,03	T=2,24	-9	-44	-53
	Lobule H X G	8	P=0,03	T=2,24	-20	-34	-43
	Lobule Crus I D	26	P=0,03	T=2,24	44	-74	-29
	Lobule H IX D	6	P=0,03	T=2,24	4	-50	-59
VINV	Lobule Crus I G	24	P=0,03	T=2,24	-26	-67	-35
	Lobule H VI G	9	P=0,03	T=2,24	-20	-62	-31
	Lobule H IX G	2	P=0,03	T=2,24	-12	-42	-51
	Lobule Crus II G	1	P=0,03	T=2,24	-29	-75	-47
	Lobule H VIII G	2	P=0,03	T=2,24	-40	-59	-53
	Lobule H VIIB G	4	P=0,03	T=2,24	-42	-59	-55
	Lobule H IV/V G	12	P=0,03	T=2,24	-21	-40	-27
	Lobule Crus I D	111	P=0,03	T=2,24	54	-52	-33
	Lobule H VI D	95	P=0,03	T=2,24	28	-72	-25
	Lobule H VIII D	62	P=0,03	T=2,24	28	-60	-55
	Lobule Crus II D	8	P=0,03	T=2,24	40	-40	-37
	Lobule H IX D	2	P=0,03	T=2,24	4	-54	-53
AUVE	Lobule H IX G	17	P=0,01	T=2,99	-12	-42	-51
	Lobule H IX D	3	P=0,01	T=2,99	4	-54	-53
	Lobule Crus I D	37	P=0,01	T=2,99	44	-68	-31
	Lobule H VI D	26	P=0,01	T=2,99	26	-74	-27
AUNV	Lobule H VIII G	30	P=0,01	T=2,99	-26	-68	-47
	Lobule H VIIB G	14	P=0,01	T=2,99	-25	-75	-49
	Lobule Crus II G	1	P=0,01	T=2,99	-29	-75	-47
	Lobule Crus I D	15	P=0,01	T=2,99	40	-78	-31

Pour les 4 tâches de MDT, les principaux contrastes ont été analysés. Les contrastes « visuel vs auditif » et « auditif vs visuel » sont présentées dans le tableau 8 et les contrastes « verbal vs non-verbal » et « non-verbal vs verbal » dans le tableau 9.

Tableau 8 : Activations cérébelleuses selon la modalité sensorielle³²

Contraste	Localisation des robustes activations	Taille de cluster (voxels)	Coordonnées de MNI		
			X	Y	Z
1. Visuel/Auditif	Lobule H VIII G	59	-38	-59	-55
	Lobule H VIIIB G	8	-30	-40	-39
	Lobule H IX G	7	-29	-38	-51
	Lobule H VI G	15	-32	-44	-33
	Lobule Crus I G	10	-36	-45	-37
	Lobule H IV-HV G	38	-16	-35	-21
	Lobule H VIII D	3	32	-64	-61
	Lobule H VI D	11	16	-74	-19
	Lobule HIV-HV D	14	32	-36	-29
2. Auditif/Visuel	Lobule Crus I D	511	47	-72	-31
	Lobule Crus II D	185	26	-83	-35
	Lobule H VIII D	128	11	-62	-51
	Lobule H IX D	70	10	-59	-53
	Lobule H VI D	100	24	-53	-23
	Lobule HIV-HV D	145	20	-52	-17
	Lobule Crus I G	219	-50	-62	-35
	Lobule Crus II G	343	-16	-77	-35
	Lobule H VIII G	236	-15	-66	-45
	Lobule HVIIIB G	114	-20	-72	-47
	Lobule H IX G	22	-10	-54	-51
	Lobule H VI G	76	-13	-62	-17
	Lobule H IV-HV G	72	-18	-51	-17

Ces activations cérébelleuses sont aussi visualisées par le logiciel MRICron (la figure 36)

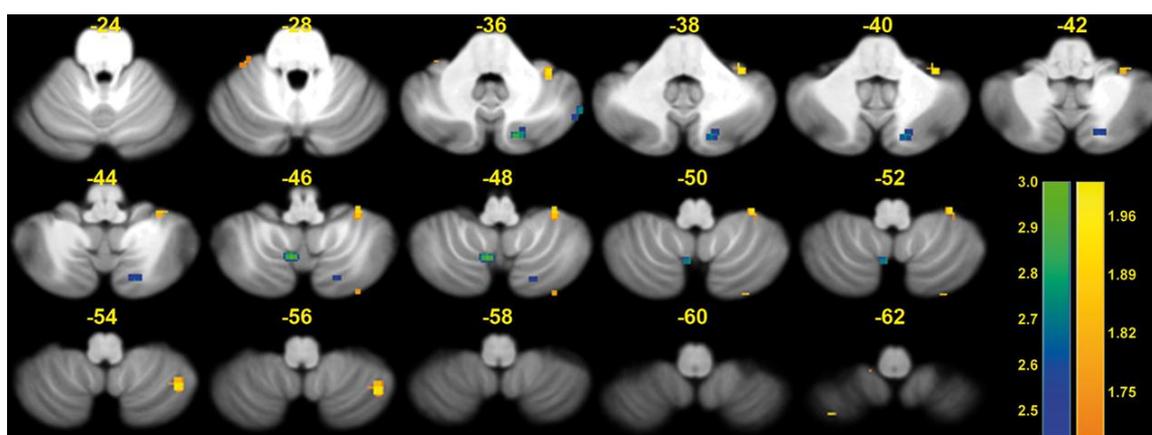


Figure 36 : Activations cérébelleuses pour les contrastes de la modalité sensorielle³³

³² La modalité sensorielle : contrastes « visuelle vs auditive » et « auditive vs visuelle » ; les coordonnées MNI avec le seuil ($p=0,05$ non corrigée et $t=1,7$) pour les deux contrastes.

³³ Contraste « visuel vs auditif » (en jaune, seuil : $p=0,05$; $T=1,7$) et « auditif vs visuel » (en vert, seuil : $p=0,01$; $T=2,46$). Ces clusters sont superposés sur le template de SUIT et visualisés par MRICron.

Tableau 9 : Activations cérébelleuses selon nature de l'information³⁴

Contraste	Localisation des robustes activations	Taille de cluster (voxels)	Coordonnées de MNI		
			X	Y	Z
3. Verbal/Non-verbal	Lobule H VIII D	75	38	-68	-55
	Lobule HVIIIB D	30	42	-69	-53
	Lobule H IX D	85	10	-48	-59
	Lobule H IX G	23	-14	-40	-47
	Lobule H X G	11	-14	-38	-45
4. Non-verbal/Verbal	Lobule H VI G	94	-22	-74	-21
	Lobule Crus I G	26	-20	-75	-23
	Lobule Crus II G	17	-11	-82	-43
	Lobule H VIIB G	7	-10	-78	-45
	Lobule H VIII G	11	-10	-74	-55
	Lobule H VI D	60	33	-42	-29
	Lobule Crus I D	35	50	-54	-29
	Lobule HIV-HV D	36	20	-49	-17

Les activations pour les effets principaux verbal/non-verbal et non-verbal/verbal sont visualisées par le logiciel MRIcron (figure 37).

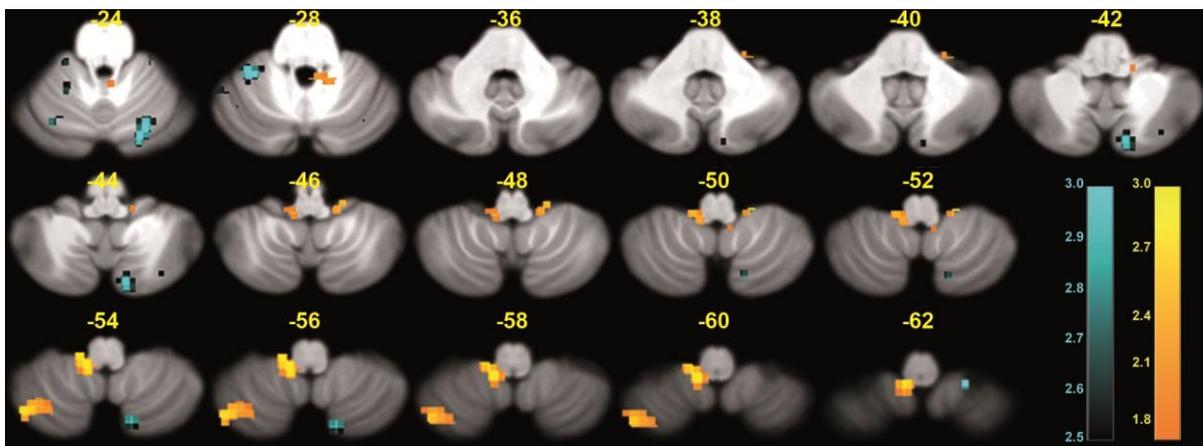


Figure 37 : Activations cérébelleuses pour les contrastes de la nature des informations³⁵

En résumé : les activations sont principalement situées dans le lobe postérieur du cervelet ; le contraste « visuel vs auditif » montrait une prédominance gauche ; le contraste « auditif vs visuel » montrait une prédominance droite ; le contraste « verbal vs non-verbal » montrait une

³⁴ La nature de l'information : contraste « verbal vs non-verbal » ($p=0,05$ non corrigée et $t=1,7$) ; contraste « non-verbal vs verbal » ($p=0,009$, non corrigée et $t=2,51$)

³⁵ Contraste « verbal vs non-verbal » (en jaune, seuil : $p=0,05$; $T=1,7$) et « non-verbal vs verbal » (en vert, seuil : $p=0,01$; $T=2,46$). Ces clusters sont superposés sur le template de SUIT et visualisés par MRIcron.

prédominance droite et le contraste « non-verbal vs verbal » montrait une prédominance gauche.

4.2.2. Activations cérébelleuses chez les patients

Chez les patients, on n'a pas trouvé des activations significatives pour les tâches de MDT dans le cervelet avec l'étude de groupe. Cela peut s'expliquer par la présence d'artéfacts de susceptibilité magnétique post-opératoire, des déformations anatomiques importantes non compensées par la normalisation anatomique et le faible nombre de sujets.

4.3. Activations cérébrales

4.3.1. Activations cérébrales chez les témoins

4.3.1.1. Tâche visuelle verbale (VIVE) et visuelle non-verbale (VINV)

Les activations BOLD pour la tâche VIVE sont listées dans le tableau 10, avec, en particulier, les gyrus frontaux moyen et inférieur (BA45/47), le lobule pariétal inférieur (BA40), les gyrus temporaux (BA22/38) et occipitaux (BA18) avec une légère prédominance droite.

Tableau 10 : Activations cérébrales pour la tâche VIVE ($p=0,005$; $t=3,5$)

Localisation des activations BOLD	Nombre de voxels	Coordonnées MNI		
		X	Y	Z
Lobule pariétal inférieur (BA40) D	54	44	-36	46
Gyrus frontal moyen (BA9) D	505	46	24	36
Gyrus frontal inférieur (BA45/47) D	255	40	20	0
Gyrus temporal supérieur (BA38) D	66	58	-46	16
Gyrus temporal moyen (BA22) D	59	60	-24	-4
Lobule pariétal inférieur (BA40) G	256	-52	-47	32
Gyrus frontal inférieur (BA45/47) G	98	-38	26	0
Gyrus frontal médial (BA6/32) G	33	-4	4	56
Gyrus occipital supérieur (BA18) G	22	-14	-96	6
Gyrus temporal moyen (BA22) G	25	-54	-46	2

La tâche VINV a aussi montré des activations au niveau des régions pariéto-frontales et temporo-occipitales (tableau 11) dont le gyrus frontal inférieur (BA45/47), moyen (BA6), le lobule pariétal inférieur (BA40), le gyrus post-central (BA1/2/3) et le cortex occipital (BA17/18/19) avec une légère prédominance gauche.

Tableau 11 : Activations cérébrales pour la tâche VINV (p=0,005 ; t=3,5)

Localisation des activations BOLD	Nombre de voxels	Coordonnées MNI		
		X	Y	Z
Gyrus post-central (BA1/2/3) D	145	50	-22	50
Gyrus frontal inférieur (BA47) D	123	38	26	-4
Gyrus frontal moyen (BA6) D	43	26	-10	52
Gyrus occipital moyen (BA18) D	36	26	-94	8
Gyrus lingual (BA18) D	42	18	-82	-8
Lobule pariétal inférieur (BA40) D	71	32	-50	40
Gyrus temporal supérieur (BA22/38) D	46	48	-10	2
Lobule pariétal inférieur (BA40) G	379	-50	-38	50
Lobule pariétal supérieur (BA7) G	171	-26	-66	47
Gyrus frontal supérieur (BA6/8) G	72	-6	10	54
Gyrus frontal inférieur (BA44/45/47) G	163	-42	14	-2
Gyrus frontal moyen (BA9) G	28	-25	-7	64
Gyrus occipital supérieur (BA17) G	5	-26	-70	40
Gyrus occipital moyen (BA19) G	55	-20	-92	4
Gyrus temporal supérieur (BA22/38) G	55	-43	14	-14
Gyrus lingual (BA18) G	78	-13	-90	-12
Gyrus fusiforme (BA19) G	7	-22	-84	-18

4.3.1.2. Tâche auditive verbale (AUVE) et tâche auditive non-verbale (AUNV)

Les activations corticales les plus importantes étaient situées dans les régions temporo-frontales pour la tâche AUVE (tableau 12) et AUNV (tableau 13), en particulier dans le lobe temporal bilatéral (BA44/45/47) et le lobule frontal inférieur bilatéral (BA47). Ces activations étaient légèrement prédominantes du côté gauche pour les tâches AUVE et du côté droit pour les tâches AUNV.

Tableau 12 : Activations cérébrales pour la tâche AUVÉ (p=0,005 ; t=3,5)

Localisation des activations BOLD	Nombre de voxels	Coordonnées MNI		
		X	Y	Z
Gyrus temporal supérieur (BA42 et 21/22) D	487	64	-24	6
Gyrus temporal moyen (BA21/22) D	140	64	-24	6
Gyrus temporal transversal (BA41) D	42	46	-18	16
Gyrus frontal inférieur (BA47) D	412	50	24	-2
Gyrus frontal moyen (BA6)	20	-38	25	44
Gyrus précentral (BA4/6) D	44	-44	-35	52
Lobule pariétal inférieur (BA40) D	40	-56	-45	22
Gyrus temporal supérieur (BA21/22) G	825	-60	-26	0
Gyrus temporal transversal (BA41) G	102	-51	-11	4
Gyrus temporal moyen (BA21)	145	-62	-28	0
Gyrus frontal inférieur (BA47) G	109	-34	24	8
Gyrus frontal supérieur (BA6) G	38	-4	-2	58
Lobule pariétal inférieur (BA40) G	84	-42	-38	32

Tableau 13 : Activations cérébrales pour la tâche AUNV (p=0,005 ; t=3,5)

Localisation des activations BOLD	Nombre de voxels	Coordonnées MNI		
		X	Y	Z
Gyrus frontal inférieur (BA44/45/46/47) D	923	56	18	20
Gyrus frontal moyen (BA9/46) D	676	46	34	32
Gyrus frontal supérieur (BA8/9) D	42	22	42	44
Gyrus frontal médial (BA9/32) D	17	7	39	32
Gyrus temporal supérieur (BA22/41) D	1094	50	-20	-4
Gyrus temporal moyen (BA21) D	236	51	-32	0
Gyrus temporal transversal (BA41) D	85	51	-22	10
Lobule pariétal inférieur (BA40) D	66	66	-44	26
Gyrus post-central (BA3) D	75	44	-20	54
Gyrus temporal supérieur (BA22/41) G	1116	-42	-36	10
Gyrus temporal transversal (BA41/42) G	104	-50	-19	12
Gyrus temporal moyen (BA21/22) G	115	-60	-42	2
Lobule pariétal inférieur (BA40) G	43	-52	-42	24
Gyrus frontal inférieur (BA45/47) G	41	56	17	20
Gyrus frontal moyen (BA9/46) G	60	45	31	32
Gyrus frontal supérieur (BA8/9) G	5	22	43	44
Gyrus frontal médial (BA9/32) G	19	6	40	32

4.3.1.3. Effet principal de la modalité de présentation (visuelle/auditive)

Pour le contraste « visuel vs auditif », les cortex visuels primaires bilatéraux comprenant les gyrus occipitaux moyen et inférieur (BA17/18/19) et les lobules pariétaux inférieurs bilatéraux sont activés. Tandis que pour le contraste « auditif vs visuel », les régions temporales bilatérales, en particulier le cortex auditif primaire bilatéral (BA41/42) et l'aire de Wernicke (BA22) sont activées (figure 38). Pour le contraste « visuel vs auditif », les activations dans l'hémisphère gauche étaient significativement plus fortes que celles dans l'hémisphère droit ($F_{1,146}=7,17$; $p=0,008$). Il n'existait aucune différence significative de la taille des activations entre deux hémisphères pour le contraste « auditif vs visuel » ($F_{1,183}=0,046$; $p=0,83$).

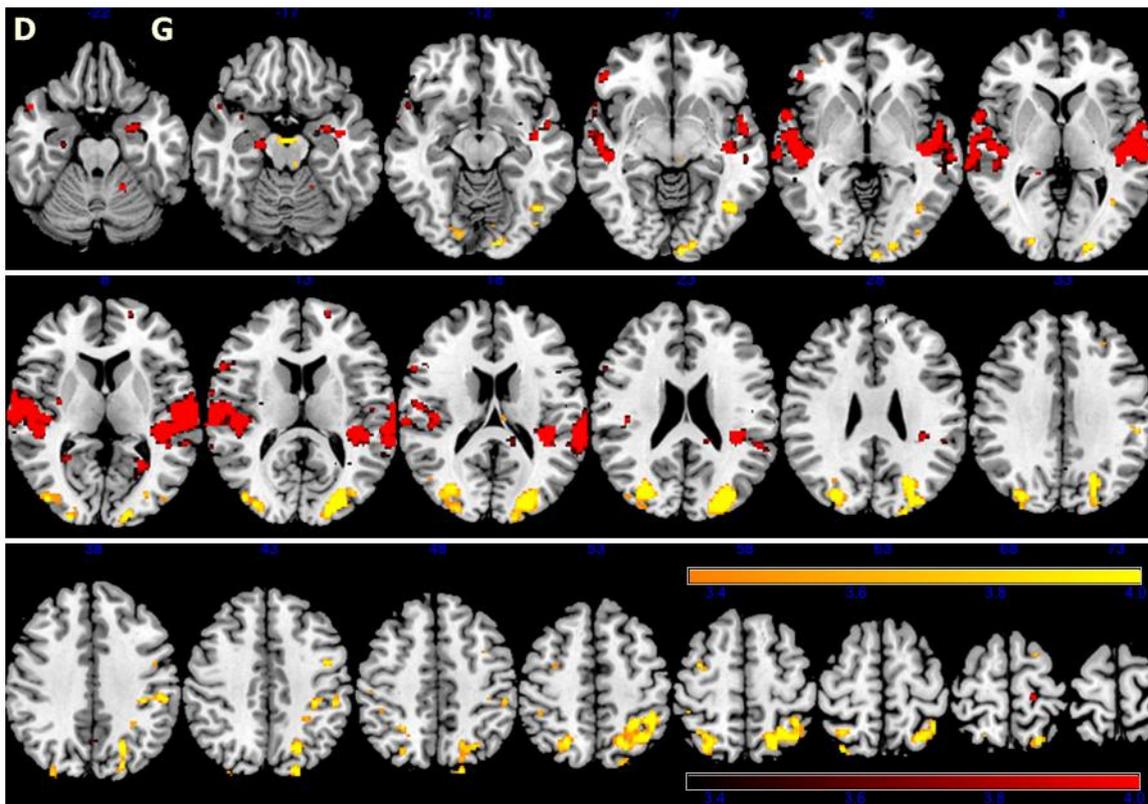


Figure 38 : Activations cérébrales pour la modalité de présentation³⁶

4.3.1.4. Effet principal de la nature de l'information (verbale / non-verbale)

Comparées aux tâches non-verbales, les tâches verbales ont bilatéralement activé le gyrus temporal moyen (BA21/44), le lobule pariétal inférieur (BA40), le gyrus frontal supérieur (BA6) avec une prédominance à gauche. En comparant avec les tâches verbales, les tâches non-verbales ont principalement activé le gyrus occipital moyen (BA18/19), le gyrus occipital supérieur (BA17) et le gyrus fusiforme (BA37), le lobule pariétal inférieur avec une

³⁶ Le contraste « visuel vs auditif » en jaune ; le contraste « auditif vs visuel » en rouge ; le seuil statistique pour les deux contrastes : $p=0,001$; $t=3,36$.

prédominance à droite, ainsi que le cortex préfrontal bilatéral (BA6/9). Ces activations principales sont présentées sur la figure 39. La latéralité hémisphérique n'était pas significative pour l'effet verbal vs non-verbal ($F_{1,42}=0,29$; $p=0,59$). Par contre, pour le contraste « non-verbal vs verbal », les activations de l'hémisphère droit étaient significativement plus fortes que celles de l'hémisphère gauche ($F_{1,214}=18,68$; $p=0,000024$).

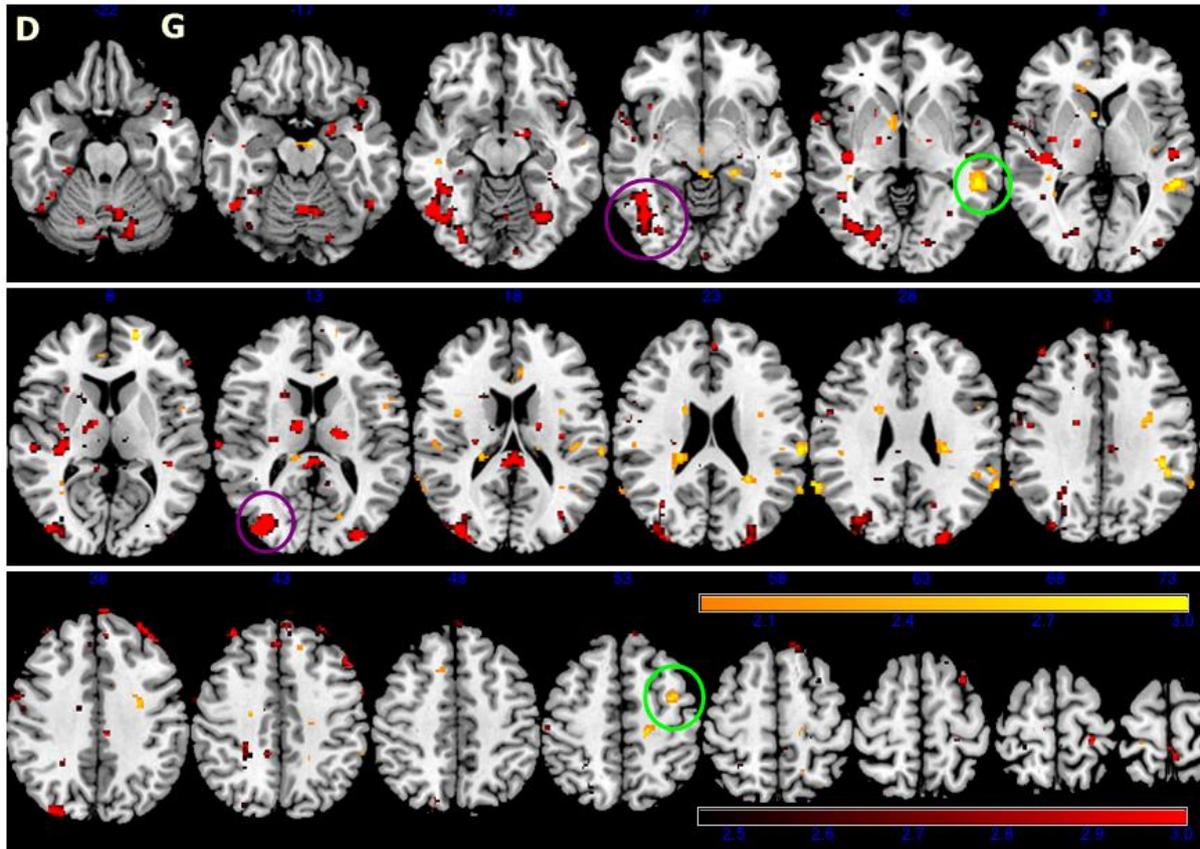


Figure 39 : Activations cérébrales pour la nature de l'information³⁷

4.3.2. Activations cérébrales chez les patients

L'analyse de groupe de 5 patients est présentée par les deux cartes d'activations BOLD du cortex cérébral (figure 40 et 41). Par rapport au groupe « Témoins » au même seuil statistique, l'analyse du groupe « Patients » a montré que la taille de l'ensemble des activations du groupe « Patients » est plus faible que celle du groupe « Témoins » pour toutes les tâches et tous les effets principaux. Le plus faible nombre de patients peut expliquer ces résultats.

³⁷ Le contraste « verbal vs non-verbal » en jaune (seuil : $p=0,03$; $t=1,96$) ; le contraste « verbal vs non-verbal » en rouge (seuil : $p=0,01$; $t=2,46$).

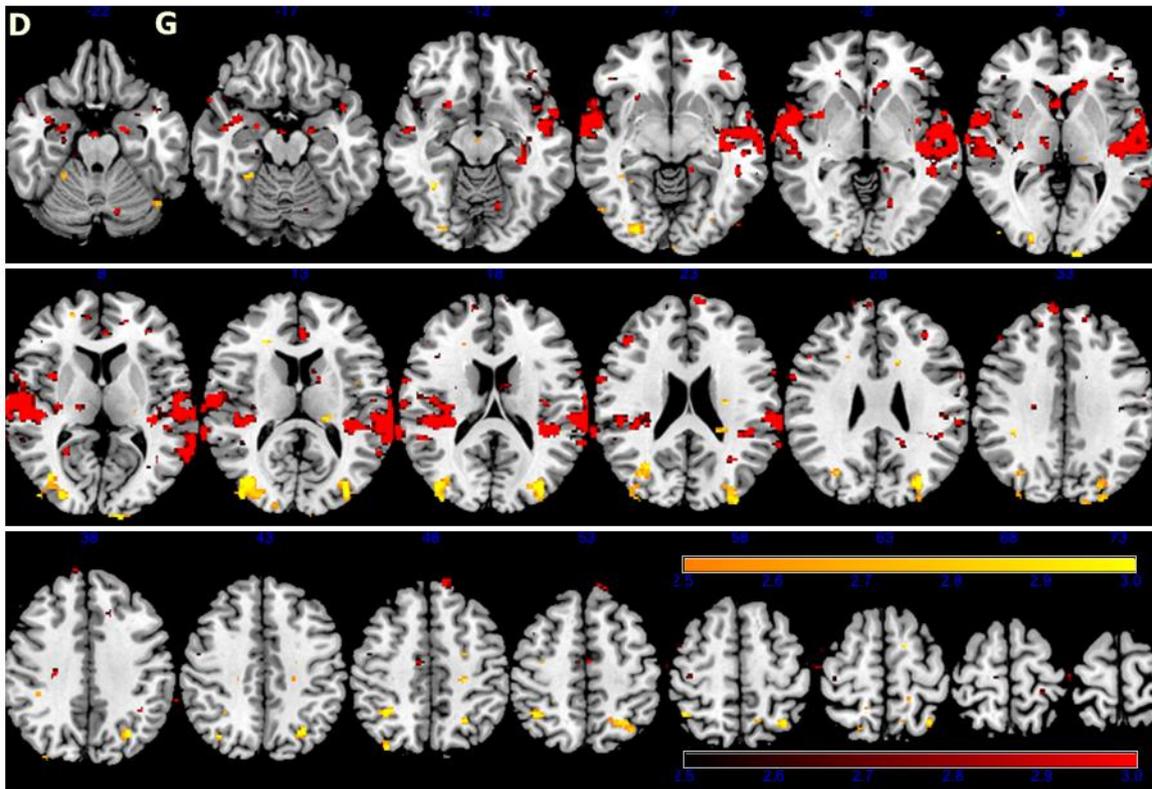


Figure 40 : Activations cérébrales pour les contrastes « visuel vs auditif » (jaune) et « auditif vs visuel » (rouge) chez les patients ($p=0,01$; $t=2,46$).

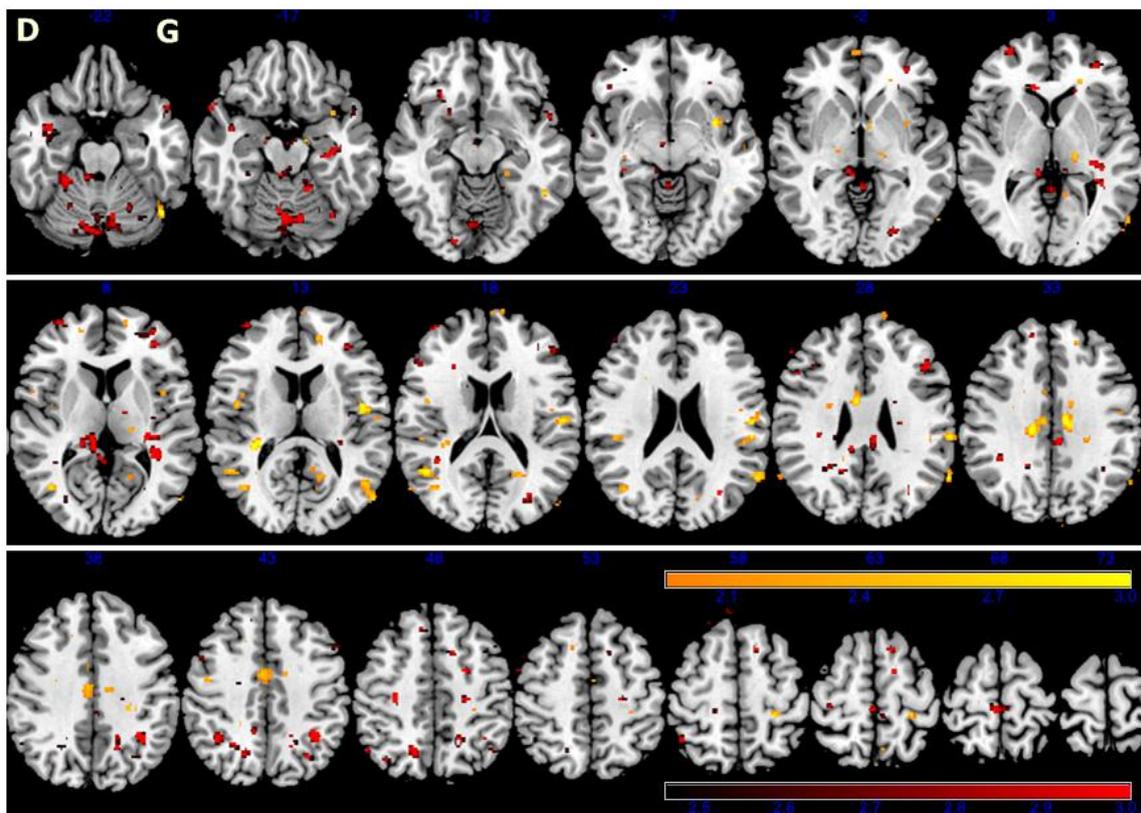


Figure 41 : Activations cérébrales pour les contrastes « verbal vs non-verbal » (jaune) ($p=0,03$; $t=1,96$) et « non-verbal vs verbal » (rouge) ($p=0,01$; $t=2,46$), chez les patients.

Par contre, en utilisant des analyses individuelles pour chaque sujet du groupe « Patients », nous avons trouvé que les 3 patients (cas #1, #2 et #3) avaient des activations corticales plus fortes que celles observées sur le groupe « Témoins » pour les 4 tâches (VIVE, VINV, AUVE, AUNV) (figure 42).

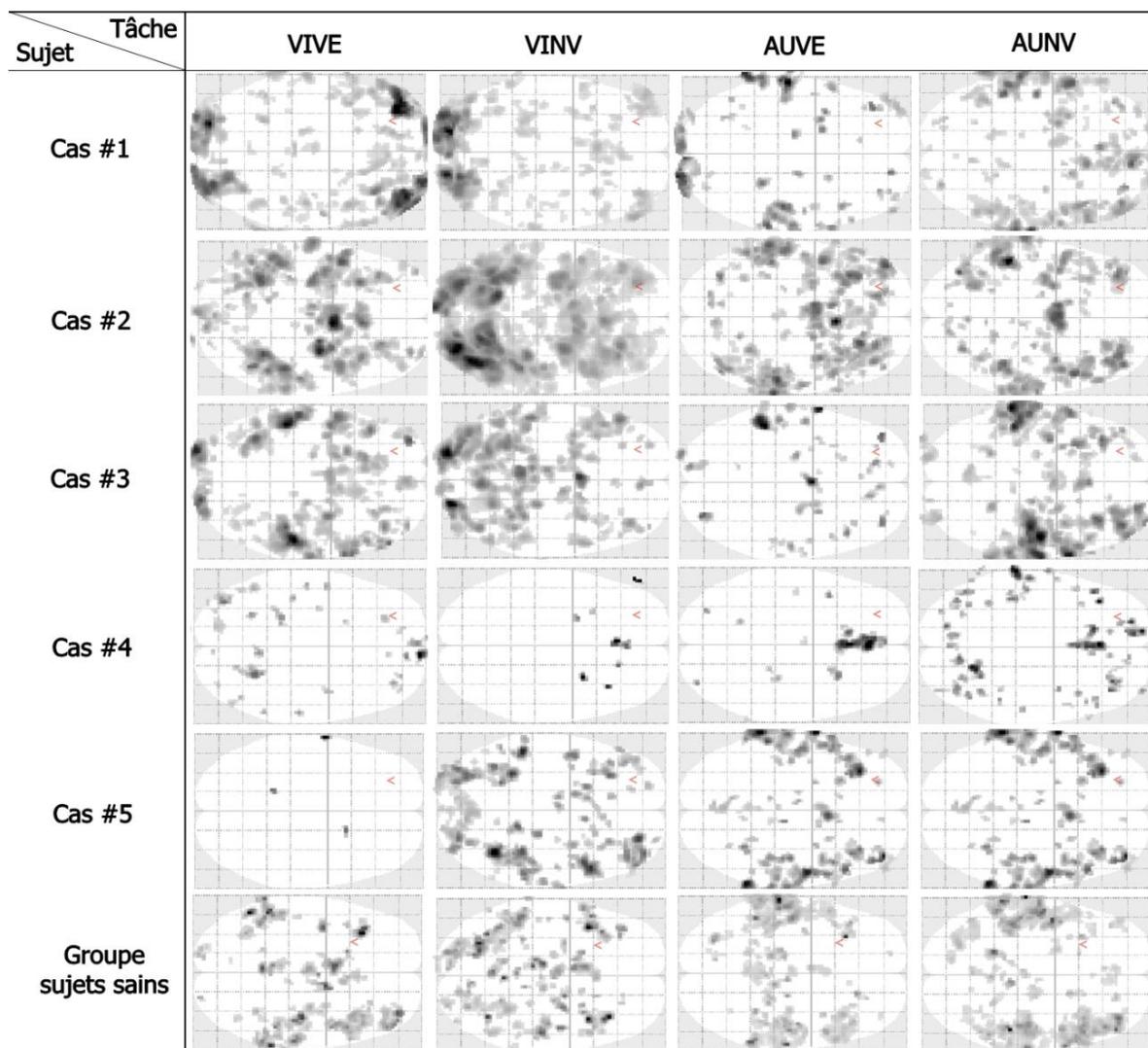


Figure 42 : Activations cérébrales individuelles des 5 patients et du groupe « Témoins »³⁸

³⁸ La figure illustre des activations BOLD par des analyses individuelles pour les 4 tâches (VIVE-visuelle verbale ; VINV-visuelle non-verbale ; AUVE-auditive verbale ; AUNV-auditive non-verbale). Ces images sont visualisées en axial par xjview (seuil statistique : $p=0,005$; $t=2,68$).

5. IRMf : Etude n-2 back à 3T

5.1. Etude comportementale n-2 back

5.1.1. Exactitude de réponse

En comparant l'exactitude de réponse entre le groupe « Témoins » et le groupe « Patients », le test Mann Whitney U a montré une baisse significative du nombre de réponse correcte chez le groupe « Patients » par rapport au groupe « Témoins » pour la tâche VIVE (U=9114 ; Z=-2,65 ; p=0,008), la tâche AOVE (U=7992 ; Z=-4,41 ; p=0,0001) et la tâche AUNV (U=8076 ; Z=-2,54 ; p=0,01) (figure 43 et tableau 14).

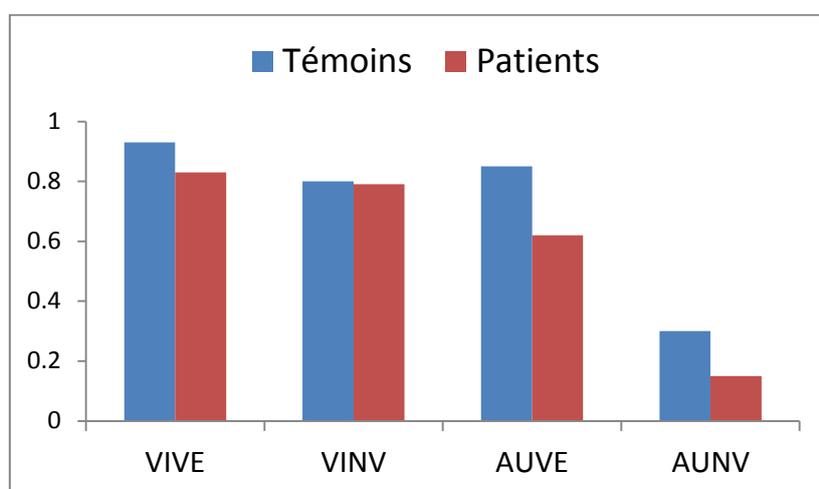


Figure 43 : Exactitude de réponse des tâches « n-2 back » pendant l'IRMf³⁹

Tableau 14 : Résultats statistiques de l'exactitude de réponse : tâches « n-2 back »⁴⁰

Test Statistics ^a				
	VIVE	VINV	AOVE	AUNV
Mann-Whitney U	9114.000	9396.000	7992.000	8076.000
Wilcoxon W	11742.000	12024.000	10620.000	10704.000
Z	-2.646	-.214	-4.413	-2.539
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008	.831	.00001	.01

³⁹ La figure illustre le taux de l'exactitude de réponse pour les 4 tâches n-2 back (VIVE-visuelle verbale ; VINV-visuelle non-verbale ; AOVE-auditive verbale ; AUNV-auditive non-verbale) pendant l'IRMf : pour le groupe « Témoins » (bleu) et le groupe « Patients » (rouge).

⁴⁰ Le tableau illustre des résultats statistiques de l'exactitude de réponses obtenues par test Mann-Whitney U en comparant les données des 4 tâches n-2 back (VIVE-visuelle verbale ; VINV-visuelle non-verbale ; AOVE-auditive verbale ; AUNV-auditive non-verbale) entre les groupes « Témoins » et « Patients ».

5.1.2. Temps de réponse

Le groupe « Patients » a mis de façon significative plus de temps pour répondre lors de la tâche AUNV par rapport au groupe « Témoins ». Par contre, pour les autres tâches, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes (figure 44 et tableau 15).

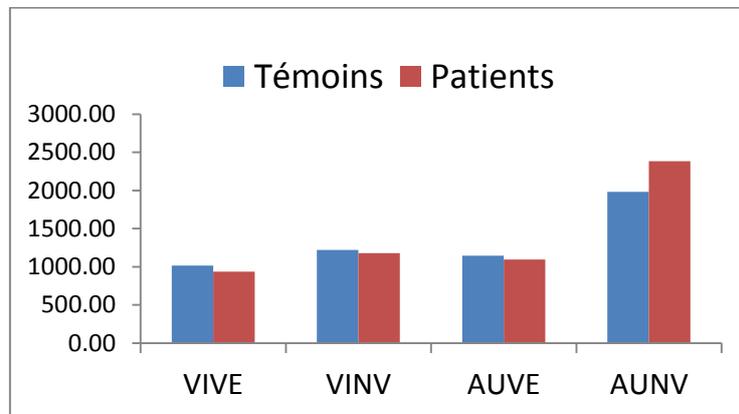


Figure 44 : Temps de réponse des tâches n-2 back pendant l'IRMf⁴¹

Tableau 15 : Résultats statistiques du temps de réponse : tâches n-2 back⁴²

Test Statistics ^a				
	VIVE	VINV	AUVE	AUNV
Mann-Whitney U	6789.000	5628.000	4592.000	167.000
Wilcoxon W	8619.000	7581.000	5627.000	3407.000
Z	-1.646	-1.720	-1.817	-3.324
Asymp. Sig. (2-tailed)	.100	.085	.069	.001

5.2. Activations cérébelleuses

5.2.1. Activations cérébelleuses chez les témoins

Pour les quatre conditions (VIVE, VINV, AUVE et AUNV), la majorité des activations principales sont retrouvées dans le lobe cérébelleux postérieur dont les lobules HVI/VIIIb/VIII/IX, Crus I et II : la tâche VIVE a activé le Crus I droit ; la tâche VINV a produit des activations se situant dans le lobule HVI droit, le Crus I et II bilatéral ; la tâche AUVE a évoqué des activations dans le lobule HVIIIb/VIII gauche, les lobules HVIIIb/VIII/IX

⁴¹ La figure illustre le temps de réponse pour les 4 tâches n-2 back (VIVE-visuelle verbale ; VINV-visuelle non-verbale ; AUVE-auditive verbale ; AUNV-auditive non-verbale) pendant l'IRMf : pour le groupe « Témoins » (bleu) et le groupe « Patients » (rouge).

⁴² Le tableau illustre des résultats statistiques du temps de réponse obtenu par test Mann-Whitney U en comparant les données des 4 tâches n-2 back (VIVE-visuelle verbale ; VINV-visuelle non-verbale ; AUVE-auditive verbale ; AUNV-auditive non-verbale) entre les groupes « Témoins » et « Patients ».

et Crus I/II droits ; la tâche AUNV a activé les lobules HVI/VIIb/VIII et Crus I/II gauches, les lobules HVIIb/VIII et Crus I/II droits.

Pour les effets principaux, les données ont aussi montré des activations importantes se situant principalement dans le lobe postérieur du cervelet (tableau 16 et 17) :

Le contraste « visuel vs auditif » a produit des activations dans les lobules HVI, HVII, HVIII, HIX, Crus I et II de façon bilatérale sans latéralité significative ($F_{1,12}=3,5$; $p=0,087$). Pour le contraste « auditif vs visuel », les activations sont retrouvées dans les lobules HVI/VIIb/VIII/ Crus I gauche, lobule HVIII et Crus I/II droit.

Pour le contraste « verbal vs non-verbal », les activations sont situées dans le lobule HVIII droit. Le contraste « non-verbal vs verbal » a décelé des activations dans le lobe postérieur du cervelet comprenant des activations dans les lobules HVI/VIIb/VIII/IX, Crus I et II du côté gauche et HVIIb/VIII/IX, Crus I et II du côté droit. Ces activations étaient légèrement prédominantes dans le côté gauche, mais sans latéralité significative ($F_{1,9}=0,69$; $p=0,43$).

Tableau 16 : Activations cérébelleuses selon la modalité sensorielle (visuelle/auditive et auditive/visuelle)

Contraste	Localisation des activations	P	T	Taille de cluster (voxels)	Coordonnées de MNI		
					X	Y	Z
1. Visuel/Auditif	H IV-V G	0,05	1,69	142	-14	-46	-17
	H VI G	0,05	1,69	13	-36	-66	-23
	Crus I G	0,05	1,69	73	-38	-70	-25
	Crus II G	0,05	1,69	60	-32	-70	-39
	H VIIb G	0,05	1,69	16	-37	-70	-51
	H VIII G	0,05	1,69	95	-32	-68	-51
	H IX G	0,05	1,69	57	-16	-48	-43
	H IV-V D	0,05	1,69	141	8	-57	-19
	H VI D	0,05	1,69	328	19	-70	-19
	Crus I D	0,05	1,69	236	34	-78	-23
	Crus II D	0,05	1,69	328	26	-84	-39
	H VIIb D	0,05	1,69	16	46	-48	-51
	H VIII D	0,05	1,69	25	37	-41	-53
H IX D	0,05	1,69	80	10	-56	-41	
2. Auditif/Visuel	H VI G	0,05	1,69	54	-30	-52	-29
	Crus I G	0,05	1,69	5	-33	-54	-33
	H VIIb G	0,05	1,69	11	-38	-46	-41
	H VIII G	0,05	1,69	34	-34	-50	-43
	Crus I D	0,05	1,69	6	38	-60	-41
	Crus II D	0,05	1,69	6	38	-62	-41
	H VIII D	0,05	1,69	28	22	-44	-51

Ces activations sont également visualisées par le logiciel MRIcron (la figure 45).

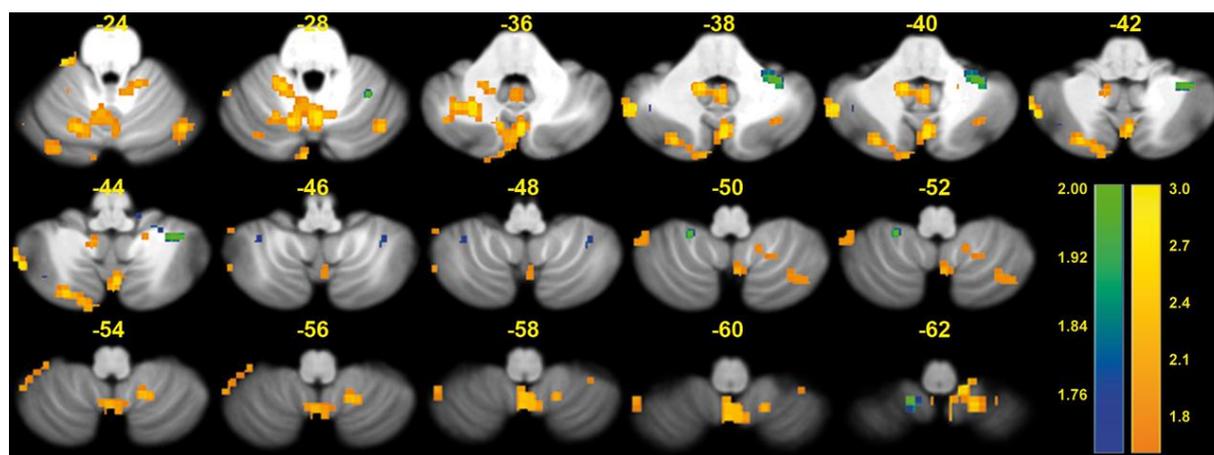


Figure 45 : Activations cérébelleuses selon la modalité sensorielle⁴³

Tableau 17 : Activations cérébelleuses selon la nature de l'information (verbale/non-verbale et non-verbal/verbale)

Contraste	Localisation des activations	P	T	Taille de cluster (voxels)	Coordonnées de MNI		
					X	Y	Z
3. Verbal/Non-Verbal	H VIII D	0,05	1,69	61	14	-56	-61
	H VI G	0,001	3,36	25	-26	-56	-27
	H VIIIb G	0,001	3,36	5	-34	-72	-49
	Crus I G	0,001	3,36	99	-44	-74	-33
	Crus II G	0,001	3,36	179	-27	-83	-35
	H VIII G	0,001	3,36	102	-30	-64	-53
4. Non-Verbal/Verbal	H IX G	0,001	3,36	26	-10	-50	-47
	Crus II D	0,001	3,36	108	10	-86	-29
	Crus I D	0,001	3,36	61	34	-84	-31
	H VIIIb D	0,001	3,36	19	34	-74	-49
	H VIII D	0,001	3,36	26	31	-70	-53
	H IX D	0,001	3,36	8	14	-44	-51

⁴³ Contrastes « visuel vs auditif » (en jaune, seuil : $p=0,05$; $T=1,7$) et « auditif vs visuel » (en vert, seuil : $p=0,05$; $T=1,7$). Ces clusters sont superposés sur le template de SUIT et visualisés par MRIcron.

Ces activations sont visualisées par le logiciel MRICron, superposées sur le template SUIT (figure 46).

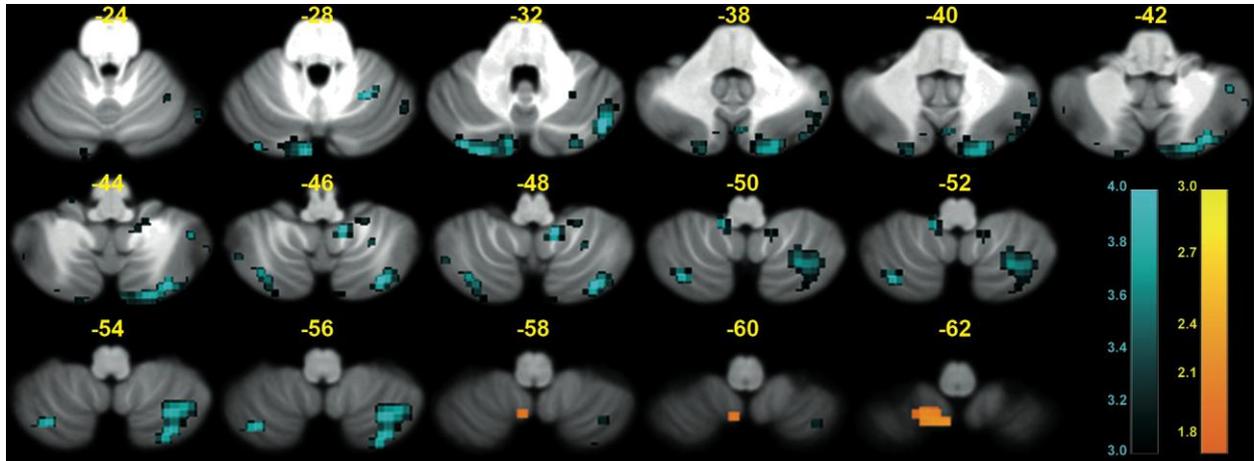


Figure 46 : Activations cérébelleuses selon la nature des informations⁴⁴

5.2.2. Activations cérébelleuses chez les patients

On n'a pas trouvé d'activations significatives pour les tâches de MDT dans le cervelet, vraisemblablement pour les mêmes raisons que pour les tâches de n-1 back.

5.3. Activations cérébrales

5.3.1. Activations cérébrales chez les témoins

5.3.1.1. Tâches visuelle verbale (VIVE) et visuelle non-verbale (VINV)

La tâche VIVE s'est accompagnée d'activations dans le cortex préfrontal (BA6/7/8/9), le gyrus frontal inférieur (BA45/47) ou le cortex dorso-latéral préfrontal, le lobule pariétal inférieur, le cortex occipital inférieur (gyrus lingual) ainsi que le gyrus temporal supérieur (tableau 18).

De même la façon, la carte BOLD a montré de grandes activations pour la tâche VINV dans le cortex pariéto-frontal (le lobule pariétal inférieur, supérieur, le gyrus frontal inférieur), ainsi que le cortex occipital, particulièrement le gyrus lingual. Ces activations n'ont pas de différence significative pour l'hémisphère droit ou gauche ($F_{1,11}=0,91$; $p=0,36$) (tableau 19).

⁴⁴ Contrastes « verbal vs non-verbal » (en jaune, seuil : $p=0,05$; $T=1,7$) et « non-verbal vs verbal » (en vert, seuil : $p=0,001$; $T=3,4$). Ces clusters sont superposés sur le template de SUIT et visualisés par MRICron.

Tableau 18 : Activations cérébrales pour la tâche VIVE (p=0,005 ; t=3,35)

Localisation des activations BOLD	Nombre de voxels	Coordonnées MNI		
		X	Y	Z
Gyrus frontal inférieur (BA45/47) G	349	-34	24	4
Gyrus frontal supérieur (BA6) G	68	-18	14	64
Gyrus frontal moyen (BA6) G	15	-44	2	52
Gyrus frontal médial (BA8) G	114	-4	10	48
Lobule pariétal inférieur (BA40) G	34	-42	-40	44
Gyrus temporal supérieur (BA22) G	122	-56	-36	6
Gyrus lingual (BA17) G	93	-14	-94	-4
Gyrus occipital moyen (BA18/37) G	5	-44	-68	-12
Lobule pariétal inférieur (BA40) D	61	44	-66	48
Gyrus frontal inférieur (45/47) D	85	36	24	8
Gyrus lingual (BA17) D	112	20	-86	-6
Gyrus occipital moyen (BA18) D	9	16	-94	4

Tableau 19 : Activations cérébrales pour la tâche VINV (p=0,005 ; t=3,35)

Localisation des activations BOLD	Nombre de voxels	Coordonnées MNI		
		X	Y	Z
Lobule pariétal inférieur (BA40) G	235	-43	-41	46
Lobule pariétal supérieur (BA7) G	255	-20	-68	62
Gyrus occipital moyen (BA18/19) G	162	-28	-78	18
Gyrus lingual (BA18) G	96	-18	-80	-12
Gyrus occipital inférieur (BA19) G	3	-35	-78	-12
Gyrus frontal inférieur (BA47) G	52	-34	22	0
Gyrus frontal moyen (BA6) G	227	-28	-4	50
Lobule pariétal supérieur (BA7) D	141	20	-66	62
Gyrus frontal moyen (BA6) D	19	30	2	58
Gyrus occipital moyen (BA18) D	286	24	-90	16
Gyrus temporal moyen (BA39) D	45	36	-74	22
Gyrus occipital supérieur (BA19) D	17	36	-82	24
Gyrus lingual (BA18) D	52	18	-82	-10

5.3.1.2. Tâches auditive verbale (AUVE) et auditive non-verbale (AUNV)

La tâche AUVE a activé principalement le cortex temporo-frontal. Les activations obtenues se situaient dans le gyrus temporal supérieur, moyen et transversal de façon bilatérale, ainsi que le cortex préfrontal supérieur, moyen et le cortex ventro-latéral préfrontal (gyrus frontal inférieur (BA45/47)), sans une latéralité hémisphérique significative ($F_{1,12}=1,25$; $p=0,28$) (tableau 20).

Tableau 20 : Activations cérébrales pour la tâche AUVE ($p=0,005$; $t=3,35$)

Localisation des activations BOLD	Nombre de voxels	Coordonnées MNI		
		X	Y	Z
Gyrus frontal moyen (BA10) G	66	-34	52	16
Gyrus temporal supérieur (BA22) G	815	-62	-40	16
Gyrus temporal moyen (BA22) G	65	-62	-28	0
Gyrus temporal transversal (BA41/42) G	60	-50	-22	10
Gyrus frontal inférieur (BA45/47) G	132	-36	26	4
Gyrus frontal moyen (BA9) G	113	-32	52	14
Gyrus frontal supérieur (BA9) G	26	-34	48	26
Lobule pariétal inférieur (BA40) G	74	-38	-56	48
Gyrus frontal moyen (BA9) D	113	40	34	32
Gyrus frontal supérieur (BA9) D	33	36	34	36
Gyrus temporal supérieur (BA22) D	365	60	-14	8
Gyrus temporal transversal (BA41/42) D	62	58	-22	12
Gyrus temporal moyen (BA22) D	14	60	-2	-4
Gyrus frontal inférieur (BA47) D	72	34	30	0

Pour la tâche AUNV, la carte BOLD a montré des activations dans le lobule pariétal inférieur (BA40), le cortex temporal (BA22/40/41/42) et le cortex frontal (BA9/10 et BA45-47), sans latéralité significative ($F_{1,10}=3,7$; $p=0,08$).

Tableau 21 : Activations cérébrales pour la tâche AUNV (p=0,005 ; t=3,35)

Localisation des activations BOLD	Nombre de voxels	Coordonnées MNI		
		X	Y	Z
Gyrus frontal supérieur (BA6) G	91	-6	6	60
Gyrus frontal moyen (BA9) G	10	-38	46	28
Gyrus frontal inférieur (BA45/47) G	21	-34	22	2
Lobule pariétal inférieur (BA40) G	54	-44	-44	42
Gyrus temporal supérieur (BA22/40) G	120	-64	-28	10
Gyrus temporal transversal (41/42) G	23	-65	-19	10
Lobule pariétal inférieur (BA40) D	335	42	-50	42
Gyrus frontal inférieur (BA46) D	89	46	8	26
Gyrus frontal moyen (BA9) D	99	42	34	28
Gyrus frontal supérieur (BA9) D	14	32	34	34
Gyrus temporal transversal (41/42) D	124	54	-22	12
Gyrus temporal supérieur (BA22/40) D	325	59	-10	8

5.3.1.3. Effet principal de la modalité de présentation (visuelle / auditive)

En comparant avec la tâche auditive, la tâche visuelle a activé le cortex occipital avec le cortex visuel primaire, les gyrus lingual et fusiforme bilatéral, le cortex temporal et frontal médial (tableau 22). Il n'y avait pas de différence significative de ses activations au niveau de la latéralité droite ou gauche ($F_{1,73}=0,25$; $p=0,62$).

Tableau 22 : Activations cérébrales pour le contraste « visuel vs auditif » (p=0,0005 ; t=3,6)

Localisation des activations BOLD	Nombre de voxels	Coordonnées MNI		
		X	Y	Z
Gyrus occipital moyen (BA18) G	501	-33	-85	18
Gyrus occipital supérieur (BA19) G	56	-34	-82	24
Gyrus occipital inférieur (BA18/19) G	59	-29	-80	-12
Gyrus temporal moyen (BA19) G	69	-35	-83	20
Gyrus temporal inférieur (BA17) G	41	-52	-62	-6
Gyrus lingual (BA17/18) G	690	-12	-82	-4
Gyrus fusiforme (BA17) G	42	-25	-76	-10
Gyrus frontal médial (BA9) D	17	14	38	26
Gyrus occipital moyen (BA18) D	782	34	-81	18
Gyrus occipital supérieur (BA19) D	90	36	-82	24
Gyrus occipital inférieur (BA18/19) D	12	39	-78	-8
Gyrus temporal moyen (BA19) D	59	36	-84	22
Gyrus temporal inférieur (BA17) D	46	55	-58	-8
Gyrus lingual (BA17/18) D	598	18	-80	-6
Gyrus fusiforme (BA17) D	105	26	-70	-6

Pour le contraste « auditif vs visuel », la carte BOLD a montré des activations se situant principalement dans le cortex temporal ou le cortex auditif primaire, le lobule pariétal inférieur et quelques petites activations dans le cortex préfrontal dorso-latéral (tableau 23). La latéralité hémisphérique n'était pas significative ($F_{1,67}=0,027$; $p=0,87$).

Tableau 23 : Activations cérébrales pour le contraste « auditif vs visuel » (p=0,0005 ; t=3,6)

Localisation des activations BOLD	Nombre de voxels	Coordonnées MNI		
		X	Y	Z
Lobule pariétal inférieur (BA40) G	60	-36	-34	22
Gyrus temporal supérieur (BA22/38) G	848	-60	-27	10
Gyrus temporal transversal (BA41/42) G	142	-56	-18	10
Gyrus postcentral (BA3) G	147	-58	-24	44
Gyrus frontal inférieur (BA46) G	6	-28	26	8
Gyrus temporal supérieur (BA22) D	683	60	-10	8
Gyrus temporal transversal (BA41/42) D	159	58	-14	12
Gyrus temporal moyen (BA21) D	12	58	2	-8
Gyrus postcentral (BA3) D	121	58	-18	14
Lobule pariétal inférieur (BA40) D	36	60	-27	24
Gyrus frontal inférieur (BA46) D	2	28	10	28

Les activations pour le contraste « visuel vs auditif » et « auditif vs visuel » sont visualisées par le logiciel MRICron (figure 47).

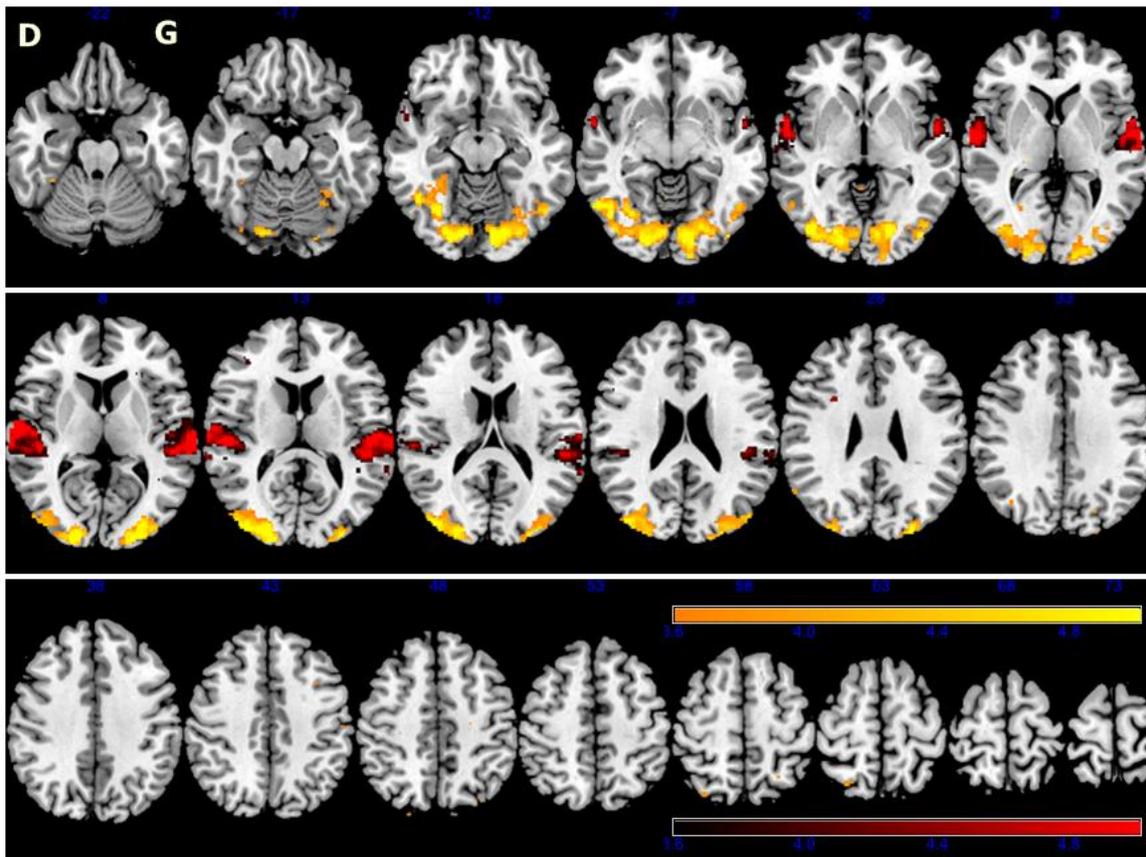


Figure 47 : Activations cérébrales pour les contrastes « auditif vs visuel » (rouge) et « visuel vs auditif » (jaune), ($p=0,0005$; $t=3,6$)

5.3.1.4. Effet principal de la nature de l'information (verbale / non-verbale)

Le contraste « verbal vs non-verbal » a montré des activations BOLD se situant principalement dans le cortex temporo-frontal, notamment le gyrus temporal supérieur (BA22) et moyen (BA21) bilatéral, le gyrus frontal inférieur (BA47) et cingulaire antérieur (BA24/32) gauche (tableau 24). La latéralité hémisphérique pour cet effet n'était pas significative ($F_{1,73}=1,06$; $p=0,31$).

Tableau 24 : Activations cérébrales pour le contraste « verbal vs non-verbal »**(p=0,0005 ; t=3,62)**

Localisation des activations BOLD	Nombre de voxels	Coordonnées MNI		
		X	Y	Z
Gyrus temporal supérieur (BA22) G	183	-56	-38	8
Gyrus temporal moyen (BA21) G	36	-56	-12	-4
Cortex cingulaire antérieur (BA24/32) G	18	-6	26	22
Gyrus frontal inférieur (BA47) G	4	-30	10	-16
Gyrus frontal moyen (BA6) D	2	25	10	46
Gyrus temporal supérieur (BA22/38) D	21	54	-6	-6
Gyrus temporal moyen (BA21) D	30	50	-66	4

Les activations pour le contraste « non-verbal vs verbal » sont principalement retrouvées dans le lobule pariétal inférieur et supérieur bilatéral, le gyrus frontal moyen et inférieur droit, le gyrus temporal moyen droit, ainsi que le cortex occipital (tableau 25). Les activations de l'hémisphère droit étaient significativement plus fortes que celles du côté opposé ($F_{1,99}=7,74$; $p=0,007$).

Tableau 25 : Activations cérébrales pour le contraste « non-verbal vs verbal »**(p=0,005 ; t=2,74)**

Localisation des activations BOLD	Nombre de voxels	Coordonnées MNI		
		X	Y	Z
Lobule pariétal inférieur (BA40) G	79	-40	-52	58
Lobule pariétal supérieur (BA7) G	61	-26	-58	60
Gyrus postcentral (BA3) G	22	-20	-38	58
Lobule pariétal supérieur (BA7) D	114	28	-52	54
Gyrus temporal moyen (BA21) D	143	36	-68	24
Gyrus occipital moyen (BA19) D	74	35	-80	20
Gyrus occipital supérieur (BA18) D	63	38	-84	24
Gyrus frontal inférieur (BA9) D	6	54	12	32
Gyrus frontal moyen (BA10) D	3	54	12	34

Les activations pour les contrastes « verbal vs non-verbal » et « non-verbal vs verbal » sont visualisées par le logiciel MRICron (figure 48).

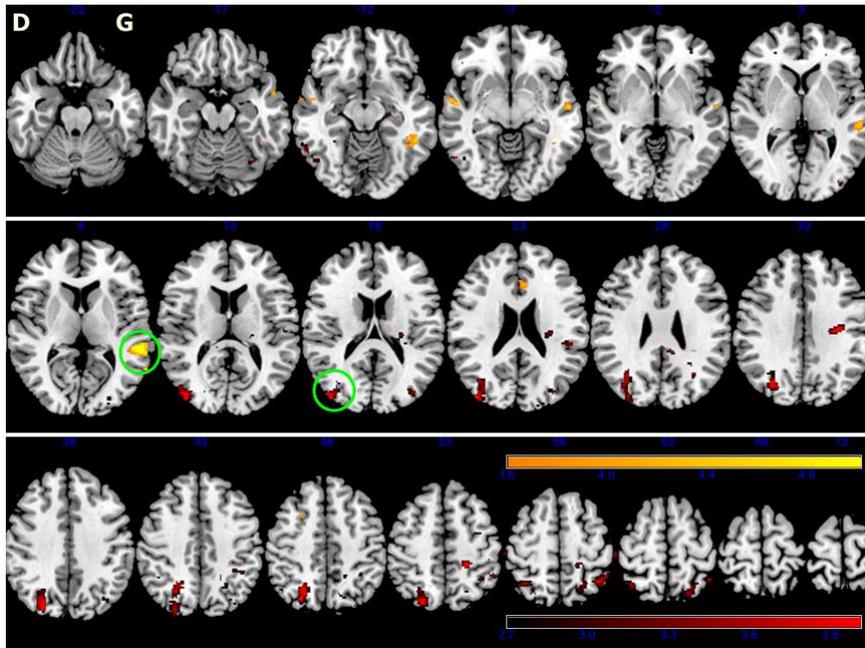


Figure 48 : Activations cérébrales pour les contrastes « verbal vs non-verbal » (jaune, $p=0,0005$; $t=3,6$) et « non-verbal vs verbal » (rouge, $p=0,001$; $t=3,4$)

5.3.2. Activations cérébrales chez les patients

Cette étude portait sur les 3 patients, l'analyse de groupe n'a pas trouvé des activations significatives dans le cerveau. L'analyse individuelle a montré des activations très variables. Ces activations cérébrales, notamment chez le cas #1 et #2, étaient plus fortes que la moyenne des activations chez le groupe « Témoin ».

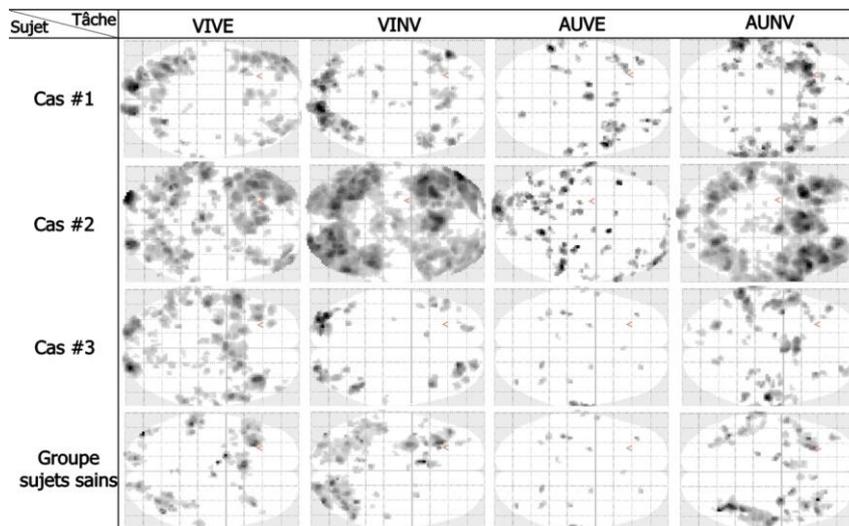


Figure 49 : Activations cérébrales individuelles chez les 3 patients et le groupe « Témoins »⁴⁵

⁴⁵ La figure illustre des activations BOLD par des analyses individuelles pour les 4 tâches n-2 back (VIVE-visuelle verbale ; VINV-visuelle non-verbale ; AUVE-auditive verbale ; AUNV-auditive non-verbale). Ces images sont visualisées en axial par xjview (seuil statistique : $p=0,005$; $t=2,69$).

CHAPITRE 3 : DISCUSSION GENERALE

1. Performances neuropsychologiques et rôle du cervelet

1.1. Troubles neuropsychologiques et performances comportementales lors des tâches de n-back

Les bilans neuropsychologiques ont montré que les patients après traitement pour le médulloblastome cérébelleux présentent une diminution de la MDT visuo-spatiale, en particulier, pour la capacité de stockage de l'information visuelle. Pour les autres composants de MDT, il n'avait pas de différence significative entre les groupes « Témoins » et « Patients ».

Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature qui ont déjà montré que les patients suivis après le traitement d'un médulloblastome présentent des troubles cognitifs, comprenant des troubles de MDT visuelle (Dennis et al. 1996 ; Saury & Emanuelson 2011). En utilisant des tests neuropsychologiques afin de comparer les performances cognitives chez les patients avec des lésions cérébelleuses focales avec celles d'un groupe de sujets sains, Molinari et al. (Molinari et al. 2004) ont montré que les patients avaient une diminution significative de la performance visuo-spatiale par rapport à celle de sujets sains. Ils ont aussi rapporté que ce déficit est plus grave chez les patients avec des lésions de l'hémisphère cérébelleux gauche par rapport à celles de l'hémisphère cérébelleux droit. Le déficit de traitement temporel chez les enfants traités chirurgicalement pour médulloblastome cérébelleux est dû à une incapacité à reproduire précisément des intervalles temporels courts en les associant avec une faible vitesse de traitement temporel, plutôt que d'un déficit spécifique dans la perception temporelle (Droit-Volet et al. 2013). Les enfants traités pour un médulloblastome du cervelet avaient également une faible quotient intellectuel (QI) en comparant aux enfants sains (Grill et al. 2004). Hopyan et al. (Hopyan et al. 2010) ont aussi montré l'existence de troubles cognitifs et émotionnels chez les patients traités pour des tumeurs cérébelleuses (astrocytome et médulloblastome). De plus, en comparant les données neurocognitives entre deux groupes dont un groupe de sujets traités pour médulloblastome par la méthode multimodale et l'autre traité pour un astrocytome cérébelleux par la chirurgie seule, Hazin et al. (Hazin et al. 2011) ont montré que le groupe de sujets traités pour un médulloblastome présentaient des troubles cognitifs plus graves que le groupe de sujets avec un astrocytome ce qui peut suggérer le rôle délétère sur la cognition des traitements supplémentaires (radiothérapie, chimiothérapie) des médulloblastomes. Ceci est compatible avec les résultats de Rønning et al. (Rønning et al. 2005). En étudiant à long terme les patients

avec médulloblastome, Maddrey et al. (Maddrey et al. 2005) ont montré que ces patients ont eu plusieurs troubles neuropsychologiques, affectant gravement leur qualité de vie.

Dans ce travail, les résultats comportementaux obtenus à partir des données enregistrées lors des tâches n-back pendant les acquisitions d'IRMf ont montré que :

- Pour l'exactitude de réponse, l'étude comportementale « n-1 back » n'a pas trouvé de différence significative entre les deux groupes alors que, les données de l'étude « n-2 back » ont montré une différence significative. L'exactitude des réponses chez le groupe « Patients » est significativement plus faible que celle chez le groupe « Témoins » pour la tâche VIVE, AUVE et AUNV.

- Pour le temps de réponse, les deux études ont montré une différence significative pour les tâches non-verbales (les tâches VINV dans l'étude « n-1 back » et les tâches AUNV dans l'étude « n-2 back »). Ceci montre que le temps de réponse chez le groupe « Patients » est significativement plus long que celui chez le groupe « Témoins ». Cette différence se retrouve uniquement pour les tâches non-verbales, tâches plus difficiles que les tâches verbales recrutant notamment d'avantage l'administrateur central selon le modèle de Baddeley. Ces données suggèrent que les enfants après traitement du médulloblastome prennent plus de temps pour effectuer des tâches. Pour les tâches faciles, ils peuvent répondre correctement. Pourtant, pour les tâches plus difficiles (charge élevée), ils les effectuent moins bien que les enfants sains.

L'identification des troubles cognitifs, le trouble de la MDT visuo-spatial dans ce travail, chez les enfants traités pour le médulloblastome, peut nous aider d'améliorer non seulement les difficultés visuo-spatiales par un entraînement sur des tâches de MDT différentes du domaine visuo-spatial ; mais également que l'entraînement de la mémoire de travail visuo-spatiale est susceptible d'améliorer d'autres types de mémoire de travail entrant en jeu dans la symptomatologie des patients. L'application des nouvelles méthodes plus efficaces dans le traitement et la réadaptation pour améliorer la qualité de vie et la performance scolaire est indispensable.

1.2. Rôle du cervelet dans la mémoire de travail

L'hypothèse d'un rôle du cervelet dans la fonction cognitive comme le langage, les fonctions exécutives, la mémoire de travail verbale et non-verbale est de plus en plus mise en évidence par des données neuropsychologiques, anatomiques et d'imagerie fonctionnelle (Thürling et al. 2012 ; Schmahmann 2010 ; Kirschen et al. 2010 ; Steinlin 2008 ; Cantelmi et al. 2008 ; Kirschen et al. 2008). Les patients avec des lésions cérébelleuses pourraient

présenter un syndrome cérébelleux cognitif et affectif exprimé par des déficits cognitifs, des troubles exécutifs, des troubles de la mémoire de travail, une désorganisation visuo-spatiale et une altération de la MDT visuo-spatiale (Schmahmann & Sherman 1998). Cependant, les contributions spécifiques des différentes régions du cervelet aux différentes tâches de mémoire de travail restent encore à préciser.

Dans cette étude associant des tests neuropsychologiques, comportementaux et l'IRM anatomique, la plupart des patients avec les lésions principales situées dans le lobe cérébelleux postérieur gauche (lobule HVIIb, HVIII, HIX, Crus I et II) avaient une altération significative de la MDT visuo-spatiale par rapport à celle des sujets sains. En outre, deux patients sans lésions de l'hémisphère cérébelleux n'avaient pas de déficit de MDT visuo-spatiale ou MDT verbale bien que ces patients aient reçu des doses de radiothérapie et de chimiothérapie similaires aux autres patients. Un certain nombre d'études neuropsychologiques et anatomiques dans la littérature ont également suggéré l'implication du cervelet gauche dans la MDT visuo-spatiale. Par exemple, Hokkanen et al. (Hokkanen et al. 2006) ont trouvé que les patients avec lésion du cervelet gauche effectuaient lentement les tâches visuo-spatiales. Gottwald et al. (Gottwald et al. 2004) ont mis en évidence que l'hémisphère cérébelleux droit est engagé dans la MDT verbale ou la boucle phonologique tandis que l'hémisphère cérébelleux gauche joue un rôle dans la MDT non-verbale ou la MDT visuo-spatiale. Ces résultats sont compatibles avec ceux de l'étude de Scott et al. (Scott et al. 2001) et l'étude de Riva & Giorgi (Riva & Giorgi 2000) ainsi que l'étude de Botez-Marquard et al. (Botez-Marquard et al. 2001). Dans une autre étude, Wallesch et Horn (Wallesch & Horn 1990) ont rapporté que la résection des tumeurs de l'hémisphère cérébelleux gauche entraîne des déficits visuo-spatiaux. Une étude sur la relation entre la performance visuo-spatiale et les lésions focales dans l'hémisphère droit et gauche du cervelet de Molinari et al. (Molinari et al. 2004) a montré que les dommages de l'hémisphère cérébelleux gauche affectent plus gravement la performance visuo-spatiale qu'une altération de l'hémisphère cérébelleux droit. L'ensemble de ces données nous permet de renforcer la participation du cervelet dans la fonction cognitive, et notamment le rôle du cervelet gauche dans la MDT visuo-spatiale.

Si l'on regarde les données de l'IRMf chez le groupe « Témoins » obtenues pour les deux études (étude « n-1 back » à 1,5T et étude « n-2 back » à 3T) de ce travail, on observe que les activations BOLD étaient davantage présentes dans le lobe cérébelleux postérieur gauche, notamment le lobule HVIII, HIX, Crus I et II, pour le contraste « non-verbal vs verbal » (figure 37 et 46). Ces données sont compatibles avec les résultats d'une part dans la méta-analyse de l'IRMf par Stoodley et Schmahmann (Stoodley & Schmahmann 2009) et d'autre part dans l'autre méta-analyse des données de neuroimagerie fonctionnelle (PET et IRMf) de Keren-Happuch et al. (Keren-Happuch et al. 2014). Ces auteurs insistent sur l'implication du lobe cérébelleux postérieur gauche dans la MDT visuo-spatiale. Dans notre étude, les données des tests neuropsychologiques, de l'IRM anatomique et fonctionnelle de cette étude et de la littérature suggèrent une implication du cervelet gauche, notamment le lobe postérieur gauche du cervelet, dans la MDT visuo-spatiale.

Bien que les données de l'IRM anatomique montrent une prédominance des lésions du lobe cérébelleux gauche chez les patients avec troubles de MDT visuo-spatiale et que l'IRMf montre une prédominance des activations pour les tâches verbales dans le lobe cérébelleux postérieur droit et pour les tâches non-verbales dans le lobe cérébelleux postérieur gauche, elles ne sont pas suffisantes pour confirmer la latéralité droite – gauche du cervelet dans la mémoire de travail. En d'autres termes, nos résultats ne permettent pas d'affirmer que le lobe cérébelleux droit joue seulement un rôle dans la MDT verbale et le lobe cérébelleux gauche joue uniquement un rôle dans la MDT visuo-spatiale. Ceci était illustré dans notre étude : chez des patients droitiers, deux patients avec les lésions reséquées seulement dans le lobe cérébelleux postérieur gauche mais ils présentaient des déficits de la MDT verbale. Ces résultats sont compatibles avec ceux de l'étude de Ribaupierre et al. (de Ribaupierre et al. 2008). Cette étude a montré que des patients des lésions du cervelet droit présentaient un déficit de la mémoire verbale, un patient ayant des lésions du cervelet gauche présentait un déficit de la mémoire visuo-spatiale, deux patients avec des lésions du côté droit présentaient des déficits visuo-spatiaux et. Par conséquent, ils ont conclu que les résultats ne permettent pas d'avancer des arguments significatifs pour affirmer une latéralité droite – gauche du cervelet dans la mémoire de travail (Ribaupierre et al. 2008).

En utilisant l'IRMf pour étudier le rôle du cervelet dans la mémoire de travail, Hautzel et al. (Hautzel et al. 2009) puis Thürling et al. (Thürling et al. 2012) ont trouvé que les tâches

verbales et non-verbales entraînaient des activations dans des régions cérébelleuses similaires et de façon bilatérale. Les troubles de MDT observés en regard aux lésions du cervelet sont synthétisés dans le tableau 10.

Tableau 26 : Exemples des tâches de MDT entraînant des activations dans le cervelet rapportés dans la littérature.

Tâches cognitives	Localisation cérébelleuse	Rapporté par
MDT nonverbale (calepin visuo-spatial)	Hémisphère cérébelleux gauche	Ribaupierre et al. (de Ribaupierre et al. 2008), Gottwald et al. (Gottwald et al. 2004), Scott et al. (Scott et al. 2001), Molinari et al. (Molinari et al. 2004), Wallesch & Horn (Wallesch & Horn 1990), Lee et al. (Lee et al. 2005).
	Lobule HVI, HVIIb, HVIII, HIX, Crus I et II bilatéraux	Hautzel et al. (Hautzel et al. 2009)
	Cérébellum	Levisohn et al. (Levisohn et al. 2000)
	Lobe cérébelleux postérieur	Schmahmann et Sherman (Schmahmann & Sherman 1998b)
MDT verbale (Boucle phonologique)	Hémisphère cérébelleux droit	Gottwald et al. (Gottwald et al. 2004), Scott et al. (Scott et al. 2001), Silveri et al. (Silveri et al. 1998)
	Lobule HVI, HVIIb, HVIII, Crus I et II	Hautzel et al. (Hautzel et al. 2009)
	Lobule HVI, HVII, HVIII bilatéraux et HIX droit	Cooper et al. (Cooper et al. 2012)
	Lobule HVIII gauche	Kirschen et al. (Kirschen et al. 2008), Kirschen et al. (Kirschen et al. 2010)
Traitement langagier	Lobe cérébelleux postérolatéral droit	Stoodley and Schmahmann (Stoodley & Schmahmann 2009), de Ribaupierre et al. (de Ribaupierre et al. 2008)
	Lobule VI, Crus I et II droit	Stoodley et al. (Stoodley et al. 2012)
Traitement spatial	Hémisphère cérébelleux gauche	Wallesch & Horn (Wallesch & Horn 1990)
	Partie cérébelleuse postérolatérale gauche	Stoodley and Schmahmann (Stoodley & Schmahmann 2009)
	Lobule HVI et HVII gauche	Stoodley et al. (Stoodley et al. 2012)

Les activations lors des tâches de modalité de présentation (visuelle et auditive) sont aussi trouvées dans le cervelet. Cependant, la localisation spécifique de ces activations dans le cervelet n'est pas détectée. Ces résultats sont compatibles avec les données de l'étude de Petacchi et al. (Petacchi et al. 2005) et Baumann & Mattingley (Baumann & Mattingley 2010) qui ont également montré que les activations pour les tâches visuelles ou auditives se situent dans le lobe postérieur, antérieur, l'hémisphère droit et gauche de façon non-spécifique et sans latéralité significative. Cependant, ces résultats sont différents avec ceux de l'étude de Kirschen et al. (Kirschen et al. 2010) où les tâches de Sternberg ont été utilisées. Ces auteurs ont montré que la partie médiale du lobe cérébelleux inférieur gauche (lobule HVIII et HIX) est impliquée dans la MDT auditive tandis que les parties latérales des lobes cérébelleux supérieurs (lobule HVI et Crus I) étaient bilatéralement impliquées dans la MDT visuelle. La contribution cérébelleuse pourrait varier selon les exigences de la tâche de MDT (Thürling et al. 2012).

L'ensemble des résultats de cette étude et des données de la littérature signifie que le lobe cérébelleux postérieur joue un rôle dans la MDT et que les dommages du lobe cérébelleux postérieur gauche pourraient induire un déficit de la MDT non-verbale ou du calepin visuo-spatial. L'effet potentiel de la latéralité droite – gauche du cervelet, l'hémisphère droit pour la MDT verbale et l'hémisphère gauche pour la MDT non-verbale, nécessite d'avoir plus d'études pour le préciser plus clairement.

2. Régions cérébrales spécifiques impliquées dans la mémoire de travail

Pour décrire l'implication des régions cérébrales dans les tâches de MDT, on a seulement utilisé les données du groupe « Témoins » à travers deux expériences car le faible nombre de patients et la variabilité des données obtenues ne nous a pas permis de conduire d'une étude comparative.

2.1. Modalité de présentation visuelle et auditive

Les activations pour le contraste « visuel vs auditif » ont été trouvées dans les régions pariéto-occipitales dans l'étude « n-1 back » à 1,5T ainsi que l'étude « n-2 back » à 3T. Le contraste « visuel vs auditif » a décelé des activations bilatérales le cortex occipital ou le cortex visuel primaire, notamment les gyrus occipitaux moyens et inférieurs, les gyrus fusiformes, les gyrus linguaux et les lobules pariéaux inférieurs. Ces résultats sont compatibles avec les données de la littérature, que le cortex occipital joue un rôle principal dans la MDT visuelle (Christophel et al. 2012 ; Kirschen et al. 2010 ; Ester et al. 2009 ; Chen & Desmond 2005a ; Burton et al. 2005).

Pour les deux conditions VIVE et VINV, dans les deux expériences, les régions les plus activées étaient le cortex préfrontal dorso-latéral et ventro-latéral (gyrus frontal moyen et inférieur), les lobules pariétaux inférieurs et supérieurs, ainsi que le cortex occipital de façon bilatérale sans latéralité significative. Ces régions sont considérées comme des régions principales impliquées dans la MDT visuelle (Salazar et al. 2012 ; Rossi et al. 2009 ; Pessoa et al. 2002) et dans la MDT visuo-spatiale (Klingberg et al. 2002). Ces auteurs ont suggéré que ces régions associées jouent un rôle dans la modalité sensorielle de la MDT, dans le contrôle de l'attention ou les fonctions cognitives supérieures. Dans la littérature, la participation du gyrus frontal inférieur ou du cortex préfrontal ventro-latéral a notamment été étudiée pour la modalité de présentation. Nos résultats ont montré que le cortex préfrontal ventro-latéral gauche est largement activé pour la tâche VIVE. Ceci est compatible avec l'étude de Majerus et al. (Majerus et al. 2010). Le cortex pariétal bilatéral est principalement activé pour la tâche VINV. Ce résultat est aussi cohérent avec les données de la littérature (Berryhill & Olson 2008 ; Pessoa et al. 2002 ; Chafee & Goldman-Rakic 2000).

Pour le contraste « auditif vs visuel », les activations les plus importantes étaient situées dans le cortex temporal bilatéral (le gyrus temporal supérieur et transversal), le lobule pariétal inférieur et le gyrus frontal inférieur bilatéral. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature (Fakhri et al. 2012 ; Arnott et al. 2005). Ce sont les régions classiquement connues comme le cortex auditif ou l'aire auditive primaire (Hill et al. 2011). Le gyrus temporal supérieur postérieur est considéré comme une partie du réseau auditif et le lobule pariétal inférieur est considéré comme une station des informations auditives non-verbales entre l'entrée du cortex auditif et le gyrus temporal supérieur postérieur (Lewald et al. 2011). Pour les tâches AUVE et AUNV, on a trouvé des activations se situant principalement dans le cortex temporo-pariéto-frontal dont le gyrus temporal supérieur et moyen (BA22), le gyrus frontal supérieur, moyen (BA9) et inférieur (BA45/47), ainsi que le lobule pariétal inférieur (BA40). La participation de ces régions au niveau de la MDT auditive a aussi été montrée par Nolden et al. (Nolden et al. 2013). Le lobule pariétal inférieur était le plus activé pour la tâche AUNV, renforçant le rôle de ce lobule dans la MDT auditive non-verbale décrite par des études avec la TEP (Weeks et al. 1999 ; Bushara et al. 1999) et les études avec l'IRMf (Leung & Alain 2011 ; Alain et al. 2010 ; Rodriguez-Jimenez et al. 2009 ; Crottaz-Herbette et al. 2004 ; Alain et al. 2001). Or, l'ensemble de ces données a mis en évidence que le gyrus temporal supérieur et moyen étaient les régions les plus activées pendant la tâche auditive tandis que le cortex occipital était la région la plus activée pendant la condition visuelle. Les aires sensorielles secondaires étaient le lobule pariétal inférieur, le gyrus frontal médial et inférieur.

De plus, les données de cette étude ont aussi montré que le gyrus frontal inférieur est une région importante activée pour la modalité de présentation, visuelle comme auditive. Cette région a particulièrement été décrite par les études dans la littérature pour son rôle dans la MDT. Le gyrus frontal inférieur est considéré comme une région cruciale dans le traitement de la MDT (Balconi 2013), dans le traitement visuel (Takahashi et al. 2013). Romanski (Romanski 2012) a montré une vue globale sur le rôle du cortex préfrontal ventro-latéral (BA8 et 46) dans la MDT visuelle et auditive. Stevens et al. (Stevens et al. 1998) et Chee et al. (Chee et al. 1999) ont affirmé que le gyrus frontal inférieur est considéré comme la région centrale en traitant les informations visuelles et auditives. Le cortex préfrontal inférieur est une région fortement impliquée dans la MDT, notamment le côté gauche (Arnott et al. 2005). De plus, le gyrus frontal inférieur, en particulier du côté gauche joue un rôle important dans le développement langagier chez l'enfant (Grande et al. 2011) et dans la MDT verbale ou boucle phonologique (Nixon et al. 2004). l'étude de la MDT de Rama et Courtney (Rämä & Courtney 2005) avec des tâches visuelles non-spatiales (visages) et auditives (voix humaine), a montré une différence des activations dans le cortex préfrontal ventral pour les deux tâches visuelle et auditive. La tâche visuelle active la partie dorsale plus fortement que la tâche auditive tandis que la tâche auditive active la partie inférieure plus fortement que la tâche visuelle. Ces données fournissent des éléments pour une séparation fonctionnelle au sein du cortex préfrontal avec les régions ventrales recrutées par le traitement des informations auditives et les régions dorsales pour les informations visuelles. Cependant, cette dissociation doit être interprétée prudemment car les activations verbales trouvées pour les tâches visuelles pourraient effectivement être représentées par la transformation phonologique plutôt que par le traitement des données visuelles (Suchan et al. 2006). La dissociation entre la MDT auditive et visuelle pourrait donc montrer un aspect assez hétérogène. La plupart des études présentent une dissociation relative des activités de la modalité spécifique (Schneiders et al. 2012).

Effectivement, les tâches auditives ont activé le cortex frontal moins significativement que le cortex temporal. Arnott et al. (Arnott et al. 2005) suggèrent que la phase du codage et du maintien de la MDT auditive non-verbale était faite par la partie dorsale du cortex temporal de la voie ventrale, tandis que la MDT auditivo-verbale était activée par la partie postérieure de la voie dorsale. De manière similaire, Koelsch et al. (Koelsch et al. 2009) ont rapporté que les tâches auditives activaient un réseau cortical comprenant le cortex prémoteur ventrolatéral et dorsolatéral (BA6), l'aire de Broca (BA44/45), le sillon intrapariétal (BA7), le gyrus supra-marginal (BA40) et le gyrus frontal inférieur (BA 45/46).

Dans ce travail, il n'a pas été démontré une latéralisation hémisphérique spécifique et significative pour la modalité de présentation (auditive et visuelle). Ces résultats ne sont pas contradictoires avec les données de la littérature où il existe quelques études qui parlent de la latéralité pour cette MDT. Pourtant, cette latéralité est souvent observée dans certaines régions et par les tâches plus précises dans la condition visuelle ou auditive. Par exemple, la période d'entretien de la condition auditive évoque des activations significativement latéralisées dans le cortex temporal gauche (van Dijk et al. 2010). Berryhill & Olson (Berryhill & Olson 2008) ont montré que le lobe pariétal droit est crucial pour la MDT visuelle.

En résumé, nos résultats montrent que le cortex préfrontal, notamment le gyrus frontal inférieur, le gyrus temporal supérieur, le lobule pariétal inférieur jouent un rôle important à la fois pour la MDT auditive et visuelle. Le cortex occipital est impliqué dans la MDT visuelle et le cortex temporal est impliqué dans la MDT auditive. Ceci est majoritairement compatible avec des données dans la littérature. La latéralité hémisphère pour cette modalité de présentation n'est pas confirmée par cette étude.

2.2. Modalité de présentation verbale et non-verbale

De la même façon, les contrastes « verbal vs non-verbal » et « non-verbal vs verbal » ont produit des activations se situant principalement dans le cortex temporal, préfrontal, le gyrus frontal inférieur et le lobule pariétal inférieur (figure 39 et 48). La latéralité hémisphérique droite pour le contraste « non-verbal vs verbal » était significative dans les deux phases de l'étude. Par contre, ces activations prédominent légèrement dans l'hémisphère gauche pour le contraste « verbal vs non-verbal » mais de façon non-significative, pouvant être expliquée par la puissance statistique limitée de l'étude et que le cerveau est en cours de maturation chez l'enfant (Hertz-Pannier 1999). Pourtant, ces résultats confirment les principales données de la littérature chez l'adulte que l'on retrouve par exemple, dans l'étude de Floel et al. (Floel et al. 2004) en utilisant la stimulation magnétique transcrânienne, ainsi que l'étude de Walter et al. (Walter et al. 2003) et de Habeck et al. (Habeck et al. 2012) en l'IRMf. Golby et al. (Golby et al. 2001) ont mis en évidence, dans le cortex temporal une latéralité gauche des activations BOLD pour les tâches verbales et une latéralité droite pour les tâches non-verbales. Ceci est aussi cohérent avec les données de cette étude. Majerus et al. (Majerus et al. 2010) ont également montré la participation du lobe temporal supérieur gauche et de la jonction temporo-pariétale gauche pour la mémoire verbale ou la boucle phonologique. Par conséquent, la latéralité de l'implication du cortex cérébral dans la mémoire de travail est suggérée. Ceci montre que l'hémisphère cérébral gauche prédomine dans les tâches de mémoire verbale et l'hémisphère cérébral droit prédomine dans les tâches de mémoire visuo-spatiale.

De plus, la latéralité droite – gauche du cortex cérébral pour la mémoire de travail est aussi illustrée par d'autres études de la littérature. Par exemple, chez les enfants, Casey et al. (Casey et al. 1995) ont suggéré une latéralisation hémisphérique gauche pour la MDT verbale (en particulier les régions frontales). Chez les adultes, Thomason et al. (Thomason et al. 2009) ont montré une latéralisation hémisphérique gauche pour la MDT verbale (en particulier le cortex frontal et temporal) et une latéralisation hémisphérique droite pour la MDT visuo-spatiale (en particulier le cortex frontal, pariétal et occipital). Ikeda & Osaka (Ikeda & Osaka 2007) ont trouvé que le gyrus frontal inférieur gauche et le lobule pariétal inférieur gauche intervenaient pour des tâches faisant appel à la boucle phonologique ou la MDT verbale, tandis que le gyrus frontal inférieur droit participait aux tâches impliquant le calepin visuo-spatial ou la MDT non-verbale. Ceci se retrouve dans les résultats de l'étude de Rothmayr et al. (Rothmayr et al. 2007) et les résultats d'une étude en TEP par Smith et Jonides (Smith & Jonides 1997). En étudiant la MDT chez des adolescents par l'IRMf, Nagel et al. (Nagel et al. 2013) ont trouvé une latéralité significative de l'hémisphère gauche pour la MDT verbale et de l'hémisphère droit pour la MDT non-verbale.

En résumé, nos résultats renforcent l'existence de la latéralité droite – gauche du cortex cérébral pour la MDT, signifiant que l'hémisphère gauche prédomine dans la MDT verbale et l'hémisphère droit prédomine dans la MDT visuo-spatiale ou non-verbale. Le contraste « verbal vs non-verbal » a décelé des activations dans le cortex temporal, notamment le gyrus temporal supérieur (BA22) gauche tandis que le contraste « non-verbal vs verbal » a décelé des activations principalement dans le lobule pariétal supérieur droit (BA7) et le gyrus temporal moyen droit (BA21).

3. Existence de réseaux cérébro-cérébelleux et réorganisation corticale

Dans notre étude, les résultats ont montré que les tâches de MDT ont activé certaines sous-régions du cerveau et aussi certains lobules spécifiques du cervelet, notamment le lobe cérébelleux postérieur. Par exemple, la tâche visuelle a activé le cortex occipital (BA17/18/19), le lobule pariétal inférieur et le lobe cérébelleux postérieur (HVI, HVIIb, HVIII, HIX, Crus I et II) ; la tâche auditive a activé le cortex temporal, le cortex préfrontal bilatéral, notamment le gyrus temporal supérieur, le gyrus frontal inférieur gauche et les lobules du lobe cérébelleux postérieur ; la tâche verbale a activé le gyrus frontal inférieur et moyen, le cortex temporal, le lobule pariétal inférieur, en particulier le côté gauche du cerveau, et les lobules du lobe cérébelleux (HVIII droit dans l'étude « n-1 back » à 1,5T et HVIIb/VIII/IX droit l'étude « n-2 back » à 3T) ; la tâche non-verbale a présenté des activations dans le cortex occipital (BA17/18/19), le cortex temporal, notamment le lobule pariétal inférieur et le gyrus temporal supérieur du côté droit, et les lobules du cervelet

postérieur, notamment les lobules HVIII, Crus I et II du côté gauche. Or, la modalité de présentation (visuelle et auditive) et la nature des informations ont activé des sous-régions cérébrales cérébelleuses postérieures avec des activations spécifiques pour chaque tâche. Ceci pourrait suggérer l'existence de réseaux cérébro-cérébelleux pour chaque tâche de MDT. Deux réseaux entrecroisés sont aussi suggérés : un réseau pour la MDT verbale reliant l'hémisphère cérébral gauche (cortex fronto-temporo-pariétal) et le lobe cérébelleux postérieur droit (HVIIb/VIII/IX) ; un autre réseau pour la MDT non-verbale reliant l'hémisphère cérébral droit (cortex temporo-pariéto-occipitale) et le lobe cérébelleux postérieur droit (VIII, Crus I et II).

Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature en confirmant l'existence des réseaux neuronaux cérébro-cérébelleux. Par exemple, Mathiak et al. (Mathiak et al. 2004) ont suggéré un réseau neuronal entre le cortex préfrontal gauche et l'hémisphère cérébelleux droit (Crus I) impliqué dans la MDT auditive non-verbale. Dans une autre étude, Chen et Desmond (Chen & Desmond 2005a) ont montré un réseau cérébro-cérébelleux entre le cortex frontal inférieur (BA6/44) et le lobe cérébelleux postérieur (HVI, Crus I). Pour une tâche de MDT verbale, Kirschen et al. (Kirschen et al. 2010) ont aussi montré un lien entre l'hémisphère cérébelleux supérieur droit (HVI/Crus I) et l'hémisphère gauche du cerveau (le cortex pariétal-BA7/40). Ces réseaux étaient illustrés par la tractographie en DTI ou l'IRMf au repos (voire la rubrique 1-3 du chapitre 4 de la partie théorique). Par exemple, avec la tractographie, Salmi et al. (Salmi et al. 2010) ont trouvé une connectivité anatomique entre les lobules Crus I/II et le cortex préfrontal latéral impliqué dans la fonction cognitive. Les données des études de Kamali et al. (Kamali et al. 2010), Doron et al. (Doron et al. 2010) et Soelva et al. (Soelva et al. 2013) ont montré des faisceaux cortico-cérébelleux. Cliniquement, Schmahmann et Sherman (Schmahmann & Sherman 1998) ont montré pour la première fois la participation du réseau cérébro-cérébelleux par une description d'un syndrome de déconnexion cortico-cérébelleuse avec des déficits de la MDT à l'origine des lésions cérébelleuses. Dans ce syndrome, la connectivité reliant le cortex préfrontal, pariétal postérieur et les zones temporales supérieures avec les lobules cérébelleux est défectueuse. Dans notre étude, les lésions cérébelleuses post-chirurgicales pourraient perturber la connectivité anatomique entre les lobules du cervelet et le cortex cérébral conduisant probablement à des déficits de la MDT chez les patients.

D'autre part, l'analyse individuelle de l'IRMf chez le groupe « Patients » a trouvé une augmentation de la taille des activations chez 3/5 patients (cas #1,#2 et #3 de l'étude « n-1 back » à 1,5T, figure 42) et chez 3/3 patients (l'étude « n-2 back » à 3T, figure 49) par rapport aux activations du groupe « Témoins ». Ceci pourrait expliquer la compensation du cortex

neuronal pour gérer les déficits cognitifs. La compensation neuronale chez les patients avec des troubles cognitifs a également été mise en évidence dans la littérature. Par exemple, Audoin et al. (Audoin et al. 2003) ont trouvé une augmentation des activations BOLD dans le cortex frontal supérieur droit, le cortex préfrontal latéral bilatéral, et le cervelet droit chez les patients avec sclérose en plaque. Cette augmentation est expliquée, par les auteurs, comme une compensation enregistrée dans les régions impliquées dans le traitement exécutif. Grady et al. (Grady et al. 2003) ont mis en évidence la compensation corticale chez les patients avec maladie d'Alzheimer. Elkana et al. (Elkana et al. 2013) ont montré une récupération corticale de l'hémisphère cérébral droit chez les enfants avec lésions de l'hémisphère gauche. Chez des enfants et adolescents atteints de schizophrénie, White et al. (White et al. 2011) ont trouvé une augmentation des activations BOLD pour la mémoire de travail visuo-spatiale comparativement à des sujets sains. La réorganisation de la fonction du cortex est aussi trouvée chez le patient post radiothérapie cérébrale (Brockmann et al. 2011). En ce sens, l'étude de Saur et al. (Saur et al. 2006) projette la compensation sur du long terme, ce qui soulève la possibilité que la reprise est un processus dynamique et continu, durant des années après l'apparition de la maladie. Le rôle de chacun des hémisphères dans le processus de récupération s'altère probablement dans le temps. Cette récupération pourrait apparaître à la fin des premières années ou deux ans après le traitement (Elkana et al. 2011). L'augmentation des activations de ces régions chez le groupe des patients est comme une compensation des difficultés de MDT. Cette compensation pourrait permettre aux survivants de faciliter la performance de MDT (Hillary 2008). A notre connaissance, c'est la première étude présentant la compensation neuronale chez les patients avec des troubles cognitifs liés aux lésions du cervelet, particulièrement chez les enfants après un traitement du médulloblastome cérébelleux.

La connexion entre le cervelet et le cortex préfrontal est montrée par des études utilisant la connectivité anatomique et fonctionnelle (Watson et al. 2014 ; Stoodley 2012 ; Kelly & Strick 2003). La participation importante du cortex préfrontal a bien été mise en évidence dans la mémoire de travail (Clark & Noudoost 2014 ; D'Ardenne et al. 2012). De plus, le cervelet est aussi impliqué dans plusieurs réseaux neuronaux reliant le cortex temporal, pariéto-occipital et les autres régions cérébrales, réseaux intervenant dans les fonctions cognitives et la mémoire de travail (voir la partie 2.2 du chapitre 3 de la partie théorique). Ce réseau cortico-ponto-cérébelleux est affecté par les lésions du cervelet (Law et al. 2011). Par conséquent, les lésions cérébelleuses peuvent causer des dommages aux réseaux neuronaux cérébro-cérébelleux responsables de plusieurs déficits fonctionnels et en particulier de dysfonctionnements de la mémoire de travail. Si ce réseau est défectueux il peut également

perturber la plasticité cérébello-cérébrale (Willson et al. 2007 ; Doyon & Benali 2005 ; Hertz-Pannier 1999) Les autres raisons importantes pour lesquelles les patients de notre étude (5/8 patients) présentaient plusieurs troubles de MDT graves peuvent être également dues aux effets secondaires de la radiothérapie et de la chimiothérapie sur le cervelet ainsi que le cerveau (voir la partie 1 du chapitre 4 de la partie théorique). Ces effets touchent gravement la substance blanche, le substance grise et le système microvasculaire entraînant les troubles neurocognitifs (Soelva et al. 2013 ; Khong et al. 2006 ; Leung et al. 2004).

En résumé, nous suggérons l'existence de réseaux cérébro-cérébelleux impliqués dans la MDT. Les données de cette étude et de la littérature suggèrent que le cervelet gauche, notamment le lobe postérieur, serait connecté particulièrement avec le cortex de l'hémisphère droit du cerveau. Ce réseau joue probablement un rôle dans la MDT non-verbale. Un réseau entre le cervelet droit, notamment le lobe postérieur, et le cortex de l'hémisphère gauche pourrait exister et être impliqué dans la MDT verbale.

4. Difficultés et limites de l'étude

Cette étude a présenté plusieurs limitations :

- (i) **Puissance statistique faible** : malgré la durée prolongée de l'étude et son caractère multicentrique, nous n'avons pas réussi à atteindre notre objectif de recrutement de 40 patients et 40 témoins appariés, pour disposer d'une trentaine de sujets analysables dans chaque groupe. En effet au terme de ce travail, nous n'avons recruté que 12 patients et 27 sujets sains en 6 ans. Les différents aléas techniques et individuels conduit à l'exclusion habituelle de 1/3 des sujets. Finalement, seuls 8 patients et 17 témoins ont eu une investigation complète. Nous avons ainsi rencontré de multiples obstacles lors de la mise en place administrative, de la mise en place technique et en particulier des paradigmes d'IRMf, du recrutement médical et des explorations neuropsychologiques. Pourtant, nous avons effectué plusieurs déplacements sur les différents sites pour faciliter l'inclusion des sujets et l'acquisition des données. Malgré cela et en dépit de la bonne volonté et de l'engagement des investigateurs associés, il faut reconnaître que la petite taille des échantillons peut expliquer la faiblesse statistique de nos résultats, en particulier chez les patients.
- (ii) **Hétérogénéité des tâches de n back** : les tâches de n back sont courantes pour étudier la MDT. Le nombre d'événement à insérer entre les stimuli agit davantage comme une covariable de la charge mnésique. Dans ce protocole, nous avons fixé une étude factorielle 2x2 pour étudier les effets et les interactions de la modalité sensorielle et de la nature des informations à mémoriser. Or, dès les tests

préliminaires, nous nous sommes rendus compte de la grande différence de difficulté entre les différentes tâches. En n-1 back, les tâches verbales étaient jugées faciles voire trop faciles par rapport aux tâches non verbales. En n-2 back, les tâches non verbales étaient jugées particulièrement difficiles avec un risque d'erreur important, a fortiori pour les patients. Pour cette raison, nous avons commencé l'étude avec des tâches n-1 back afin de limiter le nombre d'échec chez les participants tout en sachant qu'il était vraisemblable que pour les tâches verbales, la MDT soit peu engagée. Compte tenu de cette limite, nous avons finalement réalisé des acquisitions en n-2 back lors de la 2^{ème} campagne d'acquisition. Comme nous l'avions craint, les performances pour les tâches non-verbales étaient faibles, ce qui limite l'interprétation des activations obtenues, alors que les performances pour les tâches verbales étaient satisfaisantes. Par conséquent, nous devons reconnaître que la difficulté des tâches était hétérogène au sein de chaque plan factoriel, ce qui doit expliquer une partie de la variabilité des résultats. Des améliorations des paradigmes seraient nécessaires pour limiter l'effet de la difficulté entre les tâches si l'on souhaite poursuivre avec une analyse factorielle.

- (iii) **Hétérogénéité des IRM utilisées :** l'étude s'est déroulée sur deux périodes (de 2008-2011 et 2012-2014) avec deux générations différentes de la machine d'IRM, 1.5 Tesla et 3 Tesla. Les IRM 3T offrent un meilleur rapport signal sur bruit qu'il est possible d'exploiter en augmentant les résolutions spatiale, temporelle et en contraste au terme de compromis. Ces performances sont bénéfiques pour l'imagerie anatomique et fonctionnelle. Toutefois, les IRM 3T sont plus sensibles aux artéfacts de susceptibilité magnétique post-opératoires qui étaient particulièrement nets chez les patients dans la fosse postérieure. Or lors de la mise en place du projet, tous les centres n'étaient pas équipés d'IRM 3T, raison pour laquelle, nous avons initialement conduit sur des IRM 1,5T qui ont permis de faire de l'IRMf pendant une quinzaine d'année dans la plupart des centres. Cependant, nous avons choisi de poursuivre le projet sur des IRM à 3T quand tous les centres ont été équipés pour avoir une meilleure résolution spatiale en IRMf et dans l'espoir d'avoir des activations plus importantes. Ce changement a été entrepris lors du changement de paradigmes de n-1 back à n-2 back. Il n'a donc pas été possible de comparer directement le gain du passage à 3T. Mais compte tenu des réserves que nous avons vis à vis des tâches n-1 back et de nos difficultés de

recrutement, nous n'avons donc pas mené d'étude comparative 1,5T vs 3T pour les mêmes tâches.

- (iv) **Absence d'étude de la vasoréactivité cérébrale :** bien que l'effet confondant de la vasoréactivité cérébrale ait été identifié lors de la conception du projet, *a fortiori* après une radiothérapie, et qu'une étude spécifique était initialement envisagée, il n'a pas été possible de combiner cette étude avec les acquisitions anatomiques et fonctionnelles pour des raisons de faisabilité avec une durée trop importante de l'examen. L'absence d'évaluation de la vasoréactivité ne permet pas de mesurer la proportion de la variance des résultats chez les patients imputable à cet effet confondant potentiel. En particulier, il est possible que l'absence d'activation cérébelleuse chez les patients soit due, au moins en partie, à une éventuelle altération de la vasoréactivité.
- (v) **Absence d'étude de la connectivité anatomique en DTI :** l'acquisition du DTI n'a pas été systématique car la durée de l'examen (préparation, installation, acquisition des données) était jugée longue par les enfants. Nous n'avons donc pas obtenu de données suffisantes pour conduire une analyse de la connectivité anatomique. Par ailleurs, les artéfacts de susceptibilité magnétique dans la fosse postérieure des enfants opérés étaient responsables de vide de signal et de déformation incompatibles avec une étude satisfaisante.
- (vi) **Difficulté dans la définition des effets :** dans le groupe « Patients », il n'est pas possible de distinguer les effets de la chirurgie de ceux de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Il aurait été intéressant de disposer d'explorations analogues avant tout geste thérapeutique. Compte tenu de la faible incidence de la maladie et des difficultés que nous avons rencontrées lors du déroulement de ce projet multicentrique, la faisabilité d'un tel projet demeure à ce jour discutable. Par ailleurs, il aurait été souhaitable de pouvoir comparer nos résultats avec un groupe de patients avec une chirurgie exclusive comme ceux opérés pour un astrocytome pilocytique. Cette étude pourrait être conduite de façon rétrospective en confrontant les données des IRM anatomiques et des bilans neuropsychologiques réalisés systématiquement chez les patients pris en charge par le réseau ONCORAP.

CHAPITRE 3: CONCLUSION et PERSPECTIVE

Le travail de recherche présenté dans cette thèse sur les troubles cognitifs des enfants pris en charge pour un médulloblastome cérébelleux avait 3 objectifs principaux : (i) mener une étude clinico-radiologique chez les patients en confrontant les résultats des tests neuropsychologiques avec les lésions cérébelleuses macroscopiques identifiées par IRM anatomique ; (ii) cartographier par IRMf BOLD l'engagement du cervelet et du cerveau dans la MDT chez les sujets sains ; (iii) cartographier par IRMf BOLD la réorganisation corticale chez les patients lors des mêmes tâches de MDT.

Les données obtenues avec les tests neuropsychologiques et les IRM anatomiques ont montré que les patients avec des lésions du lobe cérébelleux postérieur gauche, notamment les lobules HVIIB, HVIII, HIX, Crus I et II, avaient une altération significative de la MDT visuo-spatiale par rapport à la celle des sujets sains. De plus, l'IRMf dans le groupe « Témoins » a montré des activations dans le lobe cérébelleux postérieur gauche pour le contraste « non-verbal vs verbal ». Ces résultats sont compatibles avec ceux de plusieurs études précédentes. Ils montrent que le cervelet est impliqué dans la mémoire de travail et suggère que le lobe postérieur gauche du cervelet pourrait jouer un rôle dans la MDT visuo-spatiale.

Les données de l'IRMf ont montré une prédominance des activations BOLD dans le lobe cérébelleux postérieur gauche pour les tâches de mémoire de travail non-verbale et le lobe cérébelleux postérieur droit pour les tâches de mémoire de travail verbale. Cependant, les données des bilans neuropsychologiques, anatomiques et fonctionnels de cette étude ne sont pas bien concordantes et significatives pour confirmer la latéralité hémisphérique du cervelet pour les composants spécifiques de la mémoire de travail. On peut suggérer un effet potentiel de la latéralité droite – gauche du cervelet, l'hémisphère droit pour la MDT verbale et l'hémisphère gauche pour la MDT non-verbale, mais cela nécessite de réaliser d'autres études afin de le définir plus clairement.

Les résultats obtenus à l'étage cérébral sont en accord avec des travaux antérieurs sur la MDT. Le cortex préfrontal, notamment le gyrus frontal inférieur, le gyrus temporal supérieur, le lobule pariétal inférieur jouent un rôle important à la fois pour la MDT auditive et visuelle. Le cortex occipital est impliqué dans la MDT visuelle et le cortex temporal est impliqué dans la MDT auditive. De même, le contraste « verbal vs non-verbal » a décelé des activations dans le cortex temporal, notamment le gyrus temporal supérieur (BA22) gauche tandis que le contraste « non-verbal vs verbal » a décelé des activations dans le lobule pariétal supérieur droit (BA7) et le gyrus temporal moyen droit (BA21). Ces résultats confirment la latéralité

hémisphérique du cortex cérébral dans la MDT chez les enfants droitiers en montrant que l'hémisphère gauche prédomine dans la MDT verbale et l'hémisphère droit prédomine dans la MDT visuo-spatiale ou non-verbale.

Nous avons aussi affirmé une existence du réseau cérébro-cérébelleux impliqué dans la MDT, pour la modalité de présentation mais aussi la nature des informations. Les données de cette étude et de la littérature suggèrent que le cervelet gauche, notamment le lobe postérieur, pourrait connecter avec le cortex de l'hémisphère droit du cerveau, impliqué dans la MDT non-verbale. Le cervelet droit, notamment le lobe postérieur, pourrait connecter principalement avec le cortex de l'hémisphère gauche du cerveau, impliqué dans la MDT verbale. Cependant, il est nécessaire d'étudier encore ce croisement, notamment par la connectivité anatomique et fonctionnelle.

Les fortes activations BOLD du cortex cérébral chez la plupart de patients par rapport aux sujets sains pourraient signifier une réorganisation corticale chez les patients en compensant les difficultés de la performance neurocognitive, notamment les déficits de mémoire de travail. Cette augmentation des activations neuronales était principalement visualisée dans le cortex préfrontal, pariétal et temporo-occipital lors des tâches de MDT chez les patients. Toutefois, ce travail et les études de la littérature actuelle ne répondent pas encore clairement à certaines questions comme par exemple du caractère permanent ou non de la récupération des habiletés cognitives prises en charge par d'autres réseaux.

Nos résultats pourraient servir de base pour d'autres études à venir plus ciblées en ajoutant des facteurs prédictifs et spécifiques pour l'avenir mais aussi pour les interventions possibles qui pourraient s'appuyer sur une meilleure compréhension de base des déficits, des connexions et des causes sous-jacentes. Au cœur de cette étude mais aussi sur ces orientations futures, la question et le but ultime restent l'amélioration de la qualité de vie de ces enfants....

REFERENCES

- Alain, C. et al., 2010. Dissociable Memory- and Response-Related Activity in Parietal Cortex During Auditory Spatial Working Memory. *Frontiers in Psychology*, 1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3153808/> [Accessed May 1, 2014].
- Alain, C. et al., 2001. “What” and “where” in the human auditory system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(21), pp.12301–12306.
- Alalade, E. et al., 2011. Altered cerebellar-cerebral functional connectivity in geriatric depression. *PloS one*, 6(5), p.e20035.
- Allen, G. et al., 2005. Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity. *NeuroImage*, 28(1), pp.39–48.
- Alloway, T.P. et al., 2004. A structural analysis of working memory and related cognitive skills in young children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 87(2), pp.85–106.
- Amiez, C. et al., 2008. Preoperative functional magnetic resonance imaging assessment of higher-order cognitive function in patients undergoing surgery for brain tumors. *Journal of neurosurgery*, 108(2), pp.258–268.
- Anderson, A.W. et al., 2001. Neonatal auditory activation detected by functional magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, 19(1), pp.1–5.
- Arnott, S.R. et al., 2005. The functional organization of auditory working memory as revealed by fMRI. *Journal of cognitive neuroscience*, 17(5), pp.819–831.
- Arthurs, O.J. & Boniface, S., 2002. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends in Neurosciences*, 25(1), pp.27–31.
- Atkins, P.W.B. & Baddeley, A.D., 1998. Working memory and distributed vocabulary learning. *Applied Psycholinguistics*, 19, pp.537–552.
- Audoin, B. et al., 2003. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of multiple sclerosis. *Human Brain Mapping*, 20(2), pp.51–58.
- Azevedo, F.A.C. et al., 2009. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *The Journal of comparative neurology*, 513(5), pp.532–541.
- Baciu, M. et al., 2003. Presurgical fMRI evaluation of cerebral reorganization and motor deficit in patients with tumors and vascular malformations. *European journal of radiology*, 46(2), pp.139–146.
- Baddeley, 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), pp.417–423.
- Baddeley, A., 1992. Working memory. *Science*, 255(5044), pp.556–559.
- Baddeley, A., 2003. Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4(10), pp.829–839.

- Baddeley, A.D. & Hitch, G.J., 1974. Working memory. In *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. New York: Academic Press, pp. 47–89.
- Baier, B., Stoeter, P. & Dieterich, M., 2009. Anatomical correlates of ocular motor deficits in cerebellar lesions. *Brain: a journal of neurology*, 132(Pt 8), pp.2114–2124.
- Baillieux, H. et al., 2010. Cognitive and affective disturbances following focal cerebellar damage in adults: a neuropsychological and SPECT study. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 46(7), pp.869–879.
- Balconi, M., 2013. Dorsolateral prefrontal cortex, working memory and episodic memory processes: insight through transcranial magnetic stimulation techniques. *Neuroscience bulletin*, 29(3), pp.381–389.
- Bandettini, P.A. et al., 1993. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 30(2), pp.161–173.
- Bartlett, F., Kortmann, R. & Saran, F., 2013. Medulloblastoma. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 25(1), pp.36–45.
- Bates, J.F. & Goldman-Rakic, P.S., 1993. Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 336(2), pp.211–228.
- Bauchet, L. et al., 2009. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 92(1), pp.87–98.
- Baumann, O. & Mattingley, J.B., 2012. Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. *NeuroImage*, 61(4), pp.805–811.
- Baumann, O. & Mattingley, J.B., 2010. Scaling of neural responses to visual and auditory motion in the human cerebellum. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(12), pp.4489–4495.
- Baxendale, S., 2002. The role of functional MRI in the presurgical investigation of temporal lobe epilepsy patients: a clinical perspective and review. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 24(5), pp.664–676.
- Beaton, A. & Mariën, P., 2010. Language, cognition and the cerebellum: grappling with an enigma. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 46(7), pp.811–820.
- Bellebaum, C. & Daum, I., 2007. Cerebellar involvement in executive control. *Cerebellum (London, England)*, 6(3), pp.184–192.
- Belliveau, J.W. et al., 1991. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254(5032), pp.716–719.
- Berlinger, M. et al., 2008. Anatomy of the episodic buffer: a voxel-based morphometry study in patients with dementia. *Behavioural neurology*, 19(1-2), pp.29–34.
- Bernard, J.A. et al., 2012. Resting state cortico-cerebellar functional connectivity networks: a comparison of anatomical and self-organizing map approaches. *Frontiers in neuroanatomy*, 6, p.31.

- Bernard, J.A. & Seidler, R.D., 2013. Cerebellar contributions to visuomotor adaptation and motor sequence learning: an ALE meta-analysis. *Frontiers in human neuroscience*, 7, p.27.
- Berntsen, E.M. et al., 2010. Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor tractography incorporated into an intraoperative 3-dimensional ultrasound-based neuronavigation system: impact on therapeutic strategies, extent of resection, and clinical outcome. *Neurosurgery*, 67(2), pp.251–264.
- Berryhill, M.E. & Olson, I.R., 2008. The right parietal lobe is critical for visual working memory. *Neuropsychologia*, 46(7), pp.1767–1774.
- Binder, J.R. et al., 1994. Functional magnetic resonance imaging of human auditory cortex. *Annals of Neurology*, 35(6), pp.662–672.
- Bookheimer, S.Y., Dapretto, M. & Karmarkar, U., 1999. Functional MRI in children with epilepsy. *Developmental Neuroscience*, 21(3-5), pp.191–199.
- Booth, J.R. et al., 2007. The role of the basal ganglia and cerebellum in language processing. *Brain research*, 1133(1), pp.136–144.
- Boring, C.C., Squires, T.S. & Tong, T., 1991. Cancer statistics, 1991. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 41(1), pp.19–36.
- Van den Bosch, G.E. et al., 2012. Brain connectivity during verbal working memory in children and adolescents. *Human brain mapping*.
- Bostan, A.C. & Strick, P.L., 2010. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychology review*, 20(3), pp.261–270.
- Botez-Marquard, T. et al., 2001. A severe frontal-parietal lobe syndrome following cerebellar damage. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 8(4), pp.347–353.
- Brahmbhatt, S.B., McAuley, T. & Barch, D.M., 2008. Functional developmental similarities and differences in the neural correlates of verbal and nonverbal working memory tasks. *Neuropsychologia*, 46(4), pp.1020–1031.
- Brandes, A.A. & Paris, M.K., 2004. Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults. *Critical reviews in oncology/hematology*, 50(2), pp.121–128.
- Brasme, J.-F. et al., 2012. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *European journal of pediatrics*, 171(1), pp.25–32.
- Bremmer, F. et al., 2001. Polymodal Motion Processing in Posterior Parietal and Premotor Cortex: A Human fMRI Study Strongly Implies Equivalencies between Humans and Monkeys. *Neuron*, 29(1), pp.287–296.
- Brinkman, T.M. et al., 2012. Cerebral white matter integrity and executive function in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Neuro-Oncology*, 14(suppl 4), pp.iv25–iv36.
- Brockmann, S. et al., 2011. Reorganization of functional areas of the brain after brain irradiation. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(12), pp.e321–323.

- Brown, G.G. et al., 2007. A primer on functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychology review*, 17(2), pp.107–125.
- Buizer, A.I. et al., 2005. Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity. *Pediatric blood & cancer*, 45(3), pp.281–290.
- Buizer, A.I., de Sonnevile, L.M.J. & Veerman, A.J.P., 2009. Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatric blood & cancer*, 52(4), pp.447–454.
- Bürgel, U. et al., 1997. Histological visualization of long fiber tracts in the white matter of adult human brains. *Journal für Hirnforschung*, 38(3), pp.397–404.
- Bürgel, U. et al., 2006. White matter fiber tracts of the human brain: Three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. *NeuroImage*, 29(4), pp.1092–1105.
- Burns, J. et al., 2003. Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 182, pp.439–443.
- Burton, M.W. et al., 2005. A systematic investigation of the functional neuroanatomy of auditory and visual phonological processing. *NeuroImage*, 26(3), pp.647–661.
- Bushara, K.O. et al., 1999. Modality-specific frontal and parietal areas for auditory and visual spatial localization in humans. *Nature neuroscience*, 2(8), pp.759–766.
- Butler, R.W. & Copeland, D.R., 2002. Attentional processes and their remediation in children treated for cancer: a literature review and the development of a therapeutic approach. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 8(1), pp.115–124.
- Buxton, R.B., 2010. Interpreting oxygenation-based neuroimaging signals: the importance and the challenge of understanding brain oxygen metabolism. *Frontiers in neuroenergetics*, 2, p.8.
- Buxton, R.B., Wong, E.C. & Frank, L.R., 1998. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 39(6), pp.855–864.
- Caballero-Gaudes, C. et al., 2013. Mapping interictal epileptic discharges using mutual information between concurrent EEG and fMRI. *NeuroImage*, 68, pp.248–262.
- Cabral, J. et al., 2012. Modeling the outcome of structural disconnection on resting-state functional connectivity. *NeuroImage*, 62(3), pp.1342–1353.
- Cairo, T.A. et al., 2004. The influence of working memory load on phase specific patterns of cortical activity. *Brain research. Cognitive brain research*, 21(3), pp.377–387.
- Callu, D. et al., 2008. Remediation of learning difficulties in children after treatment for a cerebellar medulloblastoma: a single-case study. *Developmental neurorehabilitation*, 11(1), pp.16–24.

- Camchong, J. et al., 2011. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 37(3), pp.640–650.
- Cantelmi, D., Schweizer, T.A. & Cusimano, M.D., 2008. Role of the cerebellum in the neurocognitive sequelae of treatment of tumours of the posterior fossa: an update. *The lancet oncology*, 9(6), pp.569–576.
- Carter, C.S. et al., 2001. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *The American Journal of Psychiatry*, 158(9), pp.1423–1428.
- Casey, B.J. et al., 1995. Activation of prefrontal cortex in children during a nonspatial working memory task with functional MRI. *NeuroImage*, 2(3), pp.221–229.
- Castro-Sierra, E. et al., 2003. Surgery of tumors of the cerebellum and prefrontal cortex, and sensory memory and motor planning disturbances in children. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 19(10-11), pp.736–743.
- Chafee, M.V. & Goldman-Rakic, P.S., 2000. Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades. *Journal of neurophysiology*, 83(3), pp.1550–1566.
- Chee, M.W. et al., 1999. Auditory and visual word processing studied with fMRI. *Human brain mapping*, 7(1), pp.15–28.
- Chen, S.H.A. & Desmond, J.E., 2005a. Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *NeuroImage*, 24(2), pp.332–338.
- Chen, S.H.A. & Desmond, J.E., 2005b. Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia*, 43(9), pp.1227–1237.
- Chernov, M.F. et al., 2006. Multivoxel proton MRS for differentiation of radiation-induced necrosis and tumor recurrence after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Brain tumor pathology*, 23(1), pp.19–27.
- Chez, C. & William, T.T., 2000. The cerebellum. In *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, pp. 832–852.
- Cho, S.S. et al., 2011. Metabolic Changes of Cerebrum by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over Lateral Cerebellum: A Study with FDG PET. *Cerebellum (London, England)*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161500> [Accessed July 16, 2012].
- Christophel, T.B., Hebart, M.N. & Haynes, J.-D., 2012. Decoding the contents of visual short-term memory from human visual and parietal cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(38), pp.12983–12989.
- Clark, K.L. & Noudoost, B., 2014. The role of prefrontal catecholamines in attention and working memory. *Frontiers in Neural Circuits*, 8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986539/> [Accessed May 8, 2014].
- C Marsot, C.D. et al., 2002. Étude radio-anatomique du cervelet. *Feuillets de Radiologie*, 42(5), pp.423–28.

- Coffman, K.A., Dum, R.P. & Strick, P.L., 2011. Cerebellar vermis is a target of projections from the motor areas in the cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), pp.16068–16073.
- Cohen, D., 1968. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science (New York, N.Y.)*, 161(3843), pp.784–786.
- Collin, G. et al., 2011. Impaired cerebellar functional connectivity in schizophrenia patients and their healthy siblings. *Frontiers in psychiatry*, 2, p.73.
- Cooper, F.E. et al., 2012. Distinct critical cerebellar subregions for components of verbal working memory. *Neuropsychologia*, 50(1), pp.189–197.
- Coplin, W.M. et al., 1997. Mutism in an adult following hypertensive cerebellar hemorrhage: nosological discussion and illustrative case. *Brain and language*, 59(3), pp.473–493.
- Crottaz-Herbette, S., Anagnoson, R.T. & Menon, V., 2004. Modality effects in verbal working memory: differential prefrontal and parietal responses to auditory and visual stimuli. *NeuroImage*, 21(1), pp.340–351.
- Cruz-Gómez, A.J. et al., 2013. The link between resting-state functional connectivity and cognition in MS patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*.
- Culham J.C. & Kanwisher N.G., 2001. Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), pp.157–163.
- Cunningham, A.J. & Hourihan, D., 2007. The sitting position in neurosurgery--unresolved hemodynamic consequences! *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 54(7), pp.497–500.
- D'albo, A., Chataing, V. & Revol, F., 1998. *Evaluation préalable à la mise en place d'une aide technique à la communication*. Fédération nationale des orthophonistes. Available at: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=3063841> [Accessed October 30, 2013].
- Damoiseaux, J.S. & Greicius, M.D., 2009. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain structure & function*, 213(6), pp.525–533.
- D'Ardenne, K. et al., 2012. Role of prefrontal cortex and the midbrain dopamine system in working memory updating. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(49), pp.19900–19909.
- David, K.M. et al., 1997. Medulloblastoma: is the 5-year survival rate improving? A review of 80 cases from a single institution. *Journal of Neurosurgery*, 86(1), pp.13–21.
- Dellatolas, G. & Agostini, M.D., 1988. Une épreuve simple pour évaluer la préférence manuelle chez l'enfant à partir de 3 ans. *Enfance*, 41(3), pp.139–147.
- Delmaire, C. et al., 2007. [Functional magnetic resonance imaging: physiopathology, techniques and applications]. *Journal De Radiologie*, 88(3 Pt 2), pp.497–509.
- Dennis, M. et al., 1996. Neuropsychological sequelae of the treatment of children with medulloblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 29(1), pp.91–101.

- Deshmukh, V.R. et al., 2006. Quantification and comparison of telovelar and transversian approaches to the fourth ventricle. *Neurosurgery*, 58(4 Suppl 2), pp.ONS–202–206; discussion ONS–206–207.
- Desmond, J.E. & Fiez, J.A., 1998. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), pp.355–362.
- D’Esposito, M. et al., 1998. Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 7(1), pp.1–13.
- D’Esposito, M. et al., 1995. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378(6554), pp.279–281.
- D’Esposito, M., Deouell, L.Y. & Gazzaley, A., 2003. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*, 4(11), pp.863–872.
- Detre, J.A., 2006. Clinical applicability of functional MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 23(6), pp.808–815.
- Detre, J.A. et al., 1998. Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 50(4), pp.926–932.
- Detre, J.A. & Floyd, T.F., 2001. Functional MRI and Its Applications to the Clinical Neurosciences. *The Neuroscientist*, 7(1), pp.64–79.
- Dhall, G., 2009. Medulloblastoma. *Journal of Child Neurology*, 24(11), pp.1418–1430.
- Diedrichsen, J. et al., 2009. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *NeuroImage*, 46(1), pp.39–46.
- Diedrichsen, J., 2006. A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *NeuroImage*, 33(1), pp.127–138.
- Diedrichsen, J. et al., 2011. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. *NeuroImage*, 54(3), pp.1786–1794.
- Diener, H.C. & Dichgans, J., 1992. Pathophysiology of cerebellar ataxia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 7(2), pp.95–109.
- Van Dijk, H., Nieuwenhuis, I.L.C. & Jensen, O., 2010. Left temporal alpha band activity increases during working memory retention of pitches. *The European journal of neuroscience*, 31(9), pp.1701–1707.
- Dill, T., 2008. Contraindications to magnetic resonance imaging. *Heart*, 94(7), pp.943–948.
- Doron, K.W., Funk, C.M. & Glickstein, M., 2010. Fronto-cerebellar circuits and eye movement control: a diffusion imaging tractography study of human cortico-pontine projections. *Brain research*, 1307, pp.63–71.
- Doyon, J. & Benali, H., 2005. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current opinion in neurobiology*, 15(2), pp.161–167.
- Droit-Volet, S. et al., 2013. Time perception in children treated for a cerebellar medulloblastoma. *Research in developmental disabilities*, 34(1), pp.480–494.

- Dubois-Teklali, 2010. *Médulloblastome de l'enfant et séquelles cognitives. Etude anatomo-fonctionnelle par IRMf de la Mémoire de Travail*. Joseph Fourier.
- Duffner, P.K., 2010. Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 14(2), pp.106–115.
- Dumontheil, I. & Klingberg, T., 2012. Brain activity during a visuospatial working memory task predicts arithmetical performance 2 years later. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 22(5), pp.1078–1085.
- Ebner, K. et al., 2011. Assessing language and visuospatial functions with one task: a “dual use” approach to performing fMRI in children. *NeuroImage*, 58(3), pp.923–929.
- E, K.-H. et al., 2014. A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies. *Human brain mapping*, 35(2), pp.593–615.
- El-Bahy, K., 2005. Telovelar approach to the fourth ventricle: operative findings and results in 16 cases. *Acta neurochirurgica*, 147(2), pp.137–142; discussion 142.
- Elkana, O. et al., 2013. Cerebral language reorganization in the chronic stage of recovery: a longitudinal fMRI study. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 49(1), pp.71–81.
- Elkana, O. et al., 2011. Cerebral reorganization as a function of linguistic recovery in children: An fMRI study. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 47(2), pp.202–216.
- Ellison, D.W. et al., 2003. What's new in neuro-oncology? Recent advances in medulloblastoma. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 7(2), pp.53–66.
- Eran, A. et al., 2010. Medulloblastoma: atypical CT and MRI findings in children. *Pediatric Radiology*, 40(7), pp.1254–1262.
- Erdem, E. et al., 2001. Diffusion-weighted imaging and fluid attenuated inversion recovery imaging in the evaluation of primitive neuroectodermal tumors. *Neuroradiology*, 43(11), pp.927–933.
- Esposito, A. et al., 1999. Complete mutism after midbrain periaqueductal gray lesion. *Neuroreport*, 10(4), pp.681–685.
- Ester, E.F., Serences, J.T. & Awh, E., 2009. Spatially global representations in human primary visual cortex during working memory maintenance. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(48), pp.15258–15265.
- Evans, A.E. et al., 1990. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *Journal of neurosurgery*, 72(4), pp.572–582.
- Van Ewijk, H. et al., 2013. Visuospatial Working Memory in ADHD Patients, Unaffected Siblings, and Healthy Controls. *Journal of attention disorders*.

- Exner, C., Weniger, G. & Irle, E., 2004. Cerebellar lesions in the PICA but not SCA territory impair cognition. *Neurology*, 63(11), pp.2132–2135.
- Fang, P. et al., 2012. Increased cortical-limbic anatomical network connectivity in major depression revealed by diffusion tensor imaging. *PloS one*, 7(9), p.e45972.
- Ferrante, L. et al., 1991. Medulloblastoma in adulthood. *Journal of neurosurgical sciences*, 35(1), pp.23–30.
- Fialka-Moser, V. et al., 2003. Cancer rehabilitation: particularly with aspects on physical impairments. *Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*, 35(4), pp.153–162.
- Filippi, M. et al., 2012. Multiple sclerosis: effects of cognitive rehabilitation on structural and functional MR imaging measures--an explorative study. *Radiology*, 262(3), pp.932–940.
- Floel, A. et al., 2004. Prefrontal Cortex Asymmetry for Memory Encoding of Words and Abstract Shapes. *Cerebral Cortex*, 14(4), pp.404–409.
- Fox, M.D. & Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(9), pp.700–711.
- Frangé, P. et al., 2009. From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980-2000). *Journal of neuro-oncology*, 95(2), pp.271–279.
- Frank, B. et al., 2007. Cerebellar lesion studies of cognitive function in children and adolescents - limitations and negative findings. *Cerebellum (London, England)*, 6(3), pp.242–253.
- Friederici, A.D., 2002. Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(2), pp.78–84.
- Friston, K.J., 2011. Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*, 1(1), pp.13–36.
- Fujiwara, N. et al., 2004. Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast functional MRI of patients with brain tumors. *NeuroImage*, 21(4), pp.1464–1471.
- Gabriel, M. et al., 2014. BOLD fMRI for Presurgical Planning: Part II. In J. J. Pillai, ed. *Functional Brain Tumor Imaging*. Springer New York, pp. 79–94. Available at: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4419-5858-7_5 [Accessed November 28, 2013].
- Gangemi, M. et al., 2001. Endoscopic surgery for large posterior fossa arachnoid cysts. *Minimally invasive neurosurgery: MIN*, 44(1), pp.21–24.
- Gathercole, S.E. & Adams, A.M., 1994. Children's phonological working memory: Contributions of long-term knowledge and rehearsal. *Journal of Memory and Language*, 33, pp.672–672.

- George, A.P. et al., 2003. Cognitive sequelae in children with posterior fossa tumors. *Pediatric neurology*, 28(1), pp.42–47.
- Gering, D.T. & Weber, D.M., 1998. Intraoperative, real-time, functional MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 8(1), pp.254–257.
- Ghez C & Fahn S, 1985. The cerebellum. In *Principles of Neural Science*. New York: Elsevier, pp. 502–522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=The%20cerebellum%2C%20in%20Principles%20of%20Neural%20Science> [Accessed February 13, 2012].
- Gianlorenço, A.C.L., Canto-de-Souza, A. & Mattioli, R., 2011. Microinjection of histamine into the cerebellar vermis impairs emotional memory consolidation in mice. *Brain Research Bulletin*, 86(1–2), pp.134–138.
- Golby, A.J. et al., 2001. Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain: a journal of neurology*, 124(Pt 9), pp.1841–1854.
- Goldman-Rakic, P.S., 1995. Architecture of the Prefrontal Cortex and the Central Executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769(1), pp.71–84.
- Gong, G. et al., 2009. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 19(3), pp.524–536.
- Gordon, N., 2007. The cerebellum and cognition. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 11(4), pp.232–234.
- Gottwald, B. et al., 2004. Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(11), pp.1524–1531.
- Gowen, E. & Miall, R.C., 2007. The cerebellum and motor dysfunction in neuropsychiatric disorders. *Cerebellum (London, England)*, 6(3), pp.268–279.
- Grady, C.L. et al., 2003. Evidence from Functional Neuroimaging of a Compensatory Prefrontal Network in Alzheimer’s Disease. *The Journal of Neuroscience*, 23(3), pp.986–993.
- Grafman, J. et al., 1992. Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology*, 42(8), pp.1493–1496.
- Grande, M. et al., 2011. Word frequency effects in the left IFG in dyslexic and normally reading children during picture naming and reading. *NeuroImage*, 57(3), pp.1212–1220.
- Greicius, M.D. et al., 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), pp.253–258.
- Greicius, M.D. et al., 2009. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 19(1), pp.72–78.

- Grill, J. et al., 2004. Critical risk factors for intellectual impairment in children with posterior fossa tumors: the role of cerebellar damage. *Journal of neurosurgery*, 101(2 Suppl), pp.152–158.
- Grill, J. et al., 2005. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *The lancet oncology*, 6(8), pp.573–580.
- Grimaldi, G. & Manto, M., 2012. Topography of cerebellar deficits in humans. *Cerebellum (London, England)*, 11(2), pp.336–351.
- Grober, E. & Buschke, H., 1987. Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), pp.13–36.
- Grossman, M. et al., 2013. Category-specific semantic memory: converging evidence from bold fMRI and Alzheimer’s disease. *NeuroImage*, 68, pp.263–274.
- Gumprecht, H. et al., 2002. Neuronavigation and functional MRI for surgery in patients with lesion in eloquent brain areas. *Minimally Invasive Neurosurgery: MIN*, 45(3), pp.151–153.
- Gur, R.E. & Gur, R.C., 2010. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 12(3), pp.333–343.
- Gusnard, D.A., Raichle, M.E. & Raichle, M.E., 2001. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(10), pp.685–694.
- Habas, C. et al., 2009. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(26), pp.8586–8594.
- Habas, C., 2001. [The cerebellum: from motor coordination to cognitive function]. *Revue neurologique*, 157(12), pp.1471–1497.
- Habeck, C. et al., 2012. Contrasting visual working memory for verbal and non-verbal material with multivariate analysis of fMRI. *Brain research*, 1467, pp.27–41.
- Haller, S. & Bartsch, A.J., 2009. Pitfalls in FMRI. *European radiology*, 19(11), pp.2689–2706.
- Hämäläinen, M. et al., 1993. Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), pp.413–497.
- Hamzei, F. et al., 2003. The influence of extra- and intracranial artery disease on the BOLD signal in FMRI. *NeuroImage*, 20(2), pp.1393–1399.
- Hanley, J.R., Young, A.W. & Pearson, N.A., 1991. Impairment of the visuo-spatial sketch pad. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, 43(1), pp.101–125.
- Haque, S. et al., 2008. Imaging of Lymphoma of the Central Nervous System, Spine, and Orbit. *Radiologic Clinics of North America*, 46(2), pp.339–361.

- Hardy, K.K. et al., 2008. Hydrocephalus as a possible additional contributor to cognitive outcome in survivors of pediatric medulloblastoma. *Psycho-Oncology*, 17(11), pp.1157–1161.
- Hartmann, T. et al., 2009. Investigating the Neural Correlates of Percepts Using Magnetoencephalography and Magnetic Source Imaging. In D. E. Kraft, D. B. Gulyás, & P. D. E. Pöppel, eds. *Neural Correlates of Thinking*. On Thinking. Springer Berlin Heidelberg, pp. 51–64. Available at: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-68044-4_4 [Accessed June 2, 2013].
- Hautzel, H. et al., 2009. Evidence of a modality-dependent role of the cerebellum in working memory? An fMRI study comparing verbal and abstract n-back tasks. *NeuroImage*, 47(4), pp.2073–2082.
- Hazin, I. et al., 2011. Intellectual impairment after treatment for medulloblastoma and astrocytoma in childhood: the Brazilian experience. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 33(7), pp.506–515.
- Hertz-Pannier, L., 1999. [Brain plasticity during development: physiological bases and functional MRI approach]. *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie*, 26(1 Suppl), pp.S66–74.
- Hertz-Pannier, L. et al., 1997. Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology*, 48(4), pp.1003–1012.
- Hertz-Pannier, L., Rodrigo, S. & Chiron, C., 2013. Advanced structural and functional MRI in childhood epilepsies. *Handbook of Clinical Neurology*, 111, pp.777–784.
- Van den Heuvel, M.P. et al., 2009. Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Human brain mapping*, 30(10), pp.3127–3141.
- Van den Heuvel, M.P. & Hulshoff Pol, H.E., 2010. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 20(8), pp.519–534.
- Van den Heuvel, M., Mandl, R. & Hulshoff Pol, H., 2008. Normalized cut group clustering of resting-state FMRI data. *PloS one*, 3(4), p.e2001.
- Hillary, F.G., 2008. Neuroimaging of working memory dysfunction and the dilemma with brain reorganization hypotheses. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 14(4), pp.526–534.
- Hill, K.T. et al., 2011. Pattern of BOLD signal in auditory cortex relates acoustic response to perceptual streaming. *BMC neuroscience*, 12, p.85.
- Hoang, D.H. et al., 2014. Cognitive disorders in pediatric medulloblastoma: what neuroimaging has to offer. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, pp.1–9.
- Hokkanen, L.S.K. et al., 2006. Subtle cognitive deficits after cerebellar infarcts. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 13(2), pp.161–170.

- Honey, C.J. et al., 2007. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(24), pp.10240–10245.
- Hopyan, T., Laughlin, S. & Dennis, M., 2010. Emotions and their cognitive control in children with cerebellar tumors. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(6), pp.1027–1038.
- Hoshi, E. & Tanji, J., 2004. Differential Roles of Neuronal Activity in the Supplementary and Presupplementary Motor Areas: From Information Retrieval to Motor Planning and Execution. *Journal of Neurophysiology*, 92(6), pp.3482–3499.
- Houk, J.C. & Mugnaini, E., 2003. Cerebellum. *Fundamental Neuroscience, 2nd Edition*; Squire, LR; Bloom, FE; Roberts, JL, Eds, pp.841–872.
- Huber, J.F. et al., 2007. Long-term neuromotor speech deficits in survivors of childhood posterior fossa tumors: effects of tumor type, radiation, age at diagnosis, and survival years. *Journal of child neurology*, 22(7), pp.848–854.
- Ibrahim, G.M. et al., 2012. Occipital lobe epilepsy in children: characterization, evaluation and surgical outcomes. *Epilepsy research*, 99(3), pp.335–345.
- Ikeda, T. & Osaka, N., 2007. How are colors memorized in working memory? A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport*, 18(2), pp.111–114.
- Ioannides, A.A. & Fenwick, P.B.C., 2005. Imaging cerebellum activity in real time with magnetoencephalographic data. *Progress in brain research*, 148, pp.139–150.
- Iturria-Medina, Y. et al., 2011. Brain hemispheric structural efficiency and interconnectivity rightward asymmetry in human and nonhuman primates. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 21(1), pp.56–67.
- Jakacki, R.I., 2005. Treatment strategies for high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. Review of the literature. *Journal of neurosurgery*, 102(1 Suppl), pp.44–52.
- Jbabdi, S. et al., 2004. A level set method for building anatomical connectivity paths between brain areas using DTI. In *Biomedical Imaging: Nano to Macro, 2004. IEEE International Symposium on*. pp. 1024–1027. Available at: http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=1398715 [Accessed August 9, 2012].
- Jiang, Z. et al., 2010. Impaired fMRI activation in patients with primary brain tumors. *NeuroImage*, 52(2), pp.538–548.
- Johansen-Berg, H. et al., 2004. Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(36), pp.13335–13340.
- Johansen-Berg, H. & Behrens, T.E.J., 2006. Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience. *Current Opinion in Neurology*, 19(4), pp.379–385.
- Jones, D.K. et al., 2002. Isotropic resolution diffusion tensor imaging with whole brain acquisition in a clinically acceptable time. *Human Brain Mapping*, 15(4), pp.216–230.

- Jones, D.K., Knösche, T.R. & Turner, R., 2013. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*, 73, pp.239–254.
- Just, M.A. et al., 2007. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 17(4), pp.951–961.
- Kamali, A. et al., 2010. Diffusion tensor tractography of the human brain cortico-ponto-cerebellar pathways: A quantitative preliminary study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 32(4), pp.809–817.
- Kamitani, Y. & Tong, F., 2005. Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nature neuroscience*, 8(5), pp.679–685.
- Karajannis, M., Allen, J.C. & Newcomb, E.W., 2008. Treatment of pediatric brain tumors. *Journal of cellular physiology*, 217(3), pp.584–589.
- Kastrup, A. et al., 1999. Gender Differences in Cerebral Blood Flow and Oxygenation Response During Focal Physiologic Neural Activity. *J Cereb Blood Flow Metab*, 19(10), pp.1066–1071.
- Kelly, R.M. & Strick, P.L., 2003. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(23), pp.8432–8444.
- Khong, P.-L. et al., 2003. Diffusion-tensor imaging for the detection and quantification of treatment-induced white matter injury in children with medulloblastoma: a pilot study. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 24(4), pp.734–740.
- Khong, P.-L. et al., 2006. White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(6), pp.884–890.
- Kim, H. et al., 2012. Magnetoencephalography in pediatric lesional epilepsy surgery. *Journal of Korean medical science*, 27(6), pp.668–673.
- Kim, J.S. et al., 2012. Changes in effective connectivity according to working memory load: an fMRI study of face and location working memory tasks. *Psychiatry investigation*, 9(3), pp.283–292.
- Kirschen, M.P. et al., 2005. Load- and practice-dependent increases in cerebro-cerebellar activation in verbal working memory: an fMRI study. *NeuroImage*, 24(2), pp.462–472.
- Kirschen, M.P. et al., 2008. Verbal memory impairments in children after cerebellar tumor resection. *Behavioural neurology*, 20(1-2), pp.39–53.
- Kirschen, M.P., Chen, S.H.A. & Desmond, J.E., 2010. Modality specific cerebro-cerebellar activations in verbal working memory: an fMRI study. *Behavioural neurology*, 23(1-2), pp.51–63.
- Kirshblum, S. et al., 2001. Rehabilitation of persons with central nervous system tumors. *Cancer*, 92(4 Suppl), pp.1029–1038.

- Kish, S.J. et al., 1988. Cognitive deficits in olivopontocerebellar atrophy: implications for the cholinergic hypothesis of Alzheimer's dementia. *Annals of neurology*, 24(2), pp.200–206.
- Klingberg, T., Forssberg, H. & Westerberg, H., 2002. Increased Brain Activity in Frontal and Parietal Cortex Underlies the Development of Visuospatial Working Memory Capacity during Childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(1), pp.1–10.
- Koeller, K.K. & Rushing, E.J., 2003. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 23(6), pp.1613–1637.
- Koelsch, S. et al., 2009. Functional architecture of verbal and tonal working memory: an fMRI study. *Human brain mapping*, 30(3), pp.859–873.
- Konczak, J. et al., 2005. Functional recovery of children and adolescents after cerebellar tumour resection. *Brain: a journal of neurology*, 128(Pt 6), pp.1428–1441.
- Koral, K. et al., 2008. Imaging characteristics of atypical teratoid-rhabdoid tumor in children compared with medulloblastoma. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 190(3), pp.809–814.
- Kotsenas, A.L. et al., 1999. Abnormal diffusion-weighted MRI in medulloblastoma: does it reflect small cell histology? *Pediatric Radiology*, 29(7), pp.524–526.
- Koziol, L.F. et al., 2013. Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition. *Cerebellum (London, England)*.
- Krainik, 2012. Functional MRI. In *Brain mapping from neural basis of cognition to surgical applications*. Vienna; New York: SpringerWienNewYork, pp. 45–58. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-0723-2> [Accessed September 21, 2012].
- Krainik, A. et al., 2013. Functional imaging of cerebral perfusion. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 94(12), pp.1259–1278.
- Krainik, A., 2012. Functional MRI. In *Brain mapping from neural basis of cognition to surgical applications*. Vienna; New York: SpringerWienNewYork. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-0723-2> [Accessed February 24, 2012].
- Krainik, A. et al., 2005. Regional impairment of cerebrovascular reactivity and BOLD signal in adults after stroke. *Stroke*, 36(6), pp.1146–52.
- Krainik, A. et al., 2004. Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology*, 62(8), pp.1323–1332.
- Krienen, F.M. & Buckner, R.L., 2009. Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 19(10), pp.2485–2497.
- Küper, M. et al., 2011. Evidence for a motor and a non-motor domain in the human dentate nucleus--an fMRI study. *NeuroImage*, 54(4), pp.2612–2622.

- Kwong, K.K. et al., 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(12), pp.5675–5679.
- Lai, G. et al., 2012. Neural systems for speech and song in autism. *Brain*, 135(3), pp.961–975.
- Lai, S. et al., 1993. Identification of vascular structures as a major source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional activation imaging of the motor cortex at 1.5T: preliminary results. *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 30(3), pp.387–392.
- Larsell O. & Jansen J., 1972. *The Comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum. The Human Cerebellum, Cerebellar Connections, and Cerebellar Cortex.* University of Minnesota Press, Minneapolis, pp.201–264.
- Laughton, S.J. et al., 2008. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(7), pp.1112–1118.
- Law, N. et al., 2011. Cerebello-thalamo-cerebral connections in pediatric brain tumor patients: impact on working memory. *NeuroImage*, 56(4), pp.2238–2248.
- Lechtenberg, R. & Gilman, S., 1978. Speech disorders in cerebellar disease. *Annals of neurology*, 3(4), pp.285–290.
- Lee, M. et al., 1994. Management of Hydrocephalus in Children with Medulloblastoma: Prognostic Factors for Shunting. *Pediatric Neurosurgery*, 20(4), pp.240–247.
- Lee, T.M.C. et al., 2005. The cerebellum's involvement in the judgment of spatial orientation: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychologia*, 43(13), pp.1870–1877.
- Lehéricy, S. et al., 2000. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *Journal of Neurosurgery*, 92(4), pp.589–598.
- Lehéricy, S. et al., 2000. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology*, 54(8), pp.1625–1633.
- Leung, A.W.S. & Alain, C., 2011. Working memory load modulates the auditory “What” and “Where” neural networks. *NeuroImage*, 55(3), pp.1260–1269.
- Leung, L.H.T. et al., 2004. White-matter diffusion anisotropy after chemo-irradiation: a statistical parametric mapping study and histogram analysis. *NeuroImage*, 21(1), pp.261–268.
- Levisohn, L., Cronin-Golomb, A. & Schmahmann, J.D., 2000. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children. *Brain*, 123(5), pp.1041–1050.

- Levisohn, L., Cronin-Golomb, A. & Schmahmann, J.D., 2000. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain: a journal of neurology*, 123 (Pt 5), pp.1041–1050.
- Lev, M.H. et al., 2004. Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 25(2), pp.214–221.
- Lewald, J. et al., 2011. Processing of auditory motion in inferior parietal lobule: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*, 49(2), pp.209–215.
- Linke, A.C., Vicente-Grabovetsky, A. & Cusack, R., 2011. Stimulus-specific suppression preserves information in auditory short-term memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(31), pp.12961–12966.
- Liu, H. et al., 2011. Changes in cerebellar functional connectivity and anatomical connectivity in schizophrenia: a combined resting-state functional MRI and diffusion tensor imaging study. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 34(6), pp.1430–1438.
- Liu, T.T. et al., 2004. Caffeine alters the temporal dynamics of the visual BOLD response. *NeuroImage*, 23(4), pp.1402–1413.
- Liu, T.T. et al., 2001. Detection power, estimation efficiency, and predictability in event-related fMRI. *NeuroImage*, 13(4), pp.759–773.
- Logan, W.J., 1999. Functional magnetic resonance imaging in children. *Seminars in pediatric neurology*, 6(2), pp.78–86.
- Logie, R.H. et al., 2003. Brain activation and the phonological loop: The impact of rehearsal. *Brain and Cognition*, 53(2), pp.293–296.
- Logie, R.H., 1995. *Visuo-spatial working memory*, Hove, East Sussex; Hillsdale, [N.J.]: L. Erlbaum Associates.
- Logothetis, N.K. et al., 1999. Functional imaging of the monkey brain. *Nature neuroscience*, 2(6), pp.555–562.
- Logothetis, N.K., 2008. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), pp.869–878.
- Louis, D.N. et al., 2007. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*, 114(2), pp.97–109.
- Machielsen, W.C.M. et al., 2000. fMRI of visual encoding: Reproducibility of activation. *Human Brain Mapping*, 9(3), pp.156–164.
- Maddrey, A.M. et al., 2005. Neuropsychological performance and quality of life of 10 year survivors of childhood medulloblastoma. *Journal of neuro-oncology*, 72(3), pp.245–253.
- Magnotta, V.A. et al., 2008. Investigating connectivity between the cerebellum and thalamus in schizophrenia using diffusion tensor tractography: a pilot study. *Psychiatry research*, 163(3), pp.193–200.

- Mahoney, D.H., Jr et al., 1998. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy--a Pediatric Oncology Group study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16(5), pp.1712–1722.
- Majerus, S. et al., 2010. The commonality of neural networks for verbal and visual short-term memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(11), pp.2570–2593.
- Malonek, D. & Grinvald, A., 1996. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science (New York, N.Y.)*, 272(5261), pp.551–554.
- Manto, M. et al., 2012. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control--the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum (London, England)*, 11(2), pp.457–487.
- Manto, M., 2009. Mechanisms of human cerebellar dysmetria: experimental evidence and current conceptual bases. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 6, p.10.
- Mao, H. & Berns, G., 2002. MRI in the study of brain functions: clinical perspectives. *Medicamundi*, 46(1), pp.28–38.
- Martínez León, M.I., 2011. [Review and update about medulloblastoma in children]. *Radiología*, 53(2), pp.134–145.
- Di Martino, A. et al., 2008. Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(12), pp.2735–2747.
- Marvel, C.L. & Desmond, J.E., 2010. Functional topography of the cerebellum in verbal working memory. *Neuropsychology review*, 20(3), pp.271–279.
- Massimino, M. et al., 2011. Childhood medulloblastoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 79(1), pp.65–83.
- Massimino, M. et al., 2013. Histological variants of medulloblastoma are the most powerful clinical prognostic indicators. *Pediatric blood & cancer*, 60(2), pp.210–216.
- Mathiak, K. et al., 2004. Discrimination of temporal information at the cerebellum: functional magnetic resonance imaging of nonverbal auditory memory. *NeuroImage*, 21(1), pp.154–162.
- Mathiak, K. & Fallgatter, A.J., 2005. Combining magnetoencephalography and functional magnetic resonance imaging. In *Magnetoencephalography*. Gulf Professional Publishing, pp. 121–146.
- McDonald, B.C., Hummer, T.A. & Dunn, D.W., 2013. Functional MRI and structural MRI as tools for understanding comorbid conditions in children with epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*, 26(3), pp.295–302.
- McManamy, C.S. et al., 2003. Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 62(6), pp.627–632.

- Miall, R.C., Imamizu, H. & Miyauchi, S., 2000. Activation of the cerebellum in co-ordinated eye and hand tracking movements: an fMRI study. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 135(1), pp.22–33.
- Miall, R.C. & Jenkinson, E.W., 2005. Functional imaging of changes in cerebellar activity related to learning during a novel eye-hand tracking task. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 166(2), pp.170–183.
- Middleton, F.A. & Strick, P.L., 1994. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science (New York, N.Y.)*, 266(5184), pp.458–461.
- Van Mier, H.I. & Petersen, S.E., 2002. Role of the cerebellum in motor cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 978, pp.334–353.
- Miller, K.M. et al., 2009. Is the n-back task a valid neuropsychological measure for assessing working memory? *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(7), pp.711–717.
- Le Minor, J.-M., Billmann, Franck, 2012. Cervelet. In *Neuroanatomie centrale. Aide-mémoire d'anatomie descriptive humaine*. Paris: Ellipses.
- Molinari, M. et al., 2004. Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(2), pp.235–240.
- Moretti, R. et al., 2002. Reading errors in patients with cerebellar vermis lesions. *Journal of neurology*, 249(4), pp.461–468.
- Moritz, C.H. et al., 2000. Whole-brain functional MR imaging activation from a finger-tapping task examined with independent component analysis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 21(9), pp.1629–1635.
- Morris J. Cohen, E. d., 2011. Children's Memory Scale. In J. S. K., ABPP FACRM, J. D. ABPP, & B. C. ABPP, eds. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer New York, pp. 556–559. Available at: http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-0-387-79948-3_1532 [Accessed August 5, 2013].
- Müller, N.G. & Knight, R.T., 2006. The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, 139(1), pp.51–58.
- Myatchin, I. & Lagae, L., 2013. Developmental changes in visuo-spatial working memory in normally developing children: event-related potentials study. *Brain & Development*, 35(9), pp.853–864.
- Nagel, B.J. et al., 2013. Hemispheric lateralization of verbal and spatial working memory during adolescence. *Brain and cognition*, 82(1), pp.58–68.
- Newberg, A., Alavi, A. & Reivich, M., 2002. Determination of regional cerebral function with FDG-PET imaging in neuropsychiatric disorders. *Seminars in nuclear medicine*, 32(1), pp.13–34.

- Nixon, P. et al., 2004. The inferior frontal gyrus and phonological processing: an investigation using rTMS. *Journal of cognitive neuroscience*, 16(2), pp.289–300.
- Nolden, S. et al., 2013. The retention of simultaneous tones in auditory short-term memory: a magnetoencephalography study. *NeuroImage*, 82, pp.384–392.
- N. Yassine, 2011. *Les médulloblastome (à propos de 40 cas)*. Sidi Mohammed Ben Abdellah.
- Ogawa, S. et al., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24), pp.9868–9872.
- O'Reilly, J.X. et al., 2010. Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 20(4), pp.953–965.
- Orliaguet, G.A. et al., 2001. Is the sitting or the prone position best for surgery for posterior fossa tumours in children? *Paediatric Anaesthesia*, 11(5), pp.541–547.
- Owen, A.M. et al., 2005. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*, 25(1), pp.46–59.
- Paakki, J.-J. et al., 2010. Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in autism spectrum disorders. *Brain research*, 1321, pp.169–179.
- Packer, R.J., 2008. Childhood brain tumors: accomplishments and ongoing challenges. *Journal of child neurology*, 23(10), pp.1122–1127.
- Packer, R.J., 1999. Childhood medulloblastoma: progress and future challenges. *Brain & development*, 21(2), pp.75–81.
- Packer, R.J. et al., 1985. Management of children with primitive neuroectodermal tumors of the posterior fossa/medulloblastoma. *Pediatric neuroscience*, 12(4-5), pp.272–282.
- Packer, R.J. et al., 1994. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *Journal of Neurosurgery*, 81(5), pp.690–698.
- Packer, R.J. et al., 2006. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(25), pp.4202–4208.
- Packer, R.J. et al., 2013. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro-oncology*, 15(1), pp.97–103.
- Packer, R.J. et al., 1999. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 17(7), pp.2127–2136.
- Packer, R.J., Rood, B.R. & MacDonald, T.J., 2003. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatric neurosurgery*, 39(2), pp.60–67.

- Padovani, L. et al., 2009. [Childhood and adult medulloblastoma: what difference?]. *Cancer Radiothérapie: Journal De La Société Française De Radiothérapie Oncologique*, 13(6-7), pp.530–535.
- Padovani, L. et al., 2012. Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours. *Nature reviews. Neurology*, 8(10), pp.578–588.
- Panigrahy, A. et al., 2006. Quantitative short echo time 1H-MR spectroscopy of untreated pediatric brain tumors: preoperative diagnosis and characterization. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 27(3), pp.560–572.
- Panigrahy, A. & Blüml, S., 2009. Neuroimaging of pediatric brain tumors: from basic to advanced magnetic resonance imaging (MRI). *Journal of child neurology*, 24(11), pp.1343–1365.
- Papagno, C., 2002. Progressive impairment of constructional abilities: a visuospatial sketchpad deficit? *Neuropsychologia*, 40(12), pp.1858–1867.
- Parent, A., Mackey, A. & De Bellefeuille, L., 1983. The subcortical afferents to caudate nucleus and putamen in primate: A fluorescence retrograde double labeling study. *Neuroscience*, 10(4), pp.1137–1150.
- Park, T.S. et al., 1983. Medulloblastoma: clinical presentation and management. Experience at the hospital for sick children, toronto, 1950-1980. *Journal of neurosurgery*, 58(4), pp.543–552.
- Parmenter, B.A. et al., 2006. Working memory deficits in multiple sclerosis: comparison between the n-back task and the Paced Auditory Serial Addition Test. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 12(5), pp.677–687.
- Paulino, A.C., 2002. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 53(3), pp.543–547.
- Penhune, V.B., Zattore, R.J. & Evans, A.C., 1998. Cerebellar contributions to motor timing: a PET study of auditory and visual rhythm reproduction. *Journal of cognitive neuroscience*, 10(6), pp.752–765.
- Peris-Bonet, R. et al., 2006. Childhood central nervous system tumours--incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 42(13), pp.2064–2080.
- Pessoa, L. et al., 2002. Neural Correlates of Visual Working Memory: fMRI Amplitude Predicts Task Performance. *Neuron*, 35(5), pp.975–987.
- Petacchi, A. et al., 2005. Cerebellum and auditory function: An ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), pp.118–128.
- Petacchi, A. et al., 2011. Increased activation of the human cerebellum during pitch discrimination: a positron emission tomography (PET) study. *Hearing research*, 282(1-2), pp.35–48.

- Peterburs, J. et al., 2010. Working memory and verbal fluency deficits following cerebellar lesions: relation to interindividual differences in patient variables. *Cerebellum (London, England)*, 9(3), pp.375–383.
- Petrides, M., 1995. Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 15(1 Pt 1), pp.359–375.
- Petrides, M. & Pandya, D.N., 2009. Distinct parietal and temporal pathways to the homologues of Broca's area in the monkey. *PLoS biology*, 7(8), p.e1000170.
- Pike, G.B., 2012. Quantitative functional MRI: Concepts, issues and future challenges. *NeuroImage*, 62(2), pp.1234–1240.
- Poldrack, R.A. et al., 2001. Relations between the Neural Bases of Dynamic Auditory Processing and Phonological Processing: Evidence from fMRI. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(5), pp.687–697.
- Poldrack, R.A., 2012. The future of fMRI in cognitive neuroscience. *NeuroImage*, 62(2), pp.1216–1220.
- Poldrack, R.A., 2008. The role of fMRI in cognitive neuroscience: where do we stand? *Current opinion in neurobiology*, 18(2), pp.223–227.
- Pollack, I.F. et al., 1995. Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology. *Neurosurgery*, 37(5), pp.885–893.
- Pujol, J. et al., 1998. Clinical application of functional magnetic resonance imaging in presurgical identification of the central sulcus. *Journal of Neurosurgery*, 88(5), pp.863–869.
- Raichle, M.E., 2009. A brief history of human brain mapping. *Trends in Neurosciences*, 32(2), pp.118–126.
- Raichle, M.E. et al., 1994. Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 4(1), pp.8–26.
- Rämä, P. & Courtney, S.M., 2005. Functional topography of working memory for face or voice identity. *NeuroImage*, 24(1), pp.224–234.
- Ramnani, N., 2012. Frontal lobe and posterior parietal contributions to the cortico-cerebellar system. *Cerebellum (London, England)*, 11(2), pp.366–383.
- Ramnani, N. et al., 2006. The evolution of prefrontal inputs to the cortico-pontine system: diffusion imaging evidence from Macaque monkeys and humans. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 16(6), pp.811–818.
- Ramsey, N.F. et al., 1996. Functional mapping of human sensorimotor cortex with 3D BOLD fMRI correlates highly with H₂(15)O PET rCBF. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 16(5), pp.755–764.

- Rao, A.A.N. et al., 2014. Cumulative cisplatin dose is not associated with event-free or overall survival in children with newly diagnosed average-risk medulloblastoma treated with cisplatin based adjuvant chemotherapy: Report from the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(1), pp.102–106.
- Rasmussen, I.-A., Jr et al., 2007. Functional neuronavigation combined with intra-operative 3D ultrasound: initial experiences during surgical resections close to eloquent brain areas and future directions in automatic brain shift compensation of preoperative data. *Acta neurochirurgica*, 149(4), pp.365–378.
- Rauschecker, J.P. & Scott, S.K., 2009. Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nature Neuroscience*, 12(6), pp.718–724.
- Ravizza, S.M. et al., 2006. Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 2), pp.306–320.
- Raymond, J.L., Lisberger, S.G. & Mauk, M.D., 1996. The cerebellum: a neuronal learning machine? *Science (New York, N.Y.)*, 272(5265), pp.1126–1131.
- Reite, M., Teale, P. & Rojas, D.C., 1999. Magnetoencephalography: applications in psychiatry. *Biological psychiatry*, 45(12), pp.1553–1563.
- Ress, D., Backus, B.T. & Heeger, D.J., 2000. Activity in primary visual cortex predicts performance in a visual detection task. *Nature neuroscience*, 3(9), pp.940–945.
- Restom, K. et al., 2007. Cerebral blood flow and BOLD responses to a memory encoding task: A comparison between healthy young and elderly adults. *NeuroImage*, 37(2), pp.430–439.
- Rey, A., 1941. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems.). [The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. Problems.]. *Archives de Psychologie*, 28, pp.215–285.
- De Ribaupierre, S. et al., 2008. Cerebellar lesions: is there a lateralisation effect on memory deficits? *Acta neurochirurgica*, 150(6), pp.545–550; discussion 550.
- De Ribaupierre, S. et al., 2012. Presurgical language mapping in children with epilepsy: clinical usefulness of functional magnetic resonance imaging for the planning of cortical stimulation. *Epilepsia*, 53(1), pp.67–78.
- Richardson, M.P. et al., 2004. Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain*, 127(11), pp.2419–2426.
- Riva, D. & Giorgi, C., 2000. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain: a journal of neurology*, 123 (Pt 5), pp.1051–1061.
- Roberts, R.O. et al., 1991. Medulloblastoma: a population-based study of 532 cases. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 50(2), pp.134–144.
- Rodriguez-Jimenez, R. et al., 2009. Differential dorsolateral prefrontal cortex activation during a verbal n-back task according to sensory modality. *Behavioural brain research*, 205(1), pp.299–302.

- Roessler, K. et al., 2005. Evaluation of preoperative high magnetic field motor functional MRI (3 Tesla) in glioma patients by navigated electrocortical stimulation and postoperative outcome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(8), pp.1152–1157.
- Romanski, L.M., 2012. Convergence of Auditory, Visual, and Somatosensory Information in Ventral Prefrontal Cortex. In M. M. Murray & M. T. Wallace, eds. *The Neural Bases of Multisensory Processes*. Frontiers in Neuroscience. Boca Raton (FL): CRC Press. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92838/> [Accessed April 30, 2014].
- Rombouts, S.A.R.B., Barkhof, F. & Scheltens, P., 2007. *Clinical Applications of Functional Brain MRI*, Oxford University Press.
- Rønning, C. et al., 2005. Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatric neurosurgery*, 41(1), pp.15–21.
- Rood, B.R., Macdonald, T.J. & Packer, R.J., 2004. Current treatment of medulloblastoma: recent advances and future challenges. *Seminars in oncology*, 31(5), pp.666–675.
- Rossi, A.F. et al., 2009. The prefrontal cortex and the executive control of attention. *Experimental brain research*, 192(3), pp.489–497.
- Rossini, P.M. et al., 2003. Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *The Lancet Neurology*, 2(8), pp.493–502.
- Rothmayr, C. et al., 2007. Dissociation of neural correlates of verbal and non-verbal visual working memory with different delays. *Behavioral and brain functions: BBF*, 3, p.56.
- Roulin, J.L. & Monnier, C., 1994. À la recherche du calepin visuo-spatial en mémoire de travail. *L'année psychologique*, 94(3), pp.425–460.
- Rouvière, H., Delmas, A. & Delmas, V., 2002. Tome IV, Système nerveux central, voies et centres nerveux. In *Anatomie humaine : descriptive, topographique et fonctionnelle*. Paris: Masson, pp. 35–40.
- Roux, F.E. et al., 2000. Functional MRI and intraoperative brain mapping to evaluate brain plasticity in patients with brain tumours and hemiparesis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 69(4), pp.453–463.
- Rudner, M. et al., 2007. Neural representation of binding lexical signs and words in the episodic buffer of working memory. *Neuropsychologia*, 45(10), pp.2258–2276.
- Ruggiero, C. et al., 2004. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of hydrocephalus in posterior fossa tumors in children. *Child's Nervous System*, 20(11-12), pp.828–833.
- Rumboldt, Z. et al., 2006. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 27(6), pp.1362–1369.
- Rutten, G.-J. & Ramsey, N.F., 2010. The role of functional magnetic resonance imaging in brain surgery. *Neurosurgical Focus*, 28(2), p.E4.

- Rykhlevskaia, E., Gratton, G. & Fabiani, M., 2008. Combining structural and functional neuroimaging data for studying brain connectivity: a review. *Psychophysiology*, 45(2), pp.173–187.
- Sacchetti, B., Scelfo, B. & Strata, P., 2009. Cerebellum and emotional behavior. *Neuroscience*, 162(3), pp.756–762.
- Sacchetti, B., Scelfo, B. & Strata, P., 2005. The cerebellum: synaptic changes and fear conditioning. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 11(3), pp.217–227.
- Salazar, R.F. et al., 2012. Content-Specific Fronto-Parietal Synchronization During Visual Working Memory. *Science*, 338(6110), pp.1097–1100.
- Salmi, J. et al., 2010. Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(11), pp.2663–2676.
- Samson, S., 2008. Épilepsie : place du bilan neuropsychologique. *Neurochirurgie*, 54(3), pp.236–239.
- Sang, L. et al., 2012. Resting-state functional connectivity of the vermal and hemispheric subregions of the cerebellum with both the cerebral cortical networks and subcortical structures. *NeuroImage*, 61(4), pp.1213–1225.
- Saur, D. et al., 2010. Combining functional and anatomical connectivity reveals brain networks for auditory language comprehension. *NeuroImage*, 49(4), pp.3187–3197.
- Saur, D. et al., 2006. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain: a journal of neurology*, 129(Pt 6), pp.1371–1384.
- Saury, J.-M.G. & Emanuelson, I., 2011. Cognitive consequences of the treatment of medulloblastoma among children. *Pediatric neurology*, 44(1), pp.21–30.
- Savoy, R. et al., 1995. Pushing the temporal resolution of fMRI: studies of very brief visual stimuli, onset variability and asynchrony, and stimulus-correlated changes in noise. In *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance, Third Scientific Meeting and Exhibition and the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*. p. 450.
- Scannell, J.W. & Young, M.P., 1999. Neuronal population activity and functional imaging. *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society*, 266(1422), pp.875–881.
- Schmahmann, J.D., 1991. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Archives of neurology*, 48(11), pp.1178–1187.
- Schmahmann, J.D., 2004. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16(3), pp.367–378.
- Schmahmann, J.D., 2010. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychology review*, 20(3), pp.236–260.
- Schmahmann, J.D. et al., 1999. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *NeuroImage*, 10(3 Pt 1), pp.233–260.

- Schmahmann, J.D. & Caplan, D., 2006. Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain: a journal of neurology*, 129(Pt 2), pp.290–292.
- Schmahmann, J.D. & Sherman, J.C., 1998. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: a journal of neurology*, 121 (Pt 4), pp.561–579.
- Schneiders, J.A. et al., 2012. The impact of auditory working memory training on the fronto-parietal working memory network. *Frontiers in human neuroscience*, 6, p.173.
- Schreiber, A. et al., 2000. The influence of gliomas and nonglial space-occupying lesions on blood-oxygen-level-dependent contrast enhancement. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 21(6), pp.1055–1063.
- Schubotz, R.I., Friederici, A.D. & von Cramon, D.Y., 2000. Time perception and motor timing: a common cortical and subcortical basis revealed by fMRI. *NeuroImage*, 11(1), pp.1–12.
- Schumacher, E.H. et al., 1996. PET evidence for an amodal verbal working memory system. *NeuroImage*, 3(2), pp.79–88.
- Scott, R.B. et al., 2001. Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Developmental medicine and child neurology*, 43(10), pp.685–691.
- Segebarth, C. et al., 1994. Functional MRI of the human brain: predominance of signals from extracerebral veins. *Neuroreport*, 5(7), pp.813–816.
- Seifritz, E. et al., 2000. Effect of ethanol on BOLD response to acoustic stimulation: implications for neuropharmacological fMRI. *Psychiatry Research*, 99(1), pp.1–13.
- Sereno, M.I., 1998. Brain mapping in animals and humans. *Current Opinion in Neurobiology*, 8(2), pp.188–194.
- Service, E., 1992. Phonology, working memory, and foreign-language learning. *The Quarterly journal of experimental psychology. A, Human experimental psychology*, 45(1), pp.21–50.
- Shah, L.M. et al., 2010. Functional magnetic resonance imaging. *Seminars in roentgenology*, 45(2), pp.147–156.
- Shah, Y.B. & Marsden, C.A., 2004. The application of functional magnetic resonance imaging to neuropharmacology. *Current opinion in pharmacology*, 4(5), pp.517–521.
- Sidhu, M.K. et al., 2013. A functional magnetic resonance imaging study mapping the episodic memory encoding network in temporal lobe epilepsy. *Brain: a journal of neurology*, 136(Pt 6), pp.1868–1888.
- Sierra-Mercado, D., Padilla-Coreano, N. & Quirk, G.J., 2011. Dissociable Roles of Prelimbic and Infralimbic Cortices, Ventral Hippocampus, and Basolateral Amygdala in the Expression and Extinction of Conditioned Fear. *Neuropsychopharmacology*, 36(2), pp.529–538.
- Silveri, M.C. et al., 1998. Verbal short-term store-rehearsal system and the cerebellum. Evidence from a patient with a right cerebellar lesion. *Brain: a journal of neurology*, 121 (Pt 11), pp.2175–2187.

- Silveri, M.C. & Misciagna, S., 2000. Language, memory, and the cerebellum. *Journal of Neurolinguistics*, 13(2–3), pp.129–143.
- De Smet, H.J. et al., 2007. The cerebellum and language: the story so far. *Folia phoniatrica et logopaedica: official organ of the International Association of Logopedics and Phoniatrics (IALP)*, 59(4), pp.165–170.
- Smith, E.E. & Jonides, J., 1998. Neuroimaging analyses of human working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(20), pp.12061–12068.
- Smith, E.E. & Jonides, J., 1997. Working memory: a view from neuroimaging. *Cognitive psychology*, 33(1), pp.5–42.
- Smits, M. et al., 2007. Incorporating functional MR imaging into diffusion tensor tractography in the preoperative assessment of the corticospinal tract in patients with brain tumors. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 28(7), pp.1354–1361.
- Soelva, V. et al., 2013. Fronto-cerebellar fiber tractography in pediatric patients following posterior fossa tumor surgery. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 29(4), pp.597–607.
- Song, M. et al., 2008. Brain spontaneous functional connectivity and intelligence. *NeuroImage*, 41(3), pp.1168–1176.
- Song, M. & Jiang, T., 2012. A review of functional magnetic resonance imaging for Brainnetome. *Neuroscience Bulletin*, 28(4), pp.389–398.
- Spencer-Smith, M. et al., 2013. Age, sex, and performance influence the visuospatial working memory network in childhood. *Developmental neuropsychology*, 38(4), pp.236–255.
- Spreafico, F. et al., 2008. Brain magnetic resonance imaging after high-dose chemotherapy and radiotherapy for childhood brain tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 70(4), pp.1011–1019.
- Stam, C.J., 2010. Characterization of anatomical and functional connectivity in the brain: a complex networks perspective. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 77(3), pp.186–194.
- Steinlin, M., 2008. Cerebellar disorders in childhood: cognitive problems. *Cerebellum (London, England)*, 7(4), pp.607–610.
- Sternberg, S., 1966. High-speed scanning in human memory. *Science*, 153(3736), pp.652–654.
- Stern, C.E. et al., 2000. Activity in ventrolateral and mid-dorsolateral prefrontal cortex during nonspatial visual working memory processing: evidence from functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 11(5 Pt 1), pp.392–399.
- Stevens, A.A. et al., 1998. Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Archives of general psychiatry*, 55(12), pp.1097–1103.
- Stippich, C. et al., 2007. Localizing and lateralizing language in patients with brain tumors: feasibility of routine preoperative functional MR imaging in 81 consecutive patients. *Radiology*, 243(3), pp.828–836.

- Stippich, C. et al., 1998. Motor, somatosensory and auditory cortex localization by fMRI and MEG. *Neuroreport*, 9(9), pp.1953–1957.
- Stoodley, C.J., 2012. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum (London, England)*, 11(2), pp.352–365.
- Stoodley, C.J. & Schmahmann, J.D., 2010. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 46(7), pp.831–844.
- Stoodley, C.J. & Schmahmann, J.D., 2009. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, 44(2), pp.489–501.
- Stoodley, C.J., Valera, E.M. & Schmahmann, J.D., 2012. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *NeuroImage*, 59(2), pp.1560–1570.
- Strata, P., Scelfo, B. & Sacchetti, B., 2011. Involvement of cerebellum in emotional behavior. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 60 Suppl 1, pp.S39–48.
- Strick, P.L., Dum, R.P. & Fiez, J.A., 2009. Cerebellum and nonmotor function. *Annual review of neuroscience*, 32, pp.413–434.
- Stuss, D.T. & Knight, R.T., 2002. *Principles of frontal lobe function*, Oxford University Press, USA.
- Suarez, R.O. et al., 2008. A Surgical Planning Method for Functional MRI Assessment of Language Dominance: Influences from Threshold, Region-of-Interest, and Stimulus Mode. *Brain Imaging and Behavior*, 2(2), pp.59–73.
- Suchan, B. et al., 2006. Cross-modal processing in auditory and visual working memory. *NeuroImage*, 29(3), pp.853–858.
- Sümer-Turanlıgil, N.C., Cetin, E.Ö. & Uyanıkgil, Y., 2013. A contemporary review of molecular candidates for the development and treatment of childhood medulloblastoma. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 29(3), pp.381–388.
- Sunaert, S., 2006. Presurgical planning for tumor resectioning. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 23(6), pp.887–905.
- Taillandier, L. et al., 2011. Les médulloblastomes : revue générale. *Revue Neurologique*, 167(5), pp.431–448.
- Takahashi, E., Ohki, K. & Kim, D.-S., 2013. Dissociation and convergence of the dorsal and ventral visual working memory streams in the human prefrontal cortex. *NeuroImage*, 65, pp.488–498.
- Takei, K. et al., 2008. Disrupted integrity of the fornix is associated with impaired memory organization in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 103(1-3), pp.52–61.
- Tasdemiroğlu, E. et al., 2011. Postoperative cerebellar mutism and autistic spectrum disorder. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 27(6), pp.869–878.

- Taylor, M.J., Donner, E.J. & Pang, E.W., 2012. fMRI and MEG in the study of typical and atypical cognitive development. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 42(1-2), pp.19–25.
- Taylor, R.E. et al., 2003. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(8), pp.1581–1591.
- Thach, W.T., Goodkin, H.P. & Keating, J.G., 1992. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annual review of neuroscience*, 15, pp.403–442.
- Thiebaut de Schotten, M. et al., 2012. Subdivision of the occipital lobes: An anatomical and functional MRI connectivity study. *Cortex*. Available at: [http://www.cortexjournal.net/article/S0010-9452\(12\)00342-5/abstract](http://www.cortexjournal.net/article/S0010-9452(12)00342-5/abstract) [Accessed January 17, 2013].
- Thomas, C. et al., 2011. The anatomy of the callosal and visual-association pathways in high-functioning autism: a DTI tractography study. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 47(7), pp.863–873.
- Thomason, M.E. et al., 2009. Development of spatial and verbal working memory capacity in the human brain. *Journal of cognitive neuroscience*, 21(2), pp.316–332.
- Thürling, M. et al., 2012. Involvement of the cerebellar cortex and nuclei in verbal and visuospatial working memory: a 7 T fMRI study. *NeuroImage*, 62(3), pp.1537–1550.
- Timmann, D. et al., 1998. Involvement of the human cerebellum during habituation of the acoustic startle response: a PET study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 65(5), pp.771–773.
- Timmann, D. et al., 2010. The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 46(7), pp.845–857.
- Tobey MacDonald & Roger J Packer, 2009. Pediatric Medulloblastoma. *Medscape*. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/987886-overview> [Accessed February 14, 2012].
- Topka, H. et al., 1998. Multijoint arm movements in cerebellar ataxia: abnormal control of movement dynamics. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 119(4), pp.493–503.
- Torriero, S. et al., 2007. The what and how of observational learning. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(10), pp.1656–1663.
- Ulmer, J.L. et al., 2004. Lesion-induced pseudo-dominance at functional magnetic resonance imaging: implications for preoperative assessments. *Neurosurgery*, 55(3), pp.569–579; discussion 580–581.
- Vallar, G., Di Betta, A.M. & Silveri, M.C., 1997. The phonological short-term store-rehearsal system: patterns of impairment and neural correlates. *Neuropsychologia*, 35(6), pp.795–812.

- Venkataraman, A., Kubicki, M. & Golland, P., 2012. From brain connectivity models to identifying foci of a neurological disorder. *Medical image computing and computer-assisted intervention: MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 15(Pt 1), pp.715–722.
- Verlooy, J. et al., 2006. Treatment of high risk medulloblastomas in children above the age of 3 years: a SFOP study. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 42(17), pp.3004–3014.
- Vilberg, K.L. & Rugg, M.D., 2008. Memory retrieval and the parietal cortex: a review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia*, 46(7), pp.1787–1799.
- Wagner, A.D. et al., 2001. Prefrontal Contributions to Executive Control: fMRI Evidence for Functional Distinctions within Lateral Prefrontal Cortex. *NeuroImage*, 14(6), pp.1337–1347.
- Wallesch, C.W. & Horn, A., 1990. Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain and cognition*, 14(1), pp.19–25.
- Walter, H. et al., 2003. Evidence for Quantitative Domain Dominance for Verbal and Spatial Working Memory in Frontal and Parietal Cortex. *Cortex*, 39(4–5), pp.897–911.
- Wang, F. et al., 2004. Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *The American journal of psychiatry*, 161(3), pp.573–575.
- Warrington, E.K., Logue, V. & Pratt, R.T., 1971. The anatomical localisation of selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Neuropsychologia*, 9(4), pp.377–387.
- Watson, T.C. et al., 2014. Back to front: cerebellar connections and interactions with the prefrontal cortex. *Frontiers in systems neuroscience*, 8, p.4.
- Wechsler, D., 2005. *Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents* 4th ed., Paris: ECPA - Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Weeks, R.A. et al., 1999. A PET study of human auditory spatial processing. *Neuroscience letters*, 262(3), pp.155–158.
- Werner, S., Bock, O. & Timmann, D., 2009. The effect of cerebellar cortical degeneration on adaptive plasticity and movement control. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 193(2), pp.189–196.
- Wheless, J.W. et al., 2004. Magnetoencephalography (MEG) and magnetic source imaging (MSI). *The neurologist*, 10(3), pp.138–153.
- White, T., Hongwanishkul, D. & Schmidt, M., 2011. Increased anterior cingulate and temporal lobe activity during visuospatial working memory in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 125(2-3), pp.118–128.
- Widjaja, E. et al., 2013. FDG-PET and magnetoencephalography in presurgical workup of children with localization-related nonlesional epilepsy. *Epilepsia*, 54(4), pp.691–699.
- Van Wijk, B.C.M., Stam, C.J. & Daffertshofer, A., 2010. Comparing brain networks of different size and connectivity density using graph theory. *PloS one*, 5(10), p.e13701.

- Wilkinson, I.D. et al., 2003. Motor functional MRI for pre-operative and intraoperative neurosurgical guidance. *The British journal of radiology*, 76(902), pp.98–103.
- Williams, M.A. & Sachdev, P.S., 2010. Magnetoencephalography in neuropsychiatry: ready for application? *Current opinion in psychiatry*, 23(3), pp.273–277.
- Willson, M.L., Bower, A.J. & Sherrard, R.M., 2007. Developmental neural plasticity and its cognitive benefits: olivocerebellar reinnervation compensates for spatial function in the cerebellum. *The European journal of neuroscience*, 25(5), pp.1475–1483.
- Worthington, C. et al., 1997. Comparison of functional magnetic resonance imaging for language localization and intracarotid speech amygdala testing in presurgical evaluation for intractable epilepsy. Preliminary results. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 69(1-4 Pt 2), pp.197–201.
- Yan, H. et al., 2012. Functional and anatomical connectivity abnormalities in cognitive division of anterior cingulate cortex in schizophrenia. *PloS one*, 7(9), p.e45659.
- Yao, M.S. et al., 1997. The effect of M-stage on patterns of failure in posterior fossa primitive neuroectodermal tumors treated on CCG-921: a phase III study in a high-risk patient population. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 38(3), pp.469–476.
- Yazigirivard, L. et al., 2008. Le médulloblastome de l'enfant☆. *Archives de Pédiatrie*, 15(12), pp.1794–1804.
- Ben-Yehudah, G. & Fiez, J.A., 2008. Impact of cerebellar lesions on reading and phonological processing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1145, pp.260–274.
- Ben-Yehudah, G., Guediche, S. & Fiez, J.A., 2007. Cerebellar contributions to verbal working memory: beyond cognitive theory. *Cerebellum (London, England)*, 6(3), pp.193–201.
- Yousry, T.A. et al., 1996. The central sulcal vein: a landmark for identification of the central sulcus using functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neurosurgery*, 85(4), pp.608–617.
- Zimmer, H.D., 2008. Visual and spatial working memory: from boxes to networks. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(8), pp.1373–1395.
- Zou, P. et al., 2005. BOLD responses to visual stimulation in survivors of childhood cancer. *NeuroImage*, 24(1), pp.61–69.

ANNEXE

Annexe 1 : Protocole ONCORAP

Evaluation neuropsychologique des enfants et adolescents traités pour une tumeur de la fosse cérébrale postérieure. Bilan à effectuer à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans après la fin de la radiothérapie (ou de l'exérèse pour les patients non irradiés).

	4 à 5 ans 4 mois	5 ans 4 mois à 6 ans	6 à 7 ans	7 à 8 ans	8 à 12 ans	12 à 16 ans
Efficiences globale	WPPSI-III	WPPSI-III	WISC-III (WISC-IV à J+2 ans et J+7ans)	WISC-III (WISC-IV à J+2 ans et J+7ans)	WISC-III (WISC-IV à J+2 ans et J+7ans) DO80	WISC-III (WISC-IV à J+2 ans et J+7ans) DO80
Langage : Dénomination			WPPSI-III	WPPSI-III >7ans 3mois DO 80		
Compréhension orale	O52	O52	O52	O20	O20	Token Test
Compréhension écrite				K-ABC	K-ABC	LMC (Khomsi)
MDT			Protocole MDT modifié	Protocole MDT modifié	Protocole MDT modifié	Protocole MDT modifié
Mémoire épisodique	Histoires Mac Carthy	Histoires CMS	Owen Histoires CMS	Owen Histoires CMS	Owen Histoires CMS	Owen Histoires CMS
		Grober et Buschke images	Grober et Buschke images	Grober et Buschke images	Grober et Buschke images >8ans 6mois : version moyen	Grober et Buschke version moyen
Mémoire visuelle	Figure Rey A	Figure Rey A	Figure Rey B	Figure Rey B	Figure Rey B	Figure Rey B
	> 5 ans Patterns de points CMS	Patterns de points CMS	Patterns de points CMS	Patterns de points CMS	Patterns de points CMS	Patterns de points CMS
Mémoire procédurale			Dessin en miroir	Dessin en miroir	Dessin en miroir	Dessin en miroir
Visuo-perceptif	Hooper	Hooper	Hooper	Hooper	Hooper	Hooper
	PEGV	PEGV	PEGV	PEGV	PEGV	PEGV
	>5ans K-ABC	K-ABC	K-ABC	K-ABC	K-ABC	K-ABC >12ans 6mois Figures lacunaires
Fonctions exécutives	Fluences sémantiques	Fluences sémantiques	Fluences sémantiques	Fluences sémantique et phonologique	Fluences sémantique et phonologique	Fluences sémantique et phonologique
				TMT	TMT	TMT
				Wisconsin	Wisconsin	Wisconsin
			Tour de Londres	Tour de Londres	Tour de Londres	Tour de Londres
			> 7ans 6 mois Stroop	Stroop	Stroop	
Attention	Barrage NEPSY	Barrage NEPSY	Barrage WISC-IV	Barrage WISC-IV	Barrage WISC-IV	Barrage WISC-IV

- **Enfants de 6 ans à 15 ans 11 mois 30 jours :**

- Efficience intellectuelle : **WISC-III/ WISC IV** + subtests optionnels :

- **Langage :**
 - Dénomination : - jusqu'à 7 ans 3 mois : **dénomination d'images** de la WPPSI-III
 - dès 7 ans 3 mois : **DO 80**
 - Compréhension orale :
 - de 6 ans à 6 ans 11 mois 30 jours : **O52**
 - de 7 ans à 11 ans 11 mois 30 jours : **O20**
 - dès 12 ans : **Token Test**
 - Compréhension écrite :
 - de 7 ans à 11 ans 11 mois 30 jours : **K-ABC**
 - dès 12 ans : **LMC de Khomsi**
- **Mémoire :**
 - **MDT :**
 - Boucle phonologique : modalité auditive et répétition de non-mots
 - Calepin visuo-spatial : en entier
 - Administrateur central : empan transposé, empan de comptage, ordonnance de chiffres, empan de phrases
 - Épreuve d'Owen
 - **Procédure du Grober et Buschke :**
 - jusqu'à 8 ans 5 mois 30 jours : version images
 - de 8 ans 6 mois à 15 ans 11 mois 30 jours : version moyen
 - dès 16 ans: version adultes
 - **Histoires de la CMS :** rappel immédiat + rappel différé + reconnaissance Histoires MEM-III à partir de 17 ans
 - **Patterns de points de la CMS :** apprentissage + rappel différé
 - **Figure de Rey B :** Copie + rappel à 3 minutes + programme à 10 minutes
 - Mémoire procédurale : **dessin en miroir**
- **Visuo-perceptif :**
 - jusqu'à 12 ans 5 mois 30 jours : **reconnaissance de formes du K-ABC**
 - dès 12 ans 6 mois : **Figures lacunaires**
 - **Hooper**
 - **PEGV :** les deux premières épreuves
- **Fonctions exécutives :**
 - Dès 7 ans : **TMT :** version chiffres, alphabet, alternance chiffres-alphabet
 - **Fluences verbales :** sémantique et dès 7 ans : phonologique de D.Cardebat (P ; R ; Animaux ; Fruits ; sur 2 minutes par tranche de 30s).

Annexe 2 : liste des tests utilisés dans le protocole oncorap

NIVEAU GENERAL

WISC IV : Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents quatrième édition de D. Wechsler (2005)

LANGAGE

DO80 : test de dénomination orale d'images de G. Deloche, D. Hannequin et coll (1997)

O20 : évaluation des stratégies de compréhension orale de Khomsi (2001)

K-ABC : Batterie pour l'examen psychologique de l'enfant de A.S. Kaufman, N.L. Kaufman (1993)

MEMOIRE

Protocole de Mémoire de travail : de A. D'ALBOY établi lors du DESS de neuropsychologie sous la direction de J.L Roulin

Procédure de Grober et Buschke en images : de K. Guichardet (Marcadet) étalonnage d'une version imagée de la procédure de Grober et Buschke, chez des enfants de GSM, CP et CE1 établi lors du DESS de neuropsychologie sous la direction de G. Lyard et N. Fournet (2000)

Procédure de Grober et Buschke mots 7 ans 6 mois à 10 ans 5 mois : de A. Michel établi lors du DESS de neuropsychologie sous la direction de G. Lyard (1999).

CMS : échelle clinique de mémoire pour enfants de M.J Cohen (2001)

FIGURE DE REY : test de la figure complexe de Rey de A. Rey (1960)

VISUEL

Hooper : the hooper visuel organization test (1995)

PEGV : Protocole d'évaluation des gnosies visuelles Montréal-Toulouse (1992)

ATTENTION/FONCTIONS EXECUTIVES

Fluence verbale : de H. Kremin et G. Dellatolas (1996)

Trail making test : de K.Pesenti établi dans le cadre du DESS de neuropsychologie sous la direction de J.L Roulin (1996)

Tour de Londres : étude normative et développementale des fonctions exécutives de F. Lussier, F. Guérin, A. Dufresone et M. Lassonde (1998)

Test de Stroop : test d'attention selective de Stroop de J.M Albaret, L. Migliore (1999)

Wisconsin : test de classement de cartes du wisconsin de R.K. Heaton, G.J Chelune, J.L Talley, G.G Kay et G. Curtiss (2002)

Aire 8 - Contient les zones visuelles frontales (aire de coordination oculomotrice)
 Aire 9 - Cortex préfrontal dorsolatéral
 Aire 10 - Cortex préfrontal antérieur
 Aire 11 - Zone frontale oculaire
 Aire 12 - Zone frontale oculaire
 Aires 13 & 14* - Cortex insulaire
 Aire 15, 16 - Lobe temporal antérieur, aires agranulaires de l'insula
 Aire 17 - Cortex visuel primaire
 Aire 18 - Cortex visuel secondaire
 Aire 19 - Cortex visuel tertiaire (ou associatif)
 Aire 20 - Gyrus temporal inférieur (Impliquée dans la mémoire)
 Aire 21 - Gyrus temporal médian (Impliquée dans la mémoire et dans la coordination cortico-cerveleuse)
 Aire 22 - Gyrus temporal supérieur, dont la partie caudée est impliquée dans l'aire de Wernicke (Impliquée dans la mémoire)
 Aire 23 - Cortex cingulaire ventral postérieur
 Aire 24 - Cortex cingulaire ventral antérieur (Impliquée dans les émotions)
 Aire 25 - Cortex "subgenual"
 Aire 26 - Cortex "ectosplénial" (Impliquée dans les émotions)
 Aire 27 - Cortex piriforme
 Aire 28 - Cortex endonasal postérieur (Impliquée dans les émotions)
 Aire 29 - Cortex "retrosplénial" cingulaire
 Aire 30 - Partie du cortex cingulaire
 Aire 31 - Cortex cingulaire dorsal postérieur
 Aire 32 - Cortex cingulaire dorsal antérieur
 Aire 33 - Partie du cortex cingulaire antérieur
 Aire 34 - Cortex endonasal antérieur
 Aire 35 - Cortex perirhinal (sur la cinquième circonvolution temporale)
 Aire 36 - Cinquième circonvolution temporale (Impliquée dans la mémoire)
 Aire 37 - Gyrus fusiforme (Impliquée dans la mémoire)
 Aire 38 - (Impliquée dans la mémoire)
 Aire 39 - Gyrus angulaire, partie de l'aire de Wernicke
 Aire 40 - Gyrus supramarginal
 Aires 41 & 42 - Cortex auditif primaire (Cortex associatif)
 Aire 43 - Cortex gustatif
 Aire 44 - Pars operculaire, partie de l'aire de Broca
 Aire 45 - Pars triangulaire, partie de l'aire de Broca
 Aire 46 - Cortex préfrontal dorsal
 Aire 47 - Gyrus préfrontal inférieur
 Aire 48 - Aire rétrosubiculaire
 Aire 49 - Aire parasubiculaire
 Aire 50, 51 - Cortex rudimentaire de la région prépiriforme et du tubercule olfactif
 Aire 52 - Zone para-insulaire (à la fonction du lobe temporal et du cortex insulaire)

Annexe 4. Données démographiques des sujets de l'expérience No1

1. Groupe de sujets sains

Sujet	nom_code	sexe	age	DDN	Bilan Neuropsychy	Date examen
1	bora240609	M	9,8	7/26/1999	4/25/2009	6/24/2009
2	hubd121209	M	10,4	6/10/1999	10/14/2009	12/12/2009
3	pags100410	M	10,4	9/9/1999	1/27/2010	4/10/2010
4	pagj100410	F	11,4	1/29/1997	6/18/2008	4/10/2010
5	rocag280511	F	9,8	6/16/2001	3/26/2011	5/28/2011
6	carlg190311	F	14,5	7/11/1996	1/19/2011	3/19/2011
7	janng050211	F	9,3	10/16/2001	1/22/2011	2/5/2011
8	cluvg190311	M	13,3	11/2/1997	2/23/2011	3/19/2011

2. Groupe de patients

Sujet	nom_code	sexe	age	DDN	Bilan Neuropsychy	Date examen
1	lacbg230708	M	12,9	7/21/1995	7/3/2008	7/23/2008
2	mertl190510	M	11,3	12/2/1998	4/7/2010	5/19/2010
3	carrg291008	M	12,8	11/16/1995	10/7/2008	10/29/2008
4	buzts310809	M	11,8	5/17/1997	4/14/2009	8/31/2009
5	chotg050211	M	10,5	6/23/1999	1/11/2010	2/5/2011

Annexe 5. Données démographiques des sujets de l'expérience No2

1. Groupe de sujets sains

Sujet	nom_code	sexe	age	DDN	Bilan Neuropsychy	Date examen
1	antmg050313	M	9,2	11/15/2003	1/9/2013	3/5/2013
2	berag150513	F	14,7	7/3/1998	3/1/2013	5/15/2013
3	debrb270313	M	9,2	12/18/2003	2/20/2013	3/27/2013
4	gentg200413	M	10,7	7/16/2002	3/13/2013	4/20/2013
5	guipg090313	M	12,8	4/29/2000	2/1/2013	3/9/2013
6	jangg180513	F	14,6	9/23/1998	4/20/2013	5/18/2013
7	leppg200413	M	9,2	11/25/2003	2/6/2013	4/20/2013
8	kralg270312	M	12,1	6/12/2000	7/6/2012	3/27/2012
9	lapn090414	M	12,3	5/28/2001	9/16/2013	9/16/2013

2. Groupe de patients

Sujet	nom_code	sexe	age	DDN	Bilan Neuropsychy	Date examen
1	girmg210114	F	14,6	9/2/1998	4/30/2013	1/21/2014
2	mascb230713	M	13,3	2/16/2000	7/2/2013	7/23/2013
3	barlb120314	F	14,0	8/27/1999	9/10/2013	3/12/2014

Annexe 6. Article concernant la partie théorique

DOI: 10.3171/2014.5.PEDS13571
©AANS, 2014

Cognitive disorders in pediatric medulloblastoma: what neuroimaging has to offer

A review

DUC HA HOANG, M.D.,¹⁻³ ANNE PAGNIER, M.D.,⁴ KARINE GUICHARDET, M.PSY.,⁴
FANNY DUBOIS-TEKLALI, M.D.,⁴ ISABELLE SCHIFF, PH.D.,⁴ GENEVIÈVE LYARD, M.PSY.,⁵
EMILIE COUSIN, PH.D.,^{6,7} AND ALEXANDRE KRAINIK, M.D., PH.D.^{2,3,6,8}

¹Department of Radiology, University Hospital Viettiép, Haiphong, Vietnam; ²Grenoble Institute of Neurosciences, INSERM U836, Grenoble; ³University Joseph Fourier, Grenoble; ⁴Department of Pediatrics, University Hospital Grenoble; ⁵Department of Pediatrics, University Hospital Bordeaux; ⁶UMS IRMaGe, Grenoble; ⁷Laboratory of Psychology and Neurocognition, UMR CNRS 5105, University Pierre Mendès, Grenoble; and ⁸Department of Neuroradiology and MRI, University Hospital Grenoble, France

Medulloblastomas are the most common malignant childhood brain tumors arising in the posterior fossa. Treatment improvements for these tumors have meant that there are a greater number of survivors, but this long-term patient survival has increased the awareness of resulting neurocognitive deficits. Impairments in attention, memory, executive functions, and intelligence quotient demonstrate that the cerebellum likely plays a significant role in numerous higher cognitive functions such as language, cognitive, and emotional functions. In addition, children with medulloblastoma not only have cerebellar lesions but also brain white matter damages due to radiation and chemotherapy. Functional neuroimaging, a noninvasive method with many advantages, has become the standard tool in clinical and cognitive neuroscience research. By reviewing functional neuroimaging studies, this review aims to clarify the role of the cerebellum in cognitive function and explain more clearly cognitive sequelae due to polytherapy in children with medulloblastoma. This review suggests that the posterior cerebellar lobes are crucial to maintaining cognitive performance. Clinical investigations could help to better assess the involvement of these lobes in cognitive functions.

(<http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2014.5.PEDS13571>)

KEY WORDS • medulloblastoma • cerebellum • children • oncology • cognitive disorder • function neuroimaging

MEDULLOBLASTOMAS are the most common primitive neuroepithelial malignant tumors in children.²¹ These tumors are treated by a combination of surgery, radiation therapy, and/or chemotherapy.⁴⁷ The good coordination and continuous improvement in these treatment methods have significantly increased the 5-year survival rate. However, the lengthened survival of these patients has resulted in the recognition of neurocognitive deficits⁶⁰ that affect the acquisition of a range of skills, such as reading, mathematics, language, verbal and nonverbal memory, attention, and intelligence quotient (IQ).⁵³ These cognitive deficits may result from many factors, such as mass effect to the fourth ventricle and brainstem, resection, radiotherapy, and chemotherapy,

as well as the age of children at the time of treatment.²⁰ Dennis et al.¹⁷ introduced the idea that vigilance was the principal attentional component to be affected by radiation therapy in patients with posterior fossa brain tumors following cranial radiation therapy. In addition, Brière et al.⁶ reported that auditory attention composite was also a significant weakness in these children, although such deficits tend to appear later in the posttreatment period. Patients with posterior fossa tumors are considered to be at an especially higher risk for neuropsychological sequelae; medulloblastomas have been the subject of this study for neuropsychological effects more so than those in any other brain location group, because of their high frequency, and because the worst outcome appears to fol-

Abbreviations used in this paper: ADC = apparent diffusion coefficient; BOLD = blood oxygen-level dependent; DTI = diffusion tensor imaging; FA = fractional anisotropy; fMRI = functional MRI.

This article contains some figures that are displayed in color online but in black-and-white in the print edition.

low combination therapy. Working memory is a cognitive system that enables the temporary storage of information used to perform complex everyday tasks such as learning, reasoning, and comprehension.² In this review we have concentrated on working memory, which greatly affects the school performance of children.

Traditionally, the cerebellum has been considered to primarily coordinate voluntary movement, but its role in the neurocognitive disorders remains poorly understood. Recently, advances in neuroimaging techniques have helped us to better understand the pathophysiological mechanisms of the cognitive disorders and their relationship to the cerebellum. We have focused on clinical and functional neuroimaging studies including diffusion tensor imaging (DTI), functional MRI (fMRI), and resting-state fMRI to clarify the cerebellum's role in different cognitive disorders and explain the severity of neurocognitive deficit in children with medulloblastomas after polytherapy treatment.

Medulloblastoma in Children

Neuroimaging Appearances of Pediatric Medulloblastoma

Medulloblastomas are mainly located in the cerebellum (nearly 95%), most frequently on the midline of the inferior vermis.²¹ To evaluate the morphology, location, and correlations of these tumors and the surrounding structures, neuroimaging is crucial. On a CT scanner, medulloblastomas typically present as well-defined masses, slightly hyperdense or isodense to brain parenchyma, possibly calcified.⁷⁵ The conventional MRI features of medulloblastoma are well-circumscribed, heterogeneously isointense to hyperintense on T2-weighted images, and hypointense to intermediate intensity on T1-weighted images with variable contrast enhancement⁷⁵ (Fig. 1). On advanced MRI (such as fMRI, diffusion weighted, MR spectroscopy, and others), medulloblastomas may appear hyperintense on diffusion-weighted imaging, suggesting a high cellular density.²² On MR spectroscopy, aggressive tumors have high levels of choline compared with *N*-acetyl aspartate, and a specific peak of taurine.⁵⁶ Magnetic resonance perfusion may show hypervascular patterns.⁴⁸

Treatment and Sequelae Following Medulloblastoma Treatment

The most common treatment protocol incorporates surgery, radiation therapy, and/or chemotherapy,⁴⁷ according to 3 main categories: the standard risk group (patients older than 3 years of age, with < 1.5 cm² residual tumor, and without metastasis at diagnosis), high-risk group (patients younger than 3 years of age, with ≥ 1.5 cm² residual tumor, with metastasis at diagnosis),⁴⁵ and the infants or very young children group (less than 24 months of age).⁴⁰ Thanks to the progress of treatment, 5-year event-free survival is currently more than 80% compared with less than 60% in the 1980s.²⁴ However, the survivors commonly experience deficits in intellectual outcome and academic performance such as information processing speed, attention, and working memory,⁶¹ as well as motor, sensory, and endocrinological deficits, which can markedly affect

their school performances and quality of life.⁴⁷ In this paper, the role of the cerebellum and brain damage after treatments in cognitive disorders, in particular working memory deficits, is reviewed in reference to several clinical and functional neuroimaging studies.

Role of Neuroimaging in Studying Cognitive Disorders

Anatomical Connectivity

Diffusion tensor imaging has been applied to study the integrity of brain white matter because of its advantage in visualization of cerebral microstructures, white matter fibers, and the connections between brain regions in vivo without any invasive measures.³² With DTI tractography, cerebellar involvement in cognition can be observed in the engagement of certain dedicated cerebellar structures and in the fiber bundles that link these structures to other regions of the CNS, in particular the cortical-thalamic-cerebellar and cortico-ponto-cerebellar networks.¹⁹ The lateral prefrontal cortex has been confirmed as playing a critical role in working memory.¹⁵ Using DTI tractography, Ramnani et al.⁶⁵ demonstrated the cortico-ponto-cerebellar tracts that connect the cerebellum and prefrontal cortex. In addition, the connections between the dentate nucleus and the cerebral cortex, striatum, hypothalamus, and thalamus could be visualized by DTI in a functional network, including working memory and other cognitive functions.²⁸ Comparing a group of children treated for posterior fossa tumors to a group of healthy children in a DTI study, Law et al.⁴¹ confirmed the role of the cerebello-thalamo-cerebral pathway in working memory deficits in children treated for posterior fossa tumors. This working memory deficit may be due to the primary impact of cerebellar lesions associated with posterior fossa tumors in addition to the effects of radiation and chemotherapy, as well as the role of the cerebellum and the integrity of cerebro-cerebellar white matter in working memory. The role of a neural circuitry between frontal lobes and the cerebellum in neurocognitive impairment after posterior fossa tumor treatment in children was studied by Soelva et al.,⁷¹ who showed a significantly lower volume of fronto-cerebellar fiber tracts in children with sequelae of posterior fossa tumors (cerebellar mutism syndrome) compared with healthy subjects that were well visualized by DTI. Diffusion tensor imaging tractography has therefore been considered a valuable tool to investigate the underpinnings of neurocognitive changes related to cerebellar damage.

In children with medulloblastoma, white matter is recognized as the most vulnerable element to radiation injury in the brain.³⁴ Using DTI to quantify the fractional anisotropy (FA) index allows the detection of early white matter damage before the appearance of clinical disorders,³⁴ which correlates to IQ reduction in medulloblastoma survivors.⁵⁴ Similarly, Mabbott et al.⁴⁴ found that both FA and the apparent diffusion coefficient (ADC) appear to be sensitive measures of brain tissue damage due to radiation treatment. In addition, they also reported that decreased FA and increased ADC were related to lower

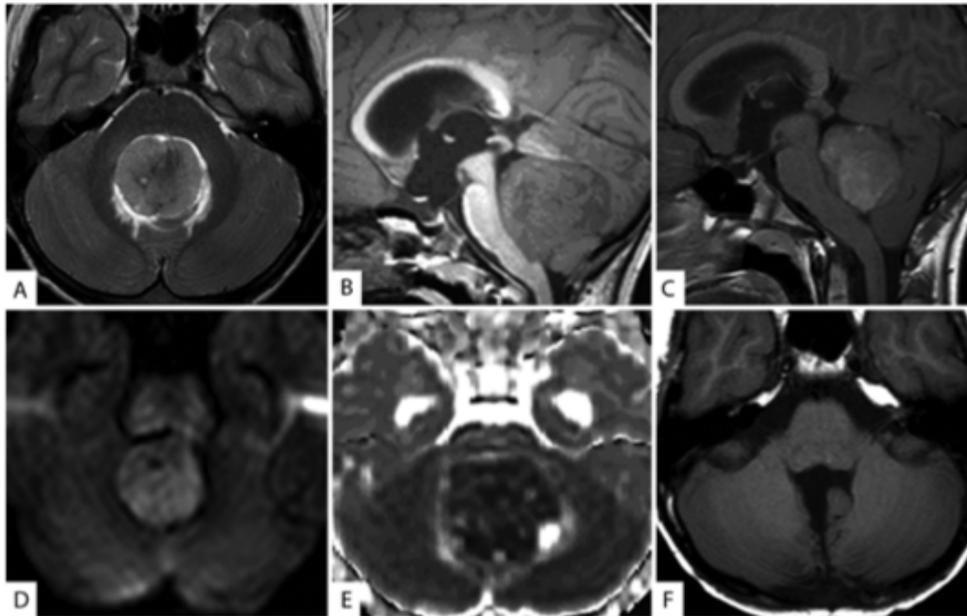


Fig. 1. Magnetic resonance images of the cerebellum before (A–E) and after (F) resection of a medulloblastoma in the fourth ventricle. The tumor appears heterogeneous on axial T2-weighted imaging (A), isointense on sagittal T1-weighted imaging (B), with enhancement on sagittal postcontrast T1-weighted imaging (C), hyperintense on axial diffusion-weighted imaging (D), and with a restriction of the ADC (E, axial). A postoperative axial T1-weighted image (F) shows the cerebellum after resection of the tumor.

intellectual outcome in children with medulloblastoma. With its advantages, Khong et al.³⁵ proposed using DTI with FA measure as a clinically useful biomarker for the assessment of treatment-related neurotoxicity in post-treatment childhood cancer survivors.

Resting-State Functional Connectivity

The human brain is a very effective, precise network that functions throughout life, even during sleep, and a great number of networks in different regions are constantly exchanging information with each other. The information is continuously being processed and transported between the regions of the brain by means of structural and functional connections.⁷⁸ Whereas the main functional imaging methods are based on the principle of cognitive subtraction, which analyzes the difference between two or more cognitive conditions (including resting state), the default mode network can be captured by blood oxygen–level dependent (BOLD) fMRI when the subject is at rest (eyes closed or passive fixation).²⁷

In a remarkable work of research on 1000 healthy subjects using resting-state functional connectivity MRI, Buckner et al.⁷ explored global topographic organization of the cerebellum and the organization of cerebro-cerebellar circuits at resting state. These investigators highlighted Crus I/II as a major cerebellar region coupled to the default network. In a more recent study of resting-state functional connectivity involving 228 young healthy adults, Sang et al.⁶⁷ showed in a detailed manner the different patterns of resting-state functional connectivity between the hemispheric subregions and the vermis. They

suggested a strong resting-state functional connectivity: between hemispheric lobules I–VI, vermal VIIb, IX, and the visual network; hemispheric lobules VI, VIIb, VIII and the auditory network; lobules I–VI, VIII, and the sensorimotor network; hemispheric Crus I/II and the frontoparietal network; or between hemispheric lobules VIIb, VIII, and the task-positive network (see the anatomy of cerebellar lobules in Fig. 2). These results clearly showed the existence of both functional integration and segregation among the cerebellar subregions and the cerebral cortex. Functional connectivity studies in addition to anatomical connectivity findings improve our understanding of functional cerebellar organization. Similarly, Bernard et al.⁵ found anatomo-functional relationships between the lobules of the anterior cerebellum and the cerebral motor networks, whereas the posterior cerebellum was related to prefrontal and parietal cortices involved in cognitive networks.

To identify the cognitive networks between brain regions and explain and predict the cognitive impairment caused by local brain lesions,⁶⁸ a combined study of anatomical and functional connectivity would make it possible to define structural lesions and their functional consequences better and would be useful for deciding on the best neurosurgical and therapeutic strategy.⁶⁶ Cruz-Gómez et al.¹⁴ suggested that resting-state fMRI may be applied to children with multiple sclerosis to evaluate their cognitive disorders due to white matter damage and cortical atrophy.⁵² Using this technique to evaluate the functional connectivity between the cerebellum and the brain in patients with schizophrenia, Collin et al.¹³ found

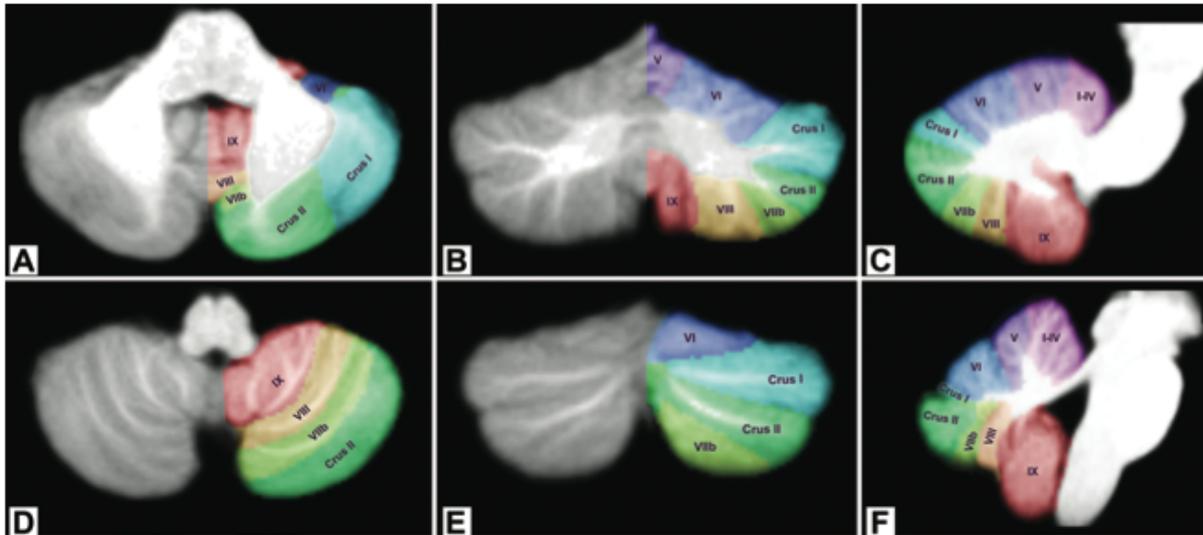


FIG. 2. Anatomical mapping of the human cerebellum with lobules labeled from the spatially unbiased infratentorial template of the cerebellum and brainstem by Diedrichsen.¹⁸ These axial (**A and D**), coronal (**B and E**), and sagittal (**C and F**) T1-weighted MR images are mainly focused on the posterior cerebellar lobe.

an impaired functional connectivity between the cerebellum and several left-sided cerebral regions, including the hippocampus, thalamus, middle cingulate gyrus, triangular part of the inferior frontal gyrus, supplementary motor area, and lingual gyrus. Resting-state fMRI has also been applied to study the role of the cerebellum in children with developmental disorders such as autism. Paakki et al.⁵⁸ showed an abnormal neural connectivity (neural function less synchronized or regional homogeneity reduction) in bilateral cerebellar Crus I and several brain subregions on resting-state fMRI in patients with autism compared with healthy children. Thus, the authors also suggested a role of the cerebellum in nonmotor functional deficits. The cerebellum has a functional connection with the brain cortex,⁶⁷ which can be interrupted due to cerebellar lesions after surgery in children with medulloblastoma. In addition, these patients have white matter damage^{34–44} and cortical atrophy⁴³ due to radiotherapy and chemotherapy. Although there have been no studies using resting-state fMRI to assess cognitive function in patients with medulloblastoma, we believe that this method is feasible to diagnose and further study cognitive disorder in these patients and it can be applied in the future to children with posterior fossa tumors, similar to patients with multiple sclerosis.

Functional MRI

Functional MRI is based on the BOLD effect and uses deoxyhemoglobin concentration as an endogenous paramagnetic contrast agent. Functional MRI using a sequence (echo-planar imaging/T2*-weighted imaging) that is sensitive to the paramagnetic effects of deoxyhemoglobin allows the measurement of the local variations in deoxyhemoglobin concentration induced by neuronal oxygen consumption and neurovascular coupling.⁵⁷ This technique indirectly reflects the neuronal activity that ac-

companies a sensory stimulus or the performance of a motor or cognitive task. Functional MRI has several advantages over the other neuroimaging methods.⁷² Because this technique is widely accessible, noninvasive, and non-irradiating, with high spatial and temporal resolution, it allows functional and anatomical images to be obtained simultaneously, with individual results.³⁹ For all these reasons, fMRI has become the most widely used functional neuroimaging technique for mapping the brain, be it in clinical practice or the cognitive neurosciences.

Indeed, fMRI illustrates cerebellar activation during a variety of cognitive tasks including language, visual-spatial, executive, and working memory processes (see example in Fig. 3). Hautzel et al.²⁹ found that both verbal and nonverbal working memory tasks activate the cerebellum with robust BOLD signal increase predominantly in the posterior lobes (Crus I/II, lobule VI, VIIb, VIII, and IX; the location of these cerebellar lobules are illustrated in Fig. 2). This study demonstrated the crucial role of the posterior cerebellar lobes in the phonological loop and visuospatial sketchpad. Marvel and Desmond⁴⁶ have conducted several studies investigating the role of the cerebellum in verbal working memory, in which activation was related to encoding, maintenance, and retrieval. Consistent with this finding, Thüring et al.⁷⁷ highlighted the contribution of the cerebellum to the phonological loop, particularly lobule VI and Crus I, but did not find evidence for a contribution of the cerebellum to the visuospatial sketchpad. Reviewing several fMRI studies, Stoodley⁷⁴ highlighted the cerebellar topography in cognitive function: bilateral lobule VI and Crus I/II are engaged in language processing; left lobules VI and VII are engaged in spatial processing; bilateral lobules VI, VII, and VIIIa are engaged in working memory; bilateral lobules VI and VII and Crus I/II are engaged in executive function; and bilateral lobules VI and VIIIa, and Crus

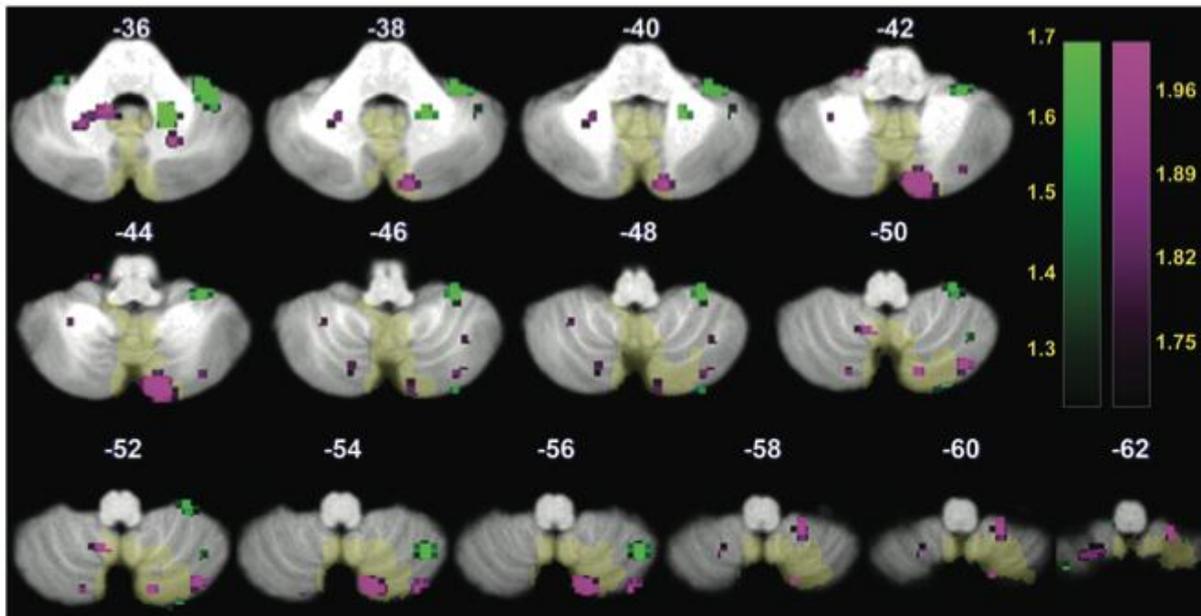


FIG. 3. Activations of the cerebellar lobules were mapped onto axial sections of the spatially unbiased infratentorial template of the cerebellum¹⁸ in our fMRI study of working memory in 5 children with medulloblastoma. The numbers above each image represent the position of these images in Montreal Neurological Institute coordinates. All images are in the axial plane. Activation is shown for visual versus auditory contrast (green) and nonverbal versus verbal contrast (purple). The numbers for the green and purple scales represent the T value.

I are involved in emotional processing. Mazzola et al.⁴⁹ also found BOLD activations in left lobule VIIa, Crus I, and right lobule VI during emotional tasks. Neuronal activations during cognitive tasks in the cerebellum and cerebral cortex demonstrated using fMRI suggest the relationship between these active regions and an existence of a cerebro-cerebellar network. For example, Kirschen et al.³⁶ showed that with auditory verbal information, activations were in the medial region (in particular the left inferior cerebellum [lobules VIII/IX]) of the cerebellar hemisphere, bilateral temporal gyrus, left supramarginal gyrus, and inferior parietal lobule, whereas with visual verbal information, activations were in the superior lateral region of the cerebellar hemisphere (superior cerebellum [lobule VI and Crus I]) and bilaterally in the fusiform gyrus and inferior occipital gyrus, as well as the superior parietal gyrus.

Several studies in patients with cerebellar lesions have reinforced the role of the cerebellum in cognitive function and working memory. Kirschen et al.³⁷ performed an fMRI study on 12 children treated for cerebellar tumors and found that damage to lobule VIII in the left inferior hemisphere may be associated with impaired auditory digit span performance (phonological storage). This finding in particular confirmed the role of the cerebellum in cognition and verbal working memory. Using fMRI to investigate cognitive deficits in survivors of childhood cancer, in which the majority of these patients had a tumor located in the posterior fossa, Zou et al.⁸⁰ found that the BOLD activation volume was significantly smaller in brain tumor survivors than in other groups, re-

flecting the influence of the cerebellar tumor lesions and the treatment methods on cognitive function; additional disorders of neurovascular coupling, probably due to radiotherapy, were also suggested.⁸⁰ This was confirmed in a recent study by these authors,⁷⁹ allowing them to suggest that fMRI is useful in evaluating neural responses to cognitive remediation. Thus, the fMRI outcomes in healthy subjects and patients with sequelae of cerebellar tumors have confirmed the role of the cerebellum in cognition and working memory and these studies demonstrate the feasibility of using BOLD fMRI to investigate cognitive function in survivors of childhood cancer.

Cerebellum and Cognitive Impairment Through Clinical Studies

That the cerebellum plays a role in motor coordination and control has been extensively documented since the early 1900s.³¹ Several case reports based on descriptions of patients with cerebellar lesions (such as strokes or tumors) moved progressively toward the hypothesis that the cerebellum could play a critical role in higher cognitive functioning.⁵⁰ With advanced neuroimaging, the role of the cerebellum in these functions becomes gradually more evident.

Some clinical observations showed the cerebellar influence on nonmotor function. Schmahmann and Sherman⁶⁹ reported a clinical study in 20 patients with various cerebellar pathologies and described these patients presenting with several cognitive impairments called

cerebellar cognitive affective syndrome. These included impairments in executive, visual-spatial, and linguistic abilities, with affective disturbance ranging from emotional blunting and depression to disinhibition and psychotic features. Steinlin et al.⁷³ studied 24 patients who underwent operations during childhood for benign cerebellar tumors and revealed that these patients had resulting significant problems in attention, memory, processing speed, and communication. Clinical studies on the role of the cerebellum have mainly focused on two basic cognitive processes: language and memory.

Language Disorders

Speech ataxia in patients with cerebellar disease shares some characteristics with articulatory disorders caused by lesions to the anterior perisylvian regions, such as those observed in speech apraxia and Broca's aphasia. This suggests that there is significant cooperation between the anterior perisylvian regions and the cerebellum with regard to speech timing.⁷⁰ Silveri and Misciagna⁷⁰ also reported that patients with cerebellar lesions may develop a speech disorder called "agrammatism" that is an impairment of speech production characterized by the simplification of syntactic structures, shorter sentences, and by the omission and substitution of grammatical morphemes. In the short term, children who have undergone an operation for a cerebellar tumor may present with aknetic mutism, which is characterized by a difficulty in initiating complex behaviors such as verbal and nonverbal tasks. This may be followed by dysarthria and may have a later influence on learning⁶³ and on reading ability.⁴ Dysarthria following resection of a childhood posterior fossa tumor was also reported by Morgan et al.,⁵¹ who concluded that speech deficits may persist even as long as 10 years after surgery, more significantly in children treated for left cerebellar tumors than those treated for right cerebellar tumors. As a result, these investigators concluded that the cerebellum plays an important role in the control of fine speech movements in children. The dentate nucleus may also be involved in language function.²³

Murdoch and Whelan⁵⁵ compared 10 patients with left primary cerebellar lesions to healthy subjects and their findings confirmed that higher-level language deficits may result from left primary cerebellar lesions. Tavano et al.⁷⁶ studied children with cerebellar malformations and also demonstrated the role of the cerebellum in language acquisition. Many aphasic symptoms on the level of speech production, comprehension, repetition, naming, reading, and writing resulted from cerebellar damage.³³ Using an fMRI study, Frings et al.²⁶ and Ackermann et al.¹ found BOLD activation in lobule VI/Crus I of the right cerebellar hemisphere during language tasks. Based on a methodical review of the literature, De Smet et al.¹⁶ affirmed that the cerebellum is involved in a variety of linguistic functions.

Memory Disorders

Several clinical studies on cerebellar damage have demonstrated the role of the cerebellum in cognitive function. Exner et al.²⁵ reported that lesions to the pos-

terior inferior cerebellar artery region lead to cognitive and affective deficits, but lesions to the superior cerebellar artery region do not, suggesting that the posterior cerebellar regions play a dominant role in cognitive and affective processing. On the other hand, working memory and verbal fluency deficits can result from a local cerebellar lesion.⁶² Similarly, in a study of patients presenting with cerebellar lesions, Baillieux et al.³ have shown that memory, attention, and cognitive function deficits were the most common signs in these patients. Patients who have undergone resection of a tumor involving the left cerebellar hemisphere displayed visuospatial impairment.⁴² A general impairment of working memory accompanied by visual memory and/or auditory memory impairment with no functional predominance has been observed in children undergoing operations for cerebellar tumors.¹² Cognitive deficits following treatment for pediatric cerebellar tumors have been shown to affect visual working memory in particular.³⁸ In children treated for a malignant posterior fossa tumor, Puget et al.⁶⁴ showed that damage to the dentate nuclei and the inferior vermis could predict the degree of impairment of neurological and neuropsychological functions in these children. The IQ scores in these children were inversely correlated with the severity of the damage to the dentate nuclei.⁶⁴ Taken together, these studies show that cerebellar damage leads to cognitive deficits.

Children with medulloblastomas have cognitive deficits due to pretreatment factors (such as tumor growth, hydrocephalus, and compression and invasion of the brainstem and adjacent structures) and posttreatment factors (such as operation, radiation therapy, and chemotherapy) or a combination of these factors.^{11,61} Survivors with cerebellar medulloblastomas have more cognitive difficulties than children with cerebellar pilocytic astrocytomas (resection alone)^{10,30} who did not receive additional radiation therapy and chemotherapy. In other cases, children treated using radiation therapy and chemotherapy for malignant tumors such as acute lymphoblastic leukemia without cerebellar damage due to surgery have cognitive performances higher than survivors with medulloblastomas.³⁵ Therefore, the cognitive impairments of patients with medulloblastomas might be due to a combination of pretherapeutic and posttherapeutic factors, including their potential interactions. To better understand the precise causes of cognitive deficits, experimental studies should take into account the focal change of the cerebellum (tumor and resection location), the regional changes of the cerebellum (radiation therapy), and the overall changes of the CNS (chemotherapy). Moreover, neuroplasticity before and after the treatment should also be considered, including the potential confounding effects of the age of the subject and the duration of the disease. Because ethical considerations may limit experimental investigations, a combination of clinical and neuroimaging studies are further needed, including clinical-based evidence approaches. Recognition of the critical cognitive contributions of the cerebellum might lead to improved cognitive outcome and quality of life for this patient population.

Remediation in Childhood Cancer Survivors

Thanks to advanced treatment, the number of childhood cancer survivors has significantly increased. It has become evident that these survivors are experiencing long-term neurocognitive deficits. Many efforts in treatment have been presented to reduce cognitive deficits for patients with medulloblastomas. These efforts have involved using chemotherapy to reduce the radiation dose in these patients and even completely eliminate craniospinal radiation therapy in infants with medulloblastomas.^{59,61} To our knowledge, no clinical study has demonstrated that specific cerebellar damages may result in cognitive disorders. However, a deeper understanding of functional topography in the human cerebellum may guide surgeons in the precise localization of critical areas of the brain in relation to the tumor, allowing them to perform more complete tumor resections while reducing the potential for neurocognitive morbidity. Currently, efforts to remediate cognitive deficits are crucial. With a pilot study, Butler and Copeland⁸ proposed the cognitive remediation program for childhood cancer survivors, including 3 approaches: brain injury rehabilitation, educational psychology, and child clinical psychology. This program also needs to be discussed because there have been a limited number of studies in patients treated for brain tumors, but it also suggested some positive effects.⁶¹ Butler and Copeland found that childhood cancer survivors who participated in cognitive training improved significantly in all attentional measures. In another study by Callu et al.,⁹ rehabilitation allowed a child treated for a medulloblastoma to have fluent progression at school. The program encourages various groups, including the rehabilitation team, psychotherapists, parents, and teachers, to work together to improve cognitive function for these children. The communication between them is very important to quickly remediate a child's cognitive difficulties. The remediation helps children to not only improve cognitive functions, but also to prevent uneasiness in the social and psychological domains to ameliorate their quality of life.

Conclusions

The important role played by the cerebellum in cognition, and in memory in particular, has been highlighted in this paper. Different cerebellar regions appear to be engaged depending on the cognitive tasks involved. Functional neuroimaging allows the anatomo-functional role of the cerebellum to be studied noninvasively and should make it possible to gain a better understanding of the cognitive disorders observed in children treated for medulloblastoma and other cerebellar tumors. Based on neuroimaging and clinical studies, attention should be paid to avoid or limit the damage of the posterior cerebellar lobes to minimize cognitive deficits. However, more research is needed on functional neuroimaging to better clarify the relationship between the cerebellum, the impact of additional treatments, and cognitive disorders, to choose the best therapeutic approach and improve the quality of life for children.

Disclosure

This work was supported by grants from the French Society for Childhood Cancer (SFCE) and the Hospital Clinical Research Program (PHRC) in Grenoble, France. Dr. Hoang received clinical or research support for this study from Grenoble University Hospital.

Author contributions to the study and manuscript preparation include the following. Conception and design: Krainik, Hoang. Acquisition of data: Krainik, Hoang, Cousin. Analysis and interpretation of data: Krainik, Hoang. Drafting the article: Krainik, Hoang, Pagnier, Lyard, Cousin. Critically revising the article: Krainik, Hoang, Pagnier, Guichardet, Dubois-Teklali, Lyard. Reviewed submitted version of manuscript: Krainik, Hoang, Pagnier, Guichardet, Dubois-Teklali, Schiff. Statistical analysis: Krainik, Hoang. Administrative/technical/material support: Krainik, Hoang, Schiff. Study supervision: Krainik, Hoang.

References

- Ackermann H, Mathiak K, Riecker A: The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: clinical and functional imaging data. *Cerebellum* 6:202–213, 2007
- Baddeley AD: *Working Memory, Thought, and Action*. New York: Oxford University Press, 1986
- Baillieux H, De Smet HJ, Dobbeleir A, Paquier PF, De Deyn PP, Mariën P: Cognitive and affective disturbances following focal cerebellar damage in adults: a neuropsychological and SPECT study. *Cortex* 46:869–879, 2010
- Ben-Yehudah G, Fiez JA: Impact of cerebellar lesions on reading and phonological processing. *Ann N Y Acad Sci* 1145:260–274, 2008
- Bernard JA, Seidler RD, Hassevoort KM, Benson BL, Welsh RC, Wiggins JL, et al: Resting state cortico-cerebellar functional connectivity networks: a comparison of anatomical and self-organizing map approaches. *Front Neuroanat* 6:31, 2012
- Brière ME, Scott JG, McNall-Knapp RY, Adams RL: Cognitive outcome in pediatric brain tumor survivors: delayed attention deficit at long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer* 50:337–340, 2008
- Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BTT: The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 106:2322–2345, 2011
- Butler RW, Copeland DR: Attentional processes and their remediation in children treated for cancer: a literature review and the development of a therapeutic approach. *J Int Neuropsychol Soc* 8:115–124, 2002
- Callu D, Laroussinie F, Kieffer V, Notteghem P, Zerah M, Hartmann O, et al: Remediation of learning difficulties in children after treatment for a cerebellar medulloblastoma: a single-case study. *Dev Neurorehabil* 11:16–24, 2008
- Callu D, Viguié D, Laroussinie F, Puget S, Boddaert N, Kieffer V, et al: Cognitive and academic outcome after benign or malignant cerebellar tumor in children. *Cogn Behav Neurol* 22:270–278, 2009
- Cantelmi D, Schweizer TA, Cusimano MD: Role of the cerebellum in the neurocognitive sequelae of treatment of tumours of the posterior fossa: an update. *Lancet Oncol* 9:569–576, 2008
- Castro-Sierra E, Chico-Ponce De León F, Gordillo-Domínguez LF, Raya-Gutiérrez R: Surgery of tumors of the cerebellum and prefrontal cortex, and sensory memory and motor planning disturbances in children. *Childs Nerv Syst* 19:736–743, 2003
- Collin G, Hulshoff Pol HE, Haijma SV, Cahn W, Kahn RS, van den Heuvel MP: Impaired cerebellar functional connectivity in schizophrenia patients and their healthy siblings. *Front Psychiatry* 2:73, 2011

14. Cruz-Gómez AJ, Ventura-Campos N, Belenguier A, Avila C, Forn C: The link between resting-state functional connectivity and cognition in MS patients. **Mult Scler** 20:338–348, 2014
15. D'Ardenne K, Eshel N, Luka J, Lenartowicz A, Nystrom LE, Cohen JD: Role of prefrontal cortex and the midbrain dopamine system in working memory updating. **Proc Natl Acad Sci U S A** 109:19900–19909, 2012
16. De Smet HJ, Paquier P, Verhoeven J, Mariën P: The cerebellum: its role in language and related cognitive and affective functions. **Brain Lang** 127:334–342, 2013
17. Dennis M, Hetherington CR, Spiegler BJ: Memory and attention after childhood brain tumors. **Med Pediatr Oncol** 1 (Suppl 1):25–33, 1998
18. Diedrichsen J: A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. **Neuroimage** 33:127–138, 2006
19. Doron KW, Funk CM, Glickstein M: Fronto-cerebellar circuits and eye movement control: a diffusion imaging tractography study of human cortico-pontine projections. **Brain Res** 1307:63–71, 2010
20. Duffner PK: Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors. **Eur J Paediatr Neurol** 14:106–115, 2010
21. Eran A, Ozturk A, Aygun N, Izbudak I: Medulloblastoma: atypical CT and MRI findings in children. **Pediatr Radiol** 40:1254–1262, 2010
22. Erdem E, Zimmerman RA, Haselgrove JC, Bilaniuk LT, Hunter JV: Diffusion-weighted imaging and fluid attenuated inversion recovery imaging in the evaluation of primitive neuroectodermal tumors. **Neuroradiology** 43:927–933, 2001
23. Esposito A, Demeurisse G, Alberti B, Fabbro F: Complete mutism after midbrain periaqueductal gray lesion. **Neuroreport** 10:681–685, 1999
24. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W, et al: The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. **J Neurosurg** 72:572–582, 1990
25. Exner C, Weniger G, Irle E: Cerebellar lesions in the PICA but not SCA territory impair cognition. **Neurology** 63:2132–2135, 2004
26. Frings M, Dimitrova A, Schorn CF, Elles HG, Hein-Kropp C, Gizewski ER, et al: Cerebellar involvement in verb generation: an fMRI study. **Neurosci Lett** 409:19–23, 2006
27. Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME: Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. **Nat Rev Neurosci** 2:685–694, 2001
28. Habas C: Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: a review. **Cerebellum** 9:22–28, 2010
29. Hautzel H, Mottaghy FM, Specht K, Müller HW, Krause BJ: Evidence of a modality-dependent role of the cerebellum in working memory? An fMRI study comparing verbal and abstract n-back tasks. **Neuroimage** 47:2073–2082, 2009
30. Hazin I, Dellatolas G, Garcia D, Pedrosa F, Pedrosa A: Intellectual aspects of cognitive performance in children after treatment for medulloblastoma and astrocytoma. **Psychol Neurosci** 3:183–187, 2010
31. Holmes G: The cerebellum of man. **Brain** 62:1–30, 1939
32. Jbabdi S, Bellec P, Marrelec G, Perlberg V, Benali H: A level set method for building anatomical connectivity paths between brain areas using DTI. **Proc IEEE Int Symp Biomed Imag** 1:1024–1027, 2004
33. Karaci R, Oztürk S, Ozbakir S, Cansaran N: Evaluation of language functions in acute cerebellar vascular diseases. **J Stroke Cerebrovasc Dis** 17:251–256, 2008
34. Khong PL, Kwong DLW, Chan GCF, Sham JST, Chan FL, Ooi GC: Diffusion-tensor imaging for the detection and quantification of treatment-induced white matter injury in children with medulloblastoma: a pilot study. **AJNR Am J Neuroradiol** 24:734–740, 2003
35. Khong PL, Leung LHT, Fung ASM, Fong DYT, Qiu D, Kwong DLW, et al: White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function. **J Clin Oncol** 24:884–890, 2006 (Erratum in **J Clin Oncol** 28:4868, 2010)
36. Kirschen MP, Chen SHA, Desmond JE: Modality specific cerebro-cerebellar activations in verbal working memory: an fMRI study. **Behav Neurol** 23:51–63, 2010
37. Kirschen MP, Davis-Ratner MS, Milner MW, Chen SHA, Schraedley-Desmond P, Fisher PG, et al: Verbal memory impairments in children after cerebellar tumor resection. **Behav Neurol** 20:39–53, 2008
38. Konczak J, Schoch B, Dimitrova A, Gizewski E, Timmann D: Functional recovery of children and adolescents after cerebellar tumour resection. **Brain** 128:1428–1441, 2005
39. Krainik A: Functional MRI, in Duffau H (ed): **Brain Mapping from Neural Basis of Cognition to Surgical Applications**. Vienna: Springer, 2012, pp 45–58
40. Lafay-Cousin L, Strother D: Current treatment approaches for infants with malignant central nervous system tumors. **Oncologist** 14:433–444, 2009
41. Law N, Bouffet E, Laughlin S, Laperriere N, Brière ME, Strother D, et al: Cerebello-thalamo-cerebral connections in pediatric brain tumor patients: impact on working memory. **Neuroimage** 56:2238–2248, 2011
42. Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD: Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. **Brain** 123:1041–1050, 2000
43. Liu AK, Marcus KJ, Fischl B, Grant PE, Poussaint TY, Rivkin MJ, et al: Changes in cerebral cortex of children treated for medulloblastoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 68:992–998, 2007
44. Mabbott DJ, Noseworthy MD, Bouffet E, Rockel C, Laughlin S: Diffusion tensor imaging of white matter after cranial radiation in children for medulloblastoma: correlation with IQ. **Neuro Oncol** 8:244–252, 2006
45. Martínez León MI: [Review and update about medulloblastoma in children.] **Radiología** 53:134–145, 2011 (Span)
46. Marvel CL, Desmond JE: Functional topography of the cerebellum in verbal working memory. **Neuropsychol Rev** 20:271–279, 2010
47. Massimino M, Giangaspero F, Garrè ML, Gandola L, Poggi G, Biassoni V, et al: Childhood medulloblastoma. **Crit Rev Oncol Hematol** 79:65–83, 2011
48. Mauz N, Krainik A, Tropes I, Lamalle L, Sellier E, Eker O, et al: Perfusion magnetic resonance imaging: comparison of semiologic characteristics in first-pass perfusion of brain tumors at 1.5 and 3 Tesla. **J Neuroradiol** 39:308–316, 2012
49. Mazzola V, Vuilleumier P, Latorre V, Petit A, Gallese V, Popolizio T, et al: Effects of emotional contexts on cerebello-thalamo-cortical activity during action observation. **PLoS ONE** 8:e75912, 2013
50. Misciagna S: Cerebellar contribution to cognitive, emotional, and behavioural functions in children with cerebellar abnormalities. **Dev Med Child Neurol** 53:1075–1076, 2011
51. Morgan AT, Liégeois F, Liedekerke C, Vogel AP, Hayward R, Harkness W, et al: Role of cerebellum in fine speech control in childhood: persistent dysarthria after surgical treatment for posterior fossa tumour. **Brain Lang** 117:69–76, 2011
52. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, et al: Distinct mechanisms of altered brain activation in patients with multiple sclerosis. **Neuroimage** 37:937–946, 2007
53. Mulhern RK, Palmer SL, Merchant TE, Wallace D, Kocak M, Brouwers P, et al: Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. **J Clin Oncol** 23:5511–5519, 2005
54. Mulhern RK, Palmer SL, Reddick WE, Glass JO, Kun LE,

Cognitive disorders in pediatric medulloblastoma

- Taylor J, et al: Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. *J Clin Oncol* **19**:472–479, 2001
55. Murdoch BE, Whelan BM: Language disorders subsequent to left cerebellar lesions: a case for bilateral cerebellar involvement in language? *Folia Phoniatr Logop* **59**:184–189, 2007
56. O'Brien T Sr: Imaging of primary posterior fossa brain tumors in children. *J Am Osteopath Coll Radiol* **2**:2–12, 2013
57. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **87**:9868–9872, 1990
58. Paakki JJ, Rahko J, Long X, Moilanen I, Tervonen O, Nikkinen J, et al: Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in autism spectrum disorders. *Brain Res* **1321**:169–179, 2010
59. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al: Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* **24**:4202–4208, 2006
60. Padovani L, André N, Carrie C, Muracciole X: [Childhood and adult medulloblastoma: what difference?] *Cancer Radiother* **13**:530–535, 2009 (Fr)
61. Padovani L, André N, Constine LS, Muracciole X: Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours. *Nat Rev Neurol* **8**:578–588, 2012
62. Peterburs J, Bellebaum C, Koch B, Schwarz M, Daum I: Working memory and verbal fluency deficits following cerebellar lesions: relation to interindividual differences in patient variables. *Cerebellum* **9**:375–383, 2010
63. Pollack IF, Polinko P, Albright AL, Towbin R, Fitz C: Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology. *Neurosurgery* **37**:885–893, 1995
64. Puget S, Boddaert N, Viguier D, Kieffer V, Bulteau C, Garnett M, et al: Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. *Cancer* **115**:1338–1347, 2009
65. Ramnani N, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Richter MC, Pinsk MA, Andersson JLR, et al: The evolution of prefrontal inputs to the cortico-pontine system: diffusion imaging evidence from Macaque monkeys and humans. *Cereb Cortex* **16**:811–818, 2006
66. Rykhlevskaia E, Gratton G, Fabiani M: Combining structural and functional neuroimaging data for studying brain connectivity: a review. *Psychophysiology* **45**:173–187, 2008
67. Sang L, Qin W, Liu Y, Han W, Zhang Y, Jiang T, et al: Resting-state functional connectivity of the vermal and hemispheric subregions of the cerebellum with both the cerebral cortical networks and subcortical structures. *Neuroimage* **61**:1213–1225, 2012
68. Saur D, Schelter B, Schnell S, Kratochvil D, Küpper H, Kellmeyer P, et al: Combining functional and anatomical connectivity reveals brain networks for auditory language comprehension. *Neuroimage* **49**:3187–3197, 2010
69. Schmahmann JD, Sherman JC: The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* **121**:561–579, 1998
70. Silveri MC, Misciagna S: Language, memory, and the cerebellum. *J Neurolinguist* **13**:129–143, 2000
71. Soelva V, Hernáiz Driever P, Abbushi A, Rueckriegel S, Bruhn H, Eisner W, et al: Fronto-cerebellar fiber tractography in pediatric patients following posterior fossa tumor surgery. *Childs Nerv Syst* **29**:597–607, 2013
72. Song M, Jiang T: A review of functional magnetic resonance imaging for Brainnetome. *Neurosci Bull* **28**:389–398, 2012
73. Steinlin M, Imfeld S, Zulauf P, Boltshauser E, Lövblad KO, Ridolfi Lüthy A, et al: Neuropsychological long-term sequelae after posterior fossa tumour resection during childhood. *Brain* **126**:1998–2008, 2003
74. Stoodley CJ: The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum* **11**:352–365, 2012
75. Taillandier L, Blonski M, Carrie C, Bernier V, Bonnetain F, Bourdeaut F, et al: [Medulloblastomas: review.] *Rev Neurol (Paris)* **167**:431–448, 2011 (Fr)
76. Tavano A, Fabbro F, Borgatti R: Language and social communication in children with cerebellar dysgenesis. *Folia Phoniatr Logop* **59**:201–209, 2007
77. Thürling M, Hautzel H, Küper M, Stefanescu MR, Maderwald S, Ladd ME, et al: Involvement of the cerebellar cortex and nuclei in verbal and visuospatial working memory: a 7T fMRI study. *NeuroImage* **62**:1537–1550, 2012
78. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE: Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* **20**:519–534, 2010
79. Zou P, Li Y, Conklin HM, Mulhern RK, Butler RW, Ogg RJ: Evidence of change in brain activity among childhood cancer survivors participating in a cognitive remediation program. *Arch Clin Neuropsychol* **27**:915–929, 2012
80. Zou P, Mulhern RK, Butler RW, Li CS, Langston JW, Ogg RJ: BOLD responses to visual stimulation in survivors of childhood cancer. *Neuroimage* **24**:61–69, 2005

Manuscript submitted October 28, 2013.

Accepted May 13, 2014.

Please include this information when citing this paper: published online June 20, 2014; DOI: 10.3171/2014.5.PEDS13571.

Address correspondence to: Alexandre Krainik, M.D., Ph.D., MRI Unit—University Hospital Grenoble, CS 10217, F-38043 Grenoble Cedex 9, France. email: akrainik@chu-grenoble.fr.



Modality Specific Activations in Working Memory in Children with Cerebellar Medulloblastoma: A Functional MRI Study

 Duc Ha Hoang^{1,2}, Anne Pagnier³, Emilie Cousin^{4,5}, Karine Guichardet¹, Isabelle Schiff¹, Fanny Dubois-Tekiali³ and Alexandre Krainik^{1,2,4,6*}
¹Grenoble Institute of Neurosciences, INSERM U836, Grenoble, France

²University Joseph Fourier, Grenoble, France

³Department of Pediatrics, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

⁴UMS IRMaGe, Grenoble, France

⁵Laboratory of Psychology and Neurocognition, University Pierre Mendès, Grenoble, France

⁶Department of Neuroradiology and MRI, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

Abstract

Introduction: Medulloblastomas are the most common malignant childhood brain tumors arising in the posterior fossa. As a result of advances in treatment the number of survivors has increased significantly. In this study, children treated for a cerebellar medulloblastoma demonstrated cognitive disorders in working memory, especially the visuospatial component, leading to impairments in school performance. This study aims to describe the cerebellar involvement in specific cognitive deficits observed in these children.

Method: Nine healthy volunteer children (11.1 ± 2.2 years old), were compared to 5 patients treated for cerebellar medulloblastoma (12.3 ± 0.7 years old). All subjects were native French speakers, right-handed, with a global Intelligence Quotient (IQ) of 70-130. Stimuli were presented to the participants with alternating the sensory modality (visual, auditory) and the nature of communication (verbal, nonverbal) in a blocked 1-back design during functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) acquisitions. Results were analyzed using a Mann-Whitney U test for neuropsychological and behavioral data; SPM8 (Statistical Parametric Mapping) and SUIT (Spatially Unbiased Atlas Template) for anatomical and functional MRI data.

Results: Non-verbal working memory deficit was demonstrated in 4 of the 5 children treated for medulloblastoma. The 4 patients with working memory deficit all had surgery to the left posterior cerebellar lobe. The only patient without any working memory disorders did not have hemispheric cerebellar resection. Neuronal activations for nonverbal versus verbal contrast and visual versus auditory contrast were stronger in the left posterior cerebellar lobe. Brain activations in healthy subjects were consistent with the findings previously described in literature.

Conclusion: The cerebellum plays the same role in working memory in children as that has been previously described in adults. The left posterior cerebellar lobe may involve the visuospatial working memory. Based on neuroimaging and clinical studies, attention should be paid to avoid or limit the damage of the posterior cerebellar lobe to minimize cognitive deficits and improve the quality of life for children.

Keywords: Working memory; Children; Functional MRI; Cerebellum; Medulloblastoma

Introduction

Working Memory (WM) is a system of short-term information processing and storage involving the essential cognitive function of everyday life like thought, learning, and communication. WM involves three primary processes: encoding information, actively maintaining this information "on-line" in memory, and finally, using the information to guide behavior [1]. The model of WM most commonly used is the tripartite model of Baddeley and Hitch [2] which consists of three components: central administrator, phonological loop and visuo-spatial sketchpad (a fourth component: episodic buffer was later added to this model in 2000 [3]). In this study, the phonological loop and the visuo-spatial sketchpad were of particular interest and several tasks for assessing each domain in children have been established. The phonological loop or verbal WM has a role in language acquisition and has been shown to be important in learning new words and language [4] and the ability to hear and repeat an unfamiliar pseudo-word in children [5]. The visuo-spatial sketchpad or nonverbal WM is responsible for maintaining the visual and spatial information as well as in the formation and manipulation of mental images [6].

Medulloblastomas, the most common primitive malignant tumors in children, are mainly located in cerebellum and classically treated by a combination of surgery, radiotherapy and/or chemotherapy [7]. Many factors affect the progressive intellectual reduction in survivors including: hydrocephalus, high radiation dose, large volume radiation

and complementary chemotherapy, radiation vasculopathy and also young age at the time of treatment [8,9]. To improve quality-of-life outcomes, an assessment of WM in children undergoing treatment is important to prevent and limit cognitive impairment.

Functional MRI has become the main method to study brain function in healthy subjects and patients, especially in cognitive neuroscience. This method allows a better understanding of the neurophysiological bases of behavior in the pediatric population and has many advantages, most importantly being noninvasive. WM is considered as emerging from the interaction of the higher functions of sensory, attentional and memory components involving their specific brain regions. fMRI has been applied to better understand the role of

***Corresponding author:** Alexandre Krainik, M.D., Ph.D., Department of Neuroradiology and MRI, Grenoble University Hospital, Chantourne Boulevard, BP 217, 38043 Grenoble, France, Tel: +33 4 56 52 05 86; Fax: +33 4 76 76 52 86; E-mail: akrainik@chu-grenoble.fr

Received December 07, 2013; Accepted January 23, 2014; Published January 27, 2014

Citation: Hoang DH, Pagnier A, Cousin E, Guichardet K, Schiff I, et al. (2014) Modality Specific Activations in Working Memory in Children with Cerebellar Medulloblastoma: A Functional MRI Study. J Psychol Abnorm Child 3: 111. doi:10.4172/2329-9525.1000111

Copyright: © 2014 Hoang DH, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

these brain regions in WM but has not been much used to study the functions of the cerebellum.

The cerebellum accounts only 10% the of total brain volume, but it contains about 80% of all neurons in the human brain [10] and it has an essential role in the central nervous system. The cerebellum has been traditionally considered to play a role in motor control, physical coordination and balance, but more recently it has been also considered to contribute to cognitive, emotional and language processing [11-13]. However, the role of the cerebellum in the visuo-spatial sketchpad has rarely been described. The number of medulloblastoma survivors has been increased by treatment advances and as a consequence they require more the rehabilitation. The objective of this study was to investigate the cerebellar contribution in WM disorders in children who had been treated for medulloblastoma by combining an anatomical and functional MRI study.

Methods

Participants

The neuropsychological and imaging data of healthy children volunteers (5 boys, 4 girls, mean of age 11.1y (SD = 2.2y)) was compared with patients with cerebellar medulloblastoma (5 boys, mean of age 12.3y (SD = 0.7y)) treated with surgery and radiotherapy (5/5), +/- chemotherapy (3/5) in Grenoble, Lyon and St-Etienne pediatric oncology hospital units at least 6 months after the end of treatment. The handedness was determined by means of Delattolas laterality test [14]. The study has been approved by the local SUD EST V Ethic Committee and by the DGS (National Health Authorities). All of the children's parents/legal guardians provided written informed consent.

Inclusion criteria

The participants satisfied the conditions shown in Table 1.

Neurologic assessment

An onco pediatrician or neuro pediatrician at the participating centers carried out a clinical examination, including neurologic testing, on all patients and volunteers.

Neuropsychological assessment

The patients and controls were evaluated by a neuropsychological assessment protocol. It included an assessment of intellectual efficiency as well as an evaluation of memory and attentional functions by the tests that have been calibrated in a French population of the same age.

The overall assessment includes Wechsler Intelligence Scale for Children -WISC IV [15], laterality, Children's Memory Scale -CMS (history and location, immediate and delayed) [16], Grober and

Buschke procedure [17], A Albo working memory test, Rey's figure [18] and TMT (Trail Making Test) [19]. These tasks (including resting phase) lasted about 4 hours per subject and were performed a maximum of two months before the fMRI.

Imaging

Task and stimuli: The participants were instructed to perform four classical n-back tasks (1-back tasks) using two modalities of presentation (visual vs. auditory) and two methods of displayed information (verbal vs. non-verbal). Four experimental tasks were tested: Auditory Verbal Task (AUV), Auditory Non-Verbal (AUNV), Visual Verbal (VIVE) and Visual Non-Verbal (VINV). Each task was presented once during the experimental paradigm. The tasks included 28 stimuli, pseudo-randomly presented. Visual tasks: each stimulus (word or spatial pattern) was centered on the middle of a black screen. Words were controlled in terms of frequency (high frequency) and were written in "Courier New" font, size 48 and spatial patterns were 2° size. All visual stimuli were displayed on a computer monitor by using the E-prime software (E-prime Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, USA). The monitor was connected to a video-projector (Epson EMP 8200) permitting the transmission of visual stimuli into the magnet. The subject was able to visualize the stimuli by means of a projection screen situated behind the magnet and a mirror centered above the participant's eyes. Auditory conditions: (word or sound). The stimulus presentation time was 2000 ms, with 3000 ms fixation point between items. All auditory stimuli were displayed by means of MR CONFON (<http://www.mr-confon.de/en/products.html>) headphones. The participants were instructed to give manual instead of vocal responses, in order to avoid movement artifacts generated by articulation. The responses were generated by means of one key. Participants were required to respond when the current stimulus was identical to the previous. The manual responses were recorded, analyzed and the task performance evaluated according to the conditions (visual vs. auditory and verbal vs. non-verbal).

MR acquisition

The experiment was performed on a 1.5 T MR scanner (Philips) with 30 mT/m gradient strength and a standard Philips head coil.

Functional image acquisition: fMRI scanning was performed with a gradient-echo/T2* weighted EPI method. Thirty-two adjacent axial slices parallel to the bi-commissural plane were acquired in interleaved mode. Slice thickness was 4 mm. The voxel size was 4x4x4 mm; 256 mm field of view. The main sequence parameters were: TR=5 s, TE=50 ms, flip angle=77°, 56 dynamics. Images were acquired during the 3 first seconds of each TR, 2 extant seconds for auditory and visual cues exposure. A "block" design was used during the fMRI session. Four runs were measured during the fMRI session corresponding to

Conditions	Patient	Healthy subject
(i) native French speakers;	✓	✓
(ii) right-handed;	✓	✓
(iii) age of 8 to 12 years 11 months;	✓	✓
(iv) the overall IQ from 70 to 130;	✓	✓
(v) children treated for medulloblastoma after age of 6 years (homogeneous population in terms of brain maturation) and at least six months after the end of all treatments;		
(vi) having a good performance in the previous fMRI training;	✓	✓
(vii) no contra-indications for MRI (for example: pacemaker, vascular clips, metal cardiac valve prosthesis, brain or cochlear stimulator, dental prosthesis, other magnetizable prosthesis and claustrophobia rebel);	✓	✓
(viii) not taking methylphenidate (Ritalin®) 48 hours before MRI;		
(ix) without any history of psychiatric, neurological or other major medical disorder		✓

Table 1: inclusion criteria of participants for recent study.

each task. Tasks were randomly presented across subjects. The total duration of each run was 4 min 40 seconds. During each run, the whole brain volume was measured 56 times and the field map obtained was subsequently used during data processing.

Anatomical image acquisition: Finally, a T1-weighted high-resolution three-dimensional anatomical volume was acquired using a 3D gradient echo inversion recovery sequence (field of view=256 mm; resolution: 1×1×1 mm; 128 axial spiral slices).

Data analysis

Spatial pre-processing: Data analysis was performed using the general linear model as implemented in SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) where each event is modeled using a hemodynamic function model. Data analysis started with several spatial pre-processing steps. All volumes were realigned to correct head motion using rigid body transformations. After discarding the four first slices for the scanner to reach equilibrium, the first volume of the first fMRI session was taken as a reference volume (i.e. this volume was originally the fifth volume). Weighted anatomical volume was co-registered to mean images created by the realignment procedure and was normalized to the MNI space using a trilinear interpolation. The anatomical normalization parameters were subsequently used for the normalization of functional volumes. Finally, each functional volume was smoothed by an 8-mm FWHM (Full Width at Half Maximum) Gaussian kernel to ameliorate differences in inter subject localization. The time series for each voxel were high-pass filtered (1/128 Hz cutoff) to remove low-frequency noise and signal drift.

Statistical analysis: For each fMRI session, two experimental conditions were defined: Rest (R) and n-back Task (T). These conditions were modeled as two regressors and convolved with the canonical form of the Hemodynamic Response Function (HRF).

A statistical analysis was performed at an individual level for each fMRI session corresponding to each task (VIVE, VINV, AUVE and AUNV). The general linear model was used to generate the parameter estimates of activity at each voxel, for each condition, and each participant (healthy and pathological participants). Moreover, as additional factors, movement parameters derived from the realignment corrections (3 translations and 3 rotations) were also taken into account in the design matrix. Subsequently, [T-R] contrasts were calculated for each task and participant. The modality of presentation (visual, auditory) and the nature of information (verbal, non-verbal) in the four experimental conditions: VIVE, VINV, AUVE and AUNV were defined and a flexible design analysis on the contrast images derived from individual analyses in healthy participants was performed. Subsequently, two types of main effects were calculated:

Main effect of modality of presentation: The contrast [AU (VE+NV) vs. VI (VE+NV)] was calculated in order to identify modality specific activations in healthy children. The opposite contrast [VI (VE+NV) vs. AU (VE+NV)] was also calculated.

Main effect of nature of information: The contrast [VE (AU+VI) vs. NV (AU+VI)] was calculated in order to explore the cerebral regions required in WM processing according to the nature of information and similar calculation for the opposite contrast [NV (AU+VI) vs. VE (AU+VI)].

The anatomical location of the activated regions revealed by the main effects was determined by using the *xj* view toolbox (<http://www.alivelearn.net/xjview8/>) allowing visualization of anatomical,

Brodmann areas and MNI coordinates of the activations. In addition, the Spatially Unbiased Atlas Template (SUIT) [20] was used to view cerebellar topography with BOLD activations.

Anatomical data analysis: The Spatially Unbiased Atlas Template (SUIT) of the cerebellum and brainstem [20] for the SPM segmentation method and the MRI Atlas of the Human Cerebellum [21] were used to localize individual cerebellar lesions and to overlap these lesions onto the normal cerebellar template obtained in the control group. The same method was used for localizing the activation patterns from the SPM method within the cerebellum which were visualized using MRICroGL software (<http://www.cabiatl.com/mricrogl/>).

The variables did not have a Gaussian distribution and they were not all parametric, therefore, the Mann-Whitney U test was chosen for analyzing neuropsychological and behavioral data.

Results

9 patients and 12 healthy controls were entered into the study. Of these 4 patients and 3 healthy controls were excluded because of excessive movement (n=3), left-handedness (n=1), anxiety (n=2), lack of task performance (n=1), leaving 9 healthy children volunteers (5 boys, 4 girls, mean of age 11.1y (SD = 2.2y) and 5 patients (5 boys, mean of age 12.1y (SD = 0.6y) suitable for analysis.

Neuropsychological results

Weschler intelligence scale (IQ) : In the control and patient group, the Weschler (VCI and PRI) neuropsychological tests showed normal scores for age and no difference between two groups in the perceptual reasoning index (PRI) (U=16.5, Z=1.41 p=0.16, Mann-Whitney U test). However, in the Verbal Comprehension Index (VCI), the patient group performance score (93.5 12.03) was significantly lower than the control group (110.4 ± 8.73) (U=5, Z= 2.65, p=0.007, Mann-Whitney U test).

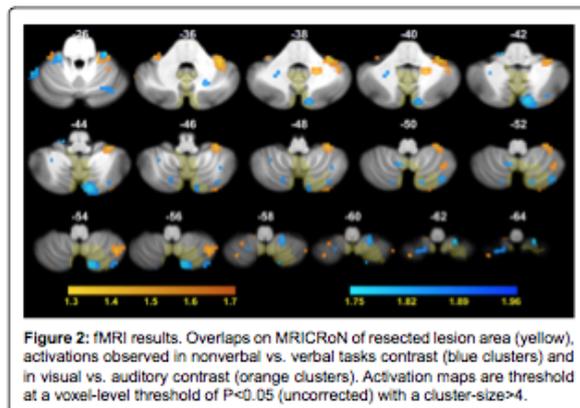
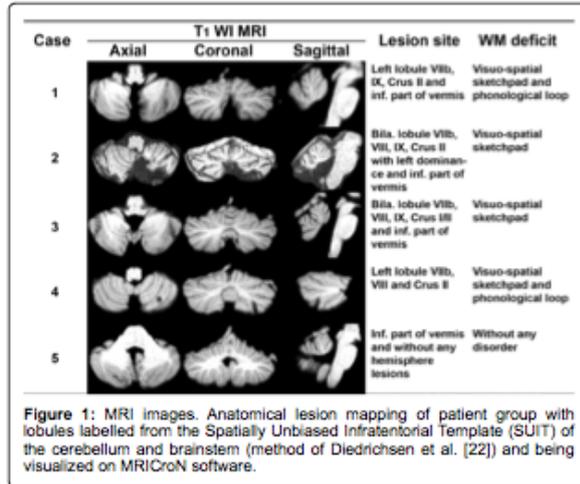
Working memory test: In the tests related to the phonological loop, there was no significant difference in performance score between the control group and the patient group. However, in the Compound Stimulus Visual Information task (CSVI) involving the visuospatial sketchpad, there was a significant difference in pattern test with the patient group performance significantly lower than the control group (U=11, Z=2, p=0.04, Mann-Whitney U test).

Behavioral results: The accuracy and Reaction Time (RT) were calculated for each participant and for the 4 tasks (VIVE, VINV, AUVE and AUNV). All subjects responded with high accuracy for each task (more than 90 %). The Mann-Whitney U test showed a significant difference for two condition VINV (U=3343, Z= -2, p= 0.04) and AUNV (U=3327, Z= -2, p= 0.04) which means that the reaction time to perform the nonverbal task in the patient group was significantly longer than in the control group.

Anatomical and functional MRI results in the patient group: The cerebellar lesion topography for 5 patients is shown in Figure 1. In the patient group, all 4 patients with principal resected lesions in left inferior cerebellar lobe (lobule VIIIB/VIII and Crus I/II) had WM impairment. The only patient with no WM deficit had an inferior vermis resection and no surgery in the left inferior cerebellar lobe. For each task and contrast, the activations maps showed a reduction of cluster size in the patients group vs. healthy children group (Figure 1).

Functional MRI results in the healthy control group: A BOLD signal in the cerebellum and brain for each task (VIVE, VINV, AUVE and AUNV) was obtained for four contrasts (visual vs. auditory, auditory vs. visual, verbal vs. nonverbal and nonverbal vs. verbal) from data processing by SPM8.

BOLD activation patterns within the cerebellum: Analyzing the contrast for both the effects of presentation modality and nature of information, it was found that the visual vs. auditory contrast exhibited greater activations in the left posterior cerebellar lobe (lobules VIIb, VIII, Crus I) and other regions. In the nonverbal vs. verbal contrast, robust activations in lobule VI, VIIb, Crus I/II occurred (Figure 2).



BOLD activation patterns within the brain

Visual verbal tasks (VIVE) and Visual non-verbal tasks (VINV): BOLD activations were concentrated mainly in the parietal-frontal region during the VIVE tasks and the VINV tasks. During the two tasks, stronger activations were found bilaterally in the Inferior Frontal Gyrus (IFG) (BA45/47), Middle Frontal Gyrus (MFG) (BA46), Inferior Parietal Lobule (IPL) (BA40) and the fusiform gyrus (BA17/18).

Auditory verbal tasks (AUBE) and Auditory non-verbal tasks (AUNV): These two presentations activated some robust clusters in the bilateral temporo-frontal regions, particular in the Superior Temporal Gyrus (STG) (BA 21/22), IFG (BA 47) and IPL (BA 40). These activations predominated on the left side for AUBE tasks and on the right side for AUNV tasks. They were greater during AUNV tasks than during AUBE tasks.

Main effect of modality of presentation (visual /auditory): Compared to auditory tasks, visual tasks produced greater BOLD signals in the bilateral parieto-occipital areas (BA17/18/19), especially the bilateral primary visual cortex, bilateral superior and inferior frontal gyrus, bilateral fusiform gyrus and left MFG (Table 2). On the other hand, auditory vs. visual contrast produced prominent activations in bilateral parieto-temporal areas, especially the bilateral primary auditory cortex (BA41/42), Wernicke's area (BA22) as well as bilateral STG (BA21/22)

Main effect of nature of information (verbal/ non-verbal): Compared to nonverbal tasks, common activations by verbal tasks were bilaterally observed in the MTG (BA 21/22), supramarginal gyrus (BA 40) with left-sided predominance whereas nonverbal vs. verbal contrast activated predominately the right middle occipital gyrus (BA18/19), right fusiform gyrus and right lingual gyrus (BA17).

Discussion

The cerebellum was assumed to have an important role in WM disorders in children undergoing surgery for cerebellar medulloblastoma. In this study, children who had surgery for their cerebellar lesions had WM impairment, especially in the visuo-spatial memory or nonverbal WM. This anatomical and functional imaging study was performed to better understand the cerebellar involvement in working memory disorders in children treated for medulloblastoma.

The cerebellum plays an important role in working memory

The cognitive function of the cerebellum is now much better

Task domain	Location within cerebellum	Reported by
Nonverbal WM (visuo-spatial sketchpad)	Bilateral lobule VI, VIIb, VIII, IX, Crus I and II	Hautzel et al. [39]
	Left cerebellum	Ribaupierre et al. [40]
	Cerebellum	Levisohn et al. [31]
	Posterior cerebellum	Schmahmann and Sherman [32]
Verbal WM (Phonological loop)	Bilateral lobule VI, VIIb, VIII, Crus I and II	Hautzel et al. [39]
	Bilateral lobule VI, VII, VIII and right IX	Cooper et al. [41]
	Left lobule VIII	Kirschen et al. [27]
	Left lobule VIII	Kirschen et al. [26]
Language processing	Right posterolateral cerebellum	Thürling et al. [30]
	Right lobule VI, Crus I and II	Stoodley and Schmahmann [37,40]
Spatial processing	Right lobule VI, Crus I and II	Stoodley et al. [38]
	Left posterolateral cerebellum	Stoodley and Schmahmann [37]
	Left lobule VI and VII	Stoodley et al. [38]

Table 2: Examples of tasks during which cerebellar activation is reported in literature and the location of the activation patterns within the cerebellum.

understood and several recent studies have found evidence of the cerebellar role in cognitive function [23-27], including auditory processing [28], phonological loop [27,29,30] and visuospatial sketchpad [31]. However, the specific contributions of different cerebellar regions to the different phases of WM have not been clearly defined and it may differ depending on the demands of the WM tasks [30].

In this study, using neuropsychological tests and behavior results, the four patients with the main lesions located in the left posterior cerebellar hemisphere lobe (lobule VIIb, VIII, IX and Crus I/II) and inferior part of vermis had significant impairment of visuo-spatial WM compared to healthy subjects. Furthermore, the only patient without any lesion of the posterior cerebellar hemisphere did not have any WM deficit, even though this patient had received radiotherapy and chemotherapy doses like others patients. In the healthy subject group, greater neuronal activations were shown in the left posterior cerebellar hemisphere for visual vs. auditory contrast and nonverbal vs. verbal contrast. This suggests that left posterior cerebellar damage may induce visuo-spatial problems. These finding were comparable with other results in the literature. For example, Schmahmann and Sherman [32] found that cerebellar cognitive affective syndrome with visuospatial disorganization and impaired visuospatial memory was seen in patients with posterior cerebellar lobe lesion. Hokkanen et al. [33] found that patients with left cerebellar lesion performed slowly in a visuospatial task and Wallesch and Horn [34] reported that an excision of the left cerebellar hemisphere tumors evoked visual spatial deficits. On the other hand, this study demonstrated the left-right lateralization of cerebellum in verbal and nonverbal WM. The verbal WM activated predominantly the right posterior cerebellar lobe while the nonverbal WM activated the opposite side of the cerebellum [35-38]. This is summarized in Table 2.

The results of this study differ from some published results because of the different methods used in evaluating the patient's WM. For example, Kirschen et al. [26] stated that damage to left hemispheric lobule VIII was associated with reduced digit span to auditory stimuli and phonological storage (phonological loop component), but they used verbal tasks (including only a series of words) to evaluate the verbal WM in patients with cerebellar damage. Ravizza et al. [42] showed that lesions of the right cerebellar hemisphere would be more disruptive to verbal WM than lesions of the left cerebellar hemisphere (but in elderly patients). On the other hand, Hautzel et al. [39] provided evidence of cognitive involvement of the cerebellum in WM but didn't find the cerebellar lateralization for different WM components.

BOLD activations in brain

Modality of visual and auditory presentation: The results of this study provide strong evidence that visual tasks activated bilaterally the occipital cortex, IFG (BA45/47), IPL (BA40) and fusiform gyrus. These outcomes demonstrate the role of the occipital cortex in visual ability and were also found in previous studies [43,27]. Common clusters in the lingual gyrus, fusiform gyrus, superior and IPL were found with a slight predominance on the right side; the bilateral cuneus, precuneus and MFG with a slight predominance on the right side. These findings were similar to those of other studies [44,45].

During the auditory presentation, bilateral STG, the region classically known as the primary auditory area was activated and that is consistent with other studies [46,47]. Furthermore, the STG is involved in many critical functions in hearing, speech, language and in the integration of auditory and visual cues [48]. Thus, the visual n-back tasks elicited greater activation in occipital regions, whereas the auditory tasks did the same in the STG. This was confirmed by

Rodriguez-Jimenez et al. [49]. The auditory stimuli also activated the IFG which plays an important role in cognitive function [50], semantic WM [51], language processing [52], auditory processing [46], both visual and auditory WM [27].

Overall, the fronto-parietal cortex, especially the IPL (BA40) and the IFG (BA45/47), plays an important role in WM, in which auditory WM predominates in the STG and visual WM mainly activates the occipital cortex. Nature of verbal and nonverbal information: The verbal presentation predominated on the left side hemisphere whereas the nonverbal presentation predominated on the right side of brain. This result demonstrates a left-right lateralization in the verbal and nonverbal WM, which agrees well with results of other studies [46,47,53-55]. The activations during nonverbal stimuli were greater than those during verbal stimuli reflecting possibly an increased difficulty in identifying nonverbal compared to verbal tasks. This was consistent with behaviour results which revealed slower reaction times and lower accuracies for the non-verbal conditions vs. the verbal conditions.

Both verbal and nonverbal tasks activated the middle temporal gyrus (BA 21/22) suggesting a role for this region in language reception and processing. This region is involved in verbal and non-verbal semantic cognition [56]. The activations were found bilaterally in the Lateral Prefrontal Cortex (LPFC) (including the BA44 and BA40) during two tasks with predominance in verbal stimuli presentation, suggesting an important role of the DLPFC in verbal WM [53,57-59]. D'Esposito et al. [58] showed in more detail that the dorsal prefrontal cortex was involved in spatial WM and the ventral prefrontal cortex involved in the verbal WM. In an animal study, Goldman-Rakic [60] found the lateral prefrontal cortex and the middle frontal gyrus (BA 46) to be responsible for the phonological loop and the ventral inferior frontal gyrus (BA 44/45/47) to be in charge of the visuospatial sketchpad. The visuo-spatial sketchpad is activated in the right inferior parietal lobule [61] and bilateral posterior parietal regions with right-hemispheric dominance [62]. Taken together, these finding revealed that each task evoked some specific zones in the cerebellum and the brain reinforcing the existence of the cerebro-cerebellar circuit in WM function as described in the literature [27,25,63].

In this study, the effects of cerebellar irradiation were not evaluated but in the literature, some studies on irradiation and chemotherapy effects in patients with brain lesion (acute lymphoblastic leukemia [64], cerebellar tumors [31], medulloblastoma [65]) have demonstrated a correlation between these effects and WM deficit. A linear reduction of signal BOLD in the primary visual cortex was also found in the patient group compared to the healthy children group [66]. Thus, patients with posterior fossa malignant tumors can acquire damage in the central nervous system from the tumor's growth, per-surgical resection of the tumors, the effects of chemotherapy and radiotherapy, or from a combination of any of these factors [67]. WM disorders in medulloblastoma survivors can result from a combination of many factors but in this study, we demonstrated the importance of cerebellar damage after surgery. Due to ethical constraints, the assessment of WM disorders used by each specific factor difficult to perform. There habilitation for these patients there for also needs to take account of all possible risk factors.

In summary, the present study provides further evidence that the cerebellum plays a role in WM in children similar to that already described for adults. Damage to the left posterior cerebellar lobe may impair nonverbal WM performance and children with cerebellar lesions should routinely undergo long-term monitoring of their intellectual development. Secondly, these results reinforce the existence of functional cerebro-cerebellar networks during WM tasks.

Limitations

Limitations of the present study included: (i) low statistical power of the results because of the difficulty of inclusion (rare diseases), difficulties in performing neuropsychological tests and fMRI acquisitions (multiple exclusion criteria) and limited power of MRI machine (1.5 T); (ii) it was difficult to distinguish the surgery effects from those of radiotherapy because of the absence of a "surgery alone group"; (iii) 1-back tasks, although easier perform, (low WM load) may not be the most effective to evaluate WM performance.

Acknowledgement

This work was supported by grants from French Society for Childhood Cancer (SFCE) and the Hospital Clinical Research Program (PHRC) of France.

References

- van den Bosch GE, Marroun HE, Schmidt MN, Tibboel D, Manocha DS, et al. (2014) Brain connectivity during verbal working memory in children and adolescents. *Hum Brain Mapp* 35: 698-711.
- McGettigan C, Warren JE, Eisner F, Marshall CR, Shanmugalingam P, et al. (2011) Neural correlates of sublexical processing in phonological working memory. *J Cogn Neurosci* 23: 961-977.
- Baddeley A (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4: 417-423.
- Service E (1992) Phonology, working memory, and foreign-language learning. *Q J Exp Psychol A* 45: 21-50.
- Gathercole SE, Adams AM, Hitch GJ (1994) Do young children rehearse? An individual-differences analysis. *Mem Cognit* 22: 201-207.
- Roulin JL, Monnier C (1994) À la recherche du calepin visuo-spatial en memoire de travail. *Annee Psychol* 94:425-460.
- Massimino M, Giangaspero F, Garrè ML, Gandola L, Poggi G, et al. (2011) Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 79: 65-83.
- Duffner PK (2010) Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors. *Eur J Paediatr Neurol* 14: 106-115.
- George AP, Kuahn SM, Vassilyadi M, Richards PM, Parlow SE, et al. (2003) Cognitive sequelae in children with posterior fossa tumors. *Pediatr Neurol* 28: 42-47.
- Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, et al. (2009) Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol* 513: 532-541.
- Schmahmann JD, Caplan D (2006) Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain* 129: 290-292.
- Rapoport M, van Reekum R, Mayberg H (2000) The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12: 193-198.
- Stoodley CJ (2012) The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum* 11: 352-365.
- De Agostini Maria, Dellatolas Georges (1988) Uneespreuve simple pour evaluer la preference manuelle chez l'enfant À partir de 3 ans. *Enfance* 41:139-147.
- Wechsler D (2005) Echelled'intelligence de Wechsler pour enfants WISC-IV. (4th edn), Paris: ECPA - Editions du Centre de PsychologieAppliquee.
- http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-0-387-79948-3_1532
- Grober E, Buschke H (1987) Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 3:13-36.
- Rey A (1941) The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. *Problems. Arch Psychol* 28: 215-285.
- Reitan RM (1971) Trail making test results for normal and brain-damaged children. *Percept Mot Skills* 33: 575-581.
- Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N (2009) A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage* 46: 39-46.
- Schmahmann JD, Doyon J, McDonald D, Holmes C, Laviole K, et al. (1999) Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage* 10: 233-260.
- Diedrichsen J (2006) A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *Neuro Image* 33:127-138.
- Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC (2007) The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum* 6: 254-267.
- Schmahmann JD (2010) The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev* 20: 236-260.
- O'Reilly JX, Beckmann CF, Tomassini V, Ramnani N, Johansen-Berg H (2010) Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cereb Cortex* 20: 953-965.
- Kirschen MP, Davis-Ratner MS, Milner MW, Chen SH, Schraedley-Desmond P, et al. (2008) Verbal memory impairments in children after cerebellar tumor resection. *Behav Neurol* 20: 39-53.
- Kirschen MP, Chen SH, Desmond JE (2010) Modality specific cerebro-cerebellar activations in verbal working memory: an fMRI study. *Behav Neurol* 23: 51-63.
- Petacchi A, Laird AR, Fox PT, Bower JM (2005) Cerebellum and auditory function: an ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 25: 118-128.
- Marvel CL, Desmond JE (2010) Functional topography of the cerebellum in verbal working memory. *Neuropsychol Rev* 20: 271-279.
- Thüring M, Hautzel H, Küper M, Stefanescu MR, Maderwald S, et al. (2012) Involvement of the cerebellar cortex and nuclei in verbal and visuospatial working memory: a 7 T fMRI study. *Neuroimage* 62: 1537-1550.
- Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD (2000) Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain J Neurol* 123: 1041-1050.
- Schmahmann JD, Sherman JC (1998) The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain J Neurol* 121: 561-579.
- Hokkanen LS, Kauranen V, Roine RO, Salonen O, Kotila M (2006) Subtle cognitive deficits after cerebellar infarcts. *Eur J Neurol* 13: 161-170.
- Wallesch CW, Horn A (1990) Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cogn* 14: 19-25.
- Riva D, Giorgi C (2000) The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain* 123: 1051-1061.
- Scott RB, Stoodley CJ, Anslow P, Paul C, Stein JF, et al. (2001) Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Dev Med Child Neurol* 43: 685-691.
- Stoodley CJ, Schmahmann JD (2009) Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 44: 489-501.
- Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD (2012) Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage* 59: 1560-1570.
- Hautzel H, Mottaghy FM, Specht K, Müller HW, Krause BJ (2009) Evidence of a modality-dependent role of the cerebellum in working memory? An fMRI study comparing verbal and abstract n-back tasks. *Neuroimage* 47: 2073-2082.
- deRibaupierre S, Ryser C, Villemure JG, Clarke S (2008) Cerebellar lesions: is there a lateralisation effect on memory deficits? *Acta Neurochir (Wien)* 150: 545-550.
- Cooper FE, Grube M, Von Kriegstein K, Kumar S, English P, et al. (2012) Distinct critical cerebellar subregions for components of verbal working memory. *Neuropsychologia* 50: 189-197.
- Ravizza SM, McCormick CA, Schlerf JE, Justus T, Ivry RB, et al. (2006) Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain* 129: 306-320.
- Burton MW, Locasto PC, Krebs-Noble D, Gullapalli RP (2005) A systematic investigation of the functional neuroanatomy of auditory and visual phonological processing. *Neuroimage* 26: 647-661.
- Ganis G, Thompson WL, Kosslyn SM (2004) Brain areas underlying visual mental imagery and visual perception: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 20: 226-241.
- Barban F, Daniele Zannino G, Macaluso E, Caltagirone C, Carlesimo GA

- (2013) Letters persistence after physical offset: visual word form area and left planumtemporale. An fMRI study. *Hum Brain Mapp* 34: 1282-1292.
46. Fakhri M, Sikaroodi H, Maleki F, Ghanaati H, Oghabian MA (2013) Impacts of normal aging on different working memory tasks: implications from an fMRI study. *Behav Neurol* 27: 235-244.
47. Rogalsky C, Rong F, Saberli K, Hickok G (2011) Functional anatomy of language and music perception: temporal and structural factors investigated using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 31: 3843-3852.
48. Robins DL, Hunyadi E, Schultz RT (2009) Superior temporal activation in response to dynamic audio-visual emotional cues. *Brain Cogn* 69: 269-278.
49. Rodriguez-Jimenez R, Avila C, Garcia-Navarro C, Bagny A, Aragon AM, et al. (2009) Differential dorsolateral prefrontal cortex activation during a verbal n-back task according to sensory modality. *Behav Brain Res* 205: 299-302.
50. Derfluss J, Brass M, von Cramon DY (2004) Cognitive control in the posterior frontolateral cortex: evidence from common activations in task coordination, interference control, and working memory. *Neuroimage* 23: 604-612.
51. Fiebach CJ, Friederici AD, Smith EE, Swinney D (2007) Lateral inferotemporal cortex maintains conceptual-semantic representations in verbal working memory. *J Cogn Neurosci* 19: 2035-2049.
52. Petrides M, Pandya DN (2002) Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci* 16: 291-310.
53. Rothmayr C, Baumann O, Endestad T, Rutschmann RM, Magnussen S, et al. (2007) Dissociation of neural correlates of verbal and non-verbal visual working memory with different delays. *Behav Brain Funct* 3: 56.
54. Floel A, Poeppel D, Buffalo EA, Braun A, Wu CW, et al. (2004) Prefrontal cortex asymmetry for memory encoding of words and abstract shapes. *Cereb Cortex* 14: 404-409.
55. Habeck C, Rakitin B, Steffener J, Stern Y (2012) Contrasting visual working memory for verbal and non-verbal material with multivariate analysis of fMRI. *Brain Res* 1467: 27-41.
56. Hoffman P, Pobric G, Drakesmith M, Lambon Ralph MA (2012) Posterior middle temporal gyrus is involved in verbal and non-verbal semantic cognition: Evidence from rTMS. *Aphasiology* 26: 1119-1130.
57. Baddeley A (2003) Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4: 829-839.
58. D'Esposito M, Aguirre GK, Zarahn E, Ballard D, Shin RK, et al. (1998) Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res* 7: 1-13.
59. McNab F, Klingberg T (2008) Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nat Neurosci* 11: 103-107.
60. Goldman-Rakic PS (2011) Circuitry of Primate Prefrontal Cortex and Regulation of Behavior by Representational Memory. John Wiley & Sons.
61. Smith EE, Jonides J (1998) Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 12061-12068.
62. Ebner K, Lidzba K, Hauser TK, Wilke M (2011) Assessing language and visuospatial functions with one task: a "dual use" approach to performing fMRI in children. *Neuroimage* 58: 923-929.
63. Chen SH, Desmond JE (2005) Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *Neuroimage* 24: 332-338.
64. Ashford J, Schoffstall C, Reddick WE, Leone C, Laningham FH, et al. (2010) Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 116: 4638-4645.
65. Riva D, Giorgi C, Nichelli F, Bulgheroni S, Massimino M, et al. (2002) Intrathecal methotrexate affects cognitive function in children with medulloblastoma. *Neurology* 59: 48-53.
66. Zou P, Mulhern RK, Butler RW, Li CS, Langston JW, et al. (2005) BOLD responses to visual stimulation in survivors of childhood cancer. *Neuroimage* 24: 61-69.
67. Cantelmi D, Schweizer TA, Cusimano MD (2008) Role of the cerebellum in the neurocognitive sequelae of treatment of tumours of the posterior fossa: an update. *Lancet Oncol* 9: 569-576.

Citation: Hoang DH, Pagnier A, Cousin E, Guichardet K, Schiff I, et al. (2014) Modality Specific Activations in Working Memory in Children with Cerebellar Medulloblastoma: A Functional MRI Study. *J Psychol Abnorm Child* 3: 111. doi:10.4172/2329-9525.1000111

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

Unique features:

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

Special features:

- 300 Open Access Journals
 - 25,000 editorial team
 - 21 days rapid review process
 - Quality and quick editorial, review and publication processing
 - Indexing at PubMed (partial), Scopus, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
 - Sharing Option: Social Networking Enabled
 - Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
 - Better discount for your subsequent articles
- Submit your manuscript at <http://www.omicsonline.org/submit.htm>

Annexe 8. Article concernant les données neuropsychologiques et anatomiques (au cours de publication)

Page 1 of 17

Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Cognitive disorders in children treated for cerebellar medulloblastoma: an anatomical and neuropsychological study

Duc Ha Hoang^{1,2,3}, Karine Guichardet⁴, Anne Pagnier⁴, Isabelle Schiff⁴, Fanny Dubois-Teklali⁴, Alexandre Krainik^{2,3,5,6}

¹Department of Radiology, Viettiép University Hospital, Haiphong, Vietnam

²Grenoble Institute of Neurosciences, INSERM U836, Grenoble, France

³University Joseph Fourier, Grenoble, France

⁴Department of Pediatrics, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

⁵Department of Neuroradiology and MRI, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

⁶MRI Platform UMS IRMaGe, Grenoble, France

CA, Corresponding Author:

Alexandre Krainik, MD, PhD

Department of Neuroradiology and MRI

University Hospital of Grenoble – CS 10217

38043 Grenoble, France

Email: akrainik@chu-grenoble.fr

Keywords: Cognitive Neuropsychology; Paediatric; Cerebellar disease; Neurosurgery; MRI

Number of words: 2236

Number of tables: 1

Number of figures: 3

Number of references: 40

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Purpose Neurocognitive impairment occurs commonly in children treated for medulloblastoma, affecting their quality of life and school performance. The aim of this study was to investigate the involvement of the cerebellum in neurocognitive disorders observed in these children.

Methods 12 children (7 males, 5 females, mean age 13.0 ± 1.6 years) treated for cerebellar medulloblastoma and 18 age-matched control children were recruited to perform neuropsychological tests. All subjects were native French speakers, right-handed, with a global intelligence quotient (IQ) of 70-130. Structural MRI and SUIT model (spatially unbiased infratentorial and cerebellar template) were used to show the position of resected lesions in the patient group. Neuropsychological data were analyzed by using a Mann-Whitney U test.

Results Visuospatial memory impairment occurred mainly in patients with resected lesions in the left posterior lobe of the cerebellum (6/7 patients). Phonological loop deficits were also present in two patients with only left posterior cerebellar damage. Impairments in central executive, processing speed, free recall and total recall had no relation with resected lesion location.

Conclusions This study provides further evidence that the cerebellum plays a role in working memory. The left posterior cerebellar lobe may be involved in children's visuospatial working memory. Surgical and treatment planning should take account of this to try and to minimize subsequent difficulties with the working memory component.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

INTRODUCTION

Medulloblastoma is the most common primitive malignant brain tumor in children. It is mainly located in the cerebellum, and usually treated by a combination of surgery, radiotherapy and/or chemotherapy.[1] After treatment, survivors often present with cognitive disorders, including working memory deficits.[2] Advances in treatment have increased the number of medulloblastoma survivors and as a consequence these survivors requiring cognitive rehabilitation therapy. A better understanding of cognitive disorder mechanisms is critical to improve the patient's quality of life and school performance.

The cerebellum has traditionally been considered to play an important role in motor control, physical coordination and balance. Recently, the role of cerebellum in cognitive, emotional and language processing has been emphasized.[3, 4] However, the functional anatomy of the cerebellum in cognitive functions remains to be investigated.[5] To better understand the role of specific parts of the cerebellum, several animal, human lesion, and neuroimaging studies have been performed. Studying cerebellar cortical plasticity in primates, Ramnani[6] demonstrated that the cerebellum is part of a large-scale network involving several parts of the neocortex, including associated areas in the frontal lobe and the posterior parietal cortex that are known to contribute to higher cognitive function. A human lesion study by Exner et al.[7] found that damage to the lateral posterior cerebellum resulted in cognitive deficits, while damage to anterior cerebellar regions often reduced motor deficits. Studying healthy subjects using functional MRI, Stoodley et al.[8] illustrated the functional anatomy of the cerebellum for motor and cognitive tasks. But, the specific contributions of each part of the cerebellum to high cognitive function, including working memory, remain incomplete. Working memory refers to a cognitive system allowing us to maintain and to manipulate information in our mind for short periods of time. This system involves many cognitive functions such as learning, reasoning, problem solving, and language comprehension. The most influential working memory model is the tripartite model of Baddeley and Hitch[9] which consists of three components: central executive, phonological loop and visuospatial sketchpad. The central executive control system monitors two independent subsystems, the visuospatial sketchpad for spatial processing and the phonological loop for verbal information processing.[9] The phonological loop (verbal working memory) plays an essential role in learning the novel phonological forms of new words.[10] The visuo-spatial sketchpad (nonverbal working memory) is responsible for maintaining the visual and spatial information as well as in the formation and manipulation of mental images.[11] Working memory

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

capacity is associated with structural brain maturation during childhood and is crucial to predict future academic performance.[12] The aim of this study was to investigate the relationships between cognitive performance and cerebellar lesions in children after medulloblastoma treatment.

SUBJECTS and METHODS

Participants

Twelve patients (7 males; 5 females; mean age: 13 ± 1.6 yo; age range: 10-16 yo) treated for a cerebellar medulloblastoma. All patients were between 6 and 15 years old and had completed treatment at least 6 months previously. Eighteen healthy children (12 males; 6 females; mean age: 11.6 ± 2.0 yo; age range: 9-14 yo) without any history of psychiatric, neurological or other major medical disorder were included. All participants were right-handed, native French speakers and had an overall IQ between 70 and 130. This multi-center study was conducted in the university hospitals of Grenoble, Saint-Etienne, Lyon, and Bordeaux in France between 2007 and 2014.

The study was approved by the local SUD EST V Ethic Committee and by the DGS (National Health Authorities), clinical trial number: AFSSAPS 2007-A00516-47. All of the children's parents/legal guardians provided written informed consent.

Neurologic assessment

All patients and volunteers were examined by an oncopediatrician or neuropediatrician at the participating centers for a clinical examination including handedness and neurologic testing.

Neuropsychological assessment

The cognitive performances of the patient and control groups were evaluated by a common neuropsychological testing. This covered the assessment of the intellectual efficiency, the evaluation of memory and attentional functions. All patient and healthy subject results were within the normal range of the French population of the same age. The overall assessment included the Wechsler Intelligence Scale for Children – WISC IV,[13] handedness laterality,[14, 15] the Grober and Buschke procedure[16] and the working memory test battery for children.[17]

Deficit definition

Working memory has three components and each component has a number of subcomponents (these are shown in the Table 1). Neuropsychological scores were compared to mean scores

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

and standard deviations according to the children's age.[13] A slight impairment in a subcomponent was assessed when the score was smaller than -0.65σ , a severe impairment when the score was smaller than -2σ . When the subject had more than 50% subcomponent impairment, the cognitive component was considered pathological.

Anatomical imaging description

All patients had an anatomical MRI. Subsequently, cerebellar volumes were isolated from 3D-FFE T1-WI and normalized using SUIIT (spatial unbiased infratentorial and cerebellar template)[18] (http://www.icn.ucl.ac.uk/motorcontrol/imaging/suit_fmri.htm). The cerebellar resections were segmented and overlaid onto anatomical images using MRICron software (<http://www.cabiatl.com/mricrogl/>).

Statistical analyses

Because all neuropsychological variables did not have a Gaussian distribution, we conducted intergroup comparisons using non-parametric Mann-Whitney U tests. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Neuropsychological assessment

Control group

The entire control group had normal scores without impairment, except one (control 5) who presented a low score on processing speed (WISC-VI test) and free recall (the Grober and Buschke procedure).

Patient group

All patients underwent the neuropsychological test battery. One patient (case #9) did not perform the Grober and Buschke Procedure. The results showed that the patients mainly presented an impairment of the visuospatial sketchpad ($n=6$), and the central executive ($n=7$). A smaller number of cognitive disorders included processing speed ($n=4$), phonological loop ($n=2$), free and total recall ($n=2$) were also seen. The patient group had significantly lower scores on the WISC IV block design test, including verbal comprehension index, perceptual reasoning index and processing speed index. Comparison measurements of working memory performance between patient and control groups showed that the visuospatial and central executive subcomponents were significantly lower in patients (Table 1).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

"Table 1 about here"

Table 1 Neuropsychological data in patients treated for medulloblastoma. WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children, fourth edition; M: male; F: female; NS: non-significant; †: slight impairment; ‡: severe impairment; *: deficit.

Confidential: For Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

Case	Patient Data												Patient Group	Control Group	Significance
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
Age (month)	16.5	13	13	12.9	12.8	11.9	11.4	10.6	11.8	13.4	14.7	14	13.0±1.6	11.6±2.0	
Sex (M/F)	F	F	M	M	F	M	M	M	M	M	F	F	7M/5F	14M/8F	
WISC IV															
Verbal comprehension index	80	103	81	108	90	108	82	92	106	116	96	114	98 ± 12.9	114.5±12.2	0.001
Perceptual reasoning index	83	90	104	107	90	88	94	82	86	111	94	114	95.75 ± 85.50	109.3±14.7	0.008
Processing speed index	79	66 [†]	64 [†]	96	62 [†]	96	93	78	121	106	96	69 [†]	85.50 ± 18.66	105.3±16.6	0.008
Working memory index	x	88	97	97	94	106	109	97	100	109	97	103	99.72 ± 6.49	104.5±14.0	NS
Grober & Buschke Procedure															
Free recall	34	35	22 [†]	33	32	28 [†]	41	37	x	44	32	28	33.27 ± 6.14	34.2±4.0	NS
Total recall	48	48	45 [†]	47	41 [†]	44 [†]	48	48	x	48	47	48	46.54 ± 2.29	47.5±0.8	NS
Working Memory test															
<i>Phonological loop</i>															
- digit span	5	4 [†]	6	5.3	6	5.7	6.7	5.3	x	5	3.7	7	5.42 ± 1.01	5.9±1.1	NS
- monosyllabic words	5	4	4.7	4.7	4.3	2.7 [†]	4.7	4.3	5	3.7 [†]	2.7 [†]	4.7	4.19 ± 0.81	4.7±0.7	NS
- trisyllabic words	3.7	3.7	4	3.7	3.7	2.7 [†]	4.7	4.3	2 [†]	4	3 [†]	4.7	3.66 ± 0.79	4.3±0.8	NS
- monosyllabic words articulatory suppression	2.7 [†]	3.3	4.3	4	4	2.3 [†]	4	4	4	4.7	2.3 [†]	3.3	3.58 ± 0.78	3.9±0.6	NS
- trisyllabic words articulatory suppression	3.7	2	3.7	2.7	3	2.7	3.7	3.7	3.7	3.7	2 [†]	4	3.19 ± 0.70	3.7±0.8	NS
- repetition of words	39	40	39	35	38	32 [†]	37	40	40	39	40	39	38.16 ± 2.44	38.3±1.1	NS
<i>Visuospatial sketchpad</i>															
- corsi block	6.7	5	6.7	6.7	5	5.7	5.7	5.7	5	6.3	4.7	7	5.82 ± 0.80	5.7±0.8	NS
- patterns visual	7 [†]	12.6	8.6 [†]	9 [†]	13	8.3 [†]	11.3 [†]	12.7	†	10.3	13.3	12.3	10.89 ± 2.15	12.3±2.7	0.009
<i>Central executif</i>															
- span transposed	2.3 [†]	2.7 [†]	2.7 [†]	2.3 [†]	2 [†]	2 [†]	2.3 [†]	3.7	3.3	3	2 [†]	4	2.68 ± 0.67	3.9±0.9	0.0009
- ordered span	4.3 [†]	4 [†]	4.7 [†]	4.7 [†]	4 [†]	5 [†]	6.7	5.7	5 [†]	4 [†]	6	6.3	5.02 ± 0.93	5.9±0.9	0.02
- span count	3 [†]	4.3	5	4	4	3.7	3.7	5.3	3.3 [†]	5	4	5	4.19 ± 0.74	4.3±0.9	NS
- span sentence	3	2	1.7 [†]	3	2.3	1 [†]	2.7	2.3	3	3	2	3	2.44 ± 0.65	2.8±0.8	NS

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Structural lesion imaging

Using anatomical MRI and SUIT model, resected lesions of 12 patients were identified (figure 1). Patients who had resected lesions in the left posterior hemispheric cerebellar lobe including lobule HVIIB, HVIII, HIX, Crus I, II and inferior part of vermis (n=7) had associated cognitive impairment mainly in the visuospatial sketchpad (in 6 of 7 patients). Patients with lesions in the posterior cerebellar lobe and inferior part of vermis had the pathological value of the central executive (n=7) and processing speed index (n=4). Patients with only resected lesions in the vermis (n=2) had no working memory disorders even though these patients had also undergone radiotherapy and chemotherapy treatment similar to other patients. Cognitive impairments related to the phonological loop were also found in patients with resected lesions only in the left posterior cerebellar lobe (n=2).

“Figure 1 about here”

Neuropsychological data and resected lesion location correlations

Cognitive disorders such as processing speed, central executive, free recall and total recall deficits had no correlation with resected lesion location. The study focused on correlation between two working memory subcomponents: the visuospatial sketchpad and the phonological loop.

Visuospatial memory dysfunction and resected lesions

Visuospatial memory deficits were found in 6 out of 7 patients with lesions in the left posterior cerebellar lobe. These lesions were mainly localized in the lobule HVIIB, VIII and Crus II (figure 2).

“Figure 2 about here”

Phonological loop deficits and resected lesions

Phonological loop or verbal working memory deficits were found in two patients, both had resected lesions in the left posterior cerebellar lobe only and no structural lesions in the right side (figure 3). These lesions were found in the left lobule HVIIB, HVIII and Crus I.

“Figure 3 about here”

DISCUSSION

There have been many studies evaluating the association between structural lesions in the brain and neuropsychological disorders. However, the relationships between cerebellar lesions and neuropsychological disorders are less well known (reviewed by Hoang et al.[4]).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

This case-control study compared children treated for cerebellar medulloblastoma with healthy children. The purpose was to assess relationship between cognitive deficits by neuropsychological tests and structural lesions on MRI and to see how this affected outcomes in the patients, especially learning and education. In this study, patients treated for medulloblastoma had significantly lower scores in neuropsychological tests including WISC-IV outcomes (verbal comprehension index, perceptual reasoning index and processing speed index) and working memory results (visuospatial sketchpad and central executive). However, these did not correlate with the location of resected lesion, except for two subcomponents: the visuospatial sketchpad and the phonological loop.

Indeed, 6 out of 7 patients with anatomical lesions in the left posterior cerebellar lobe had visuospatial memory impairments, and this suggests the involvement of this region in visuospatial memory, a finding that is in line with previous studies. Schmahmann and Sherman[19] found that patients with posterior cerebellar lobe lesion had cerebellar cognitive affective syndrome with visuospatial disorganization and impaired visuospatial memory. This result is also in line with the study of Hokkanen et al.[20], who showed that patients with left cerebellar lesion presented with difficulties in performing visuospatial tasks. Riva and Giorgi[21] showed neuropsychological deficits occurred several weeks after a resection of a cerebellar tumour and prior to further treatment including radiotherapy and/or chemotherapy. In their study, patients with right-sided cerebellar tumour resection had auditory sequential memory and language processing impairment, patients with left-sided tumour resection had visuospatial deficits. Previously, Wallesch & Horn[22] also reported a correlation between an excision of the left cerebellar hemisphere tumors and visuospatial. Recently, an fMRI meta-analysis by Stoodley and Schmahmann[23] found that the left side of the cerebellum and dentate nucleus may be more prominent in spatial tasks. The results of neuropsychological tests and structural MRI in this study confirm the involvement of the left posterior cerebellar lobe in visuospatial memory and are consistent with previously published works.

In this study, two patients with left posterior cerebellar damage only had phonological loop deficits. It has been widely reported that the phonological loop is attributed to the right posterior lobe of the cerebellum.[24-26] But, several studies have found the involvement of the left posterior cerebellar lobe in the phonological loop. For example, Kirschen et al.[27] postulated that damage to left lobule HVIII may impair the phonological loop, even though the patient was also right handed. A meta-analysis by Stoodley and Schmahmann[23] showed bilateral peak activations in lobule HVI/Crus I during verbal working memory. Overall, these

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

findings confirmed the involvement of the cerebellum in working memory. However, the results from this study and published works have not yet confirmed the importance of laterality of the cerebellum in verbal working memory.

Neuropsychological data illustrated that the patient group had significantly lower scores in WISC IV Test and the executive component of working memory compared to those of the control group. These cognitive functions are often considered to be controlled by the prefrontal and parietal cortex.[28, 29] In the present study, patients (8/12 cases) with resected lesions in the vermis resulted in impairment to the central executive. The vermis has also been reported to be involved in emotional and behavior function.[30-31] Damage to the dentate nucleus and the inferior vermis could also result in the impairment of neurological and neuropsychological functions in children treated for a malignant posterior fossa tumour.[32] Cerebellar lesions leading to disturbances of cognitive functions which are controlled by the prefrontal and parietal cortex could be explained by the anatomo-functional relationship between the cerebellum and these cortical regions. These connections have been demonstrated by structural and functional studies. Using anterograde tracing techniques, several studies demonstrated that the prefrontal cortex is involved in cognitive network connections to the cerebellum.[33, 34] Recently, using DTI tractography, Law et al.[35] confirmed the role of the cerebello-thalamo-cerebral pathway in working memory deficits in children treated for posterior fossa tumors. Soelva et al.[36] comparing children treated for posterior fossa tumors with healthy children found a significant lower volume of fronto-cerebellar fiber tracts. Using resting-state functional connectivity, Sang et al.[37] demonstrated different functional connectivity between the hemispheric subregions and the vermis or fronto-parietal cortex and the posterior cerebellar lobe. On the other hand, our findings were influenced by further treatments such as radiotherapy and/or chemotherapy. Neurocognitive disorders in patients undergoing further treatments were more critical, due to the side effects of radiotherapy and/or chemotherapy[38] and compared to children with cerebellar pilocytic astrocytomas (surgical resection alone).[39, 40] As a consequence, neuropsychological disorders may result from cerebellar and cerebral damage due to multimodal treatment. Moreover, neuroplasticity pre- and post-treatment including potential confounding effect of the age of patients, the duration of the disease and the dosage of further treatments should also be considered. Nevertheless, it is difficult to differentiate the effect of a specific factor on cognitive disorder because of ethical limitations.

In summary, this study using a combination of neuropsychological tests and anatomical MRI shows that cerebellar damage could result in a large number of difficulties in neurocognitive

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

function, and in particular working memory. Visuospatial memory disorders would be more prominent as a result of left posterior cerebellar lobe damage. More research into the laterality effect of the cerebellum is required to better clarify the relationship between the cerebellum, the impact of additional treatments and cognitive disorders in order to choose the best therapeutic approach. This should lead to improve cognitive outcomes, the quality of life and school performance for this patient population.

Acknowledgement This study was only possible because of the generous donation by participating patients and families. We wish to thank all investigators in the university hospitals of Grenoble, Saint-Etienne, Lyon, and Bordeaux in France who helped us to perform this study. We would also like to thank Patrice Jousse for the figures and Michael Teare for English corrections.

Contributors Study concept and design: DHH, KG, IS, AP and AK. Data acquisition: DHH, KG, IS and FDT. Analysis and interpretation of data: DHH, AP and AK. Statistical analysis: DHH and KG. Drafting of the manuscript: DHH, KG, AP and AK. Critical revision of the manuscript: DHH, AP and AK. Study supervision: AP and AK.

Competing Interests None

Funding This work was supported by grants from the French Society for Childhood Cancer (SFCE), the Ministry of Education and Training of Vietnam, the Federative Research Structure n°1 (SFR1-IRMaGe) and the Clinical Research Hospital Program (PHRC) of Grenoble.

Patient consent Obtained

Ethics approval The local SUD EST V Ethic Committee and by the DGS (National Health Authorities).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement Data from this study are available to those listed on the ethics review information, as the clinical records are not de-identified.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

REFERENCE

- 1 Massimino M, Giangaspero F, Garrè ML, *et al.* Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;**79**:65–83. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.07.010
- 2 Knight SJ, Conklin HM, Palmer SL, *et al.* Working Memory Abilities Among Children Treated for Medulloblastoma: Parent Report and Child Performance. *J Pediatr Psychol* 2014. doi:10.1093/jpepsy/jsu009
- 3 Schmahmann JD, Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain J Neurol* 2006;**129**:290–2. doi:10.1093/brain/awh729
- 4 Hoang DH, Pagnier A, Guichardet K, *et al.* Cognitive disorders in pediatric medulloblastoma: what neuroimaging has to offer. *J Neurosurg Pediatr* 2014;**1**:1–9. doi:10.3171/2014.5.PEDS13571
- 5 Moulton EA, Elman I, Becerra LR, *et al.* The cerebellum and addiction: insights gained from neuroimaging research. *Addict Biol* 2014;**19**:317–31.
- 6 Ramnani N. Frontal lobe and posterior parietal contributions to the cortico-cerebellar system. *Cerebellum Lond Engl* 2012;**11**:366–83. doi:10.1007/s12311-011-0272-3
- 7 Exner C, Weniger G, Irle E. Cerebellar lesions in the PICA but not SCA territory impair cognition. *Neurology* 2004;**63**:2132–5.
- 8 Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *NeuroImage* 2012;**59**:1560–70. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.065
- 9 Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. In: *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. New York: Academic Press 1974. 47–89.
- 10 Baddeley A, Gathercole S, Papagno C. The phonological loop as a language learning device. *Psychol Rev* 1998;**105**:158–73. doi:10.1037/0033-295X.105.1.158
- 11 Roulin JL, Monnier C. À la recherche du calepin visuo-spatial en mémoire de travail. *Année Psychol* 1994;**94**:425–60. doi:10.3406/psy.1994.28776
- 12 Ullman H, Almeida R, Klingberg T. Structural maturation and brain activity predict future working memory capacity during childhood development. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2014;**34**:1592–8. doi:10.1523/JNEUROSCI.0842-13.2014
- 13 Wechsler D. *Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents*. 4th ed. Paris: ECPA - Editions du Centre de Psychologie Appliquée 2005.
- 14 Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;**9**:97–113.
- 15 Dellatolas G, Agostini MD. Une épreuve simple pour évaluer la préférence manuelle chez l'enfant à partir de 3 ans. *Enfance* 1988;**41**:139–47. doi:10.3406/enfan.1988.2161

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 16 Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1987;**3**:13–36. doi:10.1080/87565648709540361
- 17 Pickering, S. J., Gathercole, S. E. *Working memory test battery for children*. London: Psychological Corporation Europe. 2001.
- 18 Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, *et al*. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *NeuroImage* 2009;**46**:39–46. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.045
- 19 Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain J Neurol* 1998;**121**(Pt 4):561–79.
- 20 Hokkanen LSK, Kauranen V, Roine RO, *et al*. Subtle cognitive deficits after cerebellar infarcts. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc* 2006;**13**:161–70. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01157.x
- 21 Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain J Neurol* 2000;**123**(Pt 5):1051–61.
- 22 Wallesch CW, Horn A. Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cogn* 1990;**14**:19–25.
- 23 Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage* 2009;**44**:489–501. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.039
- 24 Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, *et al*. Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1997;**17**:9675–85.
- 25 Tomlinson SP, Davis NJ, Morgan HM, *et al*. Cerebellar Contributions to Verbal Working Memory. *Cerebellum Lond Engl* Published Online First: 15 December 2013. doi:10.1007/s12311-013-0542-3
- 26 Macher K, Böhringer A, Villringer A, *et al*. Cerebellar-parietal connections underpin phonological storage. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2014;**34**:5029–37. doi:10.1523/JNEUROSCI.0106-14.2014
- 27 Kirschen MP, Davis-Ratner MS, Milner MW, *et al*. Verbal memory impairments in children after cerebellar tumor resection. *Behav Neurol* 2008;**20**:39–53. doi:10.3233/BEN-2008-0216
- 28 Chen AC, Oathes DJ, Chang C, *et al*. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc Natl Acad Sci* 2013;**110**:19944–9. doi:10.1073/pnas.1311772110
- 29 Nee DE, Brown JW, Askren MK, *et al*. A Meta-analysis of Executive Components of Working Memory. *Cereb Cortex* 2013;**23**:264–82. doi:10.1093/cercor/bhs007
- 30 Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain J Neurol* 1998;**121**(Pt4):561–79.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 31 Strata P, Scelfo B, Sacchetti B. Involvement of cerebellum in emotional behavior. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov* 2011;**60**(Suppl 1):S39–48.
- 32 Puget S, Boddaert N, Viguier D, *et al.* Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. *Cancer* 2009;**115**:1338–47. doi:10.1002/cncr.24150
- 33 Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1997;**17**:438–58.
- 34 Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2003;**23**:8432–44.
- 35 Law N, Bouffet E, Laughlin S, *et al.* Cerebello-thalamo-cerebral connections in pediatric brain tumor patients: impact on working memory. *NeuroImage* 2011;**56**:2238–48. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.03.065
- 36 Soelva V, Hernáiz Driever P, Abbushi A, *et al.* Fronto-cerebellar fiber tractography in pediatric patients following posterior fossa tumor surgery. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2013;**29**:597–607. doi:10.1007/s00381-012-1973-8
- 37 Sang L, Qin W, Liu Y, *et al.* Resting-state functional connectivity of the vermal and hemispheric subregions of the cerebellum with both the cerebral cortical networks and subcortical structures. *NeuroImage* 2012;**61**:1213–25. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.04.011
- 38 Khong P-L, Leung LHT, Fung ASM, *et al.* White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;**24**:884–90. doi:10.1200/JCO.2005.02.4505
- 39 Callu D, Viguier D, Laroussinie F, *et al.* Cognitive and academic outcome after benign or malignant cerebellar tumor in children. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol* 2009;**22**:270–8. doi:10.1097/WNN.0b013e3181bf2d4c
- 40 Hazin I, Dellatolas G, Garcia D, *et al.* Intellectual aspects of cognitive performance in children after treatment for medulloblastoma and astrocytoma. *Psychol Amp Neurosci* 2010;**3**:183–7. doi:10.3922/j.psns.2010.2.007

FIGURE LEGENDS

Figure 1 Images of resected lesions in 12 patients, showing on structural MRI and SUIT model, in axial and coronal position. Working memory (WM) disorders are also matched. On SUIT model: resected lesions are segmented in violet; the cerebellar lobules are defined in green.

Figure 2 Relationship between visuospatial dysfunction and resected lesions. Each color represents the resected anatomical lesions of one patient with visuospatial dysfunction.

Figure 3 Relationship between phonological loop deficits and resected lesions. Each color represents the resected anatomical lesions of one patient with phonological loop dysfunction.

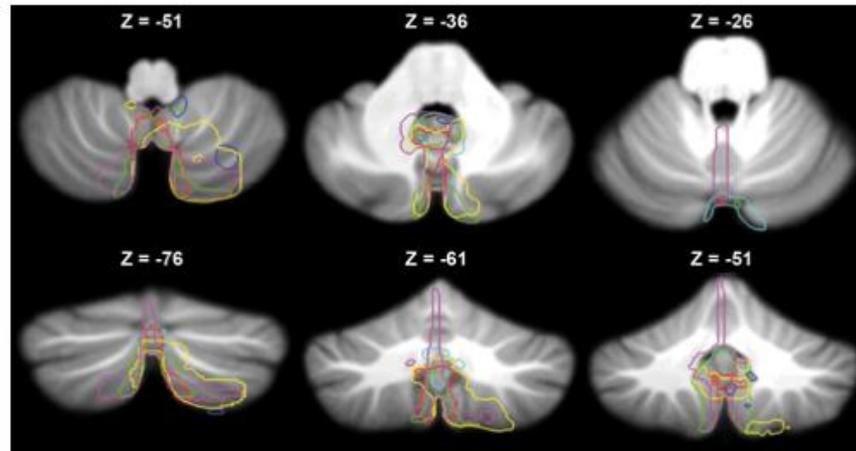
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Case	T1 Weighted Imaging		Redesigned on SUI Model		Lesion Sites	WM Deficits
	Axial	Coronal	Axial	Coronal		
# 1					Left Cru I, II and partial vermis	Visuo-spatial memory and central executive
# 2					All vermis and bila. DN	Processing speed and central executive
# 3					Left HVIIIB, Cru II and partial vermis	Processing speed, free recall, total recall, visuo-spatial memory and central executive
# 4					Left HVIII, HIX, Cru I, II, bila. HVIIIB, and partial vermis	Visuo-spatial memory and central executive
# 5					Partial vermis and bila. DN	Processing speed and central executive
# 6					Left HVIIIB, VIII and Cru I	Free recall, total recall, visuo-spatial memory, phonological loop and central executive
# 7					Left HVIII, HIX, bila. HVIIIB and partial vermis	Visuo-spatial memory
# 8					Partial vermis	No cognitive disorders
# 9					Left predominance of HVIIIB, HVIII, Cru II and all vermis	Visuo-spatial memory and central executive
# 10					Partial vermis	No cognitive disorders
# 11					Left Cru I, II, HVIIIB, HVIII and partial vermis	Phonological loop
# 12					Partial vermis, left DN and left hemisphere atrophy	Processing speed

Images of resected lesions in 12 patients, showing on structural MRI and SUI model, in axial and coronal position. Working memory (WM) disorders are also matched. On SUI model: resected lesions are segmented in violet; the cerebellar lobules are defined in green.
176x227mm (300 x 300 DPI)



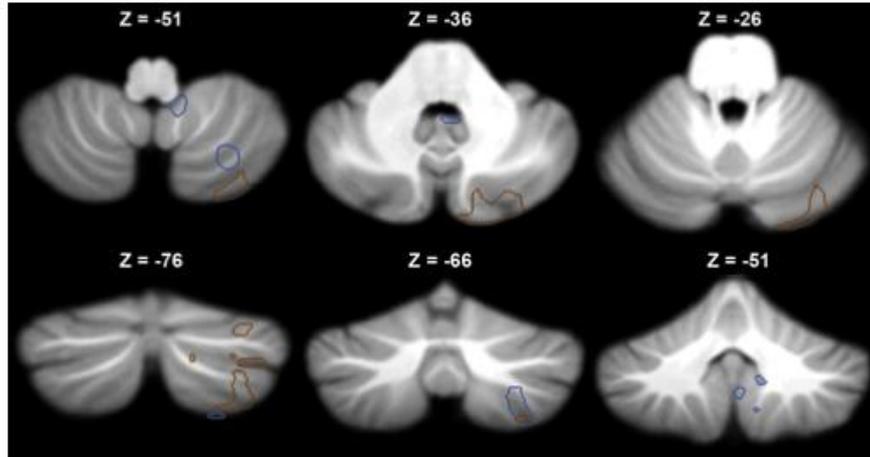
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



Relationship between visuospatial dysfunction and resected lesions. Each color represents the resected anatomical lesions of one patient with visuospatial dysfunction.
176x92mm (300 x 300 DPI)

For Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



Relationship between phonological loop deficits and resected lesions. Each color represents the resected anatomical lesions of one patient with phonological loop dysfunction.
176x92mm (300 x 300 DPI)

For Review Only

Annexe 9. Article concernant les données neuropsychologiques et anatomo-fonctionnelles (au cours de publication)

Role of the cerebellum in the neurocognitive sequelae in children treated for cerebellar medulloblastoma: an fMRI

Duc Ha Hoang^{1,2}, Anne Pagnier³, Emilie Cousin^{4,5}, Karine Guichardet³, Isabelle Schiff³, Fanny Dubois-Teklali³, Alexandre Krainik^{1,2,4,6}

¹Grenoble Institute of Neurosciences, INSERM U836, Grenoble, France

²University Joseph Fourier, Grenoble, France

³Department of Pediatrics, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

⁴UMS IRMaGe, Grenoble, France

⁵Laboratory of Psychology and Neurocognition, University Pierre Mendès, Grenoble, France

⁶Department of Neuroradiology and MRI, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

CA, Corresponding Author:

Alexandre Krainik, MD, PhD

MRI Unit – Grenoble University Hospital

Chantourne Boulevard, BP 217

38043 Grenoble, France

Email: akrainik@chu-grenoble.fr

Number of words: 2994

Number of tables: 1

Number of figures: 3

Abstract

Introduction and Purpose: Medulloblastoma is the most common malignant childhood brain tumor arising in the posterior fossa. Children treated for medulloblastoma often experience working memory (WM) deficits, affecting their quality of life and school performance. The aim of the present study undertaken to describe the cerebellar involvement in WM deficits observed in these children.

Method: 8 healthy children (4 boys, 4 girls, mean of age 11.1 ± 1.9 years) were recruited to perform 1-back tasks and examinations by 1.5 Tesla MRI scanner; 9 other healthy children (7 boys, 2 girls, mean of age 11.6 ± 2.2 years) were further recruited to perform 2-back tasks and examinations by 3 Tesla MRI scanner; 7 patients (6 boys, 1 girl, mean of age 12.8 ± 1.6 years) treated for cerebellar medulloblastoma were recruited to perform neuropsychological tests and to determine their resected lesions by MRI. All subjects were native French speakers, right-handed, with a global intelligence quotient (IQ) of 70-130. Stimuli were presented to the participants with alternating sensory modality (visual, auditory) and nature of communication (verbal, nonverbal) in a block design during functional magnetic resonance imaging (fMRI) acquisitions. A Mann-Whitney U test was used for analyzing neuropsychological and behavioral data. The SPM8 (Statistical Parametric Mapping) and the SUI (Spatially Unbiased Atlas Template) were utilized for anatomical and functional MRI data.

Results: In the patient group: 6/7 patients with left inferior cerebellar lobe lesions had the nonverbal WM deficit; 1/7 patient without any WM deficit had only vermis lesions. In healthy children group, fMRI showed robust activations for nonverbal WM in the left posterior cerebellar lobe and those for verbal WM in the right posterior cerebellar.

Conclusion: this study provides further evidence that the cerebellum plays a role in verbal and nonverbal WM. Damage to the left posterior cerebellar lobe may impair nonverbal WM performance in children. The findings also reinforce the left-right laterality of the posterior cerebellar lobe in WM.

Keywords: Working Memory; Children; Functional MRI; Cerebellum; Medulloblastoma.

Abbreviations

AUNV: auditory non-verbal

AUVE: auditory verbal

BOLD: blood oxygen level dependent

fMRI: functional magnetic resonance imaging

IQ: intelligence quotient

SUIT: spatially unbiased atlas template of the cerebellum and brainstem

VINV: visual non-verbal

VIVE: visual verbal

WM: working memory

INTRODUCTION

Medulloblastoma, the most common malignant brain tumor in children, mainly arises in the posterior fossa (Crawford et al., 2007). This tumor is classically treated by a combination of surgery, radiotherapy and/or chemotherapy. After the treatment, the survivors frequently present cognitive disorders, including working memory impairment (Knight et al., 2014). Working memory (WM) is a cognitive system providing flexible temporary storage of information that is vital for daily cognitive activities such as learning new words, memorizing a phone number or planning actions. The most highly influential WM model is the tripartite model of Baddeley and Hitch (Baddeley and Hitch, 1974) which consists of three components: the central administrator, the phonological loop and the visuospatial sketchpad.

The cerebellum has been traditionally considered to play an important role in motor control, physical coordination and balance. Recently, cerebellar contribution to cognitive processing seems strongly supported by a large number of studies. One of these studies described by Schmahmann and Sherman (Schmahmann and Sherman, 1998) showed the cerebellar cognitive affective syndrome due to lesions of the cerebellar posterior lobe. This syndrome is clinically characterized by neurological deficits, including executive function, visuospatial performance, linguistic processing, and regulation of affect. Based on the findings of Timmann and Daum (Timmann and Daum, 2007), the right side of the cerebellum seems to associate with language processing and the left side with visuo-spatial function. However, lateralization of the left cerebellar hemisphere in visuo-spatial function is likely less clear, comparing to knowledge about the involvement of the right cerebellar hemisphere in phonological loop. A recent study based on functional MRI by Stoodley et al. (Stoodley et al., 2012) demonstrated the functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks. However, studies in human subjects

with selective cerebellar lesions are still rare. The specific contributions of the cerebellum to high cognitive function, especially WM performance, clearly remain incomplete.

Treatment advances have increased the number of medulloblastoma survivors and, as a consequence, these survivors require more the rehabilitation. To improve their quality of life and school performance, an assessment of WM and a determination of cognitive disorder mechanism in children undergoing treatment are crucial to prevent and limit cognitive impairments.

Benefiting fMRI's advantages and using two WM components including the phonological loop (verbal WM) and the visuo-spatial sketchpad (nonverbal WM), the aim of this study was to investigate the cerebellar contribution to WM disorders in children treated for medulloblastoma.

METHODS

Participants

1-back Tasks and 1.5 Tesla MRI Scanner: initially, the 12 healthy control subjects were entered into the study. However, 3 control subjects were subsequently excluded due to excessive movement (n=2) and anxiety (n=1). The data from 9 subjects (5 boys, 4 girls, mean of age 11.0 ± 2.1 years) were further analyzed.

2-back Tasks and 3 Tesla MRI Scanner: 13 healthy control subjects were included in the study, but 5 healthy controls were subsequently excluded due to excessive movement (n=2), anxiety (n=1), precocity (n=1) and lack of performance (n=1). The data from 8 subjects (7 boys, 2 girls, mean of age 11.7 ± 2.0 years) were further analyzed.

Neuropsychological Tests and Anatomical MRI: 7 patients (6 boys, 1 girl, mean of age 12.8 ± 1.6 years) with cerebellar medulloblastoma treated with surgery and radiotherapy (7/7), +/- chemotherapy (4/7) in Grenoble, Lyon and St-Etienne pediatric oncology hospital units.

All participants satisfied the inclusion criteria in table 1. They were right-handed as measured by means of Delattolas laterality test (Agostini and Dellatolas, 1988). The study has been approved by the local SUD EST V Ethic Committee and by the DGS (National Health Authorities). All of the children’s parents/legal guardians provided informed written consent.

(“Table 1 about here”)

Table 1: inclusion criteria of participants for recent study

Conditions	Patient	Healthy subject
(i) native French speakers;	✓	✓
(ii) right-handed;	✓	✓
(iii) age of 8 to12 years 11 months;	✓	✓
(iv) the overall IQ from 70 to 130;	✓	✓
(v) children treated for medulloblastoma after age of 6 years (homogeneous population in terms of brain maturation) and at least six months after the end of all treatments;	✓	
(vi) having a good performance in the previous fMRI training;	✓	✓
(vii) no contra-indications for MRI (for example: pacemaker, vascular clips, metal cardiac valve prosthesis, brain or cochlear stimulator, dental prosthesis, other magnetizable prosthesis or claustrophobia);	✓	✓
(viii) not taking methylphenidate (Ritalin ®) 48 hours before MRI;	✓	
(ix) no history of psychiatric, neurological or other major medical disorder		✓

Neuropsychological Assessment

The patients and controls were evaluated by a neuropsychological assessment protocol. It included an assessment of intellectual efficiency as well as an evaluation of memory and

attentional functions by the tests that have been calibrated in a French population of the same age.

The overall assessment includes Wechsler Intelligence Scale for Children -WISC IV(Wechsler, 2005), laterality, children's memory scale -CMS(history and location, immediate and delayed)(Morris J. Cohen, 2011),Grober and Buschke procedure(Grober and Buschke, 1987), A AlboWM test, Rey's figure(Rey, 1941) and TMT (trail making test)(Reitan, 1971). These tasks (including resting phase) lasted about 4 hours per subject and were performed a maximum of two months before the fMRI.

Imaging

Task and Stimuli

The participants were instructed to perform four classical n-back tasks (1-back and 2-back tasks) using two modalities of presentation (visual vs. auditory) and two methods of displayed information (verbal vs. non-verbal). Four experimental tasks including auditory verbal (AUVE), auditory non-verbal (AUNV), visual verbal (VIVE) and visual non-verbal (VINV) tasks were tested. Whereas visual tasks were words or spatial patterns, auditory tasks were words or sounds. Participants were required to respond when the current stimulus was identical to the previous one (1-back task), or to the stimulus before the previous one (2-back task). These stimuli were displayed in block-design and recorded by using E-prime software (E-prime Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, USA).

MR Acquisition

The experiment was performed on Philips Achieva MRI scanner with 1.5 Tesla field strengths during 1-back (for 9 healthy controls) and with 3 Tesla field strengths during 2-back (for 9 other healthy controls), using a standard Philips head coil.

Functional Image Acquisition: fMRI scanning was performed with a gradient-echo/T2* weighted EPI method.

In 1.5 Tesla MRI scanner: 32 adjacent axial slices parallel to the bi-commissural plane were acquired in interleaved mode; TR=5s; TE=50 ms; flip angle=77°; number of dynamics=56; voxel size = 4×4×4 mm; slice thickness = 4 mm; field of view = 256 mm.

In 3 Tesla MRI scanner: 52 adjacent axial slices parallel to the bi-commissural plane were acquired in interleaved mode; TR = 5s; TE = 30 ms; flip angle = 90°; number of dynamics = 50; voxel size = 2.5×2.5×2 mm; slice thickness = 2.5 mm; field of view = 220 mm.

Images were acquired during the first 3 seconds of each TR, 2 extant seconds for auditory and visual cues exposure. A “block” design was used during the fMRI session. Four runs were measured during the fMRI session corresponding to each task. Tasks were randomly presented across subjects, and the field map obtained was subsequently used during data processing.

Anatomical Image Acquisition: finally, a T1-weighted high-resolution three-dimensional anatomical volume was acquired using a 3D gradient echo inversion recovery sequence (field of view=256 mm; resolution: 1×1×1 mm; 128 axial spiral slices (in 1.5 Tesla scanner) or 150 axial spiral slices (in 3 Tesla) covering the entire brain.

Data analysis

Data analysis was performed using the general linear model (GLM) as implemented in SPM8

(Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)

where each event is modeled using a hemodynamic function model and SUIT (spatial unbiased infratentorial and cerebellar template) described by Diedrichsen et al.(Diedrichsen et al., 2009)

(http://www.icn.ucl.ac.uk/motorcontrol/imaging/suit_fmri.htm) for fMRI analysis in cerebellar template. Data analysis started with several spatial pre-processing steps such as realignment;

slice timing correction; head motion correction; “suit_isolate”; “suit_normalize”. For each fMRI session, two experimental conditions were defined: Rest (R) and n-back task (T). These conditions were modeled as two regressors and convolved with the canonical form of the hemodynamic response function (HRF). A statistical analysis (first level GLM) was performed at an individual level for each fMRI session corresponding to each task (VIVE, VINV, AUVE and AUNV). Subsequently, [T-R] contrasts were calculated for each task and participant. These contrast data were used for “suit_reslice” and “smooth” and followed by second GLM and a flexible design analysis on the cerebellar template. The contrast [VE(AU+VI) vs. NV(AU+VI)] was calculated in order to explore the cerebellar regions required in WM processing according to the nature of information and similar calculation for the opposite contrast [NV(AU+VI) vs. VE(AU+VI)]. The MRICron software was also used to segment anatomical lesions of the patient group. The BOLD activations obtained and segmented lesions were overlaid and visualized on SUI template by the MRICron software (<http://www.cabiatl.com/mricron/>). The variables did not have a Gaussian distribution, nor were they all parametric. For analyzing the neuropsychological and behavioral data, therefore, the Mann-Whitney U test was chosen.

RESULTS

Neuropsychological Results

Weschler Intelligence Scale (IQ)

In the control and patient group, the Weschler neuropsychological tests showed normal scores for age and no difference between two groups in the perceptual reasoning index. However, a non-parametric analysis, the Mann-Whitney U test, presented a significant difference between two groups ($U=15$, $Z=-3.05$, $p=0.002$) in the verbal comprehension index (VCI), showing that the patient group performance score (93.4 ± 12.3) was significantly lower than the control group

(110.5± 8.8). This test also found a similar result for the perceptual reasoning index (PRI) with a significant performance reduction (U=25.50, Z=-2.45, p=0.01) in the patient group (92±8.6) versus the control group (106.6±14.6).

Working Memory Test

In the tests related to the phonological loop, there was no significant difference in performance score between the control group and the patient group. However, in the compound stimulus visual information task (CSVI) involving the visuospatial sketchpad, the Mann-Whitney U test found a significant difference in pattern test (U=27, Z=-2.33, p=0.02,) that the patient group performance (10.02±2.15) was significantly lower than the control group (12.19±2.85).

Behavioral Results

The accuracy and reaction time (RT) were calculated for each participant and for the 4 tasks (VIVE, VINV, AUVI and AUNV). All subjects responded with high accuracy for each n-back task (more than 90% in 1-back and 80% in 2-back paradigm), unless a low accuracy for AUNV tasks in 2-back paradigm.

Anatomical MRI Results in the Patient Group

The cerebellar lesion topography for 7 patients is shown in figure 1. In the patient group, all 6 patients with principal resected lesions in left inferior cerebellar lobe (lobule HVIIIB, HVIII, HIX, Crus I and II) had the visuospatial sketchpad impairment. Two patients (case 4 and 6) without lesions of the right posterior cerebellar lobe have the phonological loop. The only patient with no WM deficit had an inferior vermis resection and no surgery in the left inferior cerebellar lobe.

(“Figure 1 about here”)

Functional MRI Results in the Healthy Control Group

Two contrasts (verbal vs. nonverbal and nonverbal vs. verbal) were obtained from data processing by SPM8. The location of these patterns for two groups was quite similar. In group of 9 healthy controls with 1-back tasks and 1.5 Tesla scanner, the greater BOLD activation patterns within the cerebellum for nonverbal vs. verbal contrast were shown in the left posterior cerebellar lobe (lobules HVI, HVIIb, HVIII, Crus I and II) and other cerebellar regions. The verbal vs. nonverbal contrast in this group activated the right side of the posterior cerebellar lobe (lobules HVI, HVIIb, VIII and HIX) (figure 2).

(“Figure 2 about here”)

In group of 9 healthy controls with 2-back tasks and 3 Tesla scanner: greater BOLD activations for nonverbal vs. verbal contrast were predominantly found in the left posterior cerebellar lobe (lobules HVI, HVIIb, HVIII, HIX, Crus I and II); greater BOLD activations for verbal vs. nonverbal contrast were found in the right posterior cerebellar lobe (lobules HVIII, HIX) and other cerebellar regions; the verbal vs. nonverbal contrast in this group activated predominantly the right side of the posterior cerebellar lobe (lobules HVI, HVIIb, VIII and HIX) (figure 3).

(“Figure 3 about here”)

DISCUSSION

To better understand the cerebellar contributions to WM disorders in children treated for medulloblastoma, an anatomic-clinical and functional MRI were used. In this study, children who had surgery for their cerebellar lesions had WM impairments, especially the nonverbal WM or

the visuo-spatial memory. Indeed, almost patients (6/7) with main lesions located in the left posterior cerebellar hemisphere lobe (lobule HVIIB, HVIII, HIX, Crus I and II) had a significant impairment in the visuospatial sketchpad. In the healthy subject group, greater neuronal activations were shown in the left posterior cerebellar hemisphere for nonverbal vs. verbal contrast and in the right posterior cerebellar hemisphere for verbal vs. nonverbal contrast. Furthermore, the only patient without any lesion of the posterior cerebellar hemisphere did not have any WM deficit, even though this patient had received radiotherapy and chemotherapy doses like others patients. This accordance between clinical data, lesion location in patient group and functional MRI in control group suggests that the left posterior cerebellar damage may induce visuo-spatial problems. These findings were comparable with other clinical results in the literature. For example, Schmahmann and Sherman (Schmahmann and Sherman, 1998b) found that cerebellar cognitive affective syndrome with visuospatial disorganization and impaired visuospatial memory was seen in patients with posterior cerebellar lobe lesion. Visuospatial deficits were found in patients with left cerebellar infected lesions (Hokkanen et al., 2006) as well as patients with left cerebellar tumor lesions (Wallesch and Horn, 1990). On other hand, this study demonstrated the left-right lateralization of cerebellum in the control group for verbal and nonverbal WM tasks. The verbal WM activated predominantly the right posterior cerebellar lobe while the nonverbal WM activated the left side of this lobe. Our findings are very consistent with other clinical outcomes in literature showing that language problems can follow damage to the right cerebellar hemisphere, whereas spatial difficulties can result from left cerebellar hemisphere lesions (Riva and Giorgi, 2000) or lesions of the right cerebellar hemisphere lead to verbal deficits, while those of the left lead to non-verbal deficits (Gottwald et al., 2004; Scott et al., 2001; Hokkanen et al., 2006; Stoodley et al., 2012).

The fMRI findings showed that the left cerebellum is part of a circuit that is relevant to processing the morphology of word forms, while the right cerebellum is more involved in phonological processing (Richards et al., 2006). In addition, by applying WM tasks, many fMRI results revealed the involvement of the right posterior cerebellar lobe in phonological loop or verbal WM (Desmond et al., 1997; Chen and Desmond, 2005; Thürling et al., 2012). However, a small number of fMRI papers showed the contribution of the left posterior cerebellar lobe in visuospatial sketchpad or nonverbal WM (Hautzel et al., 2009). We understand that this laterality is relative, meaning that the right side does not only involve in verbal WM, and it is similar to the left side. This explains why two patients in our study having cerebellar lesions in only the left side (case #4 and #6) did not have only a visuospatial sketchpad deficit but also a phonological loop deficit. We also noted that our findings are consistent with other research that has stated that damage to left hemispherical lobule VIII was associated with reduced digit span to auditory stimuli and phonological storage (phonological loop component) (Kirschen et al., 2008) or lesions of the right cerebellar hemisphere would be more disruptive to verbal WM than lesions of the left cerebellar hemisphere (Ravizza et al., 2006).

Although the pathophysiological mechanisms underlying WM impairment have been largely unknown, recent neuroimaging studies provide more evidence that surgical damage to the corticocerebellar tracts may underlie neurocognitive deficits (Knight et al., 2014). Using DTI, Soelva et al. (Soelva et al., 2013) suggest the role of a neural circuitry (fronto-cerebellar fiber tracts) between frontal lobes and the cerebellum involvement in neurocognitive impairment after posterior fossa tumor treatment in children. In another study using DTI, Law et al. (Law et al., 2011) found that WM function is related to the integrity of cerebello-thalamo-cerebral connections, structural connections between the cerebellum and dorsolateral prefrontal cortex.

The prefrontal cortex is widely accepted in WM (Levy and Goldman-Rakic, 2000). This explains the WM impairment in children treated for posterior fossa tumors.

In this study, the effects of cerebellar irradiation were not taken into account but in the literature, some studies on irradiation and chemotherapy effects in patients with brain lesion (acute lymphoblastic leukemia (Ashford et al., 2010) or cerebellar malignant tumors(Khong et al., 2006) have demonstrated a correlation between these effects and WM deficit. A linear reduction of signal BOLD in the primary visual cortex was also found in patient treated for medulloblastoma compared to the healthy children group (Zou et al., 2005). The patients with posterior fossa malignant tumors, therefore, can sustain damage in the central nervous system from the tumor's growth, per-surgical resection of the tumors, the effects of chemotherapy and radiotherapy, or from a combination of any of these factors(Cantelmi et al., 2008). WM disorders in medulloblastoma survivors can result from a combination of many factors, but in this study, we demonstrated the importance of cerebellar damage after surgery. Due to ethical constraints, the assessment of WM disorders caused by each specific factor is difficult to perform. The rehabilitation for these patients, therefore, also needs to take account of all possible risk factors. In summary, the present study provides further evidence that the cerebellum plays not only a role in verbal WM but also in nonverbal WM. Damage to the left posterior cerebellar lobe may correlate to nonverbal WM disorders in children treated for cerebellar medulloblastoma. The findings further reinforce the left-right laterality of the posterior cerebellar lobe in children's WM.

Limitations

Our study have several limitations including: (i) low statistical power of the results due to the inclusion difficulty (rare disease); (ii) children have difficulties in performing

neuropsychological tests, especially 2-back tasks during fMRI acquisitions (multiple exclusion criteria); (iii) difficulty in distinguishing the surgical effects from those of radiotherapy and chemotherapy as a consequence of lacking a “surgery alone group”.

Acknowledgement: This work was supported by grants from French Society for Childhood Cancer (SFCE), the Federative Research Structure n°1 (SFR1), the Hospital Clinical Research Program (PHRC) of France and the Ministry of Education and Training of Vietnam.

Conflict of interest: None declared.

REFERENCES

- Ashford, J., Schoffstall, C., Reddick, W. E., Leone, C., Laningham, F. H., Glass, J. O., Pei, D., Cheng, C., Pui, C.-H., and Conklin, H. M. (2010). Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 116, 4638–4645. doi:10.1002/cncr.25343.
- Baddeley, A. D., and Hitch, G. J. (1974). “Working memory,” in *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (New York: Academic Press), 47–89.
- Cantelmi, D., Schweizer, T. A., and Cusimano, M. D. (2008). Role of the cerebellum in the neurocognitive sequelae of treatment of tumours of the posterior fossa: an update. *Lancet Oncol.* 9, 569–576. doi:10.1016/S1470-2045(08)70148-7.
- Chen, S. H. A., and Desmond, J. E. (2005). Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *NeuroImage* 24, 332–338. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.08.032.
- Crawford, J. R., MacDonald, T. J., and Packer, R. J. (2007). Medulloblastoma in childhood: new biological advances. *Lancet Neurol.* 6, 1073–1085. doi:10.1016/S1474-4422(07)70289-2.
- De Agostini Maria, and Dellatolas Georges (1988). Une épreuve simple pour évaluer la préférence manuelle chez l’enfant à partir de 3 ans. *Enfance* 41, 139–147.
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D., Wagner, A. D., Ginier, B. L., and Glover, G. H. (1997). Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 17, 9675–9685.

- Diedrichsen, J., Balsters, J. H., Flavell, J., Cussans, E., and Ramnani, N. (2009). A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *NeuroImage* 46, 39–46. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.045.
- Gottwald, B., Wilde, B., Mihajlovic, Z., and Mehdorn, H. M. (2004). Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 1524–1531. doi:10.1136/jnnp.2003.018093.
- Grober, E., and Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Dev. Neuropsychol.* 3, 13–36. doi:10.1080/87565648709540361.
- Hautzel, H., Mottaghy, F. M., Specht, K., Müller, H.-W., and Krause, B. J. (2009). Evidence of a modality-dependent role of the cerebellum in working memory? An fMRI study comparing verbal and abstract n-back tasks. *NeuroImage* 47, 2073–2082. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.005.
- Hokkanen, L. S. K., Kauranen, V., Roine, R. O., Salonen, O., and Kotila, M. (2006). Subtle cognitive deficits after cerebellar infarcts. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* 13, 161–170. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01157.x.
- Khong, P.-L., Leung, L. H. T., Fung, A. S. M., Fong, D. Y. T., Qiu, D., Kwong, D. L. W., Ooi, G.-C., McAlonan, G., McAlonan, G., Cao, G., et al. (2006). White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 24, 884–890. doi:10.1200/JCO.2005.02.4505.
- Kirschen, M. P., Davis-Ratner, M. S., Milner, M. W., Chen, S. H. A., Schraedley-Desmond, P., Fisher, P. G., and Desmond, J. E. (2008). Verbal memory impairments in children after cerebellar tumor resection. *Behav. Neurol.* 20, 39–53. doi:10.3233/BEN-2008-0216.
- Knight, S. J., Conklin, H. M., Palmer, S. L., Schreiber, J. E., Armstrong, C. L., Wallace, D., Bonner, M., Swain, M. A., Evankovich, K. D., Mabbott, D. J., et al. (2014). Working Memory Abilities Among Children Treated for Medulloblastoma: Parent Report and Child Performance. *J. Pediatr. Psychol.* doi:10.1093/jpepsy/jsu009.
- Law, N., Bouffet, E., Laughlin, S., Laperriere, N., Brière, M.-E., Strother, D., McConnell, D., Hukin, J., Fryer, C., Rockel, C., et al. (2011). Cerebello-thalamo-cerebral connections in pediatric brain tumor patients: impact on working memory. *NeuroImage* 56, 2238–2248. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.03.065.
- Levy, R., and Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp. Brain Res.* 133, 23–32.
- Morris J. Cohen, E. d. (2011). “Children’s Memory Scale,” in *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, eds. J. S. K., ABPP FACRM, J. D. ABPP, and B. C. ABPP (Springer New York), 556–559. Available at: http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-0-387-79948-3_1532 [Accessed August 5, 2013].

- Ravizza, S. M., McCormick, C. A., Schlerf, J. E., Justus, T., Ivry, R. B., and Fiez, J. A. (2006). Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain J. Neurol.* 129, 306–320. doi:10.1093/brain/awh685.
- Reitan, R. M. (1971). TRAIL MAKING TEST RESULTS FOR NORMAL AND BRAIN-DAMAGED CHILDREN. *Percept. Mot. Skills* 33, 575–581. doi:10.2466/pms.1971.33.2.575.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems.). [The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. Problems.]. *Arch. Psychol.* 28, 215–285.
- Richards, T. L., Aylward, E. H., Field, K. M., Grimme, A. C., Raskind, W., Richards, A. L., Nagy, W., Eckert, M., Leonard, C., Abbott, R. D., et al. (2006). Converging evidence for triple word form theory in children with dyslexia. *Dev. Neuropsychol.* 30, 547–589. doi:10.1207/s15326942dn3001_3.
- Riva, D., and Giorgi, C. (2000). The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain J. Neurol.* 123 (Pt 5), 1051–1061.
- Schmahmann, J. D., and Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain J. Neurol.* 121 (Pt 4), 561–579.
- Scott, R. B., Stoodley, C. J., Anslow, P., Paul, C., Stein, J. F., Sugden, E. M., and Mitchell, C. D. (2001). Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Dev. Med. Child Neurol.* 43, 685–691.
- Soelva, V., Hernáiz Driever, P., Abbushi, A., Rueckriegel, S., Bruhn, H., Eisner, W., and Thomale, U.-W. (2013). Fronto-cerebellar fiber tractography in pediatric patients following posterior fossa tumor surgery. *Childs Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg.* 29, 597–607. doi:10.1007/s00381-012-1973-8.
- Stoodley, C. J., Valera, E. M., and Schmahmann, J. D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *NeuroImage* 59, 1560–1570. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.065.
- Thürling, M., Hautzel, H., Küper, M., Stefanescu, M. R., Maderwald, S., Ladd, M. E., and Timmann, D. (2012). Involvement of the cerebellar cortex and nuclei in verbal and visuospatial working memory: a 7 T fMRI study. *NeuroImage* 62, 1537–1550. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.05.037.
- Timmann, D., and Daum, I. (2007). Cerebellar contributions to cognitive functions: a progress report after two decades of research. *Cerebellum Lond. Engl.* 6, 159–162. doi:10.1080/14734220701496448.
- Wallesch, C. W., and Horn, A. (1990). Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cogn.* 14, 19–25.

Wechsler, D. (2005). *Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents*. 4th ed. Paris: ECPA - Editions du Centre de Psychologie Appliquée Available at: http://www.cra-rhone-alpes.org/cid/opac_css/index.php?lvl=notice_display&id=6852.

Zou, P., Mulhern, R. K., Butler, R. W., Li, C.-S., Langston, J. W., and Ogg, R. J. (2005). BOLD responses to visual stimulation in survivors of childhood cancer. *NeuroImage* 24, 61–69. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.08.030.

Figure Captions

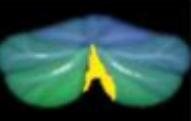
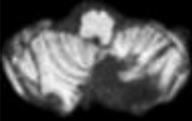
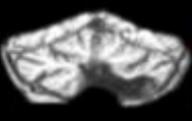
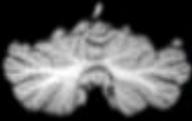
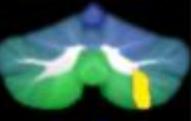
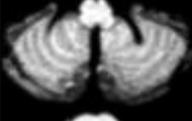
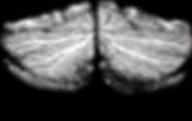
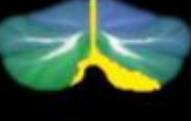
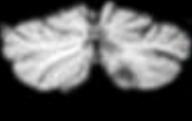
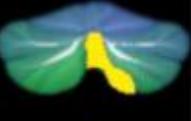
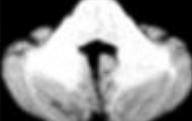
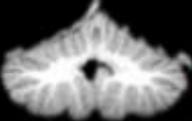
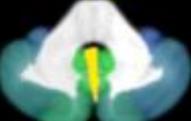
Case	T1 - WI MRI		Segmented lesions		Lesion site	WM deficit
	Axial	Coronal	Axial	Coronal		
# 1					Left HVIIIB, Cru II, inf. part of vermis	Visuospatial sketchpad and phonological loop
# 2					Bila. HVIIIB, left HVIII, IX, inf. part of vermis	Visuospatial sketchpad
# 3					Bila. HVIIIB, VIII, IX, Cru I, II and inf. part of vermis	Visuospatial sketchpad
# 4					Left HVIIIB, VIII and Cru I	Visuospatial sketchpad and phonological loop
# 5					Bila. HVIIIB, VIII, Cru II with left predominance and vermis	Visuospatial sketchpad and phonological loop
# 6					Left Cru I, II and inf. part of vermis	Visuospatial sketchpad and phonological loop
# 7					Inf. part of vermis and without any hemispheric lesions	No disorders

Figure 1: Cerebellar lesions after resection in 7 patients treated for medulloblastoma mapping on T1-WI MRI (axial plan - A and coronal plan - B), labeling on the spatially unbiased infra tentorial template – SUIT (axial plan - C and coronal plan - D) and being visualized on MRICron software.

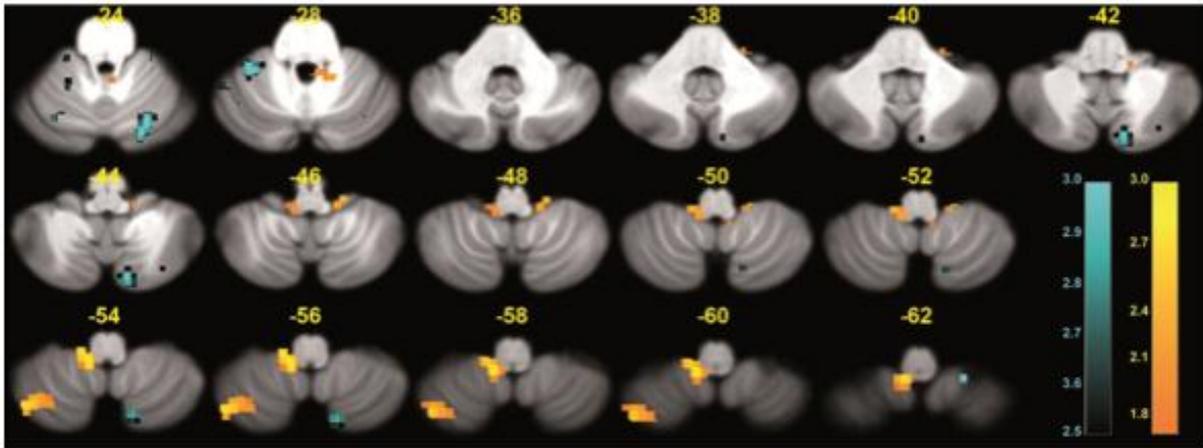


Figure 2: fMRI results in 9 healthy controls (1-back and 1.5 Tesla scanner) displayed onto the SUII cerebellum template and the sum of resected areas in patients (light yellow). Contrasts were thresholded at the voxel-level of $p < 0.05$ (uncorrected) with a cluster-size > 4 . Activation clusters observed in nonverbal vs. verbal tasks (blue clusters) and in verbal vs. nonverbal contrast (orange clusters), and overlapping the resection were located in the left inferior cerebellar lobe.

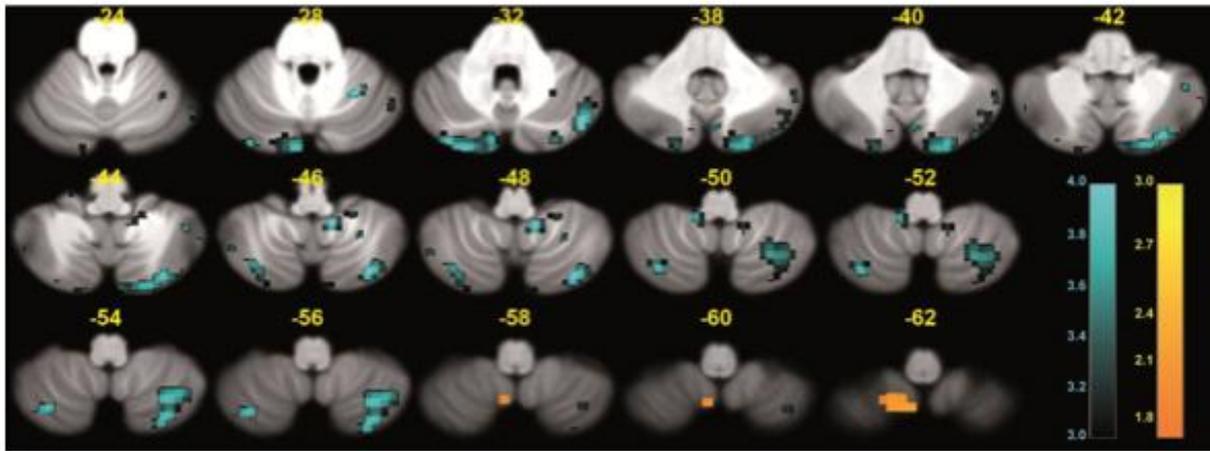


Figure 3: fMRI results in 9 healthy controls (2-back and 3 Tesla scanner) displayed onto the SUI cerebellum template and the sum of resected areas in patients (light yellow). Contrasts were thresholded at the voxel-level of $p < 0.05$ (uncorrected) with a cluster-size > 4 . Activation clusters observed in nonverbal vs. verbal tasks (blue clusters) and in verbal vs. nonverbal contrast (orange clusters), and overlapping the resection were located in the left inferior cerebellar lobe.