

Etude in vivo du connectome des saccades oculomotrices chez l'Homme par imagerie structurelle

Hachemi Nezzar

► To cite this version:

Hachemi Nezzar. Etude in vivo du connectome des saccades oculomotrices chez l'Homme par imagerie structurelle. Médecine humaine et pathologie. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I, 2016. Français. NNT : 2016CLF1MM15 . tel-01818020

HAL Id: tel-01818020 https://theses.hal.science/tel-01818020

Submitted on 18 Jun 2018

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. UNIVERSITE BLAISE PASCAL N° D.U.

UNIVERSITE D'AUVERGNE 2016

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES DE LA VIE, SANTE, AGRONOMIE, ENVIRONNEMENT

N° d'ordre

THESE

Présentée à l'Université D'Auvergne Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITE

Specialite : Neurosciences

Soutenue 11 juillet 2016

HACHEMI NEZZAR

Etude *in vivo* du connectome des saccades oculomotrices chez l'Homme par imagerie structurelle

Rapporteurs :	Pr	Odile Tanguy Boespflug (Paris)
	Pr	Dominique Bremond Gignac (Paris)
	Pr	Gain Philippe (Saint Etienne)
Examinateurs :	Pr	Chiambaretta Fréderic (Clermont-Ferrand)
Directeur de thèse :	Pr	Jean-Jacques Lemaire (Clermont-Ferrand)

Laboratoire : IGCNC Image-Guided Clinical Neuroscience and Connectomics, EA 7982

Remerciements

Je remercie le Professeur Jean-Jacques LEMAIRE, mon directeur de thèse, de m'avoir accueilli dans son équipe et de m'avoir proposé un sujet de thèse. Il a su me passionner et m'ouvrir les yeux sur l'incroyable complexité du système visuel central. Je le remercie d'avoir consacré autant de temps et d'énergie à me guider, me conseiller et me soutenir. J'ai beaucoup apprécié son grand sens de l'organisation et son engagement auprès des étudiants. Je lui suis très reconnaissant pour tout ce qu'il m'a appris sur le plan scientifique.

Je remercie tous les membres du jury qui m'ont fait l'honneur de juger mon travail.

Merci au Professeur Odile TANGUY BOESPFLUG d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail. C'est pour moi un grand honneur que vous jugiez mon travail. J'ai eu la chance de collaborer avec vous sur un certain nombre de patients. Je connais ,de ce fait ,votre capacité de travail et votre acharnement pour élucider sur un plan clinique ou fondamental les pathologies neuro-dégénératives les plus rares et celles qui sont orphelines.

Merci au Professeur Dominique BREMOND-GIGNAC de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Vous incarnez la voix de l'ophtalmologie pédiatrique française par votre implication dans la société internationale d'ophtalmo-pédiatrie. Je sais aussi qu'avec votre équipe de recherche, l'anatomiste que vous êtes porte un intérêt certain à comprendre les mécanismes oculomoteurs.

Merci au Professeur Philippe GAIN qui me fait l'honneur de juger ce travail. Vous êtes parmi les pionniers en ophtalmologie à diriger une équipe de recherche fondamentale en lien direct avec les patients et les préoccupations du clinicien. Je tiens ici à exprimer tout le plaisir que j'ai eu à collaborer avec les collègues de votre service.

Merci au Professeur Fréderic CHIAMBARETTA de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Sans votre soutien, ce travail n'aurait peut être pas vu le jour. Je n'oublie pas que je suis né dans le monde de la recherche fondamentale, à vos côtés, dans l'équipe du Professeur SAPIN. Je vous remercie tous les deux pour m'avoir donné le goût de la recherche.

Je remercie le Docteur Jean GABRILLARGUES pour ses précieux conseils et sa disponibilité. Vos explications valent mieux que les livres de neuro-anatomie.

Je remercie le Docteur Hélène DALENS pour tout le savoir qu'elle m'a transmis. Je comprends mieux son intérêt pour la neuro-ophtalmologie et le plaisir que l'on peut éprouver à élucider des problèmes neuro-visuels que beaucoup évitent.

Je remercie les membres de l'équipe IGCNC pour leur aide dans la réalisation de ce travail.

Je remercie tout particulièrement le Docteur Jérôme COSTE et Anna SONTHEIMER pour m'avoir tant de fois aider à rendre les choses plus simples grâce à leurs connaissances en neurosciences.

Je remercie le Professeur Fabien FESCHET ainsi que Basile ROCHE de m' avoir aidé à mieux apprivoiser les outils informatiques et mathématiques.

Je remercie les Docteurs Catherine SARRET et Bénédicte PONTIER.

Je remercie tous mes collègues du service d'ophtalmologie qui ont gentiment assumé une partie de mon travail pendant que je contourais les noyaux gris centraux pour faire de la tractographie...bien loin des préoccupations des délais opératoires qui s'allongent.

Je remercie mes collègues les Docteurs Isabelle SILLAIRE et Eve ROUSSEAU qui m'ont toujours soutenu dans les moments de 'blues'.

Merci à mes Maîtres qui m'ont transmis leur passion de toujours mieux faire : les Professeurs Danielle RIGAL et Franck BACIN.

Dédicaces personnelles

A mes Parents A mon frère et ma sœur

A ma merveilleuse femme et aux quatre joyaux qu'elle m'a donnés. Auprès de vous je tire toute mon énergie et mon inspiration.

Au Docteur Ayhan KOCER, « abbi » merci pour ton soutien de tous les instants. Merci pour tes précieux conseils et pour tout le temps que tu m'a consacré.

A Jean-Jacques JANICOT, merci pour ton soutien dans les moments de déprime. Merci pour tes leçons de philosophie.

Sommaire

I INTRODUCTION	8
II REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.	11
II.1 SYSTEME VISUEL « IMAGE FORMING VISUAL PATHWAY »	11
II.1.1 LA RETINE	12
II.1.2 NERF OPTIQUE	14
II.1.3 CHIASMA OPTIQUE	15
II.1.4 BANDELETTES OPTIQUES	16
II.1.5 CORPS GENICULE LATERAL CGL	16
II.1.6 RADIATIONS OPTIQUES	17
II.1.7 CORTEX VISUEL PRIMAIRE V1	18
II.1.8 CORTEX VISUEL EXTRA-STRIE,	18
II.2 « NON IMAGE FORMED VISUAL PATHWAY »	20
II.2.1 NOYAU PRE-TECTAL	21
II.2.2 VOIE RETINO-COLLICULAIRE	21
II.2.3 VOIE RETINO-HYPOTHALAMIQUE	22
II.2.3.1 Noyau Supra Chiasmatique NSC	22
III LE SYSTEME OCULOMOTEUR	23
III.1 INTRODUCTION	23
III.2 SYSTEME DE FIXATION.	26
III.3 SACCADES OCULAIRES	26
III.3.1 PARADIGMES D'ETUDE DES SACCADES	28
III.3.2 GENERATION DES SACCADES	32
IV CONTROLE CORTICAL DES SACCADES.	33
IV 1 GENERATION CORTICALE DES SACCADES	33
	33
IV 12 AIRE OCULIOMOTRICE FRONTALE	33
IV.1.3 AIRE OCULIOMOTRICE SUPPLEMENTAIRE.	34
IV.2 INHIBITION CORTICALE DES SACCADES	35
IV.2.1 LE CORTEX PRE-FRONTAL DORSOLATERAL	35
V CONTROLE SOUS-CORTICAL DES SACCADES PAR LES GANGLIO	NS DE
LA BASE.	37
V.1 « BASAL GANGLIA » : DEFINITION ANATOMIQUE ET FONCTIONNELLE	38
V.2 CONTROLE DES SACCADES PAR LES « BASAL GANGLIA »	38
V.2.1 SUBSTANTIA NIGRA RETICULATA SNR	39
V.2.2 LE NOYAU CAUDE CN.	40
V.2.3 LE PALLIDUM	40
V.2.4 LE NOYAU SOUS THALAMIQUE	41
V.3 AUTRES CONTROLES DES SACCADES	43
V.4 SITUATIONS PATHOLOGIQUES	44
V.4.1 LA MALADIE DE PARKINSON (MP).	44
VI IMAGERIE PAR TENSEUR DE DIFFUSION ET TRACTOGRAPHIE	46
VI.1 GENERALITES	46
VI.2 LA DIFFUSION MOLECULAIRE EN MILIEU HOMOGENE.	47
VI.3 LA DIFFUSION MOLECULAIRE EN MILIEU NON HOMOGENE	49
VI.4 IMAGERIE PAR TENSEUR DE DIFFUSION (DTI)	53
VI.4.1 PRINCIPE DE L'IRM	54
VI.4.2 IRM DE DIFFUSION	55

VI.5 TRACTOGRAPHIE.	56
VI.6 NOTION DE CONNECTOME	57
VII OBJECTIF DU TRAVAIL EXPERIMENTAL	58
VIII ETUDE EXPERIMENTALE (MP VERSUS TE)	59
VIII.1 INTRODUCTION	59
VIII.2 MATERIEL ET PATIENTS	59
VIII.3 METHODE	64
VIII.4 RESULTATS	66
IX DISCUSSION	72
X CONCLUSION.	77
XI PERSPECTIVES.	78
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	79
ANNEXES	93

Abréviations:

FRPP : Formation réticulé pontique paramédiane

riFLM : Noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian

SC : Colliculus supérieur (Superior Colliculus)

SCs : Couches superficielles du Colliculus supérieur

SCi : Couches intermédiaires du Colliculus supérieur

SCp : Couches profondes du Colliculus supérieur

GABA : acide gamma-aminobutyrique

AOP : Aire oculomotrice pariétale

AOF : Aire oculomotrice frontale

AOS : Aire oculomotrice supplémentaire

CPFDL : Cortex préfrontal dorso-latéral.

BG : Ganglions de la base : Basal Ganglia

CN : Noyau caudé : Caudate nucleus

PUT : Putamen

GP : Globus Pallidum : Pallidum

GPe : Pallidum externe : Globus pallidum externa

GPi : Pallidum interne : Globus pallidum interna

SN : Substance noire : Substantia nigra

SNr : Substance noire réticulée : Substantia nigra reticulata

SNc : Substance noire compacte :Substantia nigra compacta

STN : Noyaux sous thalamiques : Subthalamique nucleus

PPN : Noyau pédiculopontin : Pedopeduncular nucleus

TC : Tronc cérébral

DTI : Imagerie en tenseur de diffusion : Diffusion Tensor Imagery

FA : Fraction d'anisotropie

TA : Trajectoire d'anisotropie

b : Facteur de diffusion

ADC : Coefficient de diffusion apparent : Apparent diffusion coefficient

LCR : Liquide céphalo-rachidien

RVB : code couleur Rouge, Vert, Bleu

ROI : Régions d'intérêts : Region of interest

SEP : Sclérose en plaques

IRM : Imagerie par résonance magnétique

WAIR : White attenuated Inversion Recovery

DBS : Stimulation cérébrale profonde : Deep Brain stimulation

OCT : Optic Coherence tomography

Figures et Tables :

Figure 1: Schéma général de la voie visuelle rétino-géniculo-striée12
Figure 2 : représentation schématique du disque optique et de l'émergence du nerf optique à travers la lame criblée. Coupe sagittale représentant la concentration des axones des cellules ganglionnaires dans le disque optique
Figure 3: représentation des deux voies de traitement fonctionnel de l'information visuelle
Figure 4 : les différents types de mouvements du système oculomoteur 24
Figure 5 : Buste de la reine Néfertiti exploré par nos yeux25
Figure 6: représentation des différents paradigmes utilisés pour étudier les.31
Figure 7: Schéma général des circuits de génération et de contrôle des36
Figure 8: schéma de contrôle des saccades par les noyaux gris centraux42
Figure 9: Mouvement brownien des molécules d'eau dans un milieu isotrope
Figure 10 : diffusion anisotrope dans un milieu non homogène de substance blanche du cerveau (Poupon 1999)50
Figure 11: Aspect des ellipsoïdes selon le type de diffusion
Figure 12 : Représentation de la vitesse de diffusion de l'eau dans un milieu
Figure 13 : Série d'imageries utilisées pour délimiter les ganglions de la base
Figure 14 : Graphiques représentant la différence de volume des ganglions 67
Figure 15 : Comparaison du nombre de fibres des faisceaux colliculo-pulvinar
Figure 16 : Représentation tractographique en 3D du faisceau nigro-caudal 77
Table 1 : Résumé des données cliniques démographiques des patients dans 60

Table 2 : Résumé des connections retrouvées entre les différents ganglions69

Résumé

Résumé :

Le système visuel humain est complexe par son organisation anatomique et par son fonctionnement incomplètement élucidé. Il est fonctionnellement divisé en deux systèmes .Le premier système est destiné à la vision consciente communément appelée voie visuelle principale ou en anglais « image forming visual pathways » .Le second, appelé système secondaire ou accessoire, n'apporte pas d'information visuelle consciente, il est dit « non image forming visual pathway ». Celui dernier apporte à notre cerveau une information sur l'environnement tel que la sensation jour nuit. Ses fonctions sont sous-tendues par l'afflux d'informations rétiniennes non visuelles sur des structures de l'hypothalamus comme le noyau supra-chiasmatique. Les deux systèmes visuels ont un substratum anatomique complexe faisant intervenir de nombreuses structures anatomiques au sein des différents étages du cerveau cortical et sous-cortical comme les noyaux gris centraux dits « Basal Ganglias » (BG).

Le système visuel secondaire intervient aussi comme une structure de contrôle des mouvements oculomoteurs tels que la poursuite ou les saccades nécessaires pour explorer notre environnement. Ainsi les saccades oculomotrices sont sous le contrôle modulateur des BG. De ce fait l'étude des saccades apparait comme un très bon modèle pour explorer le fonctionnement du système extrapyramidal au cours des maladies neuro-dégénératives.

Les connaissances actuelles sur ce système de contrôle des saccades proviennent essentiellement des études sur le primate non humain et sur des observations cliniques chez l'Homme au cours de pathologies dégénératives ou toxiques des BG. L'observation des structures anatomiques en particulier du réseau de la substance blanche cérébrale qui supporte les connections axonales n'est pas accessible à l'imagerie clinique de routine.

Pour décrire et étudier ces réseaux de connections la notion de connectomique a été introduite il y a un dizaine d'année.

Dans ce travail, nous nous sommes donnés l'objectif de décrire le connectome des saccades oculomotrices sur un plan structurel.

Nous avons exploré les structures sous-corticales intervenant dans le contrôle des saccades comme les BG, le colliculus supérieur et le pulvinar.

Pour ce faire, nous avons utilisé l'imagerie IRM structurelle en diffuseur de tension (DTI) chez deux groupes de patients présentant une maladie neuro-dégénérative : un groupe souffrant de maladie de Parkinson chez qui une atteinte des BG et une dysfonction des saccades sont reconnues et un groupe de trembleurs essentiels reconnu pour ne pas présenter de dysfonction des saccades et chez qui les BG sont épargnés.

Le résultat de ce travail a permis pour la première fois une description *in vivo* du connectome des saccades chez l'Homme. Il a de plus montré des différences dans la structure du connectome dans les deux groupes de patients.

Une meilleure connaissance de ce connectome pourrait permettre de mieux comprendre certains troubles oculomoteurs et aussi de suivre l'évolution de certaines maladies neurodegeneratives.

Mots clef : Noyaux gris centraux, saccade oculomotrice, Parkinson, tremblement essentiel, DTI, tractographie, connectome.

Abstract

Visual system is complex by its anatomy and its function. Neuro-anatomists have been interested in understanding the link between the visual pathways and the brain for centuries. Classical brain fixation and dissection methods were used to describe the visual pathways identifiable macroscopically.

Non-image visual pathway, particularly the part involves in saccadic eye movements network in human is still not mastered. Our current knowledge in SCM is based on animal studies, anatomic dissection and brain histopathology examination of specimens from patients with clinical basal ganglia (BG) disorders.

Saccadic eye movements (SCM) are under the control of the basal ganglia (BG) and SCM circuitry within the BG represents a good model for studying pathology in the extrapyramidal system. The diagnosis of Parkinson's disease (PD), which affects SEM and its distinction from non-dopaminergic, essential tremor (ET) where SEM are not impaired can be challenging and still relies on clinical observations. Diffusion tensor imaging and fiber tractography (DTI-FT), a new MRI technology, can be used to evaluate the presence and integrity of white matter tracts using directional diffusion patterns of water. The purpose of this study is to use DTI-FT to analyse SEM networks within BG and compare the SEM neural pathways or connectome of patients clinically diagnosed with PD and ET. To date, there are no studies, using DTI-FT for the extensive exploration of non-image visual pathways and SCM circuits, notably the deep brain connections. For this goal, we introduced the concept of SCM connectomes, derived from the general concept of connectome.

Our study used structural MRI to identify nuclei and fascicles of the SCM connectome in PD and ET patients; imageries were acquired in routine clinical conditions fitted for DBS surgery. We found a reduction of the fiber number in two fascicles of the connectome in PD compared to ET group.

Introduction

I Introduction

La fonction de l'œil est double : l'une est perceptive servant à coder l'information lumineuse perçue et l'autre fonction est motrice servant à déplacer le regard vers le centre d'intérêt.

Les fonctions de l'œil ne peuvent êtres assurées sans l'intervention du cerveau et des différentes structures qui les relie. L'ensemble de ces structures oculaires et cérébrales participant à la fonction de perception et d'exploration de l'environnement définit le système visuel.

Dans sa fonction perceptive, le système visuel est unique car une grande partie du traitement de l'image ne se produit pas dans le cerveau mais au sein de la rétine. Ainsi les différentes cellules de la rétine ont la capacité de transformer le signal perçu en activité neuronale qui sera transmise avec une distribution spatiale dans les premiers neurones de la voie visuelle.

Les photorécepteurs réalisent une synapse avec les cellules bipolaires (premier neurone) et les cellules horizontales. À leur tour, les cellules bipolaires font synapse avec les cellules ganglionnaires de la rétine appelées aussi le deuxième neurone. Les informations provenant de l'oeil sont donc acheminées par les axones des cellules ganglionnaires de la rétine vers le mésencéphale et le diencéphale via les axones des cellules ganglionnaires. Ces axones se regroupent au niveau de la papille pour former le nerf optique. Au niveau du chiasma optique, 60% des fibres vont subir une décussation tandis que 40% vont garder leur trajet homolatéral. Ces fibres en provenance de la rétine constituent les bandelettes optiques et vont réaliser une nouvelle

synapse au niveau du corps géniculé latéral du metathalamus tout en gardant une rétinotopie précise. Du corps géniculé latéral partent les radiations optiques vers le cortex visuel primaire. Cette description représente la voie visuelle rétino-géniculo-striée. Elle est appelée en anglais « Image Forming Visual Pathway » et représente 90% en volume de fibres sortant du nerf optique. Elle est aussi appelée voie visuelle primaire et est responsable de la majeure partie de la perception visuelle consciente perçue par le cerveau.

Une autre fonction du système visuel est employée non pas à « voir » de façon consciente mais à percevoir des informations tout aussi importantes mais non conscientes provenant de l'environnement. Cette fonction est supportée par un autre système visuel appelé voie visuelle secondaire ou accessoire. En effet ,10% des fibres axonales quittant la rétine seront dédiées à cette voie que l'on appelle en anglais « Non image forming visual pathway ». Celui-ci va assumer plusieurs fonctions de contrôle et de transmission d'informations sur l'environnement vers le cerveau.

Une des fonctions importantes de cette voie concerne la synchronisation du rythme circadien en particulier l'alternance jour/nuit. Le rythme circadien implique en plus de l'épiphyse des structures hypothalamiques comme le Noyau Supra Chiasmatique (NSC). Le signal synchronisant de l'alternance jour/nuit vient de la rétine et suit deux voies : la voie rétino-hypothalamique faisant intervenir des fibres post-chiasmatiques et une voie supportée par les axones des cellules ganglionnaires arrivant directement dans la région ventro-latérale du NSC. Ces cellules ganglionnaires ayant la particularité d'être

intrinsèquement photosensibles :melanopsin-expressing-intrinsicallyphotosensitive-retinal ganglion cells (ipRGCs). [1].

Une des autres fonctions du système visuel et de notre cerveau est de guider nos actions au travers d'un environnement en perpétuel changement, en fonction de nos intérêts et de nos désirs.

Cette fonction est assurée par le système oculomoteur par le biais des saccades oculomotrices. Les saccades sont par ailleurs un excellent modèle pour étudier les mécanismes neuronaux permettant la conjugaison des fonctions sensorielles, motrices et cognitives. Comprendre physiologiquement et anatomiquement le fonctionnement du cerveau dans cette tâche est un enjeu majeur de la recherche expérimentale et clinique. Les saccades oculomotrices sont en effet facilement étudiées en pratique par des séquences expérimentales bien établies. Elles sont caractérisées par leur latence, leur amplitude et leur précision, autorisant leur étude chez l'animal comme chez l'homme. De nombreuses études électrophysiologiques et d'imageries fonctionnelles réalisées ces dernières décennies ont permis de définir pas à pas, bien qu'en perpétuelle discussion, un schéma fonctionnel neurologique de l'exécution des saccades oculomotrices. L'implication des noyaux gris centraux dans ce schéma, comme pour tout comportement moteur, apparaît primordiale.

Le travail que nous exposons ici se divise en deux volets. Le premier volet fera l'objet d'une mise au point sur la voie visuelle rétine-géniculé-striée et l'état de l'art sur les voies visuelles secondaires n'intervenant pas dans la vision consciente. Dans le second volet de ce travail, nous présenterons notre

étude expérimentale qui consiste en une description *in vivo* par imagerie structurelle du connectome des saccades oculomotrices.

II Revue bibliographique.

Dans ce chapitre, nous décrirons tout d'abord la voie visuelle primaire (Figure 1) « image forming visual pathway » ensuite, nous présenterons la première partie de notre travail sur les « non image formed visual pathways ». Nous nous sommes servis des moteurs de recherche « PubMed et Crossref de 1932-1916» et nous avons examiné les connaissances et l'état de l'art actuel sur les voies visuelles. Nous nous sommes focalisés uniquement sur l'aspect anatomique et morphologique des voies visuelles et nous avons mis de côté l'étude de l'aspect physiologique, moléculaire et génétique. Nous avons recherché l'information des connaissances sur l'humain mais aussi sur les primates non humains et parfois sur les modèles animaux inférieurs (tel que le chat) sur lesquels les premières expériences sur le système visuel furent réalisées.

II.1 Système visuel « image forming visual pathway »

Les voies visuelles exercent la fonction de réception, de relais et de traitement de l'information visuelle. Ces structures comprennent les yeux, les nerfs optiques, le chiasma, les bandelettes optiques, le noyau genouillé latéral (LGN) du thalamus, les radiations optiques, le cortex strié et extra-strié ainsi que le cortex d'association.



Figure 1: Schéma général de la voie visuelle rétino-géniculo-striée. Adaptée de Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology March 2008, Volume 246, Issue 3, pp 475-476

II.1.1 La rétine

Lorsque la lumière atteint la rétine, son énergie est convertie par les photorécepteurs rétiniens en un signal électrochimique qui est ensuite relayé par les neurones. Pour atteindre les photorécepteurs, la lumière doit d'abord passer par la transparence des couches internes de la rétine neurosensorielle comprenant la couche des fibres nerveuses, les cellules ganglionnaires, les cellules amarines et les cellules bipolaires. Immédiatement à l'extérieur de la couche photo-réceptrice on retrouve l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE). Le RPE fournit un soutient structurel et métabolique aux photorécepteurs, principalement par le biais de la physiologie de la vitamine A. En outre, le RPE absorbe toute la lumière intraoculaire passée à travers la couche photo-réceptrice.

Les photorécepteurs utilisent un mécanisme très efficace pour convertir un photon de lumière en un signal neuronal électrochimique. Ils contiennent des photo-pigments, en particulier une protéine membranaire appelé *opsine* ainsi que des molécules chromophores tel que le 11-cis-rétinol.

Lorsque la lumière atteint le photo-pigment, il provoque un changement de conformation du chromophore qui passe de la conformation 11-*cis*-retinal à la conformation all-*trans*-retinal. Le all *trans*-rétinal se détache ainsi de l'opsine du fait de sa faible affinité dans cette conformation. Ainsi, la molécule *opsine* non liée, active alors un autre complexe membranaire : la protéine G transductrice qui transforme le GDP (guanosine diphosphate) en GTP (guanosine triphosphate) (Palczewski et al. 2000). [2]. La protéine transductrice va aussi activer la phosphodiesterase (PDE) qui va métaboliser la cyclique guanosine monophosphate (cGMP). Ainsi la réduction de la concentration de cGMP va entraîner une fermeture des canaux membranaires sodium dépendants. Ce phénomène aboutit à une réduction du neurotransmetteur. Ce phénomène est autolimité car il est nécessaire de régénérer du GDP par catalyse de GTP. Il en résulte une période réfractaire pour chaque photorécepteur après avoir converti un photon en signal neural.

La rétine neurosensorielle se compose de trois principales couches à travers lesquelles le signal neuronal produit en réponse à la lumière est transduit. Tout d'abord les photorécepteurs se connectent à des cellules bipolaires, qui relayent le message aux cellules ganglionnaires. Ils se connectent également

aux cellules horizontales et aux cellules amacrines qui constituent les connexions latérales.

Dans la région fovéolaire, qui doit supporter une très haute définition spatiale, chaque cellule bipolaire reçoit une connexion d'un seul photorécepteur. En revanche, au sein de la rétine périphérique il existe une sommation spatiale où plusieurs photorécepteurs vont se connecter sur une seule cellule cellules bipolaires se connectent ensuite bipolaire. Ces aux cellules ganglionnaires via des synapses directes excitatrices glutaminergiques ou par des synapses indirectes GABAergiques inhibitrices (Flores-Herr et al. 2001) [3]. Il existe trois grands types de cellules ganglionnaires (sans compter le groupe des ipRGCs). 80% sont représentées par le groupe des "cellules parasol " appelées aussi cellules de la voie magnocellulaire (dites aussi « M cells » ou cellule alpha). 10% sont des cellules « dîtes naines » interviennent dans la voie parvocellulaire (dites également« P cells » ou cellules bêta). Enfin, un petit groupe de cellules intercalaires de très petite taille entrent dans la formation de la voie koniocellulaire : les « K cells » ou cellules gamma. Les axones des cellules ganglionnaires convergent vers la papille pour former le nerf optique.

II.1.2 Nerf optique

Environ 1,2 millions d'axones forment le nerf optique. Au départ de la papille celui-ci mesure seulement 1mm de diamètre puis augmente à 3-4 mm à la partie postérieure du globe oculaire lorsqu'il traverse la lamina cribrosa (figure 2). La partie intra orbitaire mesure environ 25 à 30 mm de longueur. Les fibres du nerf deviennent myélinisées et acquièrent une couche méningée

[4] Après avoir quitté le globe oculaire, Il se produit une réorganisation des axones dans le premier tiers du nerf optique. Les fibres axonales maculaires initialement temporales deviennent centrales et les fibres périphériques se regroupent en temporal. Enfin, les fibres nasales restent localisées en nasal. Après avoir traversé le canal optique osseux, le nerf optique continue son trajet sur environ 17mm avant d'atteindre le chiasma optique.



Figure 2 : représentation schématique du disque optique et de l'émergence du nerf optique à travers la lame criblée. Coupe sagittale représentant la concentration des axones des cellules ganglionnaires dans le disque optique.

II.1.3 Chiasma optique

Le chiasma optique est classiquement positionné à 10 mm au dessus de la glande pituitaire. La décussation qui se réalise au sein du chiasma a pour

conséquence de grouper les fibres conduisant les informations d'un même hémi-champ. Ainsi 53% des fibres vont décusser alors que 47% vont rester homolatérales. A la sortie du chiasma les fibres forment les bandelettes optiques.

II.1.4 Bandelettes optiques

Chaque bandelette contient des fibres temporales, des fibres centrales ipsilatérales et des fibres controlatérales nasales. Chaque bandelette réalise une intorsion de 90° avant d'entrer dans le corps géniculé latéral, ce qui amène les fibres inférieures à la partie latérale de la bandelette. Chaque axone formant la bandelette optique réalise une synapse avec le corps géniculé latéral. Le ratio de connexion est de 1 entre les axones de la bandelette et les cellules du CGL [**5**].

II.1.5 Corps géniculé latéral CGL

Au sein du CGL il existe une rétinotopie très précise : les fibres maculaires sont positionnées dans la zone centrale, les fibres du champ visuel inférieur sont positionnées dans la région latérale et celle du champ visuel supérieur dans la région médiale [**6**]. Chaque CGL est organisé en six couches neuronales chacune recevant des informations monoculaires. Les axones provenant de la rétine temporale homolatérale réalisent des synapses dans les couches 2, 3 et 5 et ceux provenant de la rétine nasale controlatérale réalisent des synapses dans les couches 1- 4 et 6. [**7**]. On distingue trois types de neurones dans le CGL sur lesquels font synapse les axones rétiniens : de grands neurones appelés « magnocellulaires » sont localisés

dans les couches 1 et 2. Les couches 3 et 6 contiennent de petits neurones appelés « parvocellulaires » .Enfin, dans les différentes couches du CGL s'intercalent de très petits neurones dits « koniocellulaires ». Par la suite les axones de chacun de ces types neuronaux formeront les voies « Magno », « Parvo » et Koniocellulaires.

Les axones provenant de la rétine et qui font synapse au sein du CGL ne représentent que 5 à 10% des synapses dans le CGL [8]. Chaque CGL reçoit de nombreuses connexions provenant du noyau thalamique réticulaire et du cortex visuel. Ainsi se produit au sein du CGL le premier relais synaptique entre les neurones provenant de la rétine et les neurones projetant vers le cortex visuel via les radiations optiques.

II.1.6 Radiations optiques

Décrites en 1854 par l'anatomiste français Pierre Gratiolet [**9**], les radiations optiques ont très tôt attiré l'attention des anatomistes du fait de leur identification macroscopique aisée. Meyer en a détaillé leur description en particulier le faisceau temporal qui porte son nom « Meyer loop » [**10**]. Le deuxième groupe de faisceaux sont des radiations pariétales [**11**]. A ce niveau la rétinotopie est toujours conservée. En effet, les radiations temporales représentent les fibres du champ visuel supérieur controlatéral et le faisceau pariétal, le champ visuel inférieur controlatéral. Les radiations optiques vont ensuite innerver le cortex occipital dans sa région calcarine.

II.1.7 Cortex visuel primaire V1

Lorsque les radiations optiques innervent le cortex calcarin, la rétinotopie reste conservée. Les fibres du faisceau temporal arrivent dans le gyrus inférieur de la scissure calcarine. Le faisceau pariétal se connecte au niveau du gyrus supérieur. Au niveau cortical va se produire une magnification importante de la région fovéolaire. La projection maculaire se retrouve dans la partie postérieure de la fissure calcarine. Ainsi, la macula qui ne représente qu' 1 mm² de surface rétinienne et 2% du champ visuel total pour ses 10° centraux va se projeter sur 60% du cortex visuel primaire [12]. A la différence du CGL, le cortex visuel primaire apparaît comme une couche cellulaire uniforme. Le cortex strié est impliqué dans le traitement cortical initial de toutes les informations visuelles nécessaires à la perception visuelle. Une lésion de la région V1 entraîne la perte de vision dans l'hémi-champ contro-lésionnel. Les informations de couleur (voie konio), de forme (voie parvo) et de mouvement (voie magno) sont envoyées à différents neurones au sein de V1 pour être traitées, puis envoyées sur les différentes zones du cortex visuel extra-strié.

II.1.8 Cortex visuel extra-strié,

Le cortex extra-strié, comprend toutes les zones de lobe occipital entourant le cortex visuel primaire V1.Celui-ci est subdivisé en trois domaines fonctionnels : V2, V3, et V4. L'information de "couleur", "forme ", "position" et "mouvement" reçue dans le cortex visuel primaire V1 est envoyée au cortex

extra-strié et aux différentes aires corticales associatives par les connections synaptiques.

Les aires visuelles extra-striées sont multiples, chacune étant spécialisée pour la détection d'attributs particuliers de la scène visuelle. Elles sont organisées en deux voies de traitement à peu près parallèles. En 1982 Ungerleider et Mishkin [**13**] ont proposé une théorie à deux voies de traitements fonctionnels de l'information visuelle dans lequel le flux ventral va médier la reconnaissance visuelle d'objets (la voie du «QUOI», « WHAT »). Le flux dorsal est spécialisé pour le traitement des relations spatiales des objets (la voie «OU», « WHERE »). Les aires corticales visuelles associatives se prolongent en avant du cortex extra-strié pour englober les zones adjacentes du lobe pariétal postérieur et une grande partie du lobe temporal postérieur. Dans la plupart des cas, ces zones reçoivent des informations visuelles cas, ces zones reçoivent des informations visuelles v



Figure 3: représentation des deux voies de traitement fonctionnel de l'information visuelle.

La voie ventrale est celle de la reconnaissance de l'objet « nommer l'objet présenté » .La voie dorsale est celle du traitement de l'information, de l'action « saisir l'objet présenté ».

II.2 « Non image formed visual pathway »

Sous ce terme de voie visuelle non dédiée à la vision consciente, il existe plusieurs circuits neuronaux chacun spécialisé pour un type de fonction. Trois voies sont classiquement distinguées : la voie visuelle « photique » qui assure la fonction afférente du réflexe pupillaire à la lumière, la voie rétino-tectale via des fibres rétino-colliculaires qui intervient dans le système

oculo-céphalogyre et enfin la voie retino-hypothalamique intervenant dans le rythme circadien. A ces voies classiques on y associe les voies de contrôle du système oculomoteur en particulier les connexions mésencéphaliques des noyaux de la base que nous détaillerons dans le chapitre 5.

II.2.1 Noyau pré-tectal

Un contingent de fibres des bandelettes optiques va supporter la voie du réflexe photomoteur de la pupille. Ces fibres vont réaliser une synapse sur le noyau pré-tectal du mésencéphale. Chaque bandelette réalise une innervation consensuelle sur chaque noyau pré-tectal. Chaque noyau pré-tectal réalise une double connexion à chaque noyau Edinger-Westphal. Les noyaux d'Edinger-Westphal donnent une innervation parasympathique efférente qui va cheminer avec le nerf oculomoteur commun. Cette innervation se fait sur le muscle irien et régule le diamètre pupillaire.

II.2.2 Voie rétino-colliculaire

Les colliculi supérieurs sont des structures paires situées au niveau de la partie dorsale du mésencéphale appelé aussi tectum. Le colliculus supérieur est organisé en couches superficielles et en couches profondes. Les couches superficielles reçoivent les afférences rétiniennes directes en gardant une retinotopie du champ visuel controlatéral [14]. Ces couches superficielles envoient des connections neuronales vers le thalamus qui sont relayées vers le cortex visuel. Les couches profondes reçoivent elles des afférences sensorielles multiples ainsi que des afférences corticales. Elles participent à la génération des saccades.

Dans chaque colliculus supérieur, l'organisation des neurones se fait selon deux axes. Dans l'axe antéro-postérieur, on retrouvera les neurones supportant le champ visuel central et périphérique. Dans l'axe médio-latéral, se projettent les axones supportant le champ visuel supérieur et inférieur. Les colliculi supérieurs jouent un rôle essentiel dans la génération de mouvements qui vont orienter brusquement les yeux et la tête vers un stimuli visuel ou sensoriel nouveau qui apparaît.

II.2.3 Voie rétino-hypothalamique

Le tractus rétino-hypothalamique représente la voie principale de connexion entre l'œil et l'hypothalamus [**15**]. Il suit au départ le nerf optique, le chiasma puis quitte le tractus optique pour se connecter à l'hypothalamus.

Ces connexions se font sur plusieurs noyaux de l'hypothalamus : le noyau supra optique, la région péri-ventriculaire, le noyau pré-tectal olivaire, l'habénula et le noyau de l'amygdale médiale. La projection sur le noyau supra chiasmatique est essentiellement le fait d'axones provenant de cellules ganglionnaires photosensibles. Cette voie a fait l'objet d'un chapitre dans une revue publiée par l'équipe, sur la cartographie du thalamus (cf. annexe 2).

II.2.3.1 Noyau Supra Chiasmatique NSC

Le NSC est une structure paire située à la base de la partie antérieure de l'hypothalamus, au dessus du chiasma optique [**16**,**17**]. Les projections axonales d'origine rétinienne proviennent du chiasma et des bandelettes optiques. Le contingent cellulaire donnant les axones pour le NSC proviennent de cellules ganglionnaires photosensibles [**18**]. Le NSC est

souvent désigné comme "l'horloge biologique" [**19**]. Ses afférences se font vers les autres structures hypothalamiques en particulier le noyau paraventriculaire, le noyau médian pré-optique et le noyau dorso-médial [**20,21**]. Le NSC influence aussi indirectement la glande pinéale par l'apport de l'information sur la luminosité.

III Le système Oculomoteur

III.1 Introduction

Au cours de notre activité nous réalisons volontairement ou involontairement plusieurs types de mouvements oculomoteurs afin d'apporter au cerveau l'information nécessaire sur notre environnement (figure 4). Le but principal de l'oculomotricité est donc de permettre à un sujet d'avoir une vision claire, stable et binoculaire afin d'être en mesure de s'orienter dans l'espace. L'objectif est aussi d'adapter une réaction d'anticipation appropriée aux évènements visuels se produisant dans son champ de vision.

Pour ce faire, le système visuel va faire appel à plusieurs phénomènes : le déplacement du regard sur la cible d'intérêt par un mouvement rapide de saccade, la stabilisation de cette image perçue sur la rétine et enfin l'intervention d'un mouvement de poursuite si la cible à stabiliser est en mouvement.

Cette stabilisation de l'image est assurée par des mouvements lents de poursuite de l'image, par stimulation ponctuelle de la région fovéolaire.

Lorsque le mouvement de l'objet est important et rapide, le système de stabilisation fera intervenir un mouvement optocinétique afin de stabiliser

l'image sur la rétine. C'est l'exemple d'un sujet regardant un paysage alors qu'il est dans un train en mouvement. Enfin lorsque le sujet lui-même est en mouvement, avec une cible à poursuivre, le réflexe vestibulo-oculaire permettra alors de stabiliser le regard tout en bougeant le corps en même temps. Il permet de compenser exactement les mouvements du corps. Lorsque la cible à fixer bouge en se rapprochant des yeux, la convergence permettra de suivre en vision de près cette cible en rompant le parallélisme horizontal des deux yeux.

Type de mouvements oculaires	Fonction principale
Vestibulaire	Maintien stable d'une image sur la rétine lors des mouvements brefs de rotation ou de translation de la tête
Fixation visuelle	Maintien stable de l'image d'un objet stationnaire
Optocinétique	Maintien stable de l'image d'un objet pendant une rotation continue de la tête
Poursuite lisse	Maintien stable de l'image d'un objet cible mobile si son mouvement est uniforme
Phases rapides du nystagmus	Repositionnement des yeux pendant une rotation prolongée pour diriger le regard vers la nouvelle direction du sujet
Saccades	Positionner rapidement les yeux vers un objet cible d'intérêt
Vergence	Seul mouvement oculaire avec déplacement des yeux dans des directions opposées pour obtenir une projection unique d'un objet en fonction de sa distance sur les deux maculas

Figure 4 : les différents types de mouvements du système oculomoteur.



Figure 5 : Buste de la reine Néfertiti exploré par nos yeux.Les traits représentent les saccades et les points noirs la durée de fixation que notre système visuel va réaliser pour obtenir l'information.

III.2 Système de fixation.

Pour que les yeux puissent rester fixes sur une cible, entre deux mouvements de saccades, le système oculomoteur fait intervenir le tronc cérébral et des aires corticales spécifiques. Des neurones dits omnipauses du tronc cérébral vont inhiber les neurones phasiques de la réticulé. Ces neurones omnipauses sont sous le contrôle d'aires cérébrales corticales. Les noyaux du raphé antérieur contiennent des neurones sérotoninergiques qui sont actifs durant une période de fixation et arrêtent brutalement leur activité juste avant le début d'une saccade [22, 23, 24]. Il a été démontré qu'une sous-région du champ oculomoteur frontal ou « frontal eye field » (FEF) est impliquée dans la fixation. La stimulation de cette zone frontale supprime la possibilité de déclencher des saccades [25]. Lorsqu'une saccade doit être annulée ces neurones corticaux sont fortement actifs [26].

III.3 Saccades oculaires

Les saccades oculomotrices sont des mouvements oculomoteurs rapides et brusques (d'où le terme de saccades) servant à placer la fovéa vers une cible d'intérêt, se déplaçant ou apparaissant trop rapidement pour qu'une poursuite soit possible. Les saccades peuvent être réflexes ou volontaires [27]. Les stimuli déclenchant les saccades sont visuels, auditifs ou tactiles [28]. Elles peuvent également être guidées par la mémoire. Une saccade oculaire est caractérisée par sa **latence** qui correspond au temps de réaction compris

entre le temps d'apparition de la cible et le début de la saccade. Chez l'homme la latence est de 180-220 ms en moyenne. Cette valeur est très variable selon l'amplitude de la saccade, la prédictibilité des cibles ou la présence d'éléments distracteurs apparaissant en même temps que l'image à cibler. Une saccade se définit également par sa précision (amplitude). Le paramètre étudié pour définir la précision est le gain : il correspond au rapport entre l'amplitude de la saccade et l'excentration de la cible. Un gain inférieur à 1 correspond à une saccade hypométrique, lorsqu'il est supérieur à 1 la saccade est considérée comme hypermétrique. Le gain normal des saccades visuellement guidées étant habituellement compris entre 0.90 et 1. Les saccades ont la caractéristique d'être le mouvement le plus rapide que peut réaliser notre corps. La très brève durée des saccades est obtenue grâce à une très grande vitesse angulaire, de l'ordre de 300 à 400°/s. Les valeurs des paramètres oculomoteurs peuvent être différentes de façon intra ou interindividuelle, en fonction de l'âge ou de l'état de fatigue. Les latences, par exemple, peuvent être plus élevées chez les personnes de plus de 60 ans et les enfants de moins de 10 ans en comparaison à une population de 20 – 40 ans [29].

L'étude des saccades constitue un système de choix pour l'étude électrophysiologique du contrôle moteur. Elles peuvent en effet être étudiées dans des conditions très artificielles, mais très reproductibles. Cela est réalisé en laboratoire, sur les primates non humains ou le sujet humain, la tête immobilisée, en présentant une cible (stimulus visuel) déplacée horizontalement dans un sens puis l'autre.

III.3.1 Paradigmes d'étude des saccades

Les paradigmes de saccades classiquement étudiées chez le singe et chez l'homme sont représentés sur la figure (figures 6). Il est possible de les faire pratiquer aux singes entraînés, le plus souvent au moyen de récompense [**30**]. L'enregistrement des saccades oculaires horizontales est effectué le plus souvent par électro-oculographie et photo-oculographie. L'enregistrement peut être couplé au positionnement d'électrodes stéréotaxiques ou encore à la réalisation d'imageries fonctionnelles. La tête chez le singe est fixée afin d'éliminer tout mouvement de la face et du cou gênant l'interprétation des enregistrements.

Plusieurs entités de saccades ont ainsi été définies pour en réaliser l'étude (figure 6):

Pro-saccade :

Pour réaliser une pro-saccade, le sujet doit maintenir son attention visuelle sur un stimulus visuel de fixation central. Un stimulus visuel apparaît ensuite en périphérie et parallèlement le point de fixation central disparaît. Le sujet doit alors déclencher une saccade vers le nouveau stimulus visuel.

Anti-saccade :

Un autre paradigme appelé anti-saccade a été introduit par Hallet [**31**] en 1978 pour étudier la capacité à sélectionner les stimuli visuels mais aussi sensitifs auxquels nous sommes soumis afin d'éliminer ceux qui n'ont pas d'intérêt dans l'action que l'on est en train de réaliser. On peut citer en exemple un sujet conduisant son véhicule et qui doit maintenir son attention sur la route qu'il suit, sans prêter attention aux nombreux stimuli périphériques se présentant à lui dans son champ de vision ;

Afin de réaliser une anti-saccade, la séquence présentée est identique à celle d'une pro-saccade mais le sujet doit, cette fois, déclencher une saccade dans la direction diamétralement opposée au stimulus visuel [32]. Ce paradigme est très artificiel mais, largement étudié car très reproductible. L'humain est cependant très entraîné à ce type de tâche dans la vie courante lorsque par exemple, nous détournons notre regard brusquement pour fuir le regard d'une autre personne et donner l'impression de ne pas l'avoir remarquée. Le sujet doit donc supprimer la pro-saccade réflexe potentiellement déclenchée par l'apparition du stimulus visuel, et générer une anti-saccade volontaire. Une pro-saccade réflexe est tout de même souvent présente dans 10% des cas chez les sujets sains, corrigée rapidement par l'anti-saccade attendue. Cette pro-saccade inappropriée est appelée en pratique « erreur de direction » [33] ou « défaut d'inhibition ». Le délai de mise en action des anti-saccades est plus grand que pour les pro-saccades. Cela laisse supposer que le système des saccades est plus lent à générer une saccade volontaire qu'une saccade réflexe. De la même façon, il met plus de temps à générer une saccade non guidée par un stimulus visuel (absence de cible d'arrivée de la saccade)

[**34**, **35**]. D'autres modèles expérimentaux utilisent des paradigmes permettant de tester le moment d'apparition de la saccade dans le temps, et ce pour les saccades guidées visuellement ou mémorisées.

-Saccade visuelle retardée

Une saccade visuelle retardée est réalisée en demandant au sujet de fixer un point de fixation central sur un écran, alors qu'un autre stimulus visuel est présenté en périphérie. Il ne doit amorcer une saccade vers cette nouvelle cible que lorsque le point de fixation central aura disparu.
-saccade mémorisée retardée :

Une saccade guidée par la mémoire retardée est réalisée en demandant également au sujet de fixer au préalable un point central sur l'écran, puis un stimulus visuel est présenté en périphérie, puis disparaît. Le sujet doit amorcer une saccade dans la direction de cette cible mémorisée, uniquement après disparition du point de fixation central, ce qui permet à l'examinateur de faire varier la durée au cours de laquelle le sujet doit garder la position de la cible en mémoire [**36**]. Des pro-saccades réflexes sont parfois constatées juste après l'apparition du stimulus visuel périphérique dans ces deux séquences de saccades, appelées dans ce cas « erreurs chronométriques » [**37**] Des anomalies de tous ces paradigmes expérimentaux de saccades sont retrouvées chez le sujet humain dans certaines pathologies neurologiques du contrôle moteur telles que la maladie de Parkinson [**38**], la Chorée de Huntington, le syndrome Gilles de La Tourette [**39**] ou encore les pathologies psychiatriques [**40**].



Figure 6: représentation des différents paradigmes utilisés pour étudier les saccades en recherche clinique.

Reproduction tirée de Watanabe M, Munoz DP. Eur J Neurosci. 2011 Jun;

33(11).

III.3.2 Génération des saccades

Lorsqu'un sujet veut observer un objet présent dans son champ de vision, l'image de l'objet va d'abord se projeter sur la rétine, puis être transmise au CGL et au cortex visuel primaire. Les signaux visuels en provenance de ce cortex visuel primaire vont vers le cortex pariétal postérieur puis le colliculus supérieur. Ainsi le colliculus supérieur va convertir ce signal reçu en un mouvement oculaire pour déplacer le regard vers la cible souhaitée. Ce déplacement se réalise grâce à la transmission de l'information du CS vers le tronc cérébral dit « générateur de saccades » ; plus particulièrement des formations réticulées paramédianes s'il s'agit d'une saccade horizontale et mésencéphaliques s'il s'agit d'une saccade verticale. Une fois que l'information est transmise au niveau du tronc cérébral, la saccade est obligatoirement déclenchée.

Ce circuit simple intervient dans le cadre des saccades réflexives vers une cible donnée. Il est évident que ce n'est pas une voie unique et qu'il existe plusieurs autres voies parallèles reçues par le CS. Ces différentes voies permettent de déclencher une saccade oculaire soit volontaire, soit en réponse à un processus interne ou encore liée à une stratégie cognitive plus élaborée.

Dans les chapitres suivant nous décrirons les différentes structures cérébrales intervenant dans le contrôle des saccades. Un intérêt particulier sera donné aux noyaux gris de la base du cerveau sujet de notre travail. Le cervelet est aussi impliqué dans la régulation des saccades [**41**], en

particulier dans leurs précisions. Nous ne développerons pas son rôle puisque ne faisant pas l'objet de l'étude dans cette thèse.

IV Contrôle cortical des saccades.

IV.1 Génération corticale des saccades

Les saccades oculomotrices sont sous la dépendance corticale de trois aires principales : l'aire oculomotrice pariétale, l'aire oculomotrice frontale et l'aire oculomotrice supplémentaire [**42**]. Ces aires corticales sont dépendantes entre elles et ont un rôle important dans le besoin de sélection, de maintien d'attention et de jugement d'un sujet sur son environnement visuel [**43**].

IV.1.1 Aire oculomotrice pariétale.

L'aire oculomotrice pariétale (AOP) (en anglais chez le singe : latéral intraparietal area = LIP) est située dans le sillon intra-pariétal. L'AOP est impliquée dans le déclenchement des saccades « réflexes » [44]. Celles-ci peuvent être générées par électrostimulation de cette aire corticale chez le singe [45]. Elle projette des efférentes directement au colliculus supérieur. L'activité des neurones de l'AOP, à la différence de l'aire oculomotrice frontale (AOF) apparaît plus importante lors de la réalisation d'un paradigme de saccades guidées visuellement que lors d'un paradigme de saccades mémorisées. L'AOP semble jouer un rôle dans l'attention du sujet autant que dans le déclenchement des saccades selon des résultats d'IRM fonctionnelle.

IV.1.2 Aire oculomotrice frontale

L'AOF (en anglais : frontal eye field = FEF) (figure 7) est située au niveau du sillon précentral. Elle correspond à l'aire 8 de Brodmann. L'AOF est impliquée dans le déclenchement des saccades « volontaires » [46]. Comme pour

l'AOP, des saccades peuvent être générées par électrostimulation de cette aire chez le singe [**47**]. De même l'IRM fonctionnelle retrouve une activité cérébrale de l'AOF lors du déclenchement des saccades. L'AOF projette des efférences massives aux niveau des couches profondes du colliculus supérieur, mais également au niveau du noyau caudé [**48**], et des noyaux pré-moteurs du tronc cérébral [**49**]. Cette dernière connexion explique qu'une inactivation seule du colliculus supérieur ne suffit pas à supprimer totalement les saccades oculomotrices. Seule l'inactivation du CS conjuguée à celle de l'AOF permet leur suppression totale [**50**]. L'AOF reçoit aussi des afférences de la plupart des aires visuelles corticales [**51**]. L'AOF est en fait l'aire corticale au centre de la génération des saccades, jouant un rôle majeur dans la sélection des saccades horizontales dans leurs directions droites et gauches, avec une légère prédominance pour la direction controlatérale [**52**].

IV.1.3 Aire oculomotrice supplémentaire.

L'aire oculomotrice supplémentaire (AOS) (en anglais : supplementary eye field = SEF) est située sur la face dorso-médiale du gyrus frontal supérieur, dont la localisation a pu être précisée par l'imagerie fonctionnelle [**53**]. On ne retrouve pas de projections directes au colliculus supérieur, mais des projections efférentes à l'AOF. L'AOS est d'avantage impliquée dans la génération des saccades endogènes et des saccades dans l'obscurité. L'AOS intervient aussi dans le contrôle de l'élaboration des saccades programmées et des saccades complexes caractérisées par leur nombre successif ou par leur association à des mouvements simultanés du corps [**54**].

IV.2 Inhibition corticale des saccades

IV.2.1 Le cortex pré-frontal dorsolatéral

Nous avons vu que le sujet qui se trouve engagé dans une situation d'attention particulière, portée sur une zone de son champ visuel, ne doit pas être distrait par des stimuli intermittents inopinés qui pourraient lui déclencher des saccades réflexes inopportunes.

Le paradigme des anti-saccades permet d'étudier ce phénomène. Pierrot-Deseilligny a étudié ce paradigme sur des patients atteints de lésions des trois aires corticales visuelles responsables du déclenchement des saccades : l'AOP, l'AOF et l'AOS, et également du cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) correspondant à l'aire 46 de Brodmann [**55**]. Il en résulte que seuls les patients avec une atteinte dans la région du CPFDL présentaient significativement plus de « défauts d'inhibitions ». D'autres études ont confirmé ces résultats [**56**], et il est désormais admis que le CPFDL contrôle l'inhibition des saccades réflexes à l'étage cortical. De même que l'AOP et l'AOF, le CPFDL projette directement sur le colliculus supérieur [**57**].



Figure 7: Schéma général des circuits de génération et de contrôle des saccades oculomotrices : (1) La voie directe est représentée par les flèches noires, noyau caudé (CN), substantia nigra (SN). (2) La voie indirecte est représentée par les flèches bleues : le globus pallidus externe (GPe), le noyau sous thalamique (STN). (3) Les connections du noyau pédonculopontin (*) sont représentées par les flèches rouges. (4) la boucle formée par le colliculus supérieure (SC), les noyaux générateurs de saccade (¢) , les noyaux oculomoteurs (III, IV, VI) et les muscles oculomoteurs est représentée par des flèches noires discontinues. Le cortex visuel ainsi que les aires corticales intervenant dans la génération et le contrôle des saccades sont représentées ainsi que leurs connections par des lignes jaunes. (FEF : aire oculomotrice frontale, SEF : aire oculomotrice supplémentaire, AOP : aire oculomotrice pariétale, DLPFC : cortex préfrontale dorso latéral).

V Contrôle sous-cortical des saccades par les ganglions de la base.

Les noyaux gris centraux sont un ensemble de structure sous corticales comprenant des noyaux du thalamus et les ganglions de la base ou « basal ganglia » en anglais (BG). Les BG sont un groupe comportant anatomiquement quatre noyaux principaux: le noyau caudé, le noyau lenticulaire, la substance noire et le noyau subthalamique (ou sousthalamique). Ils sont impliqués dans diverses fonctions, telles que le mouvement, la cognition et l'émotion [58,59, 60, 61, 62]. Ces fonctions sont obtenues par interconnexions étroites avec diverses aires corticales et souscorticales. Par le fait de leur implication et leur importance dans de nombreuses actions de l'organisme, les troubles de fonctionnement des BG entraînent une symptomatologie variée. Les patients atteints de lésions au niveau de ces structures présentent des troubles du mouvement avec des manifestations cliniques variées allant de l'incapacité à initier un mouvement à l'incapacité à les contrôler. Ces symptômes peuvent être observés aussi bien chez des patients neurologiques que psychiatriques et parfois lors d'intoxications cérébrales [63]. Les troubles neurologiques observés dans la maladie Parkinson de illustrent bien les conséquences ďun dysfonctionnement des BG [64], de même ceux observés dans la schizophrénie [65].

V.1 « Basal Ganglia » : Définition anatomique et fonctionnelle

Les ganglions de la base sont une entité fonctionnelle composée de plusieurs structures différentes. On considère classiquement cinq noyaux :

-le noyau caudé (CN), le putamen (PUT) ensemble ils forment le striatum, ils proviennent d'une origine embryologique commune avec des cellules identiques [**66**].

-La substance grise dite « *substantia nigra* » est elle même séparée en deux entités : la *substantia nigra pars compacta* SNc et la *pars reticulata* SNr.

-Le pallidum est lui aussi séparé en deux segments, le *globus pallidus interna* GPi et la partie externe GPe.

Le CN et le PUT sont considérés comme les noyaux recevant les afférences des différentes structures corticale et thalamique tandis que la SNr et le GPi sont les centres d'où vont partir les efférences vers les centres corticaux et thalamiques. Les autres noyaux STN, GPe et SNc sont plutôt considérés comme jouant un rôle modulateur et sont interconnectés aux autres BG, bien que le STN reçoive aussi directement des efférences du cortex [**67**].

V.2 Contrôle des saccades par les « basal ganglia »

Nous avons vu dans le chapitre sur le contrôle cortical des saccades que les aires corticales impliquées dans le schéma des saccades projettent des efférences directes au colliculus supérieur mais, que celles-ci projettent également au SC indirectement par le biais des ganglions de la base. Cette deuxième voie de connexion résulte en une levée d'inhibition du SC. Par ce biais les BG vont jouer un rôle de modulateur [**68**].Le principal acteur des

ganglions de la base dans le contrôle des saccades oculaires semble être la substance noire réticulée (SNr) qui exerce un tonus inhibiteur fort sur le SC.

V.2.1 Substantia nigra reticulata SNr

Durant la fixation d'une cible, la SNr exerce donc un tonus inhibiteur sur le SC. Juste avant le déclenchement de la saccade et pendant la durée d'exécution de celle-ci, la SNr va lever le tonus inhibiteur qu'elle exerce fortement sur le colliculus supérieur, ceci particulièrement lors de saccades mémorisées [69]. Hikosaka et Wurtz ont réalisé plusieurs expériences chez le primate qui démontre cette forte implication de la SNr dans l'inhibition des saccades. Ils ont d'abord réalisé une inactivation de la SNr par injection unilatérale de muscinol. Cela entraîne chez le primate l'incapacité de fixer un point central et la génération de saccades irrépressives vers le côté controlatéral à l'injection, en particulier, lors de la présentation d'une cible

[**70**]. De la même façon, l'injection de bicucculline au niveau du colliculus supérieur induit le même type d'effet [**71**]. Par ailleurs, la SNr contrôle les saccades par son action sur le cortex en particulier sur l'aire FEF mais aussi sur l'aire SEF via le thalamus [**72**]. Bien que la SNr contrôle les saccades controlatérales par projection de ses efférences principalement vers le SC du même hémisphère, il a été décrit des projections axonales sur le SC et le thalamus de l'hémisphère controlatéral [**73**] avec l'hypothèse d'un contrôle sur les saccades [**74**].

V.2.2 Le noyau caudé CN.

Le noyau caudé est une partie du striatum .II est le plus grand des noyaux de la base. Il reçoit des afférences de beaucoup d'aires corticales ainsi que du thalamus. Le CN envoie ses efférences à de nombreuses voies sous jacentes [**75**]. Dans le schéma des saccades, le CN est divisé en deux parties fonctionnelles. L'une envoie des efférences directement sur la SNr et joue un rôle d'inactivation de celle ci, facilitant de la sorte la réalisation de la saccade. L'autre partie du CN va envoyer des efférences sur le segment externe du pallidum le GPe. Cela entrainera une diminution de l'effet inhibiteur exercé par le GPe sur la SNr. Ainsi cela crée indirectement une autre voie de facilitation des saccades [**76**]. Le CN envoie aussi des connexions vers le noyau sous thalamique STN qui lui même entraîne un effet suppresseur sur la SNr. Ainsi le CN va avoir un effet facilitateur sur la saccade en agissant sur deux voies : la voie directe par inhibition directe de la SNr et la voie indirecte via le GPE et/ou le STN [**77,78,79**]. Figure (figure 8)

V.2.3 Le pallidum

Le pallidum est divisé en deux parties : le segment interne GPi et le segment externe GPe. Elles sont bien identifiables anatomiquement sur des imageries en haute résolution. Le GPe partage des connections avec la plupart des noyaux gris, la SN, le CN et le STN. Il participe au contrôle des saccades via la voie indirecte. L'activité des neurones du GPe a été rapportée durant la réalisation de saccades chez le primate [**80**]. De même, des études sur l'humain montrent une activation du pallidum durant la réalisation de saccades [⁸¹] sans préciser s'il s'agit du GPe ou du GPi car les imageries fonctionnelles ne peuvent discriminer les deux segments.

Les arguments sur la participation du pallidum sur le contrôle des saccades viennent surtout de l'observation clinique des patients ayant soit subis une pallidotomie soit une stimulation profonde du cerveau, dite DBS. Les pallidotomies furent par le passé réalisées chez des patients parkinsoniens [dystoniques ou chez des syndromes de Gill de la Tourette afin de soulager les mouvements anormaux [82]. Ces patients ont ainsi présenté des troubles des saccades à la suite de ces pallidotomies. L'apparition de saccades inappropriées dite square wave jerk, intrusives, plus importantes en fréquence et en amplitude a été décrite lors d'une pallidotomie unilatérale [83]. Lors de DBS du GPe dans un syndrome de Gill de la Tourette, il a été observé un augmentation du temps de réaction lors de la réalisation de pro-saccades, d'anti-saccades et de saccades mémorisées.

V.2.4 Le noyau sous thalamique

Le noyau sous thalamique appelé aussi corps de Luys a été décrit la première fois par l'anatomiste Français Jean Bernard Luys [84]. Comme son nom l'indique, il est situé à la partie inférieure du thalamus. Les études anatomiques précisent sa localisation postéro-supérieure à la SN, postéroinférieure au faisceau cortico-spinal et médiale à la capsule interne [85]. Le STN contrôle les efférences des BG en envoyant directement des axones vers la SNr ou indirectement en activant le GPe. Le STN reçoit des afférences en feedback par le GPe mais aussi des afférences provenant du

cortex frontal (FEF et SEF) [**86**]. Cette voie de contrôle partant du cortex via le STN pour moduler la SNr est aussi appelée voie hyper-directe [**87**]. Le contrôle ou la suppression de certaines actions serait plus rapide par cette voie hyper-directe que par les autres voies de contrôle des BG [**88**]. Le STN est aussi un relais dans la voie de contrôle indirecte provenant du CN (figure 8)



Figure 8: schéma de contrôle des saccades par les noyaux gris centraux. Les flèches rouges indiquent la voie directe les vertes la voie indirecte et la flèche violet la voie hyper-directe. (CN) noyau caudé, GPe (pallidum externe), Gpi (pallidum interne), (STN) noyau sous thalamique, (SN) substantia nigra, (PPN) noyau pedonculopontin, (SC) colliculus supérieure.

V.3 Autres contrôles des saccades

D'autres structures sous-corticales sont impliquées dans le contrôle des saccades oculomotrices :

(1) Le noyau pédonculo-pontin (PPN) qui n'est pas un élément des BG et qui est aussi une cible de DBS [89] semble intervenir dans le contrôle des saccades. Il reçoit des afférences de la SN, GPi, STN ainsi que du cortex frontal. Ses efférences se font vers les BG, le thalamus, le cortex cérébral, mais aussi vers des efférences descendantes vers le tronc cérébral, le SC et la moelle épinière [90,91]. L'expérimentation animale sur le primate montre une activité des neurones du PPN lors de la réalisation d'une saccade [92].

(2) Le thalamus est l'autre structure sous corticale qui semble être impliquée dans le contrôle des saccades. Les arguments de son implication viennent surtout des observations au cours des DBS. Les noyaux cibles de stimulations sont le noyau ventral médian (Vim) [93] et le complexe parafasciculair centro-médian (CM/pf) [94]. Les anomalies des saccades observées après stimulation du Vim sont de type saccades hypométriques [95]. Les effets de la stimulation du noyau centro-médian réduirait l'initiation d'une saccade donnant le même effet que l'inactivation par micro-injection de ces neurones chez le primate [96,97].

Le cervelet est aussi un élément de contrôle des saccades en particulier dans la précision des saccades. Il n'est pas traité dans ce manuscrit car n'entrant pas dans l'étude experimentale.

V.4 Situations pathologiques

De nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques humaines sont liées à un dysfonctionnement des noyaux gris centraux. C'est pourquoi les thérapeutiques qu'elles soient pharmacologiques ou invasives tentent de réparer ce dysfonctionnement.

L'exemple parfait est celui de la maladie de parkinson où l'atteinte de la SN a été très tôt corrélée à la symptomatologie clinique avant même l'avènement de l'imagerie cérébrale.

Dans ce chapitre, nous prendrons deux exemples afin d'illustrer ce propos : la maladie de parkinson et le tremblement essentiel non parkinsonien.

V.4.1 La maladie de parkinson (MP).

La première description moderne de cette maladie a été faite par le britannique James Parkinson dans une publication de 1817 « An Assay on the Shaking Palsy ». C'est le neurologue français Jean Martin Charcot qui donna le nom à la maladie en mémoire à Parkinson.

Elle représente la deuxième maladie neuro-dégénérative en France après la maladie d'Alzheimer. 8000 nouveaux cas sont rapportés chaque année en France. Elle touche les sujet âgés de plus de 45 ans avec un pic à 70 ans [98]. Cette maladie est due à une dégénérescence des neurones à dopamine dans la SN. Cela entraîne l'accumulation de substances appelées corps de lewy, présents dans la SN et dans d'autres localisations du cerveau. Ces

corps de lewy sont une accumulation d'amas protéiques formés par l'alpha synucleine.

La cause de cette neuro-dégénérescence n'est pas complètement élucidée ; l'âge reste le premier facteur de risque. Le facteur génétique ne semble pas jouer de rôle en particulier dans la forme d'apparition tardive de la maladie après 50 ans [99]. Certains pesticides organochlorés [100] et certaines molécules toxiques sont directement liées à l'apparition d'une maladie de parkinson en cas d'intoxication. L'exemple le plus connu est le MPTP (1méthyl-4-phényl-1, 2, 3,6 tétrahydropyridine) qui sert aussi à réaliser des modèles simiens de maladie de parkinson [101].

Sur le plan clinique, la MP est caractérisée par une triade de signes : l'akinésie, l'hypertonie et les tremblements. L'akinésie entrave aussi la coordination des mouvements et entraîne une gêne à la marche. L'hypertonie peut être périphérique mais aussi axiale entraînant une posture classique penchée en avant. Les tremblements épargnent 30% des patients et sont de symptomatologies diverses. Les symptômes de la MP ne se limitent pas seulement aux troubles moteurs, de nombreux autres organes peuvent être affectés avec des signes en conséquence.

Les signes digestifs à type de constipation et de gastro-parésie [102], les signes psychiatriques de changement de l'humeur et de démence sont aussi bien connus [103]. Sur le plan visuel et oculomoteur plusieurs situations sont décrites allant de simples anomalies rétiniennes des cellules dopaminergiques [104] aux troubles des saccades et de la poursuite oculaire [105]. Les anomalies des saccades atteignent surtout les saccades

mémorielles mais pas les anti-saccades [**106**].Les saccades réflexives restent normales comparées aux saccades volontaires.

Les traitements de la MP sont pour le moment symptomatiques sans possibilité de traitement étiologique ou régénératif des cellules détruites. Hormis les traitements associés de physio et de kinésithérapie, il existe deux grands volets de traitement : la thérapie pharmacologique et le traitement invasif basé sur la stimulation profonde du cerveau (DBS « Deep Brain Stimulation »). La DBS a permis, en plus du traitement, de comprendre certains phénomènes de fonctionnement des BG. Après DBS, il sera possible d'évaluer les saccades des patients selon les mêmes paradigmes et de comparer les résultats pré et post-opératoires. Ainsi il a été montré une amélioration des saccades après DBS du STN [**107**].

VI Imagerie par tenseur de diffusion et tractographie

VI.1 Généralités

L'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) est possible grâce au système d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le DTI est basé sur un principe physique appelé la diffusion. Ce principe a d'abord été observé et décrit par le botaniste Brown en 1827 d'où le nom de mouvement Brownien des molécules. Brown a observé au microscope le mouvement de grains de pollen dans l'eau. Ces grains étaient animés de mouvements permanents et aléatoires. Il a conclu qu'il s'agissait de mouvements ne pouvant être expliqués par un phénomène biologique mais par un phénomène physique qu'il n'a pu comprendre. Fick posa une loi théorique en 1855 afin de décrire

ce mouvement sans en connaître l'origine. C'est Albert Einstein qui en donna la démonstration physique, expliquant que le mouvement permanent des grains de pollen était dû à un mouvement de molécules d'eau non visibles au microscope.

Ce mouvement est aléatoire et dû à l'entrechoc des molécules d'eau entraînant ce mouvement permanent ; celui-ci a lieu dans des directions aléatoires toutes équiprobables et de longueurs aléatoires.

Par contre en milieu non homogène, les directions ne sont pas toutes équiprobables et une direction principale va être privilégiée. Ceci est le cas dans la substance blanche du cerveau où la diffusion va préférentiellement se faire dans la direction des axones.

VI.2 La diffusion moléculaire en milieu homogène.

Ce concept de diffusion moléculaire doit être considéré dans la situation d'un milieu homogène et non homogène. La loi de Fick établit les caractéristiques de ce mouvement. Elle établit que l'énergie thermique des molécules est à l'origine du mouvement aléatoire et que le flux de matière est proportionnel à la concentration. Dans un milieu homogène cette loi est exprimée par l'équation suivante :

J = -D grad(C(r, t))

C(r, t) est la concentration de l'espèce diffusante (mol.m⁻³) à la position r et au temps t. J est le flux de matière (mol/ (s.m²)). D est le coefficient scalaire de diffusion (mÇ/s). Par ailleurs, toutes les particules étant identiques, l'ensemble des particules se déplacent en moyenne d'une valeur <r²> (déplacement quadratique moyen) qui est par définition:

$$< \mathbf{r}^2 > = \int \mathbf{r}^2 \mathbf{P}(\mathbf{t}, \mathbf{r}) \, \mathbf{dr}$$

De cette loi, on retient que la concentration de l'espèce diffusante à la position **r** et au temps **t** dépend uniquement du coefficient de diffusion **D**. La probabilité qu'une molécule dans un milieu homogène, en position initiale **r0** au temps **t0**, se trouve en position **r1** au temps **t1** suit une loi gaussienne. Albert Einstein a établi la loi de diffusion lorsqu'il s'agit d'un espace à 3 dimensions. La distance ou déplacement quadratique moyen parcouru par une molécule, pendant l'intervalle de temps **t1**-t0, est proportionnel au coefficient du milieu considéré dans laquelle elle se trouve :

Déplacement quadratique moyen = 2nD(t1-t0)

n : représentant le nombre de dimensions de l'espace

D : coefficient de diffusion.

Le coefficient de diffusion D est dépendant de la température, de la taille des molécules ainsi que de la viscosité du milieu. Sur la figure 9 est illustré le mouvement brownien dans un milieu homogène : l'eau.



Figure 9: Mouvement brownien des molécules d'eau dans un milieu isotrope Figure de Poupon, 2010 [**108**].

VI.3 La diffusion moléculaire en milieu non homogène

L'exemple de milieu non homogène le plus caractéristique est le cerveau car constitué de plusieurs structures cellulaires et membranaires différentes. Dans ces conditions la diffusion est dite anisotrope, différente dans les différentes directions. Dans un tel milieu hétérogène, le mouvement brownien des molécules d'eau est fortement influencé par l'environnement, puisque les particules rebondissent, se croisent et interagissent avec les composantes des tissus tels que les membranes cellulaires, les fibres et les macromolécules. Ces interactions réduisent considérablement la distance de diffusion par rapport au cas de diffusion isotrope en milieu homogène.

Ce processus de restriction est très anisotrope en fonction de la direction de l'espace, en particulier dans les axones entourés d'une épaisse gaine de

myéline réduisant leurs diamètres. A ce processus de diffusion restreinte dans le compartiment intracellulaire s'ajoute un second processus d'entravement du mouvement des molécules dans le compartiment intracellulaire où les molécules doivent contourner les obstacles que représentent les parois des membranes des cellules (Figure 10).



Figure 10 : diffusion anisotrope dans un milieu non homogène de substance blanche du cerveau (Poupon 1999). [**109**].

Dans ces conditions le coefficient de diffusion décrit précédemment est insuffisant pour représenter la diffusion dans un milieu non homogène. Pour cela de nombreuses équations mathématiques essayent de modéliser la diffusion en milieu non homogène. Un autre concept doit alors être introduit : le tenseur de diffusion. C'est par l'exploitation de ce tenseur qu'il est possible de déterminer les directions privilégiées de diffusion des molécules dans un milieu. Le tenseur de diffusion est un facteur mathématique qui peut être représenté dans l'espace vectoriel par une matrice 3 x 3⁵⁵ :

Dxx Dxy Dxz D= Dyx Dyy Dyz Dzx Dzy Dzz

Avec Dxy = Dyx ; Dxz = Dzx ; Dyz = Dzy, ramenant ainsi le tenseur de diffusion à 6 degrés de liberté. Le tenseur de diffusion permet de rendre compte de la diffusion brownienne des molécules dans tout l'espace, avec la création d'une surface d'iso-probabilité de position d'une molécule à un temps t dans son milieu à partir d'une position de départ à un temps t0, représentée graphiquement par un ellipsoïde. Il s'agit de la probabilité de retrouver une molécule à l'instant t à la position r. Cela revient à calculer une surface d'iso-probabilité. Cette surface est représenté géométriquement par une aire en trois dimensions qui peut ressembler à une sphère lorsque le milieu de diffusion est isotrope c'est à dire qu'il y a équiprobabilité dans toutes les directions.

Lorsque la diffusion se fait dans un plan, la surface de probabilité est représentée par une galette ou « Pancake ». Enfin, lorsque la diffusion se fait dans une seule direction la surface est allongée en « cigare » (Figure 11).



Figure 11: Aspect des ellipsoïdes selon le type de diffusion.
De gauche à droite on retrouve trois formes, "cigare", "sphère", "galette"
"Cigare": diffusion de type anisotrope,
"Galette": diffusion privilégiée dans un plan
"Sphérique": diffusion isotrope,
D'après Tournier et al. 2003 [110].

En utilisant ce modèle, on peut visualiser le mode de diffusion des molécules d'eau dans les différents compartiments du cerveau ainsi que la vitesse théorique de cette diffusion. En effet, la vitesse de diffusion est un paramètre qui répond à une loi gaussienne dans le cas d'une diffusion en milieu homogène. Elle dépend de trois paramètres : la température, la viscosité des milieux et la taille de la molécule. Dans un milieu non homogène, la vitesse de diffusion va être réduite du fait de facteurs de restriction du milieu.

La figure 12 représente la vitesse de diffusion de l'eau en milieu dit libre et dans un milieu restreint. Par exemple lorsque la vitesse d'une molécule d'eau diffuse dans un milieu libre à 37° C le coefficient de diffusion sera de 3×10^{-9} m²s^{-1,} ce qui correspond à une distance de diffusion de 17 µm en 50 ms ; Soit 32% des molécules qui auront franchi au moins cette distance contre 5% qui auront franchi des distances supérieures (Le Bihan 2006). **[111]**.



Figure 12 : Représentation de la vitesse de diffusion de l'eau dans un milieu libre et dans un milieu contraint.

Dans le cas du milieu libre, la courbe reliant la distance et le temps de diffusion, soit la vitesse est une droite de progression gaussienne. Dans le cas d'un milieu contraint la courbe de vitesse s'infléchit. D'après (le Bihan et al 1991) [**112**].

VI.4 Imagerie par tenseur de diffusion (DTI)

Nous avons précédemment revu les notions fondamentales de diffusion moléculaire dans différents milieux. Dans ce chapitre, nous allons voir le versant applicatif de ce phénomène physique à l'étude du cerveau.

Comment ce mouvement aléatoire des molécules d'eau dans l'organisme humain peut apporter des informations fonctionnelle et structurelle? Comment avec une IRM on peut analyser ce phénomène de diffusion.

VI.4.1 Principe de l'IRM

Le principe de l'IRM conventionnelle est basé sur le phénomène de relaxation des noyaux d'hydrogène. En effet, en situation basale les protons des atomes d'hydrogène de l'organisme sont orientés de façon aléatoire et produisent un champ magnétique macroscopique nul. Lorsqu'un fort champ électromagnétique B0 est appliqué aux tissus, les protons du noyau d'hydrogène sont alors orientés dans l'axe champ magnétique mais dans deux directions parallèle et antiparallèle. Etant donné que cette orientation répond à une loi physique de type quantique, on retrouve en réalité un nombre légèrement plus important de protons dans le sens parallèle. De cette petite différence de protons dans les deux sens découlera le phénomène de magnétique. Ainsi, si l'on applique résonance un autre champ électromagnétique B1 perpendiculaire à B0, le moment magnétique à l'équilibre va être rompu et il se produit un phénomène de résonance magnétique qui se traduit par un transfert d'énergie entre deux systèmes de même fréquence. A la fin de l'excitation électromagnétique, il se produit un phénomène de relaxation des protons qui est l'état d'aimantation initial.

De cette façon, le signal IRM provient du vecteur d'aimantation macroscopique recueilli entre les applications de durées très courtes de B1. Par ailleurs, à partir des temps de relaxation T1 et T2 on obtient deux types d'imageries morphologiques appelées T1 et T2. Ces temps de relaxation sont dépendants du type de tissus et du champ magnétique B0. Les images IRM sont obtenues en recueillant les variations des signaux magnétiques et en les traduisant en niveau de gris. Dans le cas de l'IRM anatomique, le contraste traduit la différence de temps de relaxation entre des tissus différents.

VI.4.2 IRM de diffusion

Au cours des premiers travaux sur l'IRM conventionnelle il était considéré que le spin des protons d'hydrogène sur lequel est basé le signal IRM était immobile. En réalité, comme nous l'avons décrit précédemment les molécules sont en mouvement permanent dans l'organisme : le mouvement de diffusion. Ce phénomène entraînait une atténuation du signal du fait du changement dans l'encodage spatial du spin. Ce sont Stejskal et Tanner [**113**] en 1965 qui ont compris et mis à profit ce phénomène d'atténuation qu'ils ont mis en lien avec le coefficient de diffusion des molécules d'eau.

L'introduction de facteurs de diffusion dans les trois directions de l'espace a permis de calculer un coefficient de diffusion en IRM. Outre la vitesse de diffusion qui sera informative, l'anisotropie calculée donnera des informations structurelles sur les tissus analysés. Ainsi, dans la structure cérébrale la diffusion est anisotrope et le coefficient de diffusion mesuré dépend de la direction dans laquelle la mesure est effectuée.

L'utilisation du tenseur permet de quantifier la diffusion avec des indices tels que la trace (Tr) ou la fraction d'anisotropie (FA), ainsi que d'en déterminer la direction privilégiée. Dans la substance blanche du cerveau, lorsque les fibres sont fortement alignées, cela se traduit par un fort degré d'anisotropie ; la FA va tendre vers la valeur 1. Dans le cas où les fibres sont structurellement moins organisées la valeur de FA diminue [**114**].

VI.5 Tractographie.

La tractographie est une application de l'imagerie de diffusion utilisée pour réaliser un suivi des fibres de la substance blanche. Il s'agit de la seule technique réalisable in vivo pour évaluer la connectivité anatomique du cerveau.

La tractographie est basée sur l'utilisation d'algorithmes permettant de reconstruire de « proche en proche » les « voies » de connexion entre les différents points du cerveau.

Beaucoup de modèles algorithmiques ont été développés. Ils se décomposent en algorithmes probabilistes ou déterministes, locaux ou globaux avec ou sans modèles.

Les résultats fournis par ces algorithmes sont des lignes courbes qui représentent une certaine continuité structurelle supportée par les mouvements de molécules d'eau selon une direction préférentielle.

La complexité de ces algorithmes tend à répondre à certaines difficultés rencontrées avec l'usage de la tractographie. Résoudre, par exemple les problèmes de croisement et/ou de degré d'angulation de certaines fibres.

Les fibres reconstruites correspondent à des trajectoires de faisceaux d'axones du même ordre de grandeur qu'un voxel, c'est-à-dire de plus d'un millimètre de diamètre. Par conséquent, la tractographie en clinique, est en mesure de cartographier seulement les larges faisceaux de la substance blanche.

VI.6 Notion de connectome

La notion de connectome a été introduite il y a une décennie par Olaf Sporn [115]. Le sens premier est de décrire l'ensemble des connections présentes dans le cerveau entre tous les neurones. Il fait appel à une notion globale telle que le génome humain où l'on envisage de connaître tous les gènes humains. La difficulté avec le connectome du cerveau est le nombre de neurones et de synapses évalués respectivement à 10¹⁰ et 10¹⁴ [116]. La deuxième difficulté réside dans la méthodologie pour le décrire. Il existe ainsi plusieurs projets : un projet de description du connectome à une micro-échelle, avec des équipes travaillant dans l'optique de décrire ce connectome à l'échelle d'unité axonale. Le macro-connectome quant à lui est décrit à l'échelle d'un groupe de fibres axonales de l'ordre du millimètre. Enfin, le connectome a aussi l'ambition de dévoiler la fonction de ces connections. Il est donc structurel et fonctionnel.

Les images de connectomique globale restent peu interprétables et applicables en clinique. De ce fait, se développe la notion de connectome pour une fonction donnée telle que l'audition ou le langage qui a fait l'objet d'une publication par notre équipe [**117**].

L'objectif de cette thèse a pour ambition de faire une description du connectome des saccades oculomotrices.

VII Objectif du travail expérimental

L'objectif de ce travail est de décrire le connectome du système oculomoteur impliqué dans les saccades visuelles. Pour ce faire nous avons utilisé l'imagerie en diffuseur de tension et la tractographie décrite dans les chapitres précédents.

L'étude de ce connectome sera limitée à une description uniquement structurelle et anatomique, non pas fonctionnelle.

La description de ce connectome in vivo n'existe pas. Seules des études de rétro-marquages chez l'animal existent et décrivent une partie de ce connectome à l'échelle axonale.

Les anomalies des saccades sont un bon moyen d'évaluer les pathologies neuro-dégénératives. L'examen fin de ces saccades est un élément informatif sur le fonctionnement cérébral en particulier sur les ganglions de la base. Ainsi, dans beaucoup de pathologies liées à une atteinte des ganglions de la base, les troubles oculomoteurs sont présents [**118**].

L'objectif est donc de décrire ce connectome afin de pouvoir s'en servir dans des situations pathologiques. Ainsi, le travail s'est porté sur des sujets pathologiques et sur des sujets sains témoins.

Pour réaliser ce travail nous avons étudié le connectome dans sa partie sous corticale. Pour cela nous avons comparé deux groupes de sujets pathologiques : des patients parkinsoniens et des trembleurs essentiels. L'analyse de la partie cortico-basale fait l'objet d'un autre travail en cours .

VIII Étude expérimentale (MP versus TE)

VIII.1 Introduction

Nous avons scindé ce travail en deux parties : la première partie porte sur une comparaison entre des patients présentant un tremblement essentiel (ET) et des patients parkinsoniens (MP) et la deuxième partie porte sur un groupe de sujets sains témoins.

Dans ce chapitre seul le travail portant sur les patients MP et TE sera présenté. En effet, ce travail a servi à comparer le connectome dans sa partie sous corticale au sein de ces deux groupes. L'analyse a porté sur les volumes des noyaux des BG ainsi que sur la densité des fibres des différents fascicules du connectome .Le travail sur les sujets sains témoins ne fera pas l'objet d'une description dans ce manuscrit.

VIII.2 Matériel et patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective analytique observationnelle. Deux groupes de patients ont été analysés dans cette étude: 10 patients souffrant de la maladie de Parkinson (MP) et 10 patients atteints de tremblement essentiel (TE). Les deux groupes sont appariés pour l'âge .Les MP et TE ont été sélectionnés sur une liste de patients opérés par stimulation profonde du cerveau (DBS) et ont été analysés rétrospectivement. Dans chaque groupe, 50% étaient des femmes et tous les sujets étaient droitiers. L'âge moyen était de 62 ans pour les MP et 65 ans pour les TE (tableau 1). La durée moyenne de la maladie était de 10,5 ans pour les MP et 15,2 ans pour les TE. Les patients ont été examinés par un neurologue et classifiés selon la

classification (UPDRS) Unified Parkinson Disease Rating Scale et le Hoehn & Yahr (H-Y) pour parkinsoniens. Les TE sont classifiés selon le score Fahn Tolosa Tremor scale (TRS).

Groupe		MP	TE
Nombre de		10	10
Patients			
Age (années)		62.±8.	65±8.
sexe (H/F)		5M/5F	5M/5F
Durée	maladie	10.5 ± 2.	15.20 ± 7
(année)		4	
DBS (cible)			5
STN		5	5
GPe		5	
UPDRS-III		21.00 ±8	-
H&Y		2.90 ± 1.	-
TRS-A		-	11±2

Table 1 : Résumé des données cliniques démographiques des patients dansles deux groupes MP et TE.

Pour les MP deux classifications sont utilisées : La classification UPDRS III (classification clinique de l'état moteur des MP) et la classification Hoen& Yahre. Pour les TE la classification de Fahrn Tolosa (TRS) est utilisée.

Les données IRM

Les deux groupes de patients ont bénéficié d'une IRM d'1.5 tesla préopératoire de DBS. L'imagerie a été réalisée en condition stéréotaxique. Au bloc opératoire, un cadre stéréotaxique (Leksell G de trame, Elekta, Suède) a été fixé à la tête du patient avec son kit de positionnement (kit de repositionnement Leksell, Elekta, Suède) sous anesthésie locale. Une IRM stéréotaxique a ensuite été réalisée (Sonata, 1,5 T, Siemens, Allemagne). Plusieurs séquences ont étés acquises : des séquences morphologiques en T1, T2 et une séquence spécifique en « Inversion Récupération » (WAIR= White Matter Attenuated Inversion Recovery) développée dans l'unité de recherche [119]. La séquence est acquise dans un plan coronal (séquence 2D); temps de répétition = 4500 ms; echo = 13 ms; inversion = 160 ms; 215 images (deux séries entrecalées); acquisition = 2 x 9 min 33 s; taille du voxel = 0,52 x 0,62 x 2 mm3. La séquence WAIR ne couvrait que le cerveau profond comprenant les ganglions de la base et les voies visuelles. Des séquences en DTI ont été réalisées chez tous les patients : 20 directions de gradient de diffusion et la valeur b de 0 à 750s/ mm2. Soit un total de 40 coupes coronales d'épaisseur 3,3 mm, 80 x 80 pixels avec chaque pixel représentant 3 x 3 mm. Une carte de fraction d'anisotropie en codage couleur RGB (RED, GREEN, BLUE) est obtenue pour chaque patient.

DTI et tractographie

Chez tous les patients les régions d'intérêt (ROI) ont été manuellement délimitées avec un à priori anatomique. Pour cela, nous avons utilisé les

séquences IRM WAIR, les séquences en DTI et les cartes en couleur RGB. Nous avons contouré tous les noyaux gris centraux : STN, (noyaux sous thalamique), SN (substancia nigra), GPe (parti externe du pallidum) et CN (le noyau caudé).

Pour certains noyaux comme le STN nous avons contouré simultanément le noyau sur plusieurs séquences différentes afin de préciser au mieux la localisation anatomique. Pour d'autres noyaux comme le GPe la séquence WAIR a été suffisamment précise pour délimiter le noyau d'intérêt. (Figure 13) Nous avons aussi contouré manuellement le colliculus supérieur (SC) sur une séquence IRM en T1.

Ainsi pour tous les sujets, les ROI de quatre ganglions de la base (CN, GPe, SN, STN) ont été contourés. Nous avons aussi recherché le noyau pédonculopontin (PPN), le pulvinar (Pu) et le SC dans les hémisphères du cerveau. Nous avons utilisé un logiciel dédié (BrainLab iPlan® crâne 3.0.1, BrainLab AG, Feldkirchen, Allemagne) pour le calcul de la FA et pour réaliser la tractographie. Ce logiciel utilise l'algorithme de tractographie de Runge-Kutta modifié. La tractographie ainsi appliquée recherche une probabilité de connexions entre les ROI d'intérêt.



Figure 13 : Série d'imageries utilisées pour délimiter les ganglions de la base d'intérêt (ROI).

Les figures (A&B) sont des coupes coronales au même niveau du cerveau et passant par le striatum. (A) est une carte de diffusion en codage couleur, B est une séquence WAIR d'une IRM 1,5 tesla. (C) et (D) sont deux coupes coronales en séquence WAIR. Sur (C) la partie rostrale du NC est contouré en vert et la SN est contouré en orange ; le trait jaune représente la distance entre ces deux noyaux dans les trois axes de l'espace. Sur la figure (D) le pallidum est contouré en violet, le GPe en bleu et le GPi en rouge.

VIII.3 Méthode

Nous avons analysé en tractographie les connexions impliquées dans le système de contrôle des saccades. Celles intervenant dans la voie directe: le faisceau caudo-nigral (CN-SN), nigro-colliculaire (SN-SC), celles intervenant dans la voie indirecte : le faisceau pallido-caudé (CN-GPe), nigro-pallidal (GPe-SN), pallido-sous-thalamique (STN-GPe) et pédonculo-nigral (SN-PPN) et enfin celles impliquant des faisceaux colliculaires : pédonculo-colliculaire (SC-PPN) et pulvinaro-colliculaire (SC-Pu). Pour chaque connexion la distance minimale a été mesurée en utilisant un logiciel Iplan dans différentes directions (figure 13E).

Nous avons ainsi analysé 17 connexions pour chaque cerveau. Nous avons exclu les faisceaux cortico-basaux et les faisceaux d'extension vers le tronc cérébral. Pour ce faire nous avons placé une nouvelle ROI à l'extrémité de ce faisceau d'extension et exclu ainsi les fibres se trouvant entre le BG et la nouvelle ROI.

Seul le faisceau entre deux ROI a été considéré. Cette procédure a été effectuée de la même façon chez tous participants pour ne garder que les faisceaux d'intérêt. Le logiciel Iplan a été utilisé pour calculer le nombre de fibres au sein de chaque faisceau.

Nous avons calculé le nombre de fois où les noyaux ont été retrouvés chez les patients. Un calcul du volume de chacun de ces noyaux a aussi été effectué. Pour ce faire nous avons calculé le volume brut de chaque noyau grâce au logiciel Iplan. Nous l'avons ensuite converti en un volume normalisé (Vol normalisé). Cette normalisation a été faite en utilisant un rapport mathématique entre le volume de chaque noyau rapporté au volume du

cerveau supra-tentoriel (SBV). La mesure du volume supra-tentoriel a été réalisée sur Iplan en contourant le volume du cerveau compris entre le vertex et la partie supra-tentorielle. Ce contourage a été réalisé sur des coupes IRM en T1 coronale et sagittale chez tous nos patients. Nous avons ensuite calculé la moyenne de ce cerveau supra-tentoriel (SBV_{moyen}) dans chaque groupe de patient TE et MP. Ainsi le volume normalisé est obtenu selon la formule suivante :

Vol Normalisé = Vol Mesuré – [SBV_{Sujet} – SBV_{moyen}].

Pour analyser les 8 faisceaux d'intérêt, nous avons relevé le nombre de fois où chaque faisceau a été détecté. Ensuite, nous avons relevé le nombre de fibres (n) composant chaque faisceau : mesure donnée par le logiciel Iplan. Nous avons ensuite calculé le nombre moyen de fibres pour chacun des faisceaux par hémisphère (ANF). Cette valeur nous a servi pour calculer la différence de nombre de fibres (DNF) pour chaque faisceau dans chaque hémisphère dans les deux groupes. Cette différence du nombre de fibres a été obtenue par ce rapport :

DNF = <u>ANF TE - ANF MP / ANF TE</u>.

Cette DNF est ensuite exprimée en pourcentage de fibres reflétant la connectivité entre deux ROI.

Pour l'analyse statistique nous avons utilisé l'outil GraphPad Prism software 6.0 (GraphPad Software, Inc. 7825 Fay Avenue, Suite 230 La Jolla, CA 92037 USA). Pour analyser les volumes des noyaux, un test statistique Mann-Whitney a été utilisé. Une comparaison multiple non paramétrique ANOVA a été utilisée pour analyser les faisceaux.
VIII.4 Résultats

Les noyaux d'intérêt.

Tous les noyaux d'intérêt on été retrouvés chez tous les patients dans les deux hémisphères : les 5 ganglions de la base , le colliculus supérieur et le pulvinar.

Le volume des noyaux.

Pour le noyau sous thalamique nous n'avons pas retrouvé de différence statistique entre les patients des deux groupes. Concernant le noyau caudé et la substance noire, ils présentent un volume statistiquement plus important dans le groupe TE comparé au groupe MD (p<0,0001). Pour ce qui est du pallidum interne, une différence statistique n'est retrouvée que dans l'hémisphère gauche avec un volume plus important chez le groupe TE comparé aux MP (P<0,01). Il n'y a pas de différence statistique de ce noyau dans l'hémisphère droite. La figure 14 résume le volume de certains noyaux d'intérêt.





Figure 14 : Graphiques représentant la différence de volume des ganglions de la base chez les MP et TE.

Les quatre ganglions représentés sont: SN, GPe, STN et CN. Chaque colonne du graphique représente le volume moyen standardisé pour chacun des ganglions. Les points représentent la valeur moyenne avec la déviation standard schématisée par le trait vertical. Les deux hémisphères sont représentés pour chaque groupe. *P \leq 0.05; ***P < 0.001 (test statistique de Mann–Whitney).

Les faisceaux.

Les différentes connections identifiées sont résumées dans le tableau 2 De solides connections ont étés retrouvées au sein de la voie directe et indirecte du système de contrôle des saccades et cela de façon permanente chez tous les sujets. Certains autres faisceaux n'ont été retrouvés que chez un nombre réduit de patients et parfois même dans un seul hémisphère ; c'est le cas de certains faisceaux de la voie indirecte. Enfin, les faisceaux connectés avec le noyau pédonculopontin n'ont jamais été retrouvés. Les faisceaux de la voie directe, nigro-caudale et nigro-colliculaire on été retrouvés de façon permanente dans les deux groupes. La figure 15 résume l'analyse des faisceaux nigro-caudal et pulvinaro-colliculaire. La différence entre le nombre de fibres dans un faisceau illustre la différence de connectivité. Cette connectivité est retrouvée diminuée chez les MP comparé au TE. Ainsi la connectivité dans le faisceau nigro-caudal est réduite de 44,49% chez les parkinsoniens. La connectivité du faisceau colliculo-pulvinar est elle réduite de 55,4% chez les parkinsoniens comparé aux trembleurs essentiels.

	Faisceaux des ganglions de la base						faisceaux		
	Voie directe		Voie Indirecte			Colliculaires			
	CN-	SN-	CN-	GPe-	GPe-	SN-	PPN-	SC-	SC-
	SN	SC	GPe	STN	SN	PPN	SC	Pu	SC
PD1									
PD2									•
PD3									•
PD4		••			••				•
PD5	••				••				•
PD6									•
PD7								••	•
PD8		••							•
PD9		••							•
PD10		••							•
ET1		••							•
ET2		••							•
ET3		••							•
ET4		••							•
ET5									•
ET6									•
ET7		••							•
ET8		••							•
ET9		••							•
ET10									•

Table 2 : Résumé des connections retrouvées entre les différents ganglionsde la base.

Pour chaque connexion, l'hémisphère où elle a été retrouvée est précisé. Lorsqu'elle est retrouvée dans les deux hémisphères elle est indiquée de la sorte : ... La voie directe est regroupée dans les deux colonnes de gauche, les connexions sont retrouvées de façon permanente chez tous les sujets étudiés. La voie indirecte est représentée sur les colonnes centrales du tableau. Les voies colliculaires sont représentées sur les colonnes de droite. Fascicle SN-CN





Fascicle SC-Pulvinar



Figure 15 : Comparaison du nombre de fibres des faisceaux colliculo-pulvinar et nigro-caudal chez les deux groupes de l'étude.

(PD sont les patients parkinsoniens et ET les trembleurs essentiels). Le graphique (A) représente le nombre de fibres du faisceau nigro-caudal chez MT et TE. Le graphique (B) représente le faisceau colliculo-pulvinar. Chaque point des deux graphiques représente le nombre de fibres pour chaque individu dans l'hémisphère droit et gauche. Le trait vertical représente la moyenne et le trait horizontal la déviation standard. Le test statistique utilisé est ANOVA, *P \leq 0.05; ***P < 0.001.

IX Discussion

Cette étude utilisant la technique DTI- tractographie nous a permis de cartographier la partie sous-corticale du connectome des saccades oculomotrices. Nous avons mis en évidence une diminution du nombre de fibres dans les faisceaux nigo-caudal et colliculo-pulvinar chez les patients parkinsoniens. Nous avons aussi montré dans ce travail qu'il existait une différence de volume du noyau caudé et de la substance noire dans le groupe MP comparé aux TE.

Groupes MP & TE.

Les deux groupes comparés sont appariés sur le plan de l'âge, de la durée moyenne de la maladie et du sexe. Par contre il est admis que les MP présentent plus souvent des troubles de l'initiation des saccades oculomotrices et de la poursuite (120,121, 122, 123, 124).

Concernant les TE seules trois études ont été publiées : deux publications rapportent uniquement des troubles de la poursuite et concluent à une normalité des saccades chez les TE (**125**,**126**) tandis qu'une autre étude

rapporte une modification de la vélocité des saccades (**127**). Cependant, toutes ces publications sur les TE avancent comme explication physiopathologique des anomalies cérébelleuses à l'origine des troubles oculomoteurs tandis que les études sur les MP incriminent plutôt des anomalies des ganglions de la base.

En analysant ces deux groupes patients nous avons pu apporter des différences structurelles du connectome d'intérêt.

Volume des Noyaux.

De nombreuses études se sont attachées à étudier la volumétrie totale [128] et régionale [129,130,131] du cerveau afin de trouver des critères cliniques caractéristiques pour chacune de ces deux pathologies. Cela dans un but diagnostic mais aussi de pronostic [132].

Nombre de ces études montrent la coexistence d'atrophies sous-corticales en particulier au sein des ganglions de la base. **[133,134,135,136,137**].

D'autres études ont montré que ces maladies chroniques neurodégénératives présentent non seulement des atrophies cérébrales mais parfois également une augmentation du volume cérébral dans certaines régions [138].

Nous savons par ailleurs que, même dans des situations non pathologiques, le volume des ganglions de la base peut aussi varier comme par exemple lors d'une activité physique régulière [**139**].

Il est aussi connu que le volume cérébral présente une décroissance physiologique chez les sujets âgés [140]. De plus le noyau caudé, le putamen et le noyau sous thalamique présentent une décroissance rapide de leur volume chez les sujets âgés [141,142].

Toutes ces variations volumétriques montrent qu'il est difficile d'en tirer des critères inter-individuel fiables. Cependant elles pourront être utiles pour une comparaison intra-individu.

Nos résultats concernant la volumétrie des noyaux est concordante avec la littérature. Elle montre une différence significative du volume du CN et SN dans les deux groupes. Concernant le TE il y a relativement peu d'études volumétriques du cerveau qui sont publiées [143,144,145, 146,147].

Tractographie de la substance blanche

Bien que nous ayons retrouvé une diminution du volume du CN et de la SN ainsi que du nombre de fibres les reliant, il faut garder à l'esprit que le nombre de fibres n'est pas complètement proportionnel au volume des noyaux.

En effet, en terme de tractographie, une « fibre » ne représente pas un axone ; C'est une représentation mathématique d'une diffusion des molécules d'eau orientées dans une direction commune et exprimée par un facteur de diffusion.

La diffusion est, elle, sensible à l'orientation, à la complexité géométrique des fibres de la substance blanche, à leur diamètre, leur densité et à leur degré de myélinisation [**148,149,150,151,152**].

Il faut aussi retenir que les fibres mises en évidence en tractographie entre deux noyaux d'intérêt ne représentent aucune spécificité fonctionnelle et directionnelle. On peut seulement dire qu'il existe une connectivité entre deux régions d'intérêt.

Connectome du système saccadique

L'objectif de décrire le connectome sous-cortical du système saccadique est atteint. Notre étude confirme la présence d'une voie directe et indirecte comme décrites dans les études physiologiques. De la même façon, nous avons montré la présence de la voie colliculo-pulvinarienne.

Par contre, nous ne retrouvons aucune connexion avec le noyau PPN qui a été récemment suggérée comme participant au système des saccades. Cela pourrait être expliqué par la taille et la difficulté à délimiter anatomiquement ce noyau du fait de la complexité de la région tegmentale ainsi que de la faible résolution de l'IRM 1,5 tesla [**153**].

Concernant le faisceau colliculo-pulvinarien, nous avons montré pour la première fois qu'il existait une diminution de ses fibres chez les MP comparés aux TE. Ce faisceau colliculo-pulvinarien est spécifique de la voie de contrôle des saccades oculomotrices. Il fait partie d'une voie plus étendue : la voie rétino-colliculo-pulvinarienne bien connue pour participer au contrôle des saccades [154]. Cette voie rétino-colliculo-pulvinarienne débute dans la rétine et suit la voie rétino-géniculée dans son premier trajet .Elle projette ensuite dans le cortex visuel médial temporal (cortex MT ou V5) [155], impliqué dans le mouvement et la perception [156]. D'autres études [157, 158] ont montré une altération de la voie rétino-colliculo-pulvinarienne dans sa première portion chez les MP. Ces études ont été analysées par Tomographie en Cohérence Optique (OCT) des fibres nerveuses de la tête du nerf optique. Les résultats ont montré une diminution du nombre de fibres chez les parkinsoniens comparés à des sujets témoins, en dehors de toute autre

maladie affectant les fibres du nerf optique. L'hypothèse d'une déplétion en neurones à dopamine au sein de la rétine a été avancée [**159**].

Ainsi la décroissance des fibres que nous retrouvons dans la portion colliculopulvinar pourrait s'expliquer par cette même déplétion dopaminergique entraînant une perte des fibres dans la portion rétino-colliculaire en amont.

Pour ce qui est du faisceau nigro-caudal, voie majeure du connectome des saccades, nous retrouvons pour la première fois une diminution des fibres de ce faisceau chez les MP. A notre connaissance, il s'agit de la première fois que ce faisceau est analysé et comparé chez des patients MP et TE (Figure 15). Cependant une récente étude de la voie nigro-striatale comparant des MP à des sujets témoins a montré une réduction du nombre de fibres de ce cette connection [**160**]. Cela est donc concordant avec nos résultats. Une autre étude animale ainsi qu'un model ex-vivo ont aussi montré une réduction de ce faisceau nigro-striatal en condition de déplétion en dopamine.

Ces études se sont intéressées à la voie nigro-striatale dont la fonction est de transmettre des informations multiples. Dans notre étude, nous avons focalisé notre analyse à une portion de ce tractus, le faisceau nigro-caudal qui est connu pour être plus spécifique de la fonction oculomotrice des saccades [161]. Le blocage chimique de ce faisceau a montré une anomalie des saccades volontaires chez le primate [162].



Figure 16 : Représentation tractographique en 3D du faisceau nigro-caudal dans les deux hémisphères sur le logiciel Iplan.

L'image (A) représente une vue 3D de ce faisceau, projeté sur une coupe axiale IRM de la région sous-corticale du cerveau. (B) est une vue oblique de la projection et (C) un agrandissement de cette image.

X Conclusion.

La technique de DTI-tractographie semble sensible et adaptée pour réaliser une étude du connectome de façon complète ou partielle. Ainsi une autre étude sur la maladie de Huntington a décrit un autre faisceau du connectome des saccades.

Elle montre une réduction du volume du faisceau de connexion entre le CN et le cortex frontal, associant une anomalie des saccades [**163**]. Notre étude est limitée par le nombre de sujets analysés et s'est intéressée à des groupes pathologiques. Les résultats peuvent servir à différencier ces deux groupes parfois difficiles à séparer cliniquement.

D'autres études seront nécessaires pour décrire dans sa totalité le réseau des saccades oculomotrices en utilisant des groupes de sujet sains.

La connaissance de ce connectome et la définition d'une morphométrie pourraient servir à mieux comprendre certaines pathologies oculomotrices et à suivre des pathologies neurodegéneratives des ganglions de la base.

XI Perspectives.

Nous avons engagé un travail sur un groupe de sujets sains sur lesquels nous avons exploré le connectome des saccades oculomotrices. Ce travail est réalisé sur une IRM de 3 Tesla. Nous avons déjà collecté les informations sur la partie sous corticale du connectome. Le travail en cours porte sur l'étude de la parie cortico-basale du connectome. Nous pourrions compléter la vue d'ensemble en analysant les faisceaux faisant intervenir le cervelet.

L'objectif à moyen terme sera d'étudier ce connectome des saccades chez des groupes de patients souffrant de troubles oculomoteurs isolé inné ou acquis.

Références

XII Références Bibliographiques.

1 Dacey, D.M., Liao, H., Peterson, B., Robinson, F., Smith, V., Pokorny, J.,

2 Palczewski K, Kumasaka T, Hori T et al. Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor. Science 2000; 289: 739–745.

3 Flores-Herr N, Protti DA, Wassle H. Synaptic currents generating the inhibitory surround of ganglion cells in the mammalian retina. J Neurosci 2001;21: 4852–4863.

4 Glaser J, Sadun AA (1990). Anatomy of the visual sensory system. In: J Glaser (Ed.), Neuro-ophthalmology. Lippincott, Philadelphia, pp. 61–82.

5 Spear PD, Kim CB, Ahmad A et al. Relationship between numbers of retinal ganglion cells and lateral geniculate neurons in the rhesus monkey. Vis Neurosci 1996;13: 199–203.

6 Kupfer C. The projections of the macula in the lateral geniculate nucleus of man. Am J Ophthalmol 1962; 54: 597–609.

7 Chacko LW. The laminar pattern of the lateral geniculate body in the primates. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1948;11: 211–224.

8 Van Horn SC, Erisir A, Sherman SM. Relative distribution of synapses in the A-laminae of the lateral geniculate nucleus of the cat. J Comp Neurol 2000 ; 416: 509–520.

9 Graciolet P. Note sur les expansions des racines cérébrales du nerf optique et sur leur terminaison dans une région determinée de l'écorce des hemisphères», in: *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1854; vol. 39, p. 274-278.

10 Meyer A . The connections of the occipital lobes and the present status of the cerebral visual affections. *Trans Assoc Am Physicians* 1907; 22:7–16.

11 Van Buren JM, Baldwin M. The architecture of the optic radiation in the temporal lobe of man. Brain 1958; 81: 15–40.

12 Tolhurst DJ, Ling L . Magnification factors and the organization of the human striate cortex. Hum Neurobiol 1988;6: 247–254.

13 Ungerleider LG, Mishkin M (1982). Two cortical visual systems. In: DJ Ingle, MA Goodale, RJW Mansfield (Eds.), Analysis of Visual Behavior. MIT Press, Cambridge, pp. 549–586.

14 Cynader M, Berman N (1972). Receptive-field organization of monkey superior colliculus. J Neurophysiol 35: 187–201.

15 Lemaire J-J, Nezzar H, Sakka L, et al. Maps of the adult human hypothalamus. *Surgical Neurology International*. 2013;4(Suppl 3):S156-S163. doi:10.4103/2152-7806.110667.

16 R.Y. Moore, N.J. Lenn. A retinohypothalamic projection in the rat J. Comp. Neurol. 1972; 146, pp. 1–9

17 Moore RY. Retinohypothalamic projection in mammals: a comparative study. Brain Res 1973;49: 403–409.

18 Hattar S, Liao HW, Takao M et al. Melanopsincontaining retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. Science 2002;295: 1065–1070.

19 Sadun AA, Schaechter JD, Smith LE. A retinohypothalamic pathway in man: light mediation of circadian rhythms. Brain Res. 1984;302:371–7.

20 A.G. Watts, L.W. Swanson, G. Sanchez-Watts.Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: I. Studies using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin in the rat. J. Comp. Neurol. 1987; 258, pp. 204–229

21 R. Teclemariam-Mesbah, G.J. Ter Horst, F. Postema, J. Wortel, R.M. Buijs. Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus—Pineal pathway J. Comp. Neurol. 1999; 406, pp. 171–182.

22 Cohen B, Henn V (1972). Unit activity in the pontine reticular formation associated with eye movements. *Brain Res.* 1972 Nov 13; 46():403-10

23 Luschei ES, Fuchs AF. Activity of brain stem neurons during eye movements of alert monkeys. J Neurophysiol. 1972 Jul;35(4):445-61.

24 Keller EL. Participation of medial pontine reticular formation in eye movement generation in monkey. J Neurophysiol. 1974;37:316–332.

25 Burman DD & Bruce CJ. Suppression of task-related saccades by electrical stimulation in the primate's frontal field;J.Neurophysiol1997; 77:2252-2267

26 Hanes DP, Patterson WF, et Schall JD. Role of frontal eye fields in countermanding saccades: visual, movement, and fixation activity; J Neurophysiol 1998;79: 817-834.

27 Posner, M. I. Orienting of attention. Q. J. Exp. Psychol. 1980; 32, 3–25.

28 Theeuwes, J. Exogenous and endogenous control of attention: the effect of visual onsets and offsets. Percept. Psychophys 1991; 49, 83–90.

Munoz DP & Istvan PJ. Lateral inhibitory interactions in the intermediate layers of the monkey superior colliculus; J Neurophysiol, 1998; 79: 1193-1209.

Bahill, A. T., Clark, M. R. & Stark, L. Computer simulation of overshoot in saccadic eye movements. Comput.1975; Programs Biomed. 4, 230–236.

Hallett, P. E. Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. Vision Res 1978;18, 1279–1296.

Munoz, D. P. & Everling, S. Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. Nat. Rev. Neurosci. 2004;5, 218–228.

Bell, A. H., Everling, S. & Munoz, D. P. Influence of stimulus eccentricity and direction on characteristics of pro- and antisaccades in non-human primates. J. Neurophysiol. 2000;84, 2595–2604.

Fischer, B. & Weber, H. Characteristics of 'anti' saccades in man. Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. 1992;Expérimentation Cérébrale 89, 415–424.

Dafoe, J. M., Armstrong, I. T. & Munoz, D. P. The influence of stimulus direction and eccentricity on pro- and anti-saccades in humans. Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale. 2007;179, 563–570.

Hikosaka, O. & Wurtz, R. H. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. III. Memory-contingent visual and saccade responses. J. Neurophysiol. 1983;49, 1268–1284.

Chan, F., Armstrong, I. T., Pari, G., Riopelle, R. J. & Munoz, D. P. Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease. Neuropsychologia 2005;43, 784–796.

38 Crevits, L. & De Ridder, K. Disturbed striatoprefrontal mediated visual behaviour in moderate to severe parkinsonian patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.1997 ;63, 296–299.

39 Munoz, D. P., Le Vasseur, A. L. & Flanagan, J. R. Control of volitional and reflexive saccades in Tourette's syndrome. Prog. Brain Res. 2002;140, 467–481.

Gooding, D. C. & Basso, M. A. The tell-tale tasks: a review of saccadic research in psychiatric patient populations. Brain Cogn. 2008;68, 371–390.

41 Pélisson D, Goffart L, Guillaume A. Control of saccadic eye movements and combined eye/head gaze shifts by the medio-posterior cerebellum. Prog Brain Res. 2003; 142: 69–89.

Wurtz, R. H., Goldberg, M. E. & Robinson, D. L. Brain mechanisms of visual attention. Sci. Am.1982; 246, 124–135.

Motter, B. C. & Belky, E. J. The guidance of eye movements during active visual search. Vision Res. 1998 ;38, 1805–1815.

Pierrot-Deseilligny, C., Milea, D. & Müri, R. M. Eye movement control by the cerebral cortex. Curr. Opin. Neurol. 2004; 17, 17–25.

45 Kurylo, D. D. & Skavenski, A. A. Eye movements elicited by electrical stimulation of area PG in the monkey. J. Neurophysiol. 1991;65, 1243–1253.

46 Rosano, C. et al. Pursuit and saccadic eye movement subregions in human frontal eye field: a high-resolution fMRI investigation. Cereb. Cortex New York N.1991; 12, 107–115.

47 Bruce, C. J., Goldberg, M. E., Bushnell, M. C. & Stanton, G. B. Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements. J. Neurophysiol. 1985; 54, 714–734.

Segraves, M. A. & Goldberg, M. E. Functional properties of corticotectal neurons in the monkey's frontal eye field. J. Neurophysiol. 1987;58, 1387–1419.

Schnyder, H., Reisine, H., Hepp, K. & Henn, V. Frontal eye field projection to the paramedian pontine reticular formation traced with wheat germ agglutinin in the monkey. Brain Res. 1985;329, 151–160.

Hanes, D. P. & Wurtz, R. H. Interaction of the frontal eye field and superior colliculus for saccade generation. J. Neurophysiol. 2001;85, 804–815.

Schall, J. D., Morel, A., King, D. J. & Bullier, J. Topography of visual cortex connections with frontal eye field in macaque: convergence and segregation of processing streams. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 1995;15, 4464–4487.

Pierrot-Deseilligny, C., Gaymard, B., Müri, R. & Rivaud, S. Cerebral ocular motor signs. J. Neurol. 1997;244, 65–70.

Grosbras, M. H., Lobel, E., Van de Moortele, P. F., LeBihan, D. & Berthoz, A. An anatomical landmark for the supplementary eye fields in human revealed with functional magnetic resonance imaging. Cereb. Cortex New York N 1991 9, 705–711.

54 Pierrot-Deseilligny, C., Israël, I., Berthoz, A., Rivaud, S. & Gaymard, B. Role of the different frontal lobe areas in the control of the horizontal component of memory-guided saccades in man. Exp Brain Res. 1993;95(1):166-71

Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B. & Agid, Y. Cortical control of reflexive visually-guided saccades. Brain J. Neurol. 1991;114 (Pt 3), 1473–1485.

56 Müri, R. M. et al. Role of the prefrontal cortex in the control of express saccades. A transcranial magnetic stimulation study. Neuropsychologia. 1999; 37, 199–206.

Condy, C., Rivaud-Péchoux, S., Ostendorf, F., Ploner, C. J. & Gaymard, B. Neural substrate of antisaccades: role of subcortical structures. Neurology.2004;63, 1571–1578.

50 Hikosaka, O., Takikawa, Y. & Kawagoe. R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol. Rev.2000;80, 953–978.

Alexander, G.E. & Crutcher, M.D.Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci. 1990;13, 266–271.

Mink, J.W. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. Prog. Neurobiol.1996;50, 381–425.

60 Hikosaka, O., Takikawa, Y. & Kawagoe, R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol. Rev.2000;80, 953–978.

61 Hikosaka, O., Nakamura, K. & Nakahara, H. Basal ganglia orient eyes to reward. J. Neurophysiol. 2006; 95, 567–584.

Nicola, S.M. The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. Psychopharmacology (Berl.). 2007;191, 521–550.

Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. J Neurol Sci. 2007 Nov 15;262(1-2):122-30.

Bergman, H., Feingold, A., Nini, A., Raz, A., Slovin, H., Abeles, M. & Vaadia, E.Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. Trends Neurosci. 1998; 21, 32–38.

Carlsson, M. & Carlsson, A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia – implications for schizophrenia and Parkinson's disease. Trends Neurosci. 1990; 13, 272–276.

Graybiel AM & Ragsdale CW. (1979). Fiber connections of the basal ganglia. In: Development of Chemical Specificity of Neurons, edited by M. Cuenod, G. W. Kreutzberg, and F. E. Bloom. Amsterdam: Elsevier, 1979, p. 239–283.

Hikosaka, O., Takikawa, Y. & Kawagoe, R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol. Rev.2000; 80, 953–978.

Dursen SM, Burke JG, Reveley MA. Antisaccade eye movment abnormalities in Tourette syndrome: evidence for cortico-striatal network dysfunction? J Psychopharmacol.2000; 14:37-39.

Wurtz RH and Hikosaka O. Role of the basal ganglia in the initiation of saccadic eye movements. Prog Brain Res.1986; 64:175-190.

Hikosaka O and Wurtz RH. Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effects of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata. J Neurophysiol. 1985;53: 292–308.

Hikosaka O and Wurtz RH. Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in the monkey superior colliculus. J Neurophysiol. 1985;53:266–291.

72 Hikosaka, O., Takikawa, Y. & Kawagoe, R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol.2000;Rev. 80, 953–978.

73 Cebrian, C., Parent, A. & Prensa, L. Patterns of axonal branching of neurons of the substantia nigra pars reticulata and pars lateralis in the rat. J. Comp. Neurol. 2005; 492, 349–369.

74 Jiang, H., Stein, B.E. & McHaffie, J.G. Opposing basal ganglia processes shape midbrain visuomotor activity bilaterally. Nature.2003; 423, 982–986.

Smith, Y., Bevan, M.D., Shink, E. & Bolam, J.P.Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. Neuroscience.1998; 86, 353–387.

76 Nakano, K., Kayahara, T., Tsutsumi, T. & Ushiro, H. Neural circuits and functional organization of the striatum. J. Neurol.2000; 247(Suppl 5), V1–V15.

Parent, A. & Hazrati, L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. Brain Res. Brain Res. Rev.1995; 20, 128–154.

Sato, F., Parent, M., Levesque, M. & Parent, A. Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. J. Comp. Neurol.2000;424, 142–152.

79 Kita, H.Globus pallidus external segment. Prog. Brain Res.2007;160, 111–133.

Shin S, Sommer MA. Activity of neurons in monkey globus pallidus during oculomotor behavior compared with that in substantia nigra pars reticulata. J Neurophysiol. 2010 Apr;103(4):1874-87.

Petit L, Orssaud C, Tzourio N, Salamon G, Mazoyer B, Berthoz A. PET study of voluntary saccadic eye movements in humans: basal ganglia-thalamocortical system and cingulate cortex involvement. J Neurophysiol. 1993 Apr;69(4):1009-17.

82 Lumsden DE. Pallidotomy in the 21st century. Dev Med Child Neurol. 2014 Jul;56(7):607-8. doi: 10.1111/dmcn.12414. Epub 2014 Apr 9.

Averbuch-Heller L, Stahl JS, Hlavin ML, Leigh RJ. Square-wave jerks induced by pallidotomy in parkinsonian patients. Neurology. 1999 Jan 1;52(1):185-8.

84 Jules Bernard Luys, Recherches sur le système cérébro-spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies, Paris, Baillière, 1865.

Akakın A, Yılmaz B, Kılıç T, Rhoton AL. Anatomy of the subthalamic nucleus, with correlation of deep brain stimulation. J Neurosurg. 2015 Apr 24.

Stanton, G. B., Goldberg, M. E. & Bruce, C. J. Frontal eye field efferents in the macaque monkey: I. Subcortical pathways and topography of striatal and thalamic terminal fields. J. Comp. Neurol.1988; 271, 473–492.

Nambu, A. et al. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. J. Neurophysiol. 2000; 84, 289–300.

Isoda, M. & Hikosaka, O. Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. J. Neurosci.2008;28, 7209–7218.

Mazzone, P., Lozano, A., Stanzione, P., Galati, S., Scarnati, E., Peppe, A. & Stefani, A. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. Neuroreport.2005;16, 1877–1881.

90 Jenkinson, N., Nandi, D., Muthusamy, K., Ray, N.J., Gregory, R., Stein, J.F. & Aziz, T.Z. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. Mov. Disord.2009; 24, 319–328.

91 Winn, P. How best to consider the structure and function of the pedunculopontine tegmental nucleus: evidence from animal studies. J. Neurol. Sci.2006; 248, 234–250.

Kobayashi, Y., Inoue, Y., Yamamoto, M., Isa, T. & Aizawa, H. Contribution of pedunculopontine tegmental nucleus neurons to performance of visually guided saccade tasks in monkeys. J. Neurophysiol.2002;88,715–731.

93 Benabid, A.L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D.M., Hommel, M., Perret, J.E. & de Rougemont, J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet.1991; 337, 403–406.

94 Visser-Vandewalle, V., Temel, Y., Boon, P., Vreeling, F., Colle, H., Hoogland, G., Groenewegen, H.J. & van der Linden, C. Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. J. Neurosurg.2003;99, 1094–1100.

95 Kronenbuerger, M., Gonzalez, E.G., Liu, L.D., Moro, E., Steinbach, M.J., Lozano, A.M., Hodaie, M., Dostrovsky, J.O., Sharpe, J.A. & Hutchison, W.D.Involvement of the human ventrolateral thalamus in the control of visually guided saccades. Brain Stimul.2010; 3, 226–229.

96 Minamimoto, T. & Kimura, M.Participation of the thalamic CM-pf complex in attentional orienting. J. Neurophysiol.2002, 87, 3090–3101.

97 Minamimoto, T., Hori, Y. & Kimura, M.Complementary process to response bias in the centromedian nucleus of the thalamus. Science.2005; 308,1798–1801.

98 Debertrand N.Parkinson disease affects 150,000 people in France. Soins Gerontol. 2015 May-Jun;(113):9.

99 Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson Disease in Twins: An Etiologic Study. JAMA. 1999;281(4):341-346.

100 Elbaz A, Moisan F. The scientific bases to consider Parkinson's disease an occupational disease in agriculture professionals exposed to pesticides in France. J Epidemiol Community Health. 2016 Apr;70(4):319-21.

101 Langston JW, Forno LS, Rebert CS, Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyrine (MPTP) in the squirrel monkey. Brain Res.1984;292:390-394.

102 Pellegrini C, Antonioli L, Colucci R, Ballabeni V, Barocelli E, Bernardini N, Blandizzi C, Fornai M. Gastric motor dysfunctions in Parkinson's disease: Current pre-clinical evidence. Parkinsonism Relat Disord. 2015 Dec;21(12):1407-14.

103 Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? Mov Disord. 2003 Sep;18 Suppl 6:S63-71.

104 Chorostecki J, Seraji-Bozorgzad N, Shah A, Bao F, Bao G, George E, Gorden V, Caon C, Frohman E, Tariq Bhatti M, Khan O. Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease .J Neurol Sci. 2015 Aug 15;355(1-2):44-8.

105 Srivastava A, Sharma R, Sood SK, Shukla G, Goyal V, Behari M. Saccadic eye movements in Parkinson's disease. Indian J Ophthalmol. 2014 May;62(5):538-44.

106 Lueck CJ, Tanyeri S, Crawford TJ, Henderson L, Kennard C. Antisaccades and remembered saccades in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Apr; 53(4):284-8.

107 Rivaud-Péchoux S, Vermersch AI, Gaymard B, Ploner CJ, Bejjani BP, Damier P, et al. Improvement of memory guided saccades in parkinsonian patients by high frequency subthalamic nucleus stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68:381–4.

108 Poupon, C. : 2010, 'Le processus de diffusion : un puissant outil pour sonder la structure du cerveau in vivo'. Technical report, CEA, Neurospin. [pp.71-85]

109 Poupon, C. : 1999, 'Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale'. Ph.D. thesis. [pp.42, 60, 72, 80, 88].

110 Tournier, J. D., F. Calamante, D. G. Gadian et A. Connelly. "Diffusion-weighted magnetic resonance imaging fibre tracking using a front evolution algorithm. Neuroimage 2003; 20(1): 276-88.

111 Le Bihan, D. (2006). "Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI." International Congress Series 1290: 1-24.

112 Le Bihan, D., R. Turner, C. T. Moonen et J. Pekar. "Imaging of diffusion and microcirculation with gradient sensitization: design, strategy, and significance." J Magn Reson Imaging 1991; 1(1): 7-28.

113 Stejskal, E. O. et J. E. Tanner . " Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient." The Journal of Chemical Physics. 1965;(1): 288-292.

114 Basser, P. J. : 'Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images'. NMR Biomed 1995 ; 8(7-8), 333–344. [78]

115 <u>Sporns</u> O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. PLoS Comput Biol. 2005 Sep;1(4):e42.

116 Azevedo, Frederico A C; Carvalho, Ludmila R. B.; Grinberg, Lea T.; Farfel, José Marcelo; Ferretti, Renata E. L.; Leite, Renata E. P.; Filho, Wilson Jacob; Lent, Roberto; Herculano-Houzel, Suzana "Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain". The Journal of Comparative Neurology .2009; 513 (5): 532–541

Lemaire JJ, Golby A, Wells WM 3rd, Pujol S, Tie Y, Rigolo L, Yarmarkovich A, Pieper S, Westin CF, Jolesz F, Kikinis R.Extended Broca's area in the functional connectome of language in adults: combined cortical and subcortical single-subject analysis using fMRI and DTI tractography. Brain Topogr. 2013 Jul;26(3):428-41.

Antoniades CA, Kennard C. Ocular motor abnormalities in neurodegenerative disorders. Eye (Lond). 2015 Feb;29(2):200-7.

119 Lemaire JJ, Coste J, Ouchchane L, Caire F, Nuti C, Derost P, Cristini V, Gabrillargues J, Hemm S, Durif F, Chazal J. Brain mapping in stereotactic surgery: a brief overview from the probabilistic targeting to the patient-based anatomic mapping. Neuroimage. 2007;37 Suppl 1:S109-15. Epub 2007 Jun 14. Review.

Kennard C1, Lueck CJ. Oculomotor abnormalities in diseases of the basal ganglia. Rev Neurol (Paris). 1989;145(8-9):587-95.

Lekwuwa GU, Barnes GR, Collins CJ, Limousin P.J. Progressive bradykinesia and hypokinesia of ocular pursuit in Parkinson's disease. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Jun;66(6):746-53.

Machner B, Klein C, Sprenger A, Baumbach P, Pramstaller PP, Helmchen C, Heide W. Eye movement disorders are different in Parkin-linked and idiopathic early-onset PD. Neurology. 2010 Jul 13; 75(2):125-8

Pinkhardt EH, Kassubek J, Süssmuth S, Ludolph AC, Becker W, Jürgens R. Comparison of smooth pursuit eye movement deficits in multiple system atrophy and Parkinson's disease. J Neurol. 2009 Sep; 256(9):1438-46.

Macaskill MR, Graham CF, Pitcher TL, Myall DJ, Livingston L, van Stockum S, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ. The influence of motor and cognitive impairment upon visually-guided saccades in Parkinson's disease. Neuropsychologia. 2012 Dec; 50(14):3338-47.

Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R, Heide W, Deuschl G. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. Brain. 2003 Jun;126 (Pt 6):1319-32.

Straube A, Scheuerer W, Eggert T. Unilateral cerebellar lesions affect initiation of ipsilateral smooth pursuit eye movements in humans. Ann Neurol. 1997 Dec; 42(6):891-8

Gitchel GT, Wetzel PA, Baron MS. Slowed saccades and increased square wave jerks in essential tremor. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2013 Sep 3;3.

Choi S.-M.a, Kim B.C.a , Chang J.a, Choi K.-H.c, Nam T.-S.c, Kim J.-T.a Lee S.-H.a, Park M.-S.a, Yoon W.b, de Leon M.J.d . Comparison of the Brain Volume in Essential Tremor and Parkinson's Disease Tremor Using an Automated Segmentation Method. Eur Neurol 2015;73:303-309.

129 Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Novellino F, Lanza P, Condino F, Arabia G, Salsone M, Quattrone A. Cerebellar atrophy in essential tremor using an automated segmentation method. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Jun;30(6):1240-3.

130 Messina D, Cerasa A, Condino F, Arabia G, Novellino F, Nicoletti G, Salsone M, Morelli M, Lanza PL, Quattrone A. Patterns of brain atrophy in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Mar;17(3):172-6.

Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, Lees AJ, Fox NC. Regional brain volumes distinguish PSP, MSA-P, and PD: MRI-based clinico-radiological correlations. Mov Disord. 2006 Jul;21(7):989-96.

132 Yilmaz kusbeci O., Gocmen Mas N., Yucel A. Stereological Evaluation of Basal Ganglia in Parkinson's disease. Journal of Neurological Sciences [Turkish] 2012; 29:(2) 31; 232-242,

Kassubek J., Juengling F. D., Hellwig B., Spreer J., Lucking C. H. Thalamic gray matter changes in unilateral Parkinsonian resting tremor: a voxel-based morphometric analysis of 3-dimensional magnetic resonance imaging. Neurosci. Lett.2002. 323, 29–3210.

Burton E. J., McKeith I. G., Burn D. J., Williams E. D., O'Brien J. T. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. Brain 2004; 127(Pt 4), 791–800.

Beyer M. K., Larsen J. P., Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. Neurology 2007; 69, 747–754.

Ramirez-Ruiz B., Marti M. J., Tolosa E., Gimenez M., Bargallo N., Valldeoriola F. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. Eur. J. Neurol. 2007; 14, 750–75610.

137 Price S., Paviour D., Scahill R., Stevens J., Rossor M., Lees A. Voxelbased morphometry detects patterns of atrophy that help differentiate progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. Neuroimage 2004; 23, 663–66910

138 Lin CH, Chen CM, Lu MK, Tsai CH, Chiou JC, Liao JR, Duann JR. VBM Reveals Brain Volume Differences between Parkinson's Disease and Essential Tremor Patients. Front Hum Neurosci. 2013 Jun 14;7:247.

139 Niemann C, Godde B, Staudinger UM, Voelcker-Rehage C. Exerciseinduced changes in basal ganglia volume and cognition in older adults. Neuroscience. 2014 Sep 22;281C:147-163.

140 Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. Cereb Cortex. 2005 Nov;15(11):1676-89.

141 Raz N, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Gunning-Dixon F, Acker JD. Differential aging of the human striatum: longitudinal evidence. AJNR Am J Neuroradiol. 2003 Oct;24(9):1849-56.

142 Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S. Anatomy of the human subthalamic nucleus: a combined morphometric study. Anat Res Int. 2013;2013:319710.

143 Daniels C., Peller M., Wolff S., Alfke K., Witt K., Gaser C. Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor. Neurology 2006; 67, 1452–1456.

144 Quattrone A, Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Hagberg GE, Lemieux L, Novellino F, Lanza P, Arabia G, Salsone M. Essential head tremor is associated with cerebellar vermis atrophy: a volumetric and voxel-based morphometry MR imaging study. AJNR Am J Neuroradiol. 2008 Oct;29(9):1692-7.

145 Benito-León J, Alvarez-Linera J, Hernández-Tamames JA, Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ, Louis ED. Brain structural changes in essential tremor: voxel-based morphometry at 3-Tesla. J Neurol Sci. 2009 Dec; 15;287(1-2):138-42.

146 Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Novellino F, Lanza P, Condino F, Arabia G, Salsone M, Quattrone A. Cerebellar atrophy in essential tremor using an automated segmentation method. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Jun;30(6):1240-3.

Bagepally BS, Bhatt MD, Chandran V, Saini J, Bharath RD, Vasudev MK, Prasad C, Yadav R, Pal PK. Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI. J Neuroimaging. 2012 Jul;22(3):275-8.

Le Bihan D. Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. NMR Biomed. 1995 Nov-Dec;8(7-8):375-86.

Basser PJ, Pierpaoli C.J. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. Magn Reson B. 1996 Jun;111(3):209-19.

Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system, a technical review. NMR Biomed. 2002 Nov-Dec;15(7-8):435-55. Review.

Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. Neuroimage. 2003 Nov;20(3):1714-22.

Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. Neuroimage. 2002 Nov;17(3):1429-36.

Zrinzo, L Zrinzo LV, Tisch S, Limousin PD, Yousry TA, Afshar F, Hariz MI. Stereotactic localization of the human pedunculopontine nucleus: atlasbased coordinates and validation of a magnetic resonance imaging protocol for direct localization. *Brain* 2008;131, 1588–1598.

Sommer MA, Wurtz RH . A pathway in primate brain for internal monitoring of movements. Science 2002; 296:1480 –1482.

Warner CE, Goldshmit Y, Bourne JA. Retinal afferents synapse with relay cells targeting the middle temporal area in the pulvinar and lateral geniculate nuclei. *Front Neuroanat* 2010;12 (8): 4–24.

Dursteler M.R., Wurtz R.H., Newsome W.T. Directional pursuit deficits following lesions of the foveal representation within the superior temporal sulcus of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology* 1987;57 (5): 1262–87

Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. Vision Res 2004;44:2793–7.

Altintas O, Iseri PK, Ozkan B, Caglar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. Doc Ophthalmol 2007;116:137-46

159 Frederick JM, Rayborn ME, Laties AM, Lam DM, Hollyfield JG. Dopaminergic neurons in the human retina. *J Comp Neurol* 1982;210:65-79)

160 Zhang Y, Wu IW, Buckley S, Coffey CS, Foster E, Mendick S, Seibyl J, Schuff N,. Diffusion tensor imaging of the nigrostriatal fibers in Parkinson's disease. Mov Disord. 2015 Aug;30(9):1229-36.

161 Hikosaka O, Sakamoto M, Miyashita N. Effects of caudate nucleus stimulation on substantia nigra cell activity in monkey. Exp Brain Res. 1993;95(3):457-72.

162 Kato M, Miyashita N, Hikosaka O, Matsumura M, Usui S, Kori A. Eye movements in monkeys with local dopamine depletion in the caudate nucleus. I. Deficits in spontaneous saccades. J Neurosci. 1995 Jan;15(1 Pt 2):912-27.

163 Klöppel S, Draganski B, Golding CV, Chu C, Nagy Z, Cook PA, Hicks SL, Kennard C, Alexander DC, Parker GJ, Tabrizi SJ, Frackowiak RS. White matter connections reflect changes in voluntary-guided saccades in pre-symptomatic Huntington's disease. Brain. 2008 Jan;131(Pt 1):196-204.

Annexes

Annexe 1: figure des différents faisceaux Faisceau Nigro-caudal



Faisceau nigro-pallidal

Faisseau pallido sub-thalamique



Faisceau pallido-caudé





Faisceau inter-colliculaire





Faisceau nigro-collicuaire



Faisceau colliculo-pulvinar
Annexe 2 : Publications en lien avec la thèse

Journal of Neuro-Ophthalmology

In vivo Mapping and Analysis of Human Eye Saccadic Movement Pathways by Diffusion Tensor Imaging Tractography --Manuscript Draft--

In vivo Mapping and Analysis of Human Eve Saccadic Movement Pathways by
Diffusion Tensor Imaging Tractography
Saccadic Eye Movement Connectome
Original Contribution
basal ganglia, saccadic eye movements, Parkinson's disease, essential tremor, DTI, tractography, connectome
hachemi nezzar, MD, FEBO Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand CLERMONT FERRAND, FRANCE
Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand
hachemi nezzar, MD, FEBO
hachemi nezzar, MD, FEBO
Joyce nanjinga mbekeani, FRCS, FRCOphth
antoine tardif, MD
anna sontheimer, Msc
jerome coste, PhD
jean gabrillargues, MD
philippe derost, MD
catherine sarret, MD, PhD
frederic chiambaretta, MD, PhD
jean jaques lemaire, MD, PhD
FRANCE
Objective: Saccadic eye movements (SCM) are under the control of basal ganglia (BG). SCM and BG are impaired in Parkinson's disease (PD), and preserved in essential tremor (ET). SCM connectome encompasses notably BG, superior colliculus (SC), the pulvinar (Pu), and the related white matter fascicles. Diffusion tensor imaging fiber tracking (DTI-FT) can be used to evaluate the presence and integrity of fascicles. We aimed to study nuclei and related fascicles of SCM connectome in PD and ET. Method: We analyzed pre-operative structural magnetic resonance imaging (1.5 Tesla) of 10 PD and 10 ET patients, undergoing deep brain stimulation: mean age

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

respectively, 62 years and 65 years; sex ratio 0.5 in each group; mean disease duration respectively, 10.5 years and 15.2 years. Fourteen (right and left hemispheres) nuclei were manually outlined and volumes were measured for: caudate nucleus (CN), external globus pallidus (GPe), subtantia nigra (SN) and subthalamic nucleus (STN); pedunculopontine tegmental nucleus (PPN), SC and Pu. DTI-FT enabled the detection and quantification (fiber number) of 17 fascicles (right and left hemispheres): nigro-caudate (SN-CN), nigro-collicular (SN-SC), pallido-caudate (GPe-CN), nigro-pallidal (SN-GPe), pallido-subthalamic (GPe-STN), pedunculo-nigral (PPN-SN), pedunculo-collicular (PPN-SC) and colliculo-pulvinar (SC-Pu). We compared normalized volumes of nuclei (Mann-Whitney test) and fiber numbers of fascicles (ANOVA and Tukey's tests for multiple comparisons), between the right and left hemispheres and between PD and ET groups. Statistical significance was set at p<0.05.

Results: The volumes of CN, SN and left GPe, were larger in ET group. SN-CN and SN-SC fascicles of the direct pathway were systematically identified in the two hemispheres (n=20 patients). The indirect pathway fascicles were identified in all patients, except for the tracts connecting the PPN with SN. The colliculo-pulvinar fascicle was systematically observed, and conversely we did not found fibers connecting the PPN with SC. The commissural SC-SC fascicles were found in all patients.

The number of fibers of the direct pathway SN-CN was smaller in the right and left hemispheres of PD group. For the indirect pathway fascicles, there was no significant difference between the two groups. The SC-Pu fascicle was smaller in PD.

Conclusion: DTI-FT harvested coherent results showing tangible impairment in BG volumes and SCM connectome in PD. This methodology, when used to complement clinical evaluation, should be a novel mean for evaluation of SCM impairments, notably in neurodegenerative diseases.

Saccadic Eye Movement Connectome

In vivo Mapping and Analysis of Human Eye Saccadic Movement Pathways by Diffusion Tensor Imaging Tractography

Nezzar H MD, FEBO^{1, 2}, Mbekeani JN MD, FRCS, FRCOphth ^{3, 4}, Tardif A MD ², Sontheimer A Msc^{1,5}, Coste J PhD^{1,5}, Gabrillargues JMD,^{1,6} Derost Ph, MD⁷, Coll G MD ^{1,5}, Sarret C MD, PhD ^{1,8}, Chiambaretta F MD , PhD ², Lemaire JJ, MD,PhD ^{1,5}.

AFFILIATIONS:

1. IGCNC-728, Image Guided Clinical Neuroscience and Connectomics,

Université d'Auvergne, Clermont Université, Hopital Gabriel Montpied, 58 Rue

Montalembert, 63003, Clermont Ferrand France

2. Service Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Clermont

Ferrand, France

3. Dept. of Ophthalmology & Visual Sciences, Albert Einstein College of

Medicine of Yeshiva University, Bronx, NY, USA

4. Dept. of Surgery, Jacobi Medical Center, North Bronx Health Network,

Bronx, NY, USA

- 5. Service de Neurochirurgie, CHU Clermont Ferrand, France
- 6. Service Neuroradiologie, CHU Clermont Ferrand, France
- 7. Service Neurologie, CHU Clermont Ferrand, France
- 8. Service neuro-Pediatrie, CHU Clermont Ferrand, France

CORRESPONDING AUTHOR: Hachemi NEZZAR, Ophtalmologiste, Consultant Ophtalmo-pédiatrie, Oculoplastie, IGCNC-728, Image Guided Clinical Neuroscience and Connectomics, Université d'Auvergne, Clermont Université, CHU Clermont –Ferrand, France Hôpital Gabriel Montpied, 58 Rue Saccadic Eye Movement Connectome

Montalembert, 63003 Clermont Ferrand, France. E-mail: hnezzar@chuclermontferrand.fr

KEY WORDS: basal ganglia, saccadic eye movements, Parkinson's disease, essential tremor, DTI, tractography, connectome.

FINANCIAL DISCLOSURE: NONE

GRAND SUPPORT: NONE

ABSTRACT:

Objectives: Saccadic eye movements (SCM) are under the control of basal ganglia (BG). SCM and BG are impaired in Parkinson's disease (PD), and preserved in essential tremor (ET). SCM connectome encompasses notably BG, superior colliculus (SC), the pulvinar (Pu), and the related white matter fascicles. Diffusion tensor imaging fiber tracking (DTI-FT) can be used to evaluate the presence and integrity of fascicles. We aimed to study nuclei and related fascicles of SCM connectome in PD and ET.

Method: We analyzed pre-operative structural magnetic resonance imaging (1.5 Tesla) of 10 PD and 10 ET patients, undergoing deep brain stimulation: mean age respectively, 62 years and 65 years; sex ratio 0.5 in each group; mean disease duration respectively, 10.5 years and 15.2 years. Fourteen (right and left hemispheres) nuclei were manually outlined and volumes were measured for: caudate nucleus (CN), external globus pallidus (GPe), subtantia nigra (SN) and subthalamic nucleus (STN); pedunculopontine tegmental nucleus (PPN), SC and Pu. DTI-FT enabled the detection and quantification (fiber number) of 17 fascicles (right and left hemispheres): nigro-caudate (SN-CN), nigro-collicular (SN-SC), pallido-caudate (GPe-CN), nigro-pallidal (SN-GPe), pallido-subthalamic (GPe-STN), pedunculo-nigral (PPN-SN), pedunculo-collicular (PPN-SC) and colliculo-pulvinar (SC-Pu). We compared normalized volumes of nuclei (Mann-Whitney test) and fiber numbers of fascicles (ANOVA and Tukey's tests for multiple comparisons), between the right and left hemispheres and between PD and ET groups. Statistical significance was set at p<0.05.

Results: The volumes of CN, SN and left GPe, were larger in ET group. SN-CN and SN-SC fascicles of the direct pathway were systematically identified in the two

hemispheres (n=20 patients). The indirect pathway fascicles were identified in all patients, except for the tracts connecting the PPN with SN. The colliculo-pulvinar fascicle was systematically observed, and conversely we did not found fibers connecting the PPN with SC. The commissural SC-SC fascicles were found in all patients.

The number of fibers of the direct pathway SN-CN was smaller in the right and left hemispheres of PD group. For the indirect pathway fascicles, there was no significant difference between the two groups. The SC-Pu fascicle was smaller in PD.

Conclusion: DTI-FT harvested coherent results showing tangible impairment in BG volumes and SCM connectome in PD. This methodology, when used to complement clinical evaluation, should be a novel mean for evaluation of SCM impairments, notably in neurodegenerative diseases.

Saccadic eye movement connectome

TITLE

In vivo Mapping and Analysis of Human Eye Saccadic Movement Pathways by Diffusion Tensor Imaging Tractography

ABSTRACT:

Objectives: Saccadic eye movements (SCM) are under the control of basal ganglia (BG). SCM and BG are impaired in Parkinson's disease (PD), and preserved in essential tremor (ET). SCM connectome encompasses notably BG, superior colliculus (SC), the pulvinar (Pu), and the related white matter fascicles. Diffusion tensor imaging fiber tracking (DTI-FT) can be used to evaluate the presence and integrity of fascicles. We aimed to study nuclei and related fascicles of SCM connectome in PD and ET.

Method: We analyzed pre-operative structural magnetic resonance imaging (1.5 Tesla) of 10 PD and 10 ET patients, undergoing deep brain stimulation: mean age respectively, 62 years and 65 years; sex ratio 0.5 in each group; mean disease duration respectively, 10.5 years and 15.2 years. Fourteen (right and left hemispheres) nuclei were manually outlined and volumes were measured for: caudate nucleus (CN), external globus pallidus (GPe), subtantia nigra (SN) and subthalamic nucleus (STN); pedunculopontine tegmental nucleus (PPN), SC and Pu. DTI-FT enabled the detection and quantification (fiber number) of 17 fascicles (right and left hemispheres): nigro-caudate (SN-CN), nigro-collicular (SN-SC), pallido-caudate (GPe-CN), nigro-pallidal (SN-GPe), pallido-subthalamic (GPe-STN), pedunculo-nigral (PPN-SN), pedunculo-collicular (PPN-SC) and colliculo-pulvinar (SC-Pu). We compared normalized volumes of nuclei (Mann-Whitney test) and fiber numbers of fascicles (ANOVA and Tukey's tests for multiple comparisons), between the right and left hemispheres and between PD and ET groups. Statistical significance was set at p < 0.05.

Results: The volumes of CN, SN and left GPe, were larger in ET group. SN-CN and SN-SC fascicles of the direct pathway were systematically identified in the two hemispheres (n=20 patients). The indirect pathway fascicles were identified in all patients, except for the tracts connecting the PPN with SN. The colliculo-pulvinar fascicle was systematically observed, and conversely we did not found fibers connecting the PPN with SC. The commissural SC-SC fascicles were found in all patients.

The number of fibers of the direct pathway SN-CN was smaller in the right and left hemispheres of PD group. For the indirect pathway fascicles, there was no significant difference between the two groups. The SC-Pu fascicle was smaller in PD.

Conclusion: DTI-FT harvested coherent results showing tangible impairment in BG volumes and SCM connectome in PD. This methodology, when used to complement clinical evaluation, should be a novel mean for evaluation of SCM impairments, notably in neurodegenerative diseases.

BACKGROUND

The structural macroscopic organization of cerebral visual pathways is nowadays well established 1,2, 3 following pioneering works of the 19th century 4. However the nonimage visual pathways, particularly the part involved in saccadic eve movements (SCM) are still not fully elucidated. Our current knowledge in SCM is based on animal studies, anatomic dissection and brain histopathology of patients with clinical manifestation of basal ganglia (BG) disorders 5, 6, 7, 8. The BG are involved in several functions such as movement, cognition and emotion 9,10, 11, and consist of the striatum made up of, notably, the putamen (PUT) and the caudate (CN), the globus pallidus, with the external (GPe) and internal (GPi) segments, the subthalamic nucleus (STN), the substantia nigra with the pars compacta (SNc) and reticulata (SNr), and others subthalamic and sublenticular nuclei 12. The BG participates in the SCM pathway model 13 (figure 1), which involves frontal eye field (FEF) and supplementary eye field (SEF) integrating visual inputs through image and non-image visual pathways. FEF and SEF project to the superior colliculus (SC), which in turn project to saccade-burst generator (SBG) neurons of the brainstem, re-fixating and stabilizing images on the retina 14, 15, 16. Sub-cortical structures participate to two distinct pathways between CN, main output of the oculomotor cortex, and SNr, inhibitor of SC. In the direct pathway, CN directly inhibits the SNr, causing SC activation. In the indirect pathway CN inhibits GPe, which consequently do not inhibit SNr, which activates SC. In this model, cortex-SC (Co-SC) loops generate saccades modulated by BG, which select the appropriate pathways, applying or releasing tonic inhibition on the SC17. Recently, it has been suggested that the tegmental pedunculopontine nucleus (PPN), involved in arousal, also involved in rapid eye movement 18, could play a role in SCM control 13.

Saccadic eye movement connectome

Nowadays fascicles of the SCM model can be explored *in vivo* using diffusion tensor imaging (DTI). DTI enables fiber tracking (FT) revealing the macro architecture of the white matter (WM) fascicles, whatever the direction of axonal projection. DTI-FT has been used widely, and already have yielded useful data, notably concerning the deep brain **19**. DTI-FT has also been used to study WM fascicles of image-forming visual pathways, such as the Meyer loop **20**, **21**, and to identify aberrations in WM fascicles of pre-symptomatic patients with Huntington's disease, a reduction of fiber number in the frontal cortex-CN fascicle **22**.

To date, there are no studies, using DTI-FT for an extensive exploration of non-image visual pathways and SCM circuits, particularly the deep brain connections. For this goal, we introduced the concept of SCM connectome, encompassing all the macroscopic structural white matter fascicular connections involved in SCM 23, 24. We selected two populations of patients to compare SCM connectomes; one with severe Parkinson's disease (PD) and one with essential tremor (ET). SCM and smooth pursuit disorders are frequent in severe PD 25, 26, 27, 28, 29, 30. On the other hand, there are few publications on SCM in ET. We found only two publications that addressed eye movement disorders in ET: one deduced that initiation of smooth pursuit was affected without evidence of SCM disorders 31, the other revealed velocity changes in reflexive saccades in ET 32. These results provide further support for pathophysiologic location of ET eye movements involving the cerebellum 33.

Hence, we hypothesized that we could detect structural abnormalities within the SCM connectome according to the different likelihoods of SCM abnormalities, high in PD and very low in ET. In this institutional retrospective observational study, the two groups were extracted from a series of patients undergoing deep brain stimulation (DBS) surgery for movement disorders. We routinely performed DTI before electrode

implantation. For our goal we focused on the sub-cortical part of the SCM connectome, seven nuclei and eight fascicles nuclei: caudate nucleus (CN), external pallidum (GPe), substantia nigra (SN), subthalamus nucleus (STN), the pedunculopontine tegmental nucleus (PPN), the pulvinar of the thalamus (Pu) and the superior colliculus (SC). Fascicles: nigro-caudate (SN-CN), nigro-collicular (SN-SC), pallido-caudate (GPe-CN), nigro-pallidal (SN-GPe), pallido-subthalamic (GPe-STN), pedunculo-nigral (PPN-SN), pedunculo-collicular (PPN-SC) and colliculo-pulvinar (SC-Pu). The subthalamo-nigrate fascicle of the indirect pathway was not explored because of the anatomical proximity of structures, impeding DTI FT.

With this construct we explored the SCM connectome with the aim of identifying differences between PD and ET (age and gender-matched). DTI-FT might provide a means for further exploration of eye movement disorders in neurodegenerative disease.

METHOD

Clinical material

We retrospectively selected two groups of patients: 10 severe PD and 10 ET. The mean age and duration of disease, was respectively, for PD and ET groups, 62 years and 10.5 years, and 65 years and 15.2 years. The sex ratio was 0.5 for the two groups. The 20 patients (all right handed) undergone stereotactic surgery for DBS. PD and ET patients were age and gender matched (Table 1). Diagnostic criteria and selection for DBS surgery were determined by the institutional interdisciplinary team. Data mining and analysis was approved and conducted in accordance with Institutional Review Board.

<u>MRI data</u>

All patients had preoperative 1.5-Tesla stereotactic (stereotactic frame fixed to the head; location box; Leksell G frame, Elekta, Sweden) MRI (Magnetom, Siemens, Germany) for deep brain mapping. A whole brain, 3D, T1-weighted imaging, was acquired in the sagittal plan: 144 slices; voxel size $1 \times 1 \times 1.3$ mm³. A 2D sequence, named White Matter Attenuated Inversion Recovery (WAIR)**34**, was acquired in the coronal plan; Repetition Time = 4500 msec; Echo Time = 13 msec; Inversion Time =160 msec; two interleaved series of 15 slices; each series = 9 min 33 sec; voxel size $0.52 \times 0.52 \times 2$ mm³. The 30-image set covered the central deep brain with basal ganglia, thalamus and tegmentum. During the same session a DTI sequence was performed: 20 diffusion gradient directions; b values 750 sec/mm²: 40 axial slices; voxel = $3 \times 3 \times 3.3$ mm³. DTI set covered the whole brain. The 3 MRI data sets were then co-registered and fractional anisotropy (FA) and color-coded FA maps were computed for further analysis (iPlan® Stereotaxy 3.0, BrainLab AG, Germany).

Regions of interest and DTI fiber tracking

Regions of interest (ROIs) were manually outlined according to MRI contrasts. CN, GPe, SN, STN and Pu were identified **35**, **36** and labeled on WAIR slices **37**, **38**. We also used FA and color-coded maps for identification of PPN and SN (multiple displays of MRI and maps sets; self-centering of slices) **39**, **40**. SC was contoured on T1 images.

The seven nuclei were labeled in the left and right hemispheres (e.g. Figure 2). The volumes of nuclei (Vme, cm³) were automatically calculated by the software.

The FA threshold was fixed at 0.2 and the minimal distance between two ROI was measured using triplanar reconstruction.

White matter fascicles of the SCM connectome were identified by DTI FT according to deterministic approach (fiber assignment by continuous tracking and tensor deflection; iPlan® Stereotaxy 3.0, BrainLab AG, Germany). Each WM fascicle was generated from fibers tracked between two ROIS, selecting the fibers crossing the two ROIs, irrespective of directions of biological connections, i.e. either axonal projection from ROI A to ROI B or from ROI B to ROI A. We systematically excluded logically (ROIs of exclusion) cortico-basal and basal-brainstem fibers. Seventeenth WM fascicles were analyzed for each patient: nigro-caudate- (SN-CN), nigro-collicular (SN-SC), pallido-caudate (GPe-CN), nigro-pallidal (SN-GPe), pallido-subthalamic (GPe-STN), pedunculo-nigral (PPN-SN), pedunculo-collicular (PPN-SC) and – colliculo-pulvinar (SC-Pu); plus inter SC commissural fibers (SC-SC). The number of fibers (nfib) comprising each fascicle was automatically provided by the software.

Data Analysis

We calculated the number of times each nucleus was identified, by hemisphere (n times over 10; for the two groups). The volume of each nucleus was normalized according to the supratentorial hemispheric brain volume (SBV), to correct the interindividual intracranial volume. SBV was manually outlined on 3D T1 imaging (Iplan) and we calculated the average volume for the two groups (SBV average). The normalized volumes (Vnor, cm³) were calculated as follows **41**: Vnor = Vme – *b* (SBV_{Subject} – SBV_{Average}), where *b* is the slope of the regression line of the nuclei volume on SBV.

We calculated the number of times each fascicle was detected, by hemisphere (n times over 10; for the two groups).

To facilitate the interpretation of results we calculated the difference of mean number of fibers (dFib) of each fascicle, between PD and ET groups, for the right and left hemispheres **42**; the ET group was set as the reference group; a positive value meant a higher number of fibers in the right or left hemisphere of ET patients; values were expressed in percentage: dFib – (mean nFib ET – mean nFib PD / mean nFib ET). GraphPad Prism software 6.0 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA, USA) was used for statistical analysis. Non-parametric Mann-Whitney test was used to compare the volumes of nuclei, right versus left hemispheres, and PD versus ET groups. For fascicles we used an analysis of variance (ANOVA) one-way and Tukey's multiple comparison tests for the comparison of nFib, right versus left hemispheres and PD versus ET groups. The statistical significance was set at 0.05.

RESULTS

The fourteen nuclei (seven per hemisphere) were identified in all subjects. The normalized volumes of CN and SN, and the left GPe, were larger in ET group than the PD group (Table 2). Direct pathway SN-CN and SN-SC fascicles were systematically identified in the two hemispheres of all twenty patients. All indirect pathway fascicles were identified in all patients except for the fibers connecting the PPN with SN. The left CN-GPe was not observed in one PD patient. The GPe-STN fascicles were not observed in the right hemisphere of two PD patients and the left hemisphere of one ET patient. The colliculo-pulvinar fascicle was systematically identified in all patients as were the commissural SC-SC fascicles. However, we failed to identify fibers connecting the PPN with SC (Table 3).

The number of fibers in the direct pathway of SN-CN was 44.5 % smaller in the PD group. There was no significant difference in indirect pathway fiber numbers between the two groups of patient. The SC-Pu fascicle was 55 % smaller in PD (Table 4).

DISCUSSION

We used structural MRI to identify nuclei and fascicles of the SCM connectome in PD and ET patients. Imaging was performed routinely prior to deep brain stimulation surgery for tremors. Seven nuclei in both hemispheres were identified and we observed a reduction of mean volumes of CN and SN, and left GPe (all patients were right-handed), in PD patients. The number of fibers of SN-CN in the direct pathway (systematically observed) was reduced by 44.5 % in PD patients. The indirect pathway was almost always identified, and the SC-Pu fascicle was reduced by 55 % in PD. To the best of our knowledge this is the first observation of fiber reduction of these two fascicles in PD.

Reduction in size of basal ganglia nuclei and fascicles involved in the SCM circuitry could supports the hypothesis that SCM connectome impairment likely plays a role in SCM disorders **43**, **44** and that white matter abnormalities reported in PD **45** could explain the reduction of fibers of SN-CN and SC-Pu. The reduced volumes of CN and SN nuclei could explain partially the smaller number of fibers of SN-CN, as the number of axons depends on the number of neurons. Moreover myelin sheath lesions linked with neurodegenerative disease **46** could also participate. We never found PPN related fascicles and this was very likely due to the conditions of analysis, impeding the detection of PPN-SN and PPN-SC (1.5-T magnetic field limiting the DTI voxel size ($3 \times 3 \times 3.3 \text{ mm}^3$) and complex structural organization of tegmentum making it difficult to identify PPN and its related fascicles **47**. Further studies of this area might consider using a stronger MRI magnet, such as 3Tesla.

The colliculo-pulvinar fascicle, specific to the ocular-motor system, is a part of the retino-colliculo-pulvinar pathway, involved in the saccadic eye movement process**48**.

It starts from the retina and goes to the lateral geniculate body, through retinogeniculate fibers. This retino-colliculo-pulvinar pathway also projects to the middle temporal cortical visual area (MT or V5) **49**, and is involved in the non-image visual pathway, particularly the motion-perception system **50**. Our finding of decreased fibers in the colliculo-pulvinar fascicle in PD could be explained by chronic reduction of neuronal activity, caused by reduction of input and output: (1) trans-synaptic input reduction of SC, a consequence of reduced retinal dopamine neurons and fiber layer of the optic nerve **51**, **52**, **53**; (2) increased chronic inhibition input of SC due to dopaminergic denervation of substantia nigra **55**.

The caudate-nigral fascicle is specific to the SCM, especially for the voluntary saccade initiation **56**, and experimentally blockage of this fascicle impair voluntary saccade **57**. The caudate-nigral fascicle is also a part of nigro-striatal pathway that has been found to be reduced in DTI-FT analysis of PD compared to healthy subject **58**, as well as in rodent and *ex-vivo* Parkinson models **59**, **60**.

CONCLUSION

We found DTI-FT to be a useful tool to study and analyze SCM connectome, enabling the identification of connectome impairments in PD compared to ET. However the impact of these findings is limited by the small sample size of groups. Nevertheless it shed light on a simple, non-invasive, *in vivo* approach, using standard, available MRI techniques that might assist in differentiating these two conditions and providing a means of studying other neurodegenerative disorders that affect eye movements. Further studies are mandatory to fully evaluate the SCM connectome in both normal subject and pathologic situations; in parallel, the development of normographic values for nuclei volumes and connectome fiber numbers, could be helpful. Better understanding the SCM connectome could also help in some atypical situations of ocular motor apraxia (OMA) where saccade impairments are present.

FIGURES LEGEND

Figure 1: Schematic drawing of saccadic eye movement (SCM) model: (1) the direct pathway (black arrows), caudate nucleus (CN), substantia nigra (SN), and superior colliculus (SC); (2) the indirect pathway (blue arrows), CN, globus pallidus externus (GPe), subthalamic nucleus (STN) and SN; (3) the tegmental pedunculopontine nucleus (white dot) and its connections (red arrows); (4) the loop formed by SC, the saccade burst generator (white hashtag), oculomotor nuclei (III, IV, VI) controlling the eye muscles (dashed black arrow); (5) the superior colliculo-pulvinar (PU) pathway (green arrow); (6) cortical pathways (yellow lines), cortical areas involved in SCM (FEF, frontal eye field; PEF, parietal eye field; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex).

Table 1: Demographic data of the 20 patients; motor assessment are expressed as mean Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) UPDRS-III and Hoen & Yahre (H&Y) scores; tremor score is expressed as mean Fahn Tolosa Marin Rating Scale Tremor part A (TRS-A) score; deep brain stimulation (DBS) targets were STN (subthalamic nucleus) or GPe (globus pallidus externus). Age and gender were not different (t-test; p<0.005).

Figure 2: Example (ET patient) of contouring (yellow line) of the left substantia nigra (SN) on coronal slice (White Matter Attenuated Inversion Recovery; WAIR sequence; white bar = 10 mm; left raw) and reconstructed color-coded map (intermediate row). 3D rendering of the nigro-caudate fascicle (right raw): the fibers of fascicles were tracked between the SN-ROI (substantia nigra region of interest; yellow) and the caudate-ROI (caudate region of interest; purple), and wrapped within the light blue volume.

Table 2: Mean Normalized volumes of basal ganglia nuclei. The mean normalized volumes (cm³; mean value \pm standard deviation) were calculated (see text for the formula) for the Parkinson's disease (n=10) and Essential Tremor (n=10) patients, in the right and left hemispheres: caudate nucleus (CN), substantia nigra (SN), globus pallidum external (GPe), subthalamic nucleus (STN), pedunculopontine nucleus (PPN); * significant difference (p<0.05; Mann Whitney).

Saccadic eye movement connectome

Table 3: Fascicles of the saccadic eye movement (SCM) connectome. Identification (black) of the right (left square) and left (right square) fascicles for individual patients (n=20; Parkinson's disease, PD; Essential Tremor, ET): (i) direct pathway, nigro-caudate- (SN-CN), nigro-collicular (SN-SC); (ii) indirect pathway, pallido-caudate (GPe-CN), nigro-pallidal (SN-GPe), pallido-subthalamic (GPe-STN), pedunculo-nigral (PPN-SN);, pedunculo-collicular (PPN-SC); (ii) collicular fascicles, colliculo-pulvinar (SC-Pu) and inter SC commissural fibers (SC-SC).

Table 4: Mean number of fibers of fascicles of the saccadic eye movement (SCM) connectome.

The mean number of fibers (mean value \pm standard deviation) were calculated for the Parkinson's disease (n=10) and Essential Tremor (n=10) groups of patients, within the right and left hemispheres: (i) direct pathway, nigro-caudate- (SN-CN), nigro-collicular (SN-SC); (ii) indirect pathway, pallido-caudate (GPe-CN), nigro-pallidal (SN-GPe), pallido-subthalamic (GPe-STN); (ii) collicular fascicles, colliculo-pulvinar (SC-Pu) and inter SC commissural fibers (SC-SC). The comparisons were made between the PD and ET groups (global), and between the right and left hemispheres of both PD and ET. For the global analysis (right plus left hemispheres) the difference of mean number of fibers (dFib) of each fascicle, was expressed as the percentage of mean number of fibers (see text for the formula; a positive value meant that the ET group had higher number of fibers); * significant difference (p<0.05; ANOVA and Tukey tests).

Click here to download Figure Nezzar_Figure 1.tif 🛓



	PD	ЕТ
Number of subjects	10	10
Mean Age* (years)	$62. \pm 8.$	$65 \pm 8.$
Gender *(sex ratio)	5M	5M
Disease duration (years)	10.5 ± 2.4	15.20 ± 7
DBS targets		
STN	5	5
GPe	5	5
UPDRS-III	21.00 ± 8	_
H&Y stage	$2.90 \pm 1.$	_
TRS-A	_	11 ± 2

Click here to download Figure Nezzar_Figure 2.tiff 🛓



	Parkinson's disease		Essential	Tremor	Comparison of mean volumes						
						II vs IV	I vs IV	II vs III	I vs II	III vs IV	
	I: right	II: left	III: right	IV: Left			p val	ue			
CN	3.066 ±0.594	3.531	3.86	3.821	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	0.276	0,386	
SN	0.418 ±0.034	$ \begin{array}{r} 0.335 \\ \pm 0.034 \end{array} $	0.479 ±0.05	0.495 ±0.024	0.0052*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.000 1*	0.811	
GPe	0.783 ±0.09	0.783 ±0.08	0.793 ±0.099	0.907 ±0.086	0.7548	0.0056*	0.0089*	0.6445	0.892	0.015*	
STN	0.085 ±0.007	0.09 ±0.007	$0.090 \\ \pm 0.008$	0.089 ±0.015	0.0775	0.8971	0.4236	0.8386	0.158	0.986	
PPN	0.0687 ± 0.33	0.0637 ±0.027	0.0648 ±0.02	0.063 ±0.032	0.9273	0.8104	0.7257	0.6176	0.755	0.643	

	Direct pathway		Direct Indirect pathway						Collicular fascicles			
	CN- SN	SN- SC	CN- GPe	GPe- STN	GPe- SN	SN- PPN	PPN- SC	SC- Pu	SC- SC			
PD1									-			
PD2									-			
PD3									•			
PD4									-			
PD5									•			
PD6									-			
PD7									•			
PD8									•			
PD9									-			
PD10									-			
ET1									-			
ET2									•			
ET3									•			
ET4									-			
ET5									-			
ET6									-			
ET7									•			
ET8									•			
ET9									•			
ET10												

		Parkinson's Disease (PD)		kinson's Essential ase (PD) Tremor (ET)		Comparison of mean number of fibers							
						global		I vs III	II vs IV	I vs IV	II vs III	I vs II	III vs IV
		I: right	II: left	III: right	IV: left	dFib	p value			p valu	e		
direct pathway	CN- SN	2728.6 ±290.8	2746.3 ±343.9	4891.5 ±733.4	4971.6 ±710.3	44.49%	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	0.999	0.779
	SN- SC	385.4 ±14.7	382.4 ±16	387.6 ±14.4	374.2 ±15.7	0.36%	0.236	0.811	0.238	0.17	0.541	0.752	0.1
indirect pathway	GPe- CN	961 ±47.4	973.3 ±31.3	973.4 ±117	981 ±51.6	1.02%	0.935	0.404	0.669	0.618	0.617	0.67	0.95
	SN- GPe	380.4 ±12.4	382.6 ±14.2	387.2 ±13	383.2 ±18.7	0.96%	0.778	0.197	0.781	0.492	0.893	0.835	0.592
	GPe- STN	749 ±56	728.3 ±61	765.1 ±45.9	793.9 ±56.4	5.2%	0.066	0.392	0.037*	0.293	0.062	0.342	0.618
collicular fascicles	SC- Pu	79.6 ±12.5	79.7 ±12	176.9 ±13.8	178.4 ±9.8	55.1%	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	0.897	0.955
	SC- SC	7.3	+1.6	7.2	+1.9	1.3%	0.995						

References

1 Meyer A. The connections of the occipital lobes and the present status of the cerebral visual affections. Transactions Association of the American Physicians. 1907;22:7–23.

2 Choi C, Rubino PA, Fernandez-Miranda JC, Abe H, Rhoton AL Jr. Meyer's loop and the optic radiations in the transsylvian approach to the mediobasal temporal lobe. Neurosurgery. 2006 Oct;59(4 Suppl 2).

3 J Peltier J, Travers N, Destrieux C, Velut S. Optic radiations: a microsurgical anatomical study. Neurosurg. 2006 Aug;105(2):294-300.

4 Leuret F, Gratiolet L-P. Anatomie comparée du Système Nerveux. Considéré en ses rapports avec l'Intelligence. vol. II. Paris: J-B Baillère et fils; 1839.

5 Peltsch A, Hoffman A, Armstrong I, Pari G, Munoz DP. Saccadic impairments in Huntington's disease. Exp Brain Res. 2008 Apr;186(3):457-69.

6 Chan F, Armstrong IT, Pari G, Riopelle RJ, Munoz DP. Deficits in saccadic eyemovement control in Parkinson's disease. Neuropsychologia. 2005;43(5):784-96.

7 Everling S, Fischer B. The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. Neuropsychologia. 1998 Sep;36(9):885-99.

8 Leigh RJ1, Kennard C. Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. Brain. 2004 Mar;127(Pt 3):460-77.

9 Alexander GE & Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci.1990;13: 266–271.

10 Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. Prog Neurobiol. 1996 Nov;50 (4):381-425.

11 Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol Rev. 2000 Jul;80(3):953-78. Review.

12 Carpenter MB. Anatomy of The Corpus Striatum and Brain Stem Integrating Systems. In: The Nervous System 1981, Ed Brooks V. B. (Am. Physiol. Soc. Bethesda, MD), pp 947–995.)

13 Watanabe M, Munoz DP. Probing basal ganglia functions by saccade eye movements. Eur J Neurosci. 2011 Jun;33(11):2070-90.

14 Robinson DL, Mclurkin JW .The visual superior colliculus and pulvinar. in The Neurobiology of Saccadic Eye Movements, eds Wurtz R. H., Goldberg M. E. (Elsevier, Amsterdam) 1998, pp 337–360).

15 Sparks DL. The brainstem control of saccadic eye movements. Nat Rev Neurosci. 2002 Dec; 3(12):952-64.

16 Scudder CA, Kaneko CS, Fuchs AF. The brainstem burst generator for saccadic eye movements: a modern synthesis. Exp Brain Res. 2002 Feb;142 (4):439-62.

17 Goldberg ME, Segraves MA. The visual and frontal cortices. In: Wurtz RH, Goldberg ME, editors. Review of oculomotor research, vol. 3. The neurobiology of saccadic eye movements, Amsterdam: Elsevier, 1989. p. 283–313.

18 Beck P, Urbano FJ, Williams DK, Garcia-Rill E . Effects of leptin on pedunculopontine nucleus (PPN) neurons. J Neural Transm. 2013 Jul; 120(7):1027-38.

19 Filler A. Magnetic resonance neurography and diffusion tensor imaging: origins, history, and clinical impact of the first 50,000 cases with an assessment of efficacy and utility in a prospective 5000-patient study group. Neurosurgery. 2009; 65 (4 Suppl.) pp. A29–A43.

20 Mandelstam SA. Challenges of the anatomy and diffusion tensor tractography of the Meyer loop. AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Aug;33(7):1204-10.

21 Sherbondy, A. J. , Dougherty, R. F., Napel, S., & Wandell, B. A. Identifying the human optic radiation using diffusion imaging and fi ber tractography. Journal of Vision. 2008 Aug; (10):12, 1–11.

22 Klöppel S, Draganski B, Golding CV, Chu C, Nagy Z, Cook PA, Hicks SL, Kennard C, Alexander DC, Parker GJ, Tabrizi SJ, Frackowiak RS. White matter connections reflect changes in voluntary-guided saccades in pre-symptomatic Huntington's disease. Brain. 2008 Jan;131(Pt 1):196-204.

23 <u>Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. PLoS Comput Biol. 2005 Sep;1(4):e42.</u>

24 Lemaire JJ, Golby A, Wells WM 3rd, Pujol S, Tie Y, Rigolo L, Yarmarkovich A, Pieper S, Westin CF, Jolesz F, Kikinis R.Extended Broca's area in the functional connectome of language in adults: combined cortical and subcortical single-subject analysis using fMRI and DTI tractography. Brain Topogr. 2013 Jul;26(3):428-41.

25 White OB, Saint-Cyr JA, Tomlinson RD, Sharpe JA. Ocular motor deficits in Parkinson's disease. Control of the saccadic and smooth pursuit systems. Brain. 1983 Sep;106 (Pt 3):571-87

26 Lekwuwa GU, Barnes GR, Collins CJ, Limousin P.J. Progressive bradykinesia and hypokinesia of ocular pursuit in Parkinson's disease. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Jun;66(6):746-53.

27 Pinkhardt EH, Kassubek J, Süssmuth S, Ludolph AC, Becker W, Jürgens R. Comparison of smooth pursuit eye movement deficits in multiple system atrophy and Parkinson's disease. J Neurol. 2009 Sep; 256(9):1438-46.

28 Macaskill MR, Graham CF, Pitcher TL, Myall DJ, Livingston L, van Stockum S, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ. The influence of motor and cognitive impairment upon visually-guided saccades in Parkinson's disease. Neuropsychologia. 2012 Dec; 50(14):3338-47.

29 Briand A.K, Strallow D, Hening W, Poizner H, Sereno A.B. Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. Exp Brain Res.1999 129:38–48

30 Crevits L, De Ridder K J . Disturbed striatoprefrontal mediated visual behaviour in moderate to severe parkinsonian patients Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;63:296-299

31 Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R, Heide W, Deuschl G. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. Brain. 2003 Jun;126 (Pt 6):1319-32.

32 Gitchel, G. T., Wetzel, P. A., Baron, M. S. Slowed Saccades and Increased Square Wave Jerks in Essential Tremor. Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 2013; 3, tre–03–178–4116–2.

33 Straube A, Scheuerer W, Eggert T. Unilateral cerebellar lesions affect initiation of ipsilateral smooth pursuit eye movements in humans. Ann Neurol. 1997 Dec; 42(6):891-8.

34 Lemaire JJ, Coste J, Ouchchane L, Caire F, Nuti C, Derost P, Cristini V, Gabrillargues J, Hemm S, Durif F, Chazal J. Brain mapping in stereotactic surgery: a brief overview from the probabilistic targeting to the patient-based anatomic mapping. Neuroimage. 2007; 37 Suppl 1:S109-15.

35 Caire F, Ouchchane L, Coste J, Gabrillargues J, Derost P, Ulla M, Durif F, Lemaire JJ. Subthalamic nucleus location: relationships between stereotactic AC-PC-based diagrams and MRI anatomy-based contours. Stereotact Funct Neurosurg. 2009; 87(6): 337-47.

36 Timothy M. Ellmore, Sara M. Murphy, Katarina Cruz, Richard J. Castriotta, Mya C. Schiess . Averaging of diffusion tensor imaging direction-encoded color maps for localizing substantia nigra. Computers in Biology and Medicine. 2014 August; 51, (1): 104–110.

37 Starr PA, Vitek JL, DeLong M, Bakay RA. Magnetic resonance imaging-based stereotactic localization of the globus pallidus and subthalamic nucleus. Neurosurgery. 1999 Feb;44 (2):303-13.

38 Vassal F, Coste J, Derost P, Mendes V, Gabrillargues J, Nuti C, Durif F, Lemaire JJ. Direct stereotactic targeting of the ventrointermediate nucleus of the thalamus based on anatomic 1.5-T MRI mapping with a white matter attenuated inversion recovery (WAIR) sequence. Brain Stimul. 2012 Oct;5 (4):625-33.

39 Muthusamy KA, Aravamuthan BR, Kringelbach ML, Jenkinson N, Voets NL, Johansen-Berg H, Stein JF, Aziz TZ. Connectivity of the human pedunculopontine nucleus region and diffusion tensor imaging in surgical targeting. J Neurosurg. 2007 Oct;107 (4):814-20.

40 Yeo SS, Ahn SH, Choi BY, Chang CH, Lee J, Jang SH. Contribution of the pedunculopontine nucleus on walking in stroke patients Eur Neurol. 2011;65 (6):332-7.

41 Naftali Raz, Karen M. Rodrigue, Kristen M. Kennedy, Denise Head, Faith Gunning-Dixon, and James D. Acker Differential Aging of the Human Striatum:Longitudinal Evidence AJNR Am J Neuroradiol. 2003 october; 24:1849– 1856.

42 Marrakchi-Kacem L, Delmaire C, Guevara P, Poupon P, Lecomte S, Tucholka A, Roca P, Yelnik J, Durr A, Mangin JF, Lehéricy S, Poupon C. Mapping Cortico-Striatal Connectivity onto the Cortical Surface: A New Tractography-Based Approach to Study Huntington Disease PLoS. 2013; 8(2).

43 Pierrot-Deseilligny C.Saccade and smooth-pursuit impairment after cerebral hemispheric lesions. Eur Neurol. 1994; 34(3):121-34.

44 Gaymard B, Lynch J, Ploner CJ, Condy C, Rivaud-Pchoux S. The parietocollicular pathway: anatomical location and contribution to saccade generation. Eur J Neurosci. 2003 Apr; 17(7):1518-26.

45 Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, Mariani C, Carella F, Osio M, Ciceri E, Albanese A, Bruzzone MG.White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. AJNR Am J Neuroradiol. 2009. Jun; 30(6):1222-6.

46 Scheel M, Prokscha T, Bayerl M, Gallinat J, Montag C. Myelination deficits in schizophrenia: evidence from diffusion tensor imaging. Brain Struct Funct. 2013 Jan;218(1):151-6.

47 Zrinzo, L Zrinzo LV, Tisch S, Limousin PD, Yousry TA, Afshar F, Hariz MI. Stereotactic localization of the human pedunculopontine nucleus: atlas-based coordinates and validation of a magnetic resonance imaging protocol for direct localization. *Brain*. 2008; 131: 1588–1598.

48 Sommer MA, Wurtz RH. A pathway in primate brain for internal monitoring of movements. Science. 2002 ; 296: 1480–1482.

49 Warner CE, Goldshmit Y, Bourne JA. Retinal afferents synapse with relay cells targeting the middle temporal area in the pulvinar and lateral geniculate nuclei. *Front Neuroanat*. 2010; 12 (8): 4–24.

50 Dursteler M.R., Wurtz R.H., Newsome W.T. Directional pursuit deficits following lesions of the foveal representation within the superior temporal sulcus of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*. 1987; 57 (5): 1262–87

51 Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. Vision Res. 2004; 44: 2793–7.

52 Altintas O, Iseri PK, Ozkan B, Caglar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. Doc Ophthalmol. 2007;116:137-46

53 Frederick JM, Rayborn ME, Laties AM, Lam DM, Hollyfield JG. Dopaminergic neurons in the human retina. *J Comp Neurol*. 1982; 210:65-79)

54 Nakao N, Ogura M, Nakai K, Itakura T. Intrastriatal mesencephalic grafts affect neuronal activity in basal ganglia nuclei and their target structures in a rat model of Parkinson's disease. J. Neurosci. March 1, 1998, 18(5):1806–1817

55 Overton PG, Vautrelle N, Redgrave P. Sensory regulation of dopaminergic cell activity: Phenomenology, circuitry and function. Neuroscience. 2014 Jan 23;282C:1-12.

56 Hikosaka O, Sakamoto M, Miyashita N. Effects of caudate nucleus stimulation on substantia nigra cell activity in monkey. Exp Brain Res. 1993;95(3):457-72.

57 Kato M, Miyashita N, Hikosaka O, Matsumura M, Usui S, Kori A. Eye movements in monkeys with local dopamine depletion in the caudate nucleus. I. Deficits in spontaneous saccades. J Neurosci. 1995 Jan;15(1 Pt 2):912-27.

58 Zhang Y, Wu IW, Buckley S, Coffey CS, Foster E, Mendick S, Seibyl J, Schuff N, Diffusion tensor imaging of the nigrostriatal fibers in Parkinson's disease. Mov Disord. 2015 Aug; 30 (9):1229-36.

59 Hikishima K, Ando K, Yano R, Kawai K, Komaki Y, Inoue T, Itoh T, Yamada M, Momoshima S, Okano HJ, Okano H. Parkinson Disease: Diffusion MR Imaging to Detect Nigrostriatal Pathway Loss in a Marmoset Model Treated with 1-Methyl-4-phenyl-1, 2,3,6-tetrahydropyridine. Radiology. 2015 May;275(2):430-7.

60 Daviaud N, Garbayo E, Lautram N, Franconi F, Lemaire L, Perez-Pinzon M, Montero-Menei CN. Modeling nigrostriatal degeneration in organotypic cultures, a new ex vivo model of Parkinson's disease. Neuroscience. 2014 Jan 3; 256:10-22.

Surgical Neurology International

SNI: Stereotactic, a supplement to Surgical Neurology International

OPEN ACCESS

ire Editorial Board visit : ww.surgicalneurologyint.com

Maps of the adult human hypothalamus

Jean-Jacques Lemaire^{1,2}, Hachemi Nezzar^{1,3}, Laurent Sakka^{1,2}, Yves Boirie⁴, Denys Fontaine^{1,5}, Aurélien Coste², Guillaume Coll², Anna Sontheimer¹, Catherine Sarret^{1,6}, Jean Gabrillargues^{1,7}, Antonio De Salles⁸

¹Univ Clermont 1, UFR Médecine, EA 7282, Image-Guided Clinical Neuroscience and Connectomics, Clermont-Ferrand, F-63001, ²Service de Neurochirurgie, ³Service d'Ophtalmologie, ⁴Service de Nutrition, ⁶Service de Pédiatrie, ⁷Unité de Neuroradiologie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, F-63003, ⁵Service de Neurochirurgie, CHU de Nice, Nice, F-06200, France, ⁸Department of Neurosurgery, University of California, Los Angeles, USA

E-mail: *Jean-Jacques Lemaire - jjlemaire@chu-clermontferrand.fr; Hachemi Nezzar - hnezzar@chu-clermontferrand.f; Laurent Sakka - lsakka @chu-clermontferrand.fr; Yves Boirie - yboirie @chu-clermontferrand.fr; Denys Fontaine - denys fo @club-internet.fr; Status - statuAurélien Coste - acoste@chu-clermontferrand.fr; Guillaume Coll - gcoll@chu-clermontferrand.fr; Anna Sontheimer - asontheimer@chu-clermontferrand.fr; Catherine Sarret - csarret@chu-clermontferrand.fr; Jean Gabrillargues - jgabrillargues@chu-clermontferrand.fr; Antonio De Salles - adesalles@mednet.ucla.edu *Corresponding author

Received: 01 February 13 Published: 17 April 13 Accepted: 01 February 13 This article may be cited as: Lemaire J, Nezzar H, Sakka L, Boirie Y, Fontaine D, Coste A, et al. Maps of the adult human hypothalamus. Surg Neurol Int 2013;4:156-63. Available FREE in open access from: http://www.surgicalneurologyint.com/text.asp?2013/4/4/156/110667

Copyright: © 2013 Lemaire J. 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.

Abstract

The human hypothalamus is a small deeply located region placed at the crossroad of neurovegetative, neuroendocrine, limbic, and optic systems. Although deep brain stimulation techniques have proven that it could be feasible to modulate these systems, targeting the hypothalamus and in particular specific nuclei and white bundles, is still challenging. Our goal was to make a synthesis of relevant topographical data of the human hypothalamus, under the form of magnetic resonance imaging maps useful for mastering its elaborated structure as well as its neighborhood. As from 1.5 Tesla, Inversion-Recovery sequence allows locating the hypothalamus and most of its components. Spotting hypothalamic compartments is possible according to specific landmarks: the anterior commissure, the mammillary bodies, the preoptic recess, the infundibular recess, the crest between the preoptic and the infundibular recesses, the optical tract, the fornix, and the mammillo-thalamic bundle. The identification of hypothalamus and most of its components could be useful to allow the quantification of local pathological processes and to target specific circuitry to alleviate severe symptoms, using physical or biological agents.



Key Words: Brain mapping, hypothalamus, inversion-recovery sequence, magnetic resonance imaging, stereotaxy

INTRODUCTION

The hypothalamus is a small and heterogeneous region of the prosencephalon. It is situated in a strategic position at the crossroad of four systems, neurovegetative, neuroendocrine, limbic, and optic. Its numerous functional facets, from behavior to chronobiology, make the hypothalamus likely one of the most challenging region of the human brain. From a clinical perspective, several reports have proven that hypothalamus neuromodulation is possible;^[10,12,23,26,33,34,50] however, the most important part of the clinical research has to be done before proposing reliable long-term invasive functional treatments. Paradoxically although the hypothalamus was extensively explored in several species, it is still a poorly known region of the deep human brain.

SNI: Stereotactic 2013, Vol 4, Suppl 3 - A Supplement to Surgical Neurology International

Pioneer's histological atlas provided details that are often difficult to relate to the clinical context. Our goal was to make a synthesis of relevant topographical data of the human hypothalamus, under the form of maps useful for mastering its elaborated structure. Magnetic resonance imaging (MRI) was used to create these maps, since it is the most advanced way to finely explore in a noninvasively the hypothalamus. This was accomplished using the widely available 1.5 Tesla device. Anatomical landmarks were defined to map structures to subject's peculiarities, providing means to further research protocols.

STRUCTURAL MRI ANATOMY OF THE HYPOTHALAMUS

The hypothalamus is a double diencephalic structure located within the right and left walls and the floor of the third ventricle. The pituitary stalk is developed from the infundibular recess to the hypophysis or pituitary gland. The hypothalamus is placed obliquely in front and below the thalamus, limited posteriorly by the subthalamus and the anterior upper brain stem [Figure 1].

Internal organization of hypothalamus

The adult's hypothalamus has a volume of approximately 0.7 cm³ in each side, as measured on MRI.^[43] It is composed of cellular heaps and white matter fibers. The cellular heaps form nuclei, which are regrouped in regions and zones,^[15] according to topographic and cytoarchitectural organization.

The visualization of all hypothalamic nuclei and white matter tracts is not feasible with current clinical imaging; however, several pertinent landmarks are identifiable with



Figure 1: 3D reconstruction of the adult human hypothalamus displayed on three orthogonal (a. Frontal view; b. Left lateral view; c. Inferior view) T1-weighted MRI slices crossing the mammillary bodies (light blue): hypothalamus (green plus light blue), anterior white commissure (purple), thalamus (brown), pallidum (purple), third ventricle (yellow; the brain aqueduct and the ventricular foramen are also reconstructed), and optical system (dark blue)

1.5 Tesla using appropriate sequences.^[13] T1-weighted images allow recognizing the overall morphology of walls and floor of the third ventricle, as well as the fornix and the mammillary bodies Moreover, inversion-recovery sequences^[36,44] enhance the contrast between white and gray matters, allowing identifying basal ganglia, thalamus and hypothalamus, as well as white matter structures [Figure 2].

The complex organization of hypothalamic nuclei makes it difficult to visualize details of location and shape of the nuclear heaps. However, it can be made simpler using semi-realistic drawing^[43] and 3D reconstruction^[32] [Figure 3].

Most hypothalamic nuclei are well described, however, there are still ambiguous definitions revealing the incomplete understanding of each nucleus in humans.^[15,43] The group of preoptic nuclei, also named prothalamus, is the most rostral; it contains the medial and lateral preoptic nuclei and the anterior nucleus. Behind, medial and superficial, lies the thin paraventricular nucleus, placed just under the wall of the third ventricle. This



Figure 2: MRI coronal slices (white matter attenuated inversion recovery sequence; joined slices, matri \times 0.56 \times 0.56 mm, 2-mm thickness) from posterior (a) to anterior (g): third ventricle (1), mammillary body (2), fornix (3), thalamus (4), mammillo-thalamic bundle or Vicq d'Azyr fascicle (5), nucleus entopedoncularis or nucleus of ansa lenticularis (6), zona incerta (7), optical tract (8), pallidum (9), hypothalamus (10), anterior white commissure (11), optic chiasma (12), internal capsule posterior limb (13), internal capsule anterior limb (14)

SNI: Stereotactic 2013, Vol 4, Suppl 3 - A Supplement to Surgical Neurology International



Figure 3: (a) Schematic drawing of hypothalamic nuclei, lateral view from the midline; left, nuclei directly located under the wall of the third ventricle; right, more deeply located nuclei up to the lateral region. (b) 3D overview of hypothalamic nuclei, constructed from a 3D high-field MRI data set; left, frontal view; intermediate, lateral view; right, medial view; the ventral tegmental area (VTA) is located within the retro hypothalamic region. Anterior commissure, Ac; dorsal or posterior nucleus, D; dorsomedial nucleus, Dm; fornix, Fx; fornix nuclei F; infundibular (arcuate) nucleus, If; lateral nucleus, L; mammillary body, Mb; mammillo-thalamic bundle, Mtb; optic chiasma, Cx; paraventricular nucleus, Pv; preoptic nuclei, Pr; suprachiasmatic (ovoid) nucleus, Sc; ventricular foramen,Vf; supraoptic (tangential) nucleus, So; tuberomamillaris (mamilloinfundibularis) nucleus, Tm; ventromedial (tuber principal) nucleus, Vm

latter can also be regrouped with the preoptic group, as well as lateral sparse cells belonging to the lateral nucleus. The supraoptic nucleus and the suprachiasmatic nucleus, respectively, lateral and medial, are placed under the preoptic group, above the optical tract. The most caudal nuclei of the hypothalamus are those related to the mammillary bodies, that is, lateral, medial, premamillary, and supramamillary nuclei. The dorsal or posterior nucleus is limited caudally by the mammillo-thalamic bundle. It is located mainly above the tuberomamillaris nucleus. The lateral nucleus is the most lateral hypothalamic nucleus, lying from rostral to caudal; it borders the tuberomamillaris nucleus located more ventrally and medially. The boundary between the tuberomamillaris nucleus and the lateral nucleus is not precise. Directly medially to the lateral nucleus is the group of nuclei belonging to the fornix. The medial nuclei of the hypothalamus are the dorsomedial and the ventromedial nuclei, which are, respectively, anterior or rostral, and posterior. The most antero-ventral nucleus is the infundibular or arcuate nucleus, located behind the optic chiasma; it forms the anterior wall of the infundibulum. The so-called posterior hypothalamus is a poorly defined region, more related to the upper and anterior part of the mesencephalon; it is better known as the ventral tegmental area (VTA) or area densa, which neighbors the entopedoncularis nucleus or ansa lenticularis nucleus.[32] Finally, the periventricular zone is a wide region located just under the wall of the third ventricle, extended from anterior to posterior, where lie the paraventricular nucleus and the posterior periventricular nucleus or hypothalamic periventricular zone.^[59]

Hypothalamus neighborhood

The anatomic relationships are numerous and can be regrouped according to three main structures of each hemisphere, the subcallosal area of the limbic lobe^[1] of the

limbic system, the basal ganglia, and the thalamus. The elements of basal ganglia neighboring the hypothalamus are the striatum, the medial pallidum, the substantia innominata, and the ansa lenticularis nucleus. The ansa lenticularis nucleus runs along the medial border of the projection fibers of the posterior limb of the internal capsule, bridging the sublenticular region with the subthalamus up to the red nucleus (see for an overview of anatomic terminology). The closest neighbors of the hypothalamus, belonging to the thalamus, are the anterior thalamic nuclei, and the superficial reticular layer or reticular nucleus. The connections between thalamic nuclei and hypothalamus follow the inferior thalamic peduncle, the mammillo-thalamic bundle and the stria medullaris; this latter connects the hypothalamus with the habenula or epithalamus. The main white matter tracts connected with the hypothalamus are: The fornix extending to the fimbria, the stria terminalis that connects the amygdala, the stria medullaris, the fascicle olfactorius or diagonal band of Broca, the anterior thalamic peduncles, the supraoptic commissure, the ansa lenticularis, the basal forebrain bundle, the mammillo-tegmental tract, and the radiate system going through the deep brain toward the cortex.^[43] The internal capsule composed of white matter tracts, lines the hypothalamus laterally from the anterior limb to the posterior limb [Figure 2], as well as the sublenticular limb that contains in particular the ansa lenticularis [39]

Figure 4 summarizes most of the structures neighboring the hypothalamus.

MRI spotting of the hypothalamus

The location of human hypothalamus and hypothalamic nuclei have been studied;^[2,3,7,8,15,16,21,29,31,35,38,45,49,52,59] including stereotactic spotting.^[4,35,38] Recently, a relative mapping using local MRI landmarks has been proposed, enabling





Figure 4: Overview of structures neighboring the hypothalamus (Hyp), 3D reconstruction from a high-field MRI data set merged with schematic drawing; left, frontal view; right, superior view: amygdala, Am; ansa lenticularis nucleus, Nal; basal forebrain bundle, Bfb (and *); diagonal band of Broca, Bd; epithalamus, Ep; fornix, Fx; globus pallidum intern, GPi; mammillo-thalamic bundle, Mtb; red nucleus, RN; septum, Se; stria medullaris, Sm; stria terminalis, St; sublenticular radiations, SLr; supstantia innominata (of Reichert), Sir; translenticular radiations, TLr; supraoptic commissure, Soc; thalamus, Tha

the study of the macro connectivity of the hypothalamus. The diagram of six hypothalamic compartments is built from MRI remarkable points: The anterior commissure, the mammillary bodies, the preoptic recess, the infundibular recess, the crest between the preoptic and the infundibular recesses, the optical tract, the fornix and the mammillo-thalamic bundle; see Figures 5 and 6 for details. This approach allows a personalized exploration of the hypothalamus, its nuclei and the main white matter bundles, for each individual, whether patient or healthy subject.

THERAPEUTIC PERSPECTIVES

The anatomo-functional architecture of the hypothalamus is well-established;^[15,59] however, the small size of the structure, that is, of its components, nuclei and white matter tracts, makes the development of a clinical, macro- or mesoscopic functional systematization challenging. As mentioned before, the hypothalamus is at the crossroads of neurovegetative, neuroendocrine, limbic, and optic systems, which are deeply intricate. Three examples were selected from a therapeutic perspective to illustrate the challenge of selective neuromodulation of a specific functional system with chronic electric stimulation well-known as deep brain stimulation (DBS).^[28,54]

Visual system and hypothalamus

The retino-hypothalamus tract (RHT) is the main connection between the eye and the hypothalamus, a direct afferent pathway from the retina, going through the optic chiasma. In mammalians, axons of photosensitive



Figure 5: MRI landmarks and line used to spot hypothalamic compartments and nuclei (projection on 3D reconstruction from a high-field MRI data set; lateral view. (a) The hypothalamus is lined posteriorly by the vertical line (Post) placed behind the mammillary body and perpendicular to an anterior commissure posterior commissure (ACPC) segment. The anterior line (Ant) rises from the preoptic recess (Por), perpendicular to ACPC. Two intermediate lines, anterior (IntAnt) and posterior (IntPost), respectively, goes from the dorsal region of the optic chiasma (Cx) to the anterior point of the intermediate third of the ACPC line and from the crest (c) placed between the optical recess and the infundibular recess (Ir), to the posterior point of the intermediate third of the ACPC line. The anterior horizontal line (LineP; doted black line) goes parallel to ACPC (toward the posterior point at the origin of Post). The intermediate horizontal line (LineP2) is parallel to ACPC and origins at the midpoint of the segment of IntAnt between the point where IntAnt crosses LineP and the point where IntAnt crosses ACPC. The ventral line (Vent) goes from C to the intersection of LineP2 and IntPost. (b) The fornix limits the medial border of the lateral nucleus (I), which is visible in the background; the mammillo-thalamic bundle (Mtb) is displayed. (c) The area limited by the LineP2. LineP and IntAnt and IntPost projects on the lateral nucleus

retinal ganglion cells, expressing melanopsin, project to the suprachiasmatic nucleus.^[22,30,37,57] Retinal projections to nonvisual centers have been identified in animals, with equally crossed and uncrossed hypothalamic fiber that represent 5% of retinal fibers;^[16,25,46,47] the axonal SNI: Stereotactic 2013, Vol 4, Suppl 3 - A Supplement to Surgical Neurology International



Figure 6: MRI landmarks and lines used to spot hypothalamic compartments and nuclei (projection on 3D reconstruction from a high-field MRI data set. From A to F: left, frontal view; intermediate, sagittal slice, right, coronal slice; gray dotted lines show section plans. (a) Preoptic nuclei (Pr) and supraoptic plus suprachiasmatic nuclei (Soc). (b) Dorsomedial nucleus (Dm) lined laterally by the fornix. (c) Ventromedial nucleus (Vm) lined laterally by the tuberomamillaris nucleus (Tm). (d) Tuberomamillaris nucleus (Tm); placed below the fornix extending laterally to the optical tract (Ot). (e) Lateral nucleus (I), lined medially by the fornix; the inferior region overlaps with the tuberomamillaris nucleus. (f) Dorsal nucleus (d), placed behind the fornix (not visible here) and lined posteriorly by the mammillo-thalamic bundle (Mtb)

targets are the following hypothalamic nuclei: The supra chiasmatic nucleus, the supra optic nucleus, and the sub periventricular area; the olivary pretectal nucleus, the intergeniculate leaflets of the geniculate nuclei, the medial amygdala, the lateral habenula, the nucleus posterior limitans of the thalamus, the superior colliculus

SNI: Stereotactic 2013, Vol 4, Suppl 3 - A Supplement to Surgical Neurology International

and the periaqueductal gray. Sadun and Schaechter^[20,41] described first in human the RHT, which penetrates the hypothalamus into the suprachiasmatic nucleus, ending locally and in the paraventricular nucleus.^[9] The suprachiasmatic nucleus is well-known as the hypothalamic clock,^[42] synchronizing several biorhythms such as sleep-arousal and food intake; in rats the ventromedial and the lateral nuclei also have circadian rhythms.^[19]

Limbic system and hypothalamus

Two groups of hypothalamic nuclei are directly involved in the limbic circuitry, the preoptic and the mammillary. Broadly the preoptic connects the frontal lobe, the thalamo-tegmental region, the septum, the lenticular nucleus, the substantia innominata of Reichert, and the anterior perforate; mainly through the basal forebrain bundle, the ansa lenticularis, and the radiate system; the medial nucleus of the preoptic nucleus being in continuity with the nucleus of the stria terminalis.[35] The mammillary nuclei participate to the limbic circuitry through the fornix and the mammillo-thalamic bundle. The fornix emerges from the hippocampus and terminates anteriorly and laterally, into the ipsilateral mammillary body; the precommissural fornix could be continuous with the diagonal band of Broca.[3,21] The mammillo-thalamic bundle terminates into the ipsilateral anterior nucleus of the thalamus, from which neuronal relays go to the cingulum.^[3,51]

From a white matter tract point of view, the stria medullaris of the thalamus connects the epithalamus or habenula, with the preoptic and septal regions, and also possibly with the nucleus of Meynert.^[5,40] The basal forebrain bundle, bidirectional, links the upper brain stem, mostly the tegmentum with the anterolateral hypothalamus, the olfactory region, the septum, the nucleus accumbens, the amygdala, and the substantia innominata of Reichert.^[21,53] The diagonal band of Broca connects the septal region, the amterior perforate region and the olfactory area with the amygdala, and possibly the lateral hypothalamus.^[3,21] In rats, hypothalamic stimulation enhances hippocampal plasticity.^[3,21] In humans, DBS of the lateral hypothalamus close to the formix seems to improve memory processing.^[23,50]

Appetite control and hypothalamus

The hypothalamus is a major integrator of hormonal and nutrient-induced signals of hunger and satiety with the aim of regulating energy stores and food intakes. The central role of the hypothalamus in the control of feeding has emerged in the past century from lesioning studies. Indeed, various lesions of the ventromedial hypothalamus were shown to cause hyperphagia and obesity^[6] while lesions of the lateral hypothalamus caused reduced food intake and leanness.^[27] These studies indicated that key hypothalamic areas activate responses to promote negative energy balance (i.e., reduced food intake and increased energy expenditure) and decreased nutrient availability (reduced endogenous glucose production). Accordingly, impaired responses or a sort of resistance to afferent input from these hormonal or nutrient-related signals would be predicted to favor weight gain and insulin resistance and may contribute to the development of obesity and type 2 diabetes.^[17] Many reports have been focused on the identification of hypothalamic pathways that control energy but recent evidence suggests, however, that in addition to playing a critical role in the regulation of energy homeostasis, the central nervous system also control peripheral metabolisms such as glucose metabolism via hypothalamic sensors detecting nutrients availability.

Mechanisms of appetite control became a public health focus because of its numerous clinical implications obesity, currently reaching world epidemic of levels.^[56] Weight loss is one of the main therapeutic goals to decrease the related morbidity and mortality of obesity. Therefore, morbidly obese subjects (body mass index >40 kg/m²) are more and more subjected to bariatric surgery. The highly invasive end mutilating nature of bariatric surgery and its long-term frequent failure limits its use to patients who failed intense medical management. Common side effects of bariatric surgery include poorly understood digestive changes, which are not well-tolerated by the patients. They tend to eat small and repeated meals to compensate for the fact that mal absorption and sense of fullness main the state of hunger. This leads to higher energy intakes and regain weight.^[14]

The neurobehavioral aspects of obesity are complex and poorly understood, food sensing and craving are currently major areas of research. The neurologic component of food regulation is centered on the hypothalamus.^[58] Recently, functional changes in brain activities in response to food have been seen in humans by using functional magnetic resonance imaging (fMRI).^[55] These data emphasize the major regulatory action of central metabolic sensing in the regulation of body weight, however, the modifications of brain structure and function during morbid obesity are still poorly realized. Recently, Thaler et al.[11] reported hypothalamic lesions associated with obesity that could impact the efficiency of DBS. Five hypothalamic nuclei are known to be involved in appetite control.[5,10,24,48]: The lateral nucleus, the ventromedial and dorsomedial nuclei, the paraventricular nucleus and the arcuate or infundibular nucleus. Although clinical benefit of chronic electric stimulation of lateral hypothalamus is still unproved in humans,^[50] recent animals studies have demonstrated weight control using electric modulation of the ventromedial nucleus.[5,10,24,26] Studies of the hypothalamic stimulation to control food intake failed to control a patient's weight but suggested the perifornixial stimulation may improve memory processing.^[23,50]
SNI: Stereotactic 2013, Vol 4, Suppl 3 - A Supplement to Surgical Neurology International

CONCLUSION

Involved on human neurological function such as memory, neurovegetative, neuroendocrine, behavior, and chronobiological rhythms, the human hypothalamus emerges as the next challenging human structure to understand and modulate in the next decades. The advances of functional and anatomical images, including positron emission tomography, high tesla MRI and the modern computational ability to integrate these images to enhance our understanding of functional localization in the hypothalamus, likely will open up a new therapeutic frontier based on physical and biological agents to treat ailments yet not reached by our modern medicine.

REFERENCES

- Anand BK, Brobeck JR. Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. Proc Soc Exp Biol Med 1951;77:323-24.
- Baroncini M, Jissendi P, Balland E, Besson P, Pruvo JP, Francke JP, et al. MRI atlas of the human hypothalamus. Neuroimage 2012;59:168-80.
- Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. Science 2002;295:1070-3.
- Berson DM. Strange vision: Ganglion cells as circadian photoreceptors. Trends Neurosci 2003;26:314-20.
- Card JP, Rinaman L. Hypothalamus. In: Encyclopedia of the Human Brain. New York: Academic Press; 2002. p. 525-35.
- Card JP. Hypothalamic Structure-Function Relationships. In: Encyclopedia of Neuroscience. Oxford: Academic Press; 2009. p. 57-64.
- Coste J, Ouchchane L, Sarry L, Derost P, Durif F, Gabrillargues J, et al. New electrophysiological mapping combined with MRI in parkinsonian's subthalamic region. Eur J Neurosci 2009;29:1627-33.
- Dai J,Van der Vliet J, Swaab DF, Buijs RM. Human retinohypothalamic tract as revealed by *in vitro* postmortem tracing. J Comp Neurol 1998;397:357-70.
- Duvernoy H, Cabanis EA, Iba-Zizen MT, Tamraz J, Guyot J. Le cerveau humain: Surfaces, coupes sériées tridimentionelles et IRM. Paris, Berlin, Heidelberg, New York, Londres, Tokyo, Hong Kong, Bracelone Budapest: Springer-Verlag; 1992.
- Fontaine D, Lanteri-Minet M, Ouchchane L, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, et al. Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. Brain 2010;133:1214-23.
- 11. Foster RG, Bellingham J.Inner retinal photoreceptors (IRPs) in mammals and teleost fish. Photochem Photobiol Sci 2004;3:617-27.
- Froy O. Metabolism and circadian rhythms--implications for obesity. Endocr Rev 2010;31:1-24.
- Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. Science 2009;324:354-9.
- Halpern CH, Wolf JA, Bale TL, Stunkard AJ, Danish SF, Grossman M, et al. Deep brain stimulation in the treatment of obesity. J Neurosurg 2008; 109:625-34.
- Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM, et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. Ann Neurol 2008;63:119-23.
- Hattar S, Kumar M, Park A, Tong P, Tung J, Yau KW, et al. Central projections of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in the mouse. J Comp Neurol 2006;497:326-49.
- Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. Science 2002;295:1065-70.
- Haymaker W, Anderson E, Nauta WJ. The hypothalamus. In: Thomas CC, editor. Springfield, Illinois, USA: Thomas Books; 1969.
- Hendrickson AE. Electron microscopic distrubition of axoplasmic transport. Comp Neurol 1972;144:381-97.
- 20. Hernando V, Pastor J, Pedrosa M, Peña E, Sola RG. Low-frequency bilateral hypothalamic stimulation for treatment of drug-resistant aggressiveness

in a young man with mental retardation. Stereotact Funct Neurosurg 2008;86:219-23.

- Hetherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. Anat Rec 1940;78:149-72.
- Karam J, McFarlane S. Tackling obesity: New therapeutic agents for assisted weight loss. Diabetes Metab Syndr Obes 2010;3:95-112.
- Koizumi K, Nishino H. Circadian and other rhythmic activity of neurones in the ventromedial nuclei and lateral hypothalamic area. J Physiol (Lond.) 1976;263:331-56.
- 24. Koutcherov Y, Mai JK, Paxinos G. Hypothalamus of the human fetus. J Chem Neuroanat 2003;26:253-70.
- Kravitz AV, Freeze BS, Parker PR, Kay K, Thwin MT, Deisseroth K, et al. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. Nature 2010;466:622-6.
- Laćan G, De Salles AA, Gorgulho AA, Krahl SE, Frighetto L, Behnke EJ, et al. Modulation of food intake following deep brain stimulation of the ventromedial hypothalamus in the vervet monkey. Laboratory investigation. Neurosurg 2008;108:336-42.
- Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. Ann Neurol 2010;68:521-34.
- Lemaire JJ, Cosnard G, Sakka L, Nuti C, Gradkowski W, Mori S, et al. White matter anatomy of the human deep brain revisited with high resolution DTI fibre tracking. Neurochirurgie 2011;57:52-67.
- Lemaire JJ, Frew AJ, McArthur D, Gorgulho AA, Alger JR, Salomon N, et al. White matter connectivity of human hypothalamus. Brain Res 2011;1371:43-64.
- 30. Leone M. Deep brain stimulation in headache. Lancet Neurol 2006;5:873-7.
- Levin BE, Magnan C, Dunn-Meynell A, Le Foll C. Metabolic Sensing and the Brain:Who, What, Where, and How? Endocrinology 2011;152:2552-7.
- Mai J, Ashwell K. The Human Nervous System, 2nd ed. Fetal Development of the Central Nervous System. In: Paxinos G, Mai KJ, editors. Philadelphia: Elsevier; 2004.
- Mai J, Assheuer J, Paxinos G. Atlas of the human brain. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto: Harcourt Brace and Company, Academic Press; 1977.
- Melega WP, Lacan G, Gorgulho AA, Behnke EJ, De Salles AA. Hypothalamic deep brain stimulation reduces weight gain in an obesity-animal model. PLoS ONE 2012;7:e30672.
- Moore RY, Lenn NJ. A retinohypothalamic projection in the rat. J Comp Neurol 1972;146:1-14.
- Morgane PJ, Panksepp J.Anatomy of the Hypothalamus. New York and Basel: Marcel Dekker Inc.; 1979.
- Nauta WJ, Haymaker W. Hypothalamic nuclei and fiber connections. In: The hypothalamus, Thomas CC, editor. Springfield, Illinois, USA: Thomas Books; 1969. p. 136-200.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, Huijzen C. The human central nervous system: A synopsis and atlas. Berlin: Springer-Verlag; 1979.
- Page RB. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 3rd ed. Anatomy of the Hypothalamo-Hypophysial Complex, Academic Press, Elsevier Inc, New York; 2006.
- Palkovits M, Zaborszky L. Neural Connections of the Hypothalamus. In: Anatomy of the hypothalamus. Vol. I. Handbook of the Hypothalamus. New York and Basel: Marcel Dekker Inc.; 1979. p. 379-509.
- 41. Riley H.An atlas of the basal ganglia, brain stem and spinal cord. Baltimore: Williams and Wilkins; 1953.
- Sadun AA, Schaechter JD, Smith LE. A retinohypothalamic pathway in man: light mediation of circadian rhythms. Brain Res 1984;302:371-7.
- Saper CB. The Human Nervous System (Second Edition) Hypothalamus. In: Paxinos G, Mai JK, editors. Philadelphia: Elsevier; 2004.
- 44. Schaechter JD, Sadun AA. A second hypothalamic nucleus receiving retinal input in man: The paraventricular nucleus. Brain Res 1985;340:243-50.
- Schaltenbrand G, Wahren W. Atlas for Stereotaxy of the Human Brain. Stuttgart, New York: Thieme Medical Publishers; 1977.
- Schwartz MW, Porte D Jr. Diabetes, obesity, and the brain. Science 2005;307:375-9.
- Sexton T, Buhr E, Van Gelder RN. Melanopsin and mechanisms of non-visual ocular photoreception. J Biol Chem 2012;287:1649-56.

SNI: Stereotactic 2013, Vol 4, Suppl 3 - A Supplement to Surgical Neurology International

- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2007;357:741-52.
- Suthana N, Haneef Z, Stern J, Mukamel R, Behnke E, Knowlton B, et al. Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area. N Engl J Med 2012;366:502-10.
- Swaab DF. Chapter II Neurobiology and neuropathology of the human hypothalamus. In: The Primate Nervous System, Part I.Vol. 13. Philadelphia: Elsevier; 1997. p. 39-137.
- Talairach J, David M, Tournoux P, Corredor H, Kvasina T. Atlas d'anatomie stéréotaxique. Repérage radiologique indirect des noyaux gris centraux des régions mésencéphalo-sous-optiques et hypothalamiques de l'homme. Paris: Masson et Cie; 1957.
- 52. Thaler JP,Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, *et al*. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. J Clin Invest 2012;122:153-62.
- Toni R, Malaguti A, Benfenati F, Martini L. The human hypothalamus: A morpho-functional perspective. J Endocrinol Invest 2004;27 (6 Suppl):73-94.
- 54. Torres N, Chabardes S, Piallat B, Devergnas A, Benabid AL. Body fat and body

weight reduction following hypothalamic deep brain stimulation in monkeys: An intraventricular approach. Int J Obes (Lond). 2012;36:1537-44.

- van de Sande-Lee S, Pereira FR, Cintra DE, Fernandes PT, Cardoso AR, Garlipp CR, et al. Partial reversibility of hypothalamic dysfunction and changes in brain activity after body mass reduction in obese subjects. Diabetes 2011;60:1699-704.
- Vassal F, Coste J, Derost P, Mendes V, Gabrillargues J, Nuti C, et al. Direct stereotactic targeting of the ventrointermediate nucleus of the thalamus based on anatomic 1.5-T MRI mapping with a white matter attenuated inversion recovery (WAIR) sequence. Brain Stimul 2012;5:625-33.
- Young CK, Koke SJ, Kiss ZH, Bland BH. Deep brain stimulation of the posterior hypothalamic nucleus reverses akinesia in bilaterally 6-hydroxydopamine-lesioned rats. Neuroscience 2009;162:1-4.
- Young JK, Stanton GB. A three-dimensional reconstruction of the human hypothalamus. Brain Res Bull 1994;35:323-7.
- Zaborszky L, Hoemke L, Mohlberg H, Schleicher A, Amunts K, Zilles K. Stereotaxic probabilistic maps of the magnocellular cell groups in human basal forebrain. Neuroimage. 2008;42:1127-41.